

Две стратегии лечения артериальной гипертензии у больных вторичным хроническим пиелонефритом

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко*

Волгоградский государственный медицинский университет на базе МУЗ ГКБ № 3. Волгоград, Россия

Two strategies for arterial hypertension treatment in patients with secondary chronic pyelonephritis

M.E. Statsenko, M.V. Derevyanchenko*

Volgograd State Medical University, City Clinical Hospital No. 3. Volgograd, Russia

Цель. Сравнить антигипертензивную эффективность, возможности кардио-, нефропротекции и влияния на метаболизм комбинаций эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин длительного действия у больных артериальной гипертензией (АГ) и вторичным хроническим пиелонефритом (ХПФ).

Материал и методы. 60 пациентов с АГ и вторичным ХПФ 45-65 лет были разделены на две группы (гр.): I составили 30 пациентов, получавшие комбинированную терапию эналаприлом $15,9 \pm 2,3$ мг/сут. + индапамидом 2,5 мг/сут.; II – 30 больных, лечившихся эналаприл $16,1 \pm 2,4$ мг/сут. + нифедипин SR 40 мг/сут. Выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, определяли относительную плотность в утренней порции мочи, микроальбуминурию (МАУ), уровень β_2 -микроглобулинов в моче, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, глюкозы натощак, калия, мочево́й кислоты, общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Длительность наблюдения 12 нед.

Результаты. Комбинации эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин SR сопоставимы между собой по антигипертензивному эффекту, способности уменьшать МАУ и улучшать функцию проксимальных почечных канальцев. При применении обеих схем лечения снижается количество больных с нарушенным циркадным ритмом АД и неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка, уменьшается частота диастолической дисфункции. Комбинация эналаприл + индапамид достоверно эффективнее в восстановлении концентрационной функции почек. Обе схемы антигипертензивной терапии обладают метаболической нейтральностью: не ухудшают углеводный, пуриновый, липидный и электролитный обмены.

Заключение. Комбинации эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин SR обладают высокой антигипертензивной эффективностью, кардио- и нефропротективными свойствами, а также метаболически нейтральны.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, комбинированная антигипертензивная терапия.

Aim. To compare the antihypertensive effectiveness, cardio- and nephroprotection, and metabolic effects of the combinations “enalapril + indapamide” vs. “enalapril + nifedipine slow release (SR)” in patients with arterial hypertension (AH) and secondary chronic pyelonephritis (CPN).

Material and methods. In total, 60 patients with AH and secondary CPN, aged 45-65 years, were divided into two groups: Group I (n=30) receiving combined therapy with enalapril (mean dose $15,9 \pm 2,3$ mg/d) and indapamide (2,5 mg/d); and Group II (n=30) receiving the combination of enalapril ($16,1 \pm 2,4$ mg/d) and nifedipine SR (40 mg/d). The complex examination included 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography, measurement of morning urine specific gravity, microalbuminuria (MAU), urine levels of β_2 -microglobulines, blood creatinine and glomerular filtration rate (GFR) calculation by MDRD formula, fasting glucose, potassium, uric acid, total cholesterol, and triglycerides. The follow-up time was 12 weeks.

Results. The combinations “enalapril + indapamide” and “enalapril + nifedipine SR” had similar effects in terms of BP lowering, MAU reduction, and improvement of proximal renal tubular function. In both groups, there was a decrease in the number of patients with circadian BP rhythm disturbances, adverse left ventricular remodelling types, or diastolic dysfunction. The combination of enalapril and indapamide was significantly more effective in terms of restoring renal concentrating function, compared to the combination “enalapril + nifedipine SR”. Both antihypertensive therapies were metabolically neutral, not affecting carbohydrate, purine, lipid, or electrolyte metabolism parameters.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: derevjanchenko@gmail.com

Тел.: (8442) 97-84-84

[Стаценко М.Е. – заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Деревянченко М.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры].

Conclusion. The combinations “enalapril + indapamide” and “enalapril + nifedipine SR” demonstrated high antihypertensive effectiveness, cardio- and nephroprotection, and metabolic neutrality.

Key words: Arterial hypertension, chronic pyelonephritis, combined antihypertensive therapy.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1]. Частота распространенности ее в популяции составляет ~ 40 %, при хронических болезнях почек (ХБП) (недиабетическое поражение почек) — 62-100 % [2]. АГ — основной фактор риска (ФР) прогрессирования поражения почек. В то же время прогрессирующее снижение функции почек ухудшает течение АГ. По образному выражению Kaplan NM “почки одновременно являются виновником и жертвой”. По данным ВНОК 2008 принимают антигипертензивные препараты (АГП) 59,4 % больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5 % [3].

Широкое распространение АГ при хроническом пиелонефрите (ХПФ) — 63 % среди взрослого населения Российской Федерации (РФ), и ее роль как одного из важнейших факторов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) определяет актуальность проведения своевременной и адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) [4]. Основная цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска развития ССО [3,5]. Согласно Европейским рекомендациям 2007 по лечению АГ все пациенты с известным почечным заболеванием относятся к категории очень высокого риска независимо от уровня артериального давления (АД) [5]. Тактика их ведения заключается в изменении образа жизни и немедленном начале приема АГП. В качестве стартовой терапии для достижения целевого уровня АД у больных АГ и ХПФ рекомендуется комбинация двух АГП. Эффективная комбинация подразумевает использование препаратов различных групп (гр.) с разным механизмом действия с целью получения дополнительного антигипертензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений (НЯ). В итоговых рекомендациях по АГ и АГТ при ХБП предпочтительными классами препаратов являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II), обладающие максимальным нефропротективным действием и способные замедлять прогрессирование ХБП [6]. К рациональным комбинациям относят сочетания ИАПФ/АРА II с диуретиком (Д) или антагонистами кальция (АК). Антигипертензивная эффективность ИАПФ или АРА II с Д тиазидного ряда (тД) доказана во многих крупных клинических исследованиях и составляет 69-87 % [7-10]. Сочетание ИАПФ (АРА II) и Д является одним из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия, жидкости и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении Д, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (АРА II). Дополнительный положительный потенциал имеет сочетание ИАПФ с индапамидом, поскольку последний в отличие от тД обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простагличина в эндотелии и простагличина Е2 в почках и благоприятным метаболическим профилем [11,12]. Для индапамида доказано нефропротективное действие, сопоставимое с ИАПФ: исследование NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) выявило сходное влияние индапамида SR и эналаприла на снижение

микроальбуминурии (МАУ) и АД [13]. Безопасность сочетанной терапии эналаприлом + индапамидом продемонстрирована в исследованиях ЭПИГРАФ (Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фарма-котерапии) и ЭПИГРАФ-2 [7]. Показано, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла + индапамида были сравнимо одинаковы у больных независимо от пола, возраста и от того, была ли АГ первичной или вторичной.

ИАПФ и АК снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффект, однако механизмы их действия различны и таким образом взаимно дополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а ИАПФ — за счет снижения активности РААС. Данная комбинация эффективна у пациентов, как с высоким, так и с низким уровнем ренина. Сочетанное использование АК + ИАПФ способствует уменьшению побочных эффектов (ПЭ) (отеки, тахикардия), возникающих на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда (дАК), т. к. ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатoadренальной системы (САС) под воздействием АК [12]. Комбинация ИАПФ (АРА II) + АК также положительно влияет на ФР ССЗ, поддерживает физическую, психическую и сексуальную активность [14]. Что же предпочтительнее применять для лечения больных АГ и вторичным хроническим ПНФ?

Целью настоящего исследования было сравнение антигипертензивной эффективности, возможности кардио-, нефропротекции и влияния на метаболизм комбинаций эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин длительного действия (нифедипин SR) у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

Материал и методы

60 пациентов с АГ 1-2 ст. тяжести по классификации ВНОК 2008г и вторичным ХПФ вследствие мочекаменной болезни (МКБ), перенесших оперативное вмешательство на верхних мочевых путях (ВМП) в возрасте 45-65 лет были разделены на две гр.: I гр. (n=30) — 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 56,4±1,5 года, длительность АГ 11,9±1,6 лет, длительность ХПФ 13,1±1,8 лет, систолическое артериальное давление (САДоф) 166,8±2,8 мм рт.ст., диастолическое (ДАДоф) 100,7±2,2 мм рт.ст., получавшие комбинированную терапию эналаприлом 15,9±2,3 мг/сут. + индапамидом 2,5 мг/сут.; II гр. (n=30) — 18 мужчин и 12 женщин, средний возраст 53,7±1,6 года, длительность АГ 10,9±1,8 лет, длительность ХПФ 12,7±1,9 лет, САДоф 165,0±2,8 мм рт.ст., ДАДоф 99,5±2,3 мм рт.ст., получавшие комбинированную терапию эналаприлом 16,1±2,4 мг/сут. + нифедипином SR 40 мг/сут. Сроки обследования больных 3,4±0,4 лет после оперативного вмешательства на ВМП; у 83 % пациентов имело место одностороннее, у 17 % — двустороннее поражение почек. Гр. сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести АГ, уровню исходного САДоф и ДАДоф (таблица 1). 28 (46,7 %) пациентов не получали до включения в исследование АГТ, 12 (20 %) принимали ИАПФ, 5 (8,3 %) — тД индапамид, 4 (6,7 %) — АК (из них 2 (3,3 %) — недигидропиридинового (ндАК) и 2 (3,3 %) дАК), 7 (11,6 %) — комбинацию ИАПФ +

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных (М±m)

Показатель	Гр. I эналаприл 15,9±2,3 мг/сут. + индапамид 2,5 мг/сут.	Гр. II эналаприл 16,1±2,4 мг/сут. + нифедипин SR 40 мг/сут.
Число больных, n	30	30
Мужчины, абс. числа (%)	13 (43,3 %)	18 (60,0 %)
Женщины, абс. числа (%)	17 (56,7 %)	12 (40,0 %)
Возраст, лет	56,4±1,5	53,7±1,6
ИМТ, кг/м ²	29,7±0,7	29,6±0,8
Длительность АГ, лет	11,9±1,6	10,9±1,8
САД _{оф} , мм рт.ст.	166,8±2,8	165,0±2,8
ДАД _{оф} , мм рт.ст.	100,7±2,2	99,5±2,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной АГТ (М±m)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	Δ%	исходно	12 нед.	Δ%
САД _{ср.} , мм рт.ст.	145,6±1,6	122,6±1,5*	-15,8	146,1±1,8	121,9±1,4*	-16,5
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	87,0±1,4	72,9±1,3*	-16,2	89,0±1,4	74,3±1,4*	-16,6
ЧСС _{ср.} , уд/мин	73,5±1,5	72,2±1,6	-1,8	73,7±1,4	71,2±1,6	-3,4
ПАД _{ср.} , мм рт.ст.	58,6±1,3	50,0±1,1*	-15	57,1±1,1	47,5±0,9*	-16,8
ИБ САД _{д.} , %	66,4±4,4	31,3±4,3*	-35,1	73,7±3,6	32,0±4,6*	-41,7
ИБ ДАД _{д.} , %	56,2±5,5	24,6±3,9*	-31,6	70,3±4,0	32,0±5,1*	-38,3
ИБ САД _{н.} , %	71,2±4,8	22,8±3,9*	-48,4	68,7±5,0	18,9±3,2*	-49,8
ИБ ДАД _{н.} , %	70,1±4,8	22,6±4,1*	-47,5	66,0±4,7	26,5±5,0*	-39,5
ВарД _{сут.} , мм рт.ст.	15,4±0,6	14,6±0,6	-5,2	16,8±0,8	14,1±0,5*	-16,1
ВарД _{сут.} > 15,2 (%)	39,1	31,8	-7,3	57,1	30,4*	-26,7**
ВарД _{сут.} , мм рт.ст.	12,6±0,9	12,0±0,6	-4,8	12,3±0,5	11,8±0,5	-4,1
ВарД _{сут.} > 12,3 (%)	39,1	40,9	1,8	42,9	30,4	-12,5**
ВарД _{д.} , мм рт.ст.	14,8±0,6	13,5±0,5	-8,8	15,6±0,6	13,1±0,4*	-16
ВарД _{д.} > 15,5 (%)	26,1	13,5	-12,6	47,6	13*	-34,6**
ВарД _{д.} , мм рт.ст.	12,0±1,0	11,0±0,5	-8,3	11,0±0,5	10,9±0,5	-0,9
ВарД _{д.} > 13,3 (%)	26,1	22,7	-3,4	14,3	21,7	7,4
ВарД _{н.} , мм рт.ст.	11,5±0,8	11,2±0,6	-2,6	12,1±0,6	11,9±0,5	-1,7
ВарД _{н.} > 14,8 (%)	13	9,5	-3,5	28,6	17,4	-11,2
ВарД _{н.} , мм рт.ст.	9,3±0,5	8,8±0,5	-5,4	9,5±0,6	9,4±0,4	-1,1
ВарД _{н.} > 11,3 (%)	18,9	13,6	-5,3	28,6	13	-15,6
ВУП САД, мм рт.ст.	51,3±3,8	33,9±2,7*	-33,9**	46,0±3,9	39,9±1,8*	-13,3
ВУП ДАД, мм рт.ст.	34,9±2,2	28,9±2,3*	-17,2**	32,8±2,6	31,3±1,7	-2,5
СУП САД, мм рт.ст./ч	19,6±2,0	11,2±1,0*	-42,9	32,1±4,8	13,4±1,2*	-58,3
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	18,8±4,2	9,9±1,0*	-47,3	17,6±2,6	9,5±0,5*	-46

Примечание: * – различия внутри групп достоверны (p<0,05); ** – различия между группами достоверны (p<0,05); Δ% – изменение показателей по сравнению с исходным уровнем; СУП САД – скорость утреннего подъема САД, СУП ДАД – скорость утреннего подъема ДАД.

Д, из них 5 (8,3 %) с индапамидом и 2 (3,3 %) с гидрохлортиазидом (Гхт), 1 (1,7 %) – комбинацию ИАПФ + ндАК, по 1 человеку (1,7 %) – комбинацию блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) + Д (индапамид) или с ндАК, 1 (1,7 %) – трехкомпонентную схему лечения (ИАПФ + Д + ндАК). У всех пациентов, принимавших АГП, не были достигнуты целевые значения АД. За 5-7 дней до включения в исследование больным отменяли АГП (“отмывочный период”). Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) портативным АВРМ “Meditech 04” (Венгрия).

Анализировались стандартные показатели СМАД: максимальные, минимальные, средние величины САД, ДАД (АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (ЧСС), пульсовое АД (ПАД, норма < 53 мм рт.ст.), индекс времени (ИВ) САД и ДАД (норма < 25 %, > 25 % – нестабильная АГ, > 50 % – стабильная АГ), вариабельность (Вар) САД, ДАД в периоды бодрствования (д), сна (н) и за 24 ч (сут.) (норма ВарСАД_{д.} < 15,5 мм рт.ст., ВарСАД_{н.} < 14,8 мм рт.ст., ВарСАД_{сут.} < 15,2 мм рт.ст.; ВарДАД_{д.} < 13,3 мм рт.ст., ВарДАД_{н.} < 11,3 мм рт.ст., ВарДАД_{сут.} < 12,3 мм рт.ст.), определялся тип суточной

Таблица 3

Динамика морфофункциональных показателей сердца на фоне комбинированной АГТ ($M \pm m$)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	$\Delta\%$	исходно	12 нед.	$\Delta\%$
ФВ, %	60,5 $\pm$ 1,0	61,1 $\pm$ 0,7	1,0	58,9 $\pm$ 0,8	59,5 $\pm$ 0,7	1,0
ТЗСЛЖ, мм	11,07 $\pm$ 0,2	11,11 $\pm$ 0,2	0,4	11,44 $\pm$ 0,2	11,41 $\pm$ 0,2	-0,3
МЖП, мм	10,5 $\pm$ 0,2	10,46 $\pm$ 0,2	-0,4	10,76 $\pm$ 0,2	10,82 $\pm$ 0,2	0,6
КСР, мм	34,05 $\pm$ 0,4	34,4 $\pm$ 0,4	-1,9	35,7 $\pm$ 0,5	35,5 $\pm$ 0,6	-0,6
КДР, мм	49,6 $\pm$ 0,6	49,1 $\pm$ 0,4	-1	51,3 $\pm$ 0,8	51,2 $\pm$ 0,8	-0,2
ИММЛЖ, г/м ²	129,4 $\pm$ 4,5	127,3 $\pm$ 4,5	-1,6	141,9 $\pm$ 4,8	137,9 $\pm$ 4,7	-3,5
ОТС, %	43,6 $\pm$ 6,9	44,1 $\pm$ 6,9	1,1	44,1 $\pm$ 8,0	42,5 $\pm$ 8,2	-3,6
Стадия ДД I (%)	60	30*	-30	82,6	47,8*	-34,8

Примечание: * – различия внутри гр. достоверны ($p < 0,05$); $\Delta\%$ – изменение показателей по сравнению с исходным уровнем; ДД – диастолическая дисфункция.

кривой. Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ) с использованием традиционных критериев определения выраженности двухфазного ритма: “dipper” при величине СИ 10-20 % – норма, “non-dipper” – СИ 0-10 % – недостаточное снижение АДн, “over-dipper” – СИ >20 % – чрезмерное снижение АДн, “night-peaker” – СИ <0 – ночная АГ [15]. Эхокардиографию выполняли на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия), позволяющем работать в М и В режимах, а также имеющем энергетический доплеровский датчик, дающий возможность определять в импульсно-волновом режиме диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с общепринятыми рекомендациями [16]. Систolicкую функцию сердца оценивали по величине фракции выброса (ФВ) – норма > 55 % по Simpson), диастолическую – по соотношению пика Е к пику А (Е/А), времени замедления трансмитрального кровотока (ДТ), времени изоволюметрического сокращения (IVRT) согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2010 [17]; полостные размеры сердца – по толщине задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), конечному систолическому размеру (КСР), конечному диастолическому размеру (КДР), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительной толщине стенки (ОТС) ЛЖ.

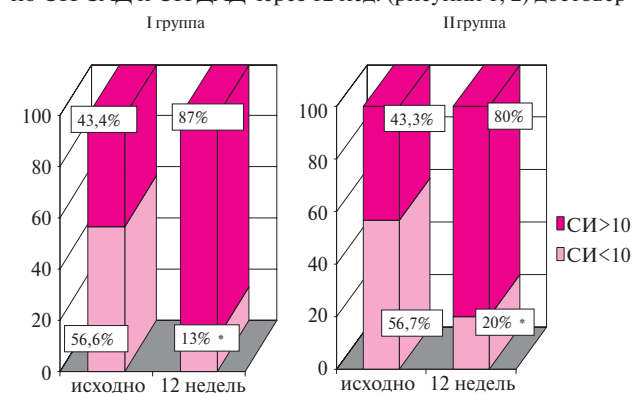
Определяли относительную плотность мочи в утренней порции, экскрецию альбумина с мочой – МАУ по соотношению альбумин/креатинин (Кр) в утренней порции мочи, уровень β_2 -микроглобулинов в моче, Кр крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (СКФ (мл/мин/1,73 м²) = $186 \times (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$, для женщин результат умножали на 0,742). О состоянии углеводного обмена судили по уровню глюкозы плазмы крови натощак, об электролитных нарушениях – по уровню калия в сыворотке крови. Пуриновый обмен оценивали по концентрации мочевой кислоты (МК), липидный – по уровню общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

Хронический ПНФ был в стадии стойкой ремиссии. Длительность наблюдения 12 нед.

Обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали пакет статистических программ “Microsoft Excel 2003”. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне 12-недельной сочетанной терапии отмечался высокий процент достижения целевых значений АД (< 130/85 мм рт.ст.): 83,3 % – в I гр. больных и 80 % – во II гр. ($p > 0,05$). Комбинации препаратов были сопоставимы по антигипертензивной эффективности: при анализе результатов СМАД (таблица 2) выявлено, что в обеих гр. достоверно изменились САД, ДАД, ПАД, ИВ САДд, н, ИВ ДАДд, н: $\Delta\%$ -15,8 в I гр. vs -16,5 во II; -16,2 vs -16,6; -15 vs -16,8; -35,1 vs -41,7; -48,4 vs -49,8; -31,6 vs -38,3; -47,5 vs -39,5 соответственно. Снижение этих показателей свидетельствует об уменьшении “нагрузки давлением”, а также жесткости магистральных артерий – независимого маркера сердечно-сосудистой смертности [18]. Однако, количество больных с повышенной ВарСАДсут, ВарСАДд и ВарДАДсут статистически значимо уменьшилось во II гр. по сравнению с I: $\Delta\%$ -26,7 vs -7,3; -34,6 vs -12,6; -12,5 vs -7,3 соответственно. Уменьшение индекса Вар АД является отражением замедления прогрессирования почечной недостаточности (ПН) [19]. На фоне лечения величины утреннего подъема (ВУП) САД и ВУП ДАД оказались ниже у больных, принимавших комбинированную АГТ эналаприлом + индапамидом по сравнению с больными, получавшими эналаприл + нифедипин SR: $\Delta\%$ -33,9 vs -13,3; -17,2 vs -2,5 соответственно ($p < 0,05$). Уменьшение ВУП АД снижает риск сердечно-сосудистых событий (ССС): инфарктов, инсультов в утренние часы [14]. При анализе распределения больных по СИ САД и СИ ДАД через 12 нед. (рисунки 1, 2) достовер-



Примечание: * – различия внутри гр. достоверны $p < 0,05$; СИ САД – суточный индекс САД.

Рис. 1 Влияние комбинированной АГТ на СИ САД у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

Таблица 4

Динамика функционального состояния почек на фоне комбинированной АГТ ($M \pm m$)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	$\Delta\%$	исходно	12 нед.	$\Delta\%$
Удельный вес, у.е.	1014,6 $\pm$ 0,9	1016,4 $\pm$ 0,8	0,18	1017,6 $\pm$ 0,9	1018,1 $\pm$ 1,0	0,05
Удельный вес < 1018, абс. числа (%)	24 (80,0)	9 (30,0) *	50**	19 (63,3)	15 (50)	13,3
Альбумин/Кр мочи, мг/ммоль	65,7 $\pm$ 8,6	25,6 $\pm$ 3,0*	-61	55,5 $\pm$ 8,5	18,1 $\pm$ 1,2*	- 67,4
МАУ, абс. числа (%)	30 (100)	30 (100)	0	30 (100)	30 (100)	0
β 2-микроглобулины, мг/л	0,668	0,3*	-55,1	0,772	0,5*	-35,2
Кр крови, мкмоль/л	74,7 $\pm$ 3,2	73,3 $\pm$ 2,5	-1,9	82,8 $\pm$ 2,6	81,6 $\pm$ 3,2	-1,4
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	83,7 $\pm$ 4,5	88,1 $\pm$ 3,4	5,3	86,8 $\pm$ 2,8	87,7 $\pm$ 3,4	1,0
СКФ (MDRD) < 60, абс. числа (%)	4 (13,3)	1 (3,3)	-10	4 (13,3)	1 (3,3)	-10
СКФ (MDRD) норма, абс. числа (%)	5 (16,7)	12(40,0) *	23,3	7 (23,3)	13 (43,3) *	20

Примечание: * — различия внутри гр. достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между гр. достоверны ($p < 0,05$); $\Delta\%$ — изменение показателей по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 5

Динамика показателей метаболизма на фоне комбинированной АГТ ($M \pm m$)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	$\Delta\%$	исходно	12 нед.	$\Delta\%$
Калий, ммоль/л	4,35 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1	3,4	4,26 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1	0,9
МК, ммоль/л	0,42 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,02	-7,1	0,42 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,02	-7,1
Гиперурикемия, абс. числа (%)	18 (60)	7 (23,3)*	-36,7	12 (40)	5 (16,7)*	-23,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,2	-11,1	5,2 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,1	-5,8
ОХС, ммоль/л	6,23 $\pm$ 0,2	6,26 $\pm$ 0,2	0,5	5,6 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,2	1,8
ТГ, ммоль/л	1,68 $\pm$ 0,1	1,67 $\pm$ 0,1	-0,6	1,75 $\pm$ 0,1	1,72 $\pm$ 0,1	-1,7

Примечание: * — различия внутри гр. достоверны ($p < 0,05$); $\Delta\%$ — изменение показателей по сравнению с исходным уровнем.

но снизился процент пациентов с кривой “non-dipper” и “night-peaker” в обеих гр. исследования: СИ САД < 10 — $\Delta\%$ -43,6 в I гр. и -36,7 во II гр.; СИ ДАД < 10 — $\Delta\%$ -34,8 и -36,7 соответственно. Уменьшение количества больных с нарушенным циркадным ритмом АД оказывает существенное влияние на замедление прогрессирования патологии почек [15].

При анализе морфофункциональных параметров сердца (таблица 3) достоверных различий на фоне 12-недельной АГТ в изменении полостных размеров и систолической функции не выявлено. Статистически значимо вырос % больных с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ по сравнению с исходным уровнем (рисунок 3): 30 vs 13,3 среди больных, получавших эналаприл + индапамид, 33,3 vs 6,7 % — на комбинации эналаприла + нифедипина SR. Уменьшение количества пациентов с эксцентрической и концентрической гипертрофией с 86,7 до 70 % в I гр. и с 90 до 63,3 % во II ($p < 0,05$) привело к восстановлению диастолических свойств ЛЖ. Достоверно снизилась частота распространения диастолической дисфункции I стадии (стд.) — замедленная релаксация в обеих гр.: $\Delta\%$ -30 в I гр. и -34,8 в II гр.).

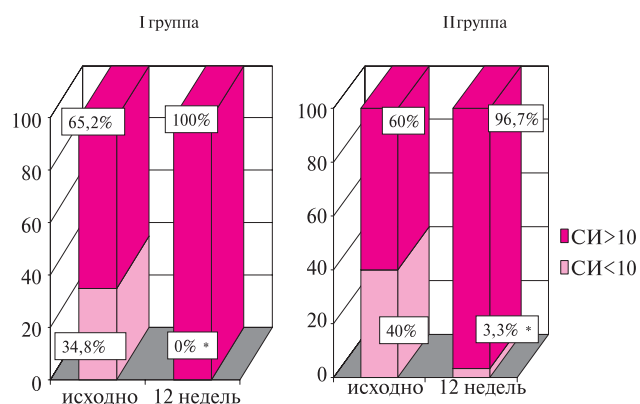
При изучении функционального состояния почек через 12 нед. (таблица 4) отмечено, что % больных с относительной плотностью мочи в утренней порции < 1018 уменьшился на 50,0 % в I гр. ($p < 0,05$) и на 13,3 % во II ($p > 0,05$),

различия между гр. достоверны. Рост относительной плотности мочи свидетельствует об улучшении концентрационной функции почек [19]. Статистически значимо снизился уровень β 2-микроглобулинов в моче, характеризующий функцию проксимальных почечных канальцев: $\Delta\%$ -55,1 в I и -35,2 во II гр., различия между гр. на уровне тенденции ($p = 0,067$). Частота МАУ у всех пациентов с АГ и вторичным ХПФ составила 100 %, но при этом снизились ее средние значения: $\Delta\%$ -61 в I гр. и -67,4 во II ($p < 0,05$). МАУ рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия и прогностический фактор нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию ХПН [19].

На фоне АГТ снизилось количество больных с гиперурикемией — $\Delta\%$ -36,7 в I и -23,3 во II гр., соответственно ($p < 0,05$) (таблица 5). Обе комбинации обладают метаболической нейтральностью: не ухудшают липидный, углеводный и электролитный обмены.

Заключение

Комбинации эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин SR сопоставимы между собой по антигипертензивному эффекту у больных АГ и вторичным ХПФ. При применении обеих схем лечения статистически значимо



Примечание: * – различия внутри гр. достоверны, $p < 0,001$; СИ ДАД – суточный индекс ДАД.

Рис. 2 Влияние комбинированной АГТ на СИ ДАД у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

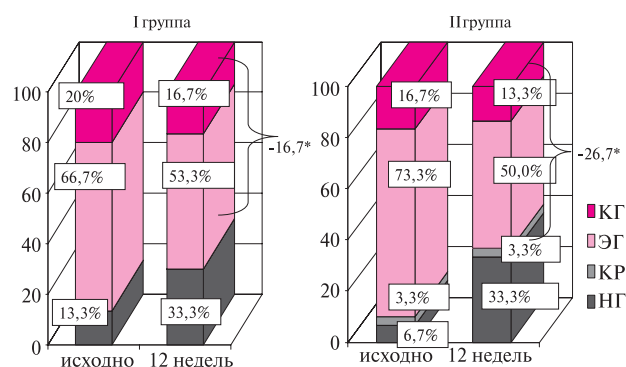
уменьшается количество больных с нарушенным циркадным ритмом АД, что ведет к замедлению прогрессирования ПОМ.

На фоне 12-недельной АГТ в обеих гр. достоверно уменьшается уровень неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ и улучшается его диастолическая функция.

Обе комбинации: эналаприл + нифедипин SR и эналаприл + индапамид статистически значимо уменьшают МАУ, улучшают функцию проксимальных почечных канальцев, увеличивают процент пациентов с нормальным уровнем СКФ у больных АГ и вторичным ХПФ.

Литература

- Батюшин М.М., Повилайтите П.Е. Клиническая нефрология. Руководство. Элиста: ЗАОр НПП "Джангар" 2009; 656 с.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 2): S1-266.
- Проект рекомендаций ВНОК "Диагностика и лечение артериальной гипертензии", Кардиоваск тер профил 2008;7(6). Приложение 2.
- Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, et al. Prevalence of hypertension in renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 Suppl 1: 70-3.
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105-87.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 (Suppl 1): A1-6.
- Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2: Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной терапии. Сердце 2005; 4 (5): 277-86.
- Chalmers J. Long-term efficacy of a new fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertension 2000; 18: 327-31.
- Mourad JJ, on behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. J Hypertens 2004; 22: 2379-96.
- Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/



Примечание: * – различия внутри гр. достоверны, $p < 0,05$; КГ – концентрическая гипертрофия; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия; КР – концентрическое ремоделирование; НГ – нормальная геометрия.

Рис. 3 Влияние комбинированной АГТ на типы ремоделирования ЛЖ у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

Обе схемы АГТ обладают метаболической нейтральностью: не ухудшают углеводный, липидный, пуриновый и электролитный обмен.

Сочетанное назначение эналаприла и нифедипина SR в большей степени уменьшает ВарСАДсут. и Вар САД, Вар ДАД сут. по сравнению с комбинацией эналаприл + индапамид; в то же время, ИАПФ + Д выигрывают по возможности снижать ВУП САД и ДАД у больных АГ и ХПФ.

Комбинация эналаприл + индапамид достоверно эффективнее в восстановлении концентрационной функции почек по сравнению с сочетанием эналаприла + нифедипина SR.

индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. Кардиоваск тер профил 2007; 6 (8): 21-7.

- Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О. Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. РКЖ 2006; 4 (60): 54-8.
- Морозова Т.Е., Андрушинина Т.Б. Комбинированная антигипертензивная терапия артериальной гипертензии. Cons Med 2008; 10 (12). <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/17522>
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. J Hypertens 2004; 22 (8): 1613-22.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
- Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003). Функц диагн 2004; 4: 29-44.
- Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика 2005; 344с.
- Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во "Сицилия-Полиграф" 2010. 592 с.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. Circulation 2001; 103(21): 2579-84.
- Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина 2000; 688с.

Поступила 06/12-2010