

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ф.И. ХАЛМЕТОВА, Х.А. НАИМОВА

Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

НЕФРОГЕН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИ ЗАМОНАВИЙ ДАВОЛАШ УСЛУБЛАРИ

Ф.И. ХАЛМЕТОВА, Х.А. НАИМОВА

Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF CHRONIC RENAL ARTERIAL HYPERTENSION

F.I. KHALMETOVA, X.A. NAIMOVA

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Текширув мақсади: Нефроген артериал гипертензия билан асоратланган сурункали буйрак касалликлари III босқичида Амлодипин ва Небилетни юрак ремоделирланишига таъсирини таққослама аспектда баҳолаш. Материаллар ва методлар: Сурункали буйрак касаллиги натижасида ривожланган нефроген гипертензияли 40 та бемор текширилган. Натижа: Изланиш натижаларига кўра нефроген артериал гипертензия билан асоратланган сурункали буйрак касалликлари III босқичида бўлган беморларда юрак ичи гемодинамикаси бўзилиши аниқланди. Хулоса: Олинган натижалар барча беморларда юрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичлари Амлодипин ва Небилет билан 3 ойлик терапиядан сўнг яхшиланганлигини кўрсатди.

Калит сўзлар: *нефроген артериал гипертензия, миокард ремоделирланиши, коптокчалар филтрацияси тезлиги, миокард гипертрофияси, β -адреноблокаторлар, амлодипин, небилет.*

Objective: to estimate the comparative aspect of the influence of amlodipine and Nebilet for remodeling heart patients with CKD stage III with moderate nephrogenic hypertension. Materials and methods: The study included 40 patients with renal arterial hypertension, which developed due to chronic kidney disease. Results: The study found patients with CKD stage III with moderate nephrogenic hypertension has a violation of intracardiac hemodynamics. Conclusions: These data show an improvement of intracardiac hemodynamics in all patients after 3-month therapy with amlodipine and nebilet.

Key words: *renal hypertension, myocardial remodeling, glomerular filtration rate, myocardial hypertrophy, β -blockers, amlodipine, nebilet.*

Хроническая болезнь почек - это не заболевание, а синдром, то есть схожее состояние, которое может возникать при различных заболеваниях. В некоторых случаях допускается постановка диагноза хроническая болезнь почек, однако стоит понимать, что это не нозологическое заболевание. Хроническая болезнь почек может быть признана у пациента только когда нарушение функции почек наблюдается на протяжении трёх месяцев и больше или же в течении этого времени присутствуют признаки нефропатии, даже при нормальной скорости фильтрации клубочков.

В лечении хронической болезни почек используют два направления: первое - это лечение заболевания вызвавшие развитие хронической болезни почек, и второе - нефропротективное лечение, являющееся универсальным при всех почечных патологиях. Лечение основного заболевания специфическое и зависит от самого основного заболевания. Нефропротективное лечение общее при всех патологиях почек и направлено на замедление прогрессирования хронической почечной болезни. В основном замедление

процесса достигается методом блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Для этого используется целый ряд препаратов: блокаторов рецепторов ангиотензина, прямых ингибиторов ренина, блокаторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов альдостерона и так далее. Также при нефропротективном лечении важным является снижение уровня протеинурии за счёт нормализации внутриклубочковой гипертензии и защиты от эндоцитоза протеинов проксимального эпителия [3,7,17].

При повышении уровня холестерина также назначают препараты из группы статинов (симвастатин, аторвастатин и другие), которые не только нормализуют жировой обмен, но и дополнительно благоприятно влияют на сосудистую стенку и почки. С целью кардиопротекции назначают малые дозы аспирина [1,7,12,15,16].

В последнее время для лечения АГ у больных ХБП также с успехом используется дигидроперидиновый АК третьего поколения – амлодипин. В отличие от короткодействующего нифедипина он не вызывает внутриклубочковой гипертензии, расширяя как афферентную, так и

эфферентную артериолы клубочка, а также не ведет к значимой активации симпатической нервной системы [5,9,11].

Механизм гипотензивного действия антагонистов кальция (АК) связан с расширением артериол и снижением повышенного общего периферического сопротивления (ОПС) вследствие торможения входа ионов Ca^{2+} в клетку. Доказана также способность препаратов блокировать вазо-констрикторный эффект гормона эндотелия - эндотелина.

По гипотензивной активности все группы препаратов-прототипов равноценны, т.е. эффект нифедипина в дозе 30-60 мг/сут сопоставим с эффектами верапамила в дозе 240-480 мг/сут и дилтиазема в дозе 240-360 мг/сут. В 80-х годах появились АК второго поколения. Их основными преимуществами явились большая продолжительность действия, хорошая переносимость и тканевая специфичность [6,10,18].

По гипотензивной активности АК представляют собой группу высокоэффективных препаратов. Преимуществами перед другими гипотензивными средствами являются их выраженные антисклеротические (препараты не влияют на липопротеидный спектр крови) и антиагрегационные свойства. Эти качества делают их препаратами выбора для лечения пожилых людей [2,4,8,13]. В лечении хронической болезни почек, очень важно проводить при сопутствующей гипертензии антигипертензивную терапию. В случае прогрессирующей хронической почечной недостаточности на 4 стадии развития хронической болезни почек, ставится вопрос о проведении диализа или трансплантации почек. На пятой степени болезни обязательно проведение диализа или трансплантации почек [4,9,12,14,16]. В заключение можно констатировать, что на современном этапе имеются большие возможности для лечения нефрогенной АГ на всех ее стадиях: при сохранной функции почек, на стадии хронической и терминальной почечной недостаточности, при лечении программным ГД и после ТП. Выбор антигипертензивных препаратов должен основываться на четком представлении о механизмах развития АГ и уточнении ведущего механизма в каждом конкретном случае.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 40 больных с нефрогенной артериальной гипертензией, развившейся вследствие хронической болезни почек. Возраст больных колебался от 30 до 48 лет и составил в среднем $36,6 \pm 7,3$ года.

Все больные находились на стационарном лечении в Республиканском научно – практическом центре нефрологии на базе III клиники

ТМА в период с октября 2012 г. по ноября 2013 года. Большинство больных находились в возрасте, от 30 до 40 лет, т.е. в трудоспособном периоде. Длительность заболевания колебалась от 8 до 18 лет, в подавляющем большинстве случаев (30 больных) находились в пределах 7-14 лет, составив в среднем $10,5 \pm 3,1$ года.

Пациентов, проживающих в городе было - 22, сельских жителей - 18. Диагноз устанавливался на основании субъективных, объективных симптомов, клинико-лабораторных и инструментальных обследований (включая эхокардиографии - ЭхоКГ), у части больных (7) биопсии почек. Обследование показало, что уровень АД у всех больных был достоверно выше нормального значений, что явилось одним из критериев отбора в исследование.

Всем больным после первичного обследования и верификации диагноза были назначены следующие препараты: по показаниям антибактериальные препараты (цефалоспорины III поколения), антиагреганты, антиоксиданты, дезинтоксикационные средства. В качестве антигипертензивного средства 20 больных, которые составили первую группу (I) принимали антигипертензивный препарат Амлодипин (норваск, Pfizer, Бельгия) в суточной дозе 10 мг. Вторую группу (II) составили тоже 20 больных, которые в комплексной терапии получали Небилет (небивалол, «Берлин-Хеми», Германия) в суточной дозе 5 мг. Длительность лечения в стационарном условии составлено в среднем ± 10 дней, амбулаторный этап лечения и наблюдения – 3 месяца. Осложнений от проведенной терапии не наблюдалось.

Всех больных при поступлении изучались показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, биохимические показатели крови (мочевину, креатинин, коагулограмма, СКФ), бактериологический посев мочи, а также УЗИ почек, ЭКГ, ЭхоКГ. Часть исследования проводилась в динамике (ОАК, ОАМ, анализ мочи по Нечипоренко, мочевина, креатинин, СКФ). Через 3 месяца у этих больных контролировали показатели мочевины, креатинина, СКФ, ЭхоКГ.

Результаты и их обсуждения. В нашем исследовании выявлено, что анализ антигипертензивной эффективности амлодипина показал, что через 90 дней лечения препаратом в целом по группе наблюдалось достоверное снижение АДср на 25 % (5 больных); уровень целевого АД был достигнут у 75% (15 больных) пациентов. По данным других авторов (11) хороший антигипертензивный эффект амлодипина зафиксирован у 61-91% больных АГ. Наиболее выраженный антигипертензивный эффект амлодипина

отмечен у больных с эксцентрической ГЛЖ на 28% ($p<0.005$) и concentрической ГЛЖ на 18%, тогда как у больных с concentрической перестройкой и нормальной геометрией ЛЖ антигипертензивный эффект был минимальным.

У всех больных, кроме пациентов с concentрической перестройкой ЛЖ, амлодипин уменьшил ИОПСС и повысил СИ. У больных с concentрической перестройкой ЛЖ лечение амлодипином сопровождалось лишь умеренным снижением ИОПСС на 6,9%, величина СИ при этом практически не менялась. Значительное снижение ИОПСС на 40,8% ($p<0,02$) наблюдалось у больных с эксцентрической ГЛЖ, что приводило к наиболее выраженному антигипертензивному эффекту. У больных с нормальной геометрией ЛЖ снижение ИОПСС на 27,6% ($p<0,01$) сопровождалось значительным повышением величины СИ на 34,6% ($p<0,01$), что не позволяло развиваться у этих пациентов антигипертензивному эффекту препарата.

У всех больных, кроме пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, амлодипин уменьшал ИММЛЖ. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ наблюдалось достоверное снижение ИММЛЖ на 21,6%, с $144,4\pm 1,2$ до $113,1\pm 1,8$ г/м² ($p<0,01$). У больных с concentрической ГЛЖ также произошло достоверное снижение ИММЛЖ на 13,5%, с $151,5\pm 10,1$ до $131,1\pm 15,2$ г/м² ($p<0,02$). Такое изменение структуры миокарда после короткого курса лечения амлодипином уменьшило количество больных с concentрической ГЛЖ с 53,8% до 23% случаев. У больных с concentрической перестройкой ЛЖ произошло падение ИММЛЖ на 11,3%, с $96,6\pm 11,1$ до $85,9\pm 15,3$ г/м² и ОТС на 14,3%, с $0,49\pm 0,02$ до $0,42\pm 0,02$ ($p<0,05$), что привело к восстановлению нормальной геометрии ЛЖ. Значимых изменений ИММЛЖ у больных с нормальной геометрией ЛЖ не произошло. После курса лечения амлодипином у всех больных наблюдалось улучшение ДФ ЛЖ. Наиболее заметно оно было выражено у больных с нормальной геометрией ЛЖ, где Е/А увеличилось на 40,7 %, с $0,86\pm 0,20$ до $1,21\pm 0,18$ ($p<0,03$). У больных с concentрической ГЛЖ показатель Е/А увеличился на 13,5%, а при concentрической перестройке ЛЖ на 18,2%. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ Е/А увеличилось незначительно, что, по-видимому, связано с относительно высокими его исходными значениями.

Таким образом, при лечении амлодипином тип геометрии ЛЖ влияет не направленность, а на выраженность гемодинамических и антигипертензивных эффектов препарата, степень ДФ ЛЖ. На фоне лечения небилетом в целом группе наблюдалось достоверное снижение АДср; целе-

вое АД было достигнуто у 90% (18больных) пациентов II группы. Аналогичный антигипертензивный эффект небилета получен и в других клинических исследованиях. Небилет имел достоверный антигипертензивный эффект. У больных с нормальной геометрией и concentрической ГЛЖ ведущей причиной снижения АДср было уменьшение ИОПСС ($p<0,05$). У больных с эксцентрической ГЛЖ достоверно уменьшилась величины СИ на 16,5% ($p<0,05$) и УИ на 28,6% ($p<0,05$), при этом несколько возрастал ИОПСС на 9,6% ($p<0,05$). У больных с concentрической перестройкой ЛЖ наблюдалось незначительное снижение СИ на 6% и ИОПСС на 7,6%. У больных с нормальной геометрией ЛЖ, несмотря на выраженное снижение АДср и ИОПСС, отсутствовала выраженная компенсаторная активация симпатoadреналовой системы; имело место некоторое уменьшение напряжения регуляторных механизмов. У больных с concentрической ГЛЖ препарат вызывал достоверное снижение ИММЛЖ на 29%, с $140,6\pm 11,1$ до $100,8\pm 10,5$ г/м² ($p<0,03$) и ОТС на 9,6%, с $0,52\pm 0,01$ до $0,47\pm 0,02$ ($p<0,03$). Изменения структуры миокарда ЛЖ сопровождалось у большинства (60%) больных трансформацией concentрической ГЛЖ в concentрическую перестройку ЛЖ. У части больных (20%) после лечения диагностировалась нормальная геометрия ЛЖ. У больных с concentрической перестройкой ЛЖ ИММЛЖ снизился на 11,8%, ОТС на 13,5%, с $0,52\pm 0,02$ до $0,45\pm 0,01$ ($p<0,03$), что привело к восстановлению у большей части больных нормальной геометрии ЛЖ после короткого курса лечения небилетом. У больных с эксцентрической ГЛЖ и нормальной геометрией ЛЖ изменения ИММЛЖ и ОТС были незначительными.

Замечено, что при лечении небилетом у части больных препарат вызывал небольшое снижение АДср и значительное уменьшение ИММЛЖ. Этот факт возможно, свидетельствует о том, что при лечении небилетом обратное развитие ГЛЖ происходит не столько за счет снижения АДср, сколько в результате непосредственного влияния препарата на структуру миокарда. Лечение небилетом сопровождалось улучшением ДФ ЛЖ. Показатель Е/А возрастал у больных с concentрической ГЛЖ на 14,6%, у больных с concentрической ЛЖ на 47,4%, с $0,97\pm 0,11$ до $1,43\pm 0,13$ ($p<0,05$) и у больных с нормальной геометрией на 12,5%. У больных с эксцентрической ГЛЖ значимых изменений показателя Е/А не произошло. Антигипертензивная эффективность небилета, направленность и выраженность гемодинамических нарушений, структурных изменений миокарда находятся в тесной связи с типами ремоделирования ЛЖ.

Выводы: У больных ХБП III стадии с умеренной НАГ имеется нарушения внутрисердечной гемодинамики (снижение СИ, УИ и повышение ИОПСС) Применение Амлодипина и Небилета у больных ХБП III стадии с умеренной НАГ хорошо переносится больными без развития отрицательных побочных эффектов и приводит к достижению целевого уровня АД с более выраженным антигипертензивным эффектом. В результате 3-х месячной терапии Амлодипином и Небилетом у всех пациентов улучшаются показатели внутрисердечной гемодинамики, кроме больных с исходной эксцентрическую ГЛЖ получившие Небилет.

Литература:

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид современный биомаркер хронической сердечной недостаточности // Кардиология. - 2008. - Т.48, №6. — С.62-69.
2. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. 2011. — Т. 63, № 1. - С. 51-60.
3. Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В. Молекулярные механизмы запрограммированной клеточной гибели // Успехи современной биологии. 2008. - Т. 114, № 6. - С. 679-692.
4. Гендлин Г.Е., Шилов В.Ю., Томилина Н.А. и соавт. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек // Клин, нефрология. — 2009. — №1. С.22-29.
5. Гирина М.Б. Перспективы изучения тканевого кровотока методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии // Методы исследования микроциркуляции в клинике: Материалы научно-практической конференции. СПб, 2009. - С. 28-40.
6. Дергачев А.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек инадочечников Москва: Три-ада Х, 2012. — 96 с.
7. Дядык А.Л., Багрий А.Э., Лебедь И.А. и соавт. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью.// Кардиология. 2009. - № 2. - С.76-82.
8. Зусь Б.А., Команденко М.С., Шулуто Б.И. и соавт. К методике клинко морфологических сопоставлений при хроническом гломерулонефрите // Тер. архив. -2010. -Т.63, №7. -С.91-94.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Издательство «Питер Пресс», 1995. — 304 с.
10. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзигоева М.Ю. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности // Клинич. мед. — 2005. №2. —1. С.16-21.
11. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки: апоптоз. М: Медицина, 2001. - 190 с.
12. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия маркер поражения почек и риска сердечно - сосудистых осложнений // Клин, нефрология. - 2009. - №1. - С.5-10.
13. Мухин Н. А., Моисеев В. С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. - № 11. - С. 50
14. Blacher J., Demuth K., Guerin A.P. et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease // J. Nephrol. 2010. - Vol.12, №4. - P.248-255.
15. Asberg A., Holdaas H., Jardine A.G. et al. Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation // Clin.Transplantation. 2008. - Vol. 17, № 4. - P. 385-391.
16. Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumor-necrosis factor superfamily // Nature Rev. Cancer. 2008. - Vol.2, № 6. - P. 420-430.
17. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure // Lancet. 2012. - Vol. 356. - P. 147-152.
18. Baigent C., Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP) // Kidney Int. Suppl. 2012. - Vol. 84. - P. 207-210.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ф.И. ХАЛМЕТОВА, Х.А. НАИМОВА

Ташкентская Медицинская Академия,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

Цель исследования: оценка в сравнительном аспекте влияния Амлодипина и Небилета на ремоделирование сердца у больных ХБП III стадии с умеренной НАГ. Материалы и методы: В исследование были включены 40 больных с нефрогенной артериальной гипертензией, развившейся вследствие хронической болезни почек. Результаты: исследование выявило у больных ХБП III стадии с умеренной НАГ имеется нарушения внутрисердечной гемодинамики. Выводы: Полученные данные свидетельствуют об улучшении показатели внутрисердечной гемодинамики у всех пациентов после 3-х месячной терапии Амлодипином и Небилетом.

Ключевые слова: нефрогенная артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофия миокарда, β -адреноблокаторы, амлодипин, небилет.