

УДК 616.12-008.331.1+616.441-008.64]-08:615.225
ББК 54.10.30+54.151.2]:52.817.137
С-60

Солдатенко Наталья Викторовна, заочный аспирант, кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, т.: 8(861)2527393, e-mail: natalia.soldatenko@mail.ru;

Ждамарова Ольга Ильинична, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России;

Елисеева Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, т.:8(861)2527393, e-mail: yeliseyeva@mail.ru.

**ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА В КОМБИНАЦИИ С ИНДАПАМИДОМ
НА ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ**
(рецензирована)

Цель исследования - оценка изменений почечного артериального и венозного кровотока у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СТ) на фоне лечения амлодипином в комбинации с индапамидом. Обследовано 37 пациентов, средний возраст - $53,47 \pm 8,6$ лет, стаж АГ - $7,17 \pm 2,74$ лет; уровень тиреотропного гормона - $7,12 \pm 0,97$ мЕд/л до и через 18 месяцев после приема исследуемой комбинации. На фоне лечения комбинацией амлодипин+индапамид через 18 мес. достоверно увеличиваются индексы резистентности в почечных артериях (RI справа увеличился на 2,7%; $p=0,03$; RI слева - на 3,6%; $p=0,005$) и ухудшается почечный венозный кровоток (dVven справа увеличился на 16,7%; $p=0,003$; dVven слева - на 17,2%; $p=0,003$). Число больных с двусторонними нарушениями почечного венозного кровотока увеличилось в 1,5 раза (до 94,6%).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, почечный кровоток, амлодипин, индапамид.

Soldatenko Natalia Victorovna, post-graduate student of the Department of Therapy of SBEI HPE KubSMU of the Russian Ministry of Health, tel.: 8 (861) 2527393, e-mail: natalia.soldatenko@mail.ru;

Zhdamarova Olga Ilinichna, Candidate of Medicine, assistant professor of the Department of Therapy of SBEI HPE KubSMU of the Russian Ministry of Health;

Eliseeva Ludmila Nicholaevna, Doctor of Medicine, professor, head of the Department of Therapy, of SBEI HPE KubSMU of the Russian Ministry of Health, tel.: 8 (861) 2527393, e-mail: yeliseyeva@mail.ru.

**EFFECT OF AMLODIPINE COMBINED WITH INDAPAMIDE ON RENAL BLOOD
FLOW OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPOTHYROIDISM**
(Reviewed)

The purpose of the research - evaluation of the changes of renal arterial and venous blood flow in patients with arterial hypertension (AH) with subclinical hypothyroidism (SH) during treatment with amlodipine in combination with indapamide. The study involved 37 patients, average age - $53,47 \pm 8,6$, experience of AH - $7,17 \pm 2,74$ years, the level of thyroid stimulating hormone - $7,12 \pm 0,97$ mU / l) before and 18 months after receiving investigated combinations. During treatment with the combination of amlodipine + indapamide after 18 months resistance indices in renal arteries increased significantly (RI right up by 2,7%; $p = 0,03$; RI left - on 3,6%; $p = 0,005$) and renal venous blood flow got worse (dVven right rose 16,7%; $p = 0,003$; dVven left - on 17,2%; $p = 0,003$). The number of patients with bilateral renal venous disorders has increased by 1.5 times (up 94.6%).

Key words: hypertension, subclinical hypothyroidism, renal blood flow, amlodipine, indapamide.

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медико-социальной проблемой. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 40% и увеличивается с возрастом [2, 3]. Вместе с тем, гипотиреоз также является распространенным заболеванием и встречается у 16-22% лиц старше 24 лет [8], ассоциируясь с АГ в 21-50% случаях [8, 11]. Почки детерминируют прогрессирование АГ и являются органом-мишенью. Тяжесть поражения почек при АГ коррелирует с тяжестью поражения других органов-мишеней [1]. Вместе с тем, развитие поражения органов-мишеней у больных АГ

является потенциально обратимым состоянием, что свидетельствует о важности своевременной диагностики поражения почек [2]. На начальных этапах гипертонической нефропатии изменения касаются сосудистого русла почек и в течение длительного времени могут не отражаться значимо на их функции. В связи с вышеизложенным, возрастает значимость визуализирующих методов оценки сосудистого русла почек при АГ [9]. Однако в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению изменения почечного кровотока у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом.

Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка изменений почечного артериального и венозного кровотока у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГ) на фоне лечения амлодипином в комбинации с индапамидом.

Материал и методы исследования

Изучение динамики внутривисочечного кровотока проведено у 37 пациентов с субклиническим первичным гипотиреозом (повышение уровня тиреотропного гормона в пределах 5,1-10,0 мЕд/л при нормальном уровне тиреоидных гормонов [7]) в сочетании с артериальной гипертензией. Средний возраст больных составил 53,47±8,6 лет, индекс массы тела – 32,37±4,15 кг/м²; стаж артериальной гипертензии – 7,17±2,74 лет; уровень тиреотропного гормона – 7,12±0,97 мЕд/л. Диагностика артериальной гипертензии проводилась в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2010) [3].

Пациенты получали комбинированную терапию, включавшую антагонист кальция амлодипин (Нормодипин, GEDEON RICHTER, Венгрия) в суточной дозе 5-10 мг и диуретик индапамид гемигидрат (Индапамид, ХЕМОФАРМ, Югославия – далее индапамид) в суточной дозе 1,5 мг 1 раз с суток. Титрование дозы антигипертензивного препарата проводили с учетом уровня артериального давления. Динамическое наблюдение за состоянием больных осуществлялось на протяжении 18 месяцев. На этапе включения в исследование и через 18 месяцев лечения проводилось антропометрическое исследование с расчетом индекса массы тела, лабораторное обследование, включавшее определение уровня креатинина, ТТГ методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАН, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, также выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) и почек. Оценивали размеры печени, эхогенность и эхоплотность паренхимы, архитектуру сосудистого рисунка, состояние внутри и внепеченочных желчных протоков, диаметр воротной и нижней полой вен.

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США) с применением линейного многочастотного датчика 7,5-12МГц по стандартной методике в положении лежа на спине с подложенным под плечевую пояс валиком и вытянутой шее. Оценивали структуру щитовидной железы, определяли объем органа, в режиме энергетического доплера изучали скорость кровотока в сосудах паренхимы. Одновременно проводили исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий, оценивали величину просвета, прямолинейность хода, наличие атеросклеротических бляшек. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) определяли в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения аппарата в ср/3 общих сонных артерий в месте, свободном от АСБ, на протяжении 1см при анализе кинопетли не менее 75 кадров.

Ультразвуковое исследование почек, почечных артерий и вен осуществлялось многочастотным датчиком конвексного формата на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE. Использовались следующие ультразвуковые технологии: сканирование в В-режиме, цветное доплеровское картирование (ЦДК), импульсно-волновую доплерографию. В режиме ЦДК изучалась возможность визуализации сосудистой ножки почки, архитектура сосудистого русла органа. Затем, в триплексном режиме исследовали кровотоки в магистральных почечных артериях и венах вблизи ворот почек. Исследование проводилось в положении больного на боку. Для количественной характеристики артериального ренального кровотока оценивались: максимальная (V_{max}) и минимальная (V_{min}) скорость в магистральной почечной артерии (ПА); индексы резистентности (RI), рассчитываемые с использованием программного обеспечения аппарата. Скорость в магистральных почечных венах (ПВ) исследовалась при задержке дыхания на неполном выдохе, регистрировали максимальную ($V_{ven,max}$), минимальную ($V_{ven,min}$) венозную

скорость и разницу между этими показателями – dV_{ven} . В соответствии с разработанным нами «Способом оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам» при dV_{ven} , превышающем 20 см/сек, картина расценивалась как нарушение оттока по ПВ [4]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Параметры липидного обмена (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) на фоне приема исследуемой комбинации антигипертензивных препаратов достоверно не изменились (табл. 1). Индекс массы тела достоверно не изменился. Уровень печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) был сопоставим с исходными данными. Уровень креатинина на фоне приема исследуемой комбинации достоверно не изменился. Значимого изменения СКФ (MDRD) на фоне лечения не выявлено. УЗИ признаки стеатоза печени (повышение эхогенности и эхоплотности, обеднение сосудистого рисунка паренхимы в сочетании с гепатомегалией) исходно выявлены у 78% пациентов, через 18 месяцев после лечения доля больных стеатогепатозом достоверно не изменилась (81%).

Таблица 1 - Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне 18 месяцев приема комбинации амлодипина с индапамидом

Показатели	Исходно (n = 37)	Через 18 мес. (n = 37)
ИМТ, кг/м ²	32,37±4,15	31,62±3,45
Общий холестерин, ммоль/л	5,79±1,07	5,82±0,92
Триглицериды, ммоль/л	1,28±0,72	1,30±0,56
ЛПНП, ммоль/л	3,31±0,94	3,38±0,75
ЛПВП, ммоль/л	0,93±0,25	0,91±0,24
ТТГ, мЕд/л	7,12±0,97	7,30±0,88
АСТ, ммоль/л	22,36±3,85	23,14±3,00
АЛТ, ммоль/л	25,63±7,33	26,21±7,38
Креатинин, мкмоль/л	82,81±11,15	82,16±10,41
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	71,05±12,52	69,86±12,64

Исходные показатели почечной гемодинамики у больных АГ с СГ характеризовались повышенными индексами резистентности кровотока (RI) в артериях обеих почек (табл. 2). Это не связано с венозным оттоком по магистральным венам почек, в состоянии которого значимых различий между группами больных выявлено не было. Исходно двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока ($dV_{ven} \geq 21$ см/сек) выявлены у 61,3% пациентов; выявлена положительная корреляция индекса резистентности с возрастом ($r = 0,69$). Полученные результаты согласуются с нашими более ранними исследованиями и данными литературы [5, 10, 12].

Таблица 2 - Динамика почечного кровотока на фоне приема комбинации амлодипина с индапамидом

Показатель		Исходно (n = 37)	Через 18 мес. (n = 37)
Правая почка	V_{max} см/с	82,02±11,59	78,79±7,04
	V_{min} см/с	28,05±5,71	25,47±3,85
	RI	0,659±0,03	0,677±0,035*
	V_{venmax} см/с	27,41±4,71	27,76±3,91
	V_{venmin} см/с	7,00±6,55	4,03±4,05
	dV_{ven} см/с	20,33±5,72	23,73±3,66*
Левая почка	V_{max} см/с	82,41±17,02	79,26±13,69
	V_{min} см/с	27,63±7,13	24,70±5,31
	RI	0,665±0,038	0,689±0,033*
	V_{venmax} см/с	27,27±4,13	28,32±3,59
	V_{venmin} см/с	5,23±5,11	3,09±2,84
	dV_{ven} лев см/с	21,52±5,90	25,23±3,71*

Обследование пациентов в динамике через 18 месяцев показало, что изучаемые комбинации антигипертензивных препаратов оказали достоверный гипотензивный эффект, в обеих группах были достигнуты целевые значения АД по критериям ВНОК [3].

Офисное САД у пациентов уменьшилось на 20,9% ($p = 0,0001$), офисное ДАД – на 10,8% ($p = 0,0001$). Снижения АД на фоне применения 2-х схем лечения не выявлено. За весь период наблюдения отмечена хорошая переносимость проводимой терапии, случаев отмены препаратов не зарегистрировано.

Сравнительный анализ почечной гемодинамики, выполненный через 18 месяцев лечения, обнаружил, что на фоне приема комбинации амлодипин+индапамид достоверно увеличились RI в почечных артериях. В правой почечной артерии RI увеличился на 2,7% ($p = 0,03$), в левой почечной артерии – на 3,6% ($p = 0,005$). Также выявлено достоверное двухстороннее ухудшение почечного венозного кровотока: dVven справа увеличился на 16,7% ($p = 0,003$), dVven слева – на 17,2% dVven ($p = 0,003$). Число больных с двусторонними нарушениями почечного венозного кровотока ($dV_{ven} \geq 21$ см/сек) увеличилось в 1,5 раза (до 94,6%).

Полученные нами данные согласуются с данными литературы о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией (увеличивается почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, снижается сопротивление сосудов почек). Блокаторы кальциевых каналов обладают свойствами воздействия на функцию эндотелия и почечную микроциркуляцию, это связано с симпатолитическим эффектом и дилатацией афферентных и эфферентных артериол почечного гломерулярного аппарата, однако, что, вероятно, также справедливо и в отношении больных АГ в сочетании с субклиническим гипотиреозом [6].

Выводы

1. Комбинированная антигипертензивная терапия антагонистом кальция (амлодипин)+индапамид является эффективной для достижения целевого АД у пациентов с АГ и субклиническим гипотиреозом.

2. На фоне лечения комбинацией амлодипин+индапамид через 18 мес. со стороны почечной гемодинамики достоверно увеличиваются индексы резистентности в почечных артериях и ухудшается почечный венозный кровоток.

Литература:

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация у больных артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования // Терапевтический архив. 2009. №8. С. 24-30.

2. Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Опыт профилактики сердечно - сосудистых заболеваний в стране // Там же. 2012. №9. С. 4-10.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. №3. С. 5-26.

4. Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам: пат. №2373856 Рос. Федерация: МПК А61В 8/06 / Елисеева Людмила Николаевна, Ждамарова Ольга Ильинична, Тонян Арсен Грантович. №2008132282/14; заявл. 04. 08.2008; опубл. 27.11.2009, Бюл. №33.

5. Ждамарова О.И., Елисеева Л.Н. Возрастно-половые особенности артериального и венозного кровотока почек при гипертонической болезни // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. №4. С. 84-85.

6. Петровская Н.В., Желнов В.В., Комарова И.С. Применение антагониста кальция амлодипина для лечения пациентов с артериальной гипертензией // Русский медицинский журнал. 2009. №18. С. 1164-1169.

7. Подзолков А.В., Фадеев А.А. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т. 5, №2. С. 4-16.

8. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система / Е.А. Трошина [и др.] // Там же. 2010. Т. 6, №1. С. 12-19.

9. Cooper D. An ounce of prevention: a pound of cure // Thyroworld. 2002. Vol. 5, №1. P. 10-19.

10. Gyselaers [W.G.](#), Molenberghs [W.](#), Van Mieghem [W.](#) Ombelet Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies // [Hypertens Pregnancy](#). 2009. Vol. 28, №1. P. 23-33.

11. Klein I., Ojama K. Thyroid disease and cardiovascular system // *Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 501-509.

12. Tokmakci M., Erdogan N. Investigation of the arterial stiffness on renal artery Doppler sonograms // *J Med Syst.* 2009. Vol. 33, №2. P. 101-106.

References:

1. Arutyunov G.P., Oganezova L.G. Hyperfiltration in hypertensive patients: results of an epidemiological study // *Ter. arch.* 2009. № 8. P. 24-30.

2. Boytsov S.A., Oganov R.G. Experience of cardio - vascular diseases prevention in the country // *Ter archive.* 2012. № 9. P.4-10.

3. *Diagnosis and treatment of hypertension: russian recommendations (fourth revision) / Systemic hypertension.* 2010. № 3. P.5-26.

4. Way to assess the venous flow through the main renal veins; patent № 2373856 / Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Tonyan A.G. № 2008132282/14; appl. 04. 08.2008 ; pub. 27.11.2009, Bull. № 33.

5. Zhdamarova O.I., Eliseeva L.N. Age and sex characteristics of the arterial and venous renal blood flow in hypertension // *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2011. № 4. P.84-85.

6. Petrovskaya N.V., Zhelnov V.V., Komarov I.S. The use of the calcium antagonist amlodipine in patients with hypertension // *Russian Journal of Medicine.* 2009. № 18. P. 1164-1169.

7. Podzolkov A.V., Fadeev A.A. Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, high level of TSH // *Clinical and Experimental thyroidology.* 2009. V.5 . № 2. P.4-16.

8. Thyroid disease and cardiovascular system / Troshina E.A. [et al.] // *Clinical and Experimental thyroidology.* 2010. V.6. № 1. P.12-19.

9. Cooper D. An ounce of prevention: a pound of cure // *Thyroworld.* 2002. Vol. 5, N1. P. 10-19.

10. Gyselaers [W. G.](#), Molenberghs [W.](#), Van Mieghem [W.](#) Ombelet Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies // [Hypertens Pregnancy](#). 2009. Vol. 28, N1. P. 23-33.

11. Klein I., Ojama K. Thyroid disease and cardiovascular system // *Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 501-509.

12. Tokmakci M., Erdogan N. Investigation of the arterial stiffness on renal artery Doppler sonograms // *J Med Syst.* 2009. Vol. 33, N2. P. 101-106.