

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Ю. Боровкова^{1*}, Н.Н. Боровков¹, Т.И. Маслова²

¹Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко. 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии у больных ренопаренхиматозной артериальной гипертензией в реальной клинической практике

Н.Ю. Боровкова^{1*}, Н.Н. Боровков¹, Т.И. Маслова²

¹Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко. 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии на основе рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина бензилата, рилменидина дигидрофосфата у больных артериальной гипертензией (АГ) с хроническим гломерулонефритом (ХГН), имеющих сохранную функцию почек.

Материал и методы. Обследовали 136 больных первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН), гипертонической формой, имеющих сохранную функцию почек в возрасте $39,2 \pm 14,6$ лет. Исходно и после 12 мес комплексной антигипертензивной терапии оценивали показатели клинического артериального давления (АД) и суточного АД (СМАД).

Результаты. Через 12 мес терапии АГ у всех больных ХГН с сохранной функцией почек получили достоверное снижение клинического АД. Целевого АД достигли 37% лежившихся. Значительно улучшены показатели СМАД: снижены средние значения, уменьшено время нагрузки повышенным АД, замедлена скорость утреннего подъема, отмечена тенденция к восстановлению суточного ритма. Переносимость терапии была хорошей.

Заключение. Комбинированная антигипертензивная терапия на основе рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина бензилата, рилменидина дигидрофосфата показала хорошую эффективность и безопасность у больных ренопаренхиматозной АГ с ХГН и сохранной функцией почек.

Ключевые слова: ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

РФК 2009;4:39-44

Efficacy and safety of combined antihypertensive therapy in patients with renoparenchymal arterial hypertension in actual clinical practice

N.J.Borovkova^{1*}, N.N.Borovkov¹, T.I.Maslov²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko. Rodionova ul. 190, Nizhny Novgorod, 603126 Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of combined antihypertensive therapy based on ramipril, metoprolol tartrate, amlodipine bensilate and rilmenidine dihydrogen phosphate in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and normal renal function.

Material and methods. 136 patients ($39,2 \pm 14,6$ y.o.) with hypertensive type of primary CGN and with normal renal function were examined. Clinical blood pressure (BP) and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) were evaluated initially and in 12 months of antihypertensive therapy.

Results. Significant decrease of clinical BP was observed in 12 months of therapy in all patients. Target BP level was reached in 37% of patients. ABPM indices were also improved: average BP levels and hypertensive burden time decreased, speed of morning BP raise was slow down, there was a tendency to 24-hour BP rhythm improvement. Tolerability of combined therapy was good.

Conclusion. The combined antihypertensive therapy based on ramipril, metoprolol tartrate, amlodipine bensilate, rilmenidine dihydrogen phosphate showed good efficacy and safety in hypertensive patients with CGN and normal renal function.

Key words: renoparenchymal arterial hypertension, chronic glomerulonephritis.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:39-44

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): borovkov-nn@mail.ru

Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия (АГ) составляет около 90% симптоматических гипертензий [1-3]. Чаще (до 70%) она выявляется при поражении почечных клубочков (первичные и вторичные гломерулонефриты) [2,3]. АГ считается важным фактором прогрессирования почечного заболевания, появления и нарастания хронической почечной недостаточности (ХПН) [3-5]. По мере утяжеления последней частота АГ неуклонно возрастает, достигая 92% при терминальной стадии ХПН. Общеизвестно, что АГ значительно повышает сердечно-сосудистый риск неблагоприятного исхода и смертность среди нефрологических больных [3,6].

Особенностью ренопаренхиматозной АГ является высокий уровень артериального давления (АД), плохая эффективность антигипертензивной терапии. Поэтому при ее лечении остается весьма актуальной проблема достижения и поддержания целевого уровня АД. В настоящее время целевым артериальным давлением (АД) у пациентов, имеющих хроническую болезнь почек (ХБП), принято считать уровень $<130/80$ мм рт.ст. А при наличии протеинурии контроль АД ужесточается в ориентировке на показатели $<125/75$ мм рт.ст. [7, 8].

Результаты рандомизированных исследований (AASK, MDRD, HOT) свидетельствуют о необходимости усиления антигипертензивной терапии для дости-

жения целевого уровня АД как у пациентов с эссенциальной АГ, так и с нефропатиями [10-12]. При этом количество антигипертензивных препаратов на одного больного в среднем колеблется от 2,5 до 4-х. У пациентов с недиабетическими поражениями почек для нормализации АД необходимо в среднем 3,2 препарата [10, 13, 14].

В настоящее время, в эпоху доказательной медицины, многочисленными исследованиями с использованием комплекса антигипертензивных оригинальных препаратов у больных хроническими болезнями почек доказана возможность положительного влияния на исходы заболеваний, уменьшения частоты их осложнений, в итоге – продление жизни пациентов. Однако в России в силу материальных затруднений этих пациентов возможности использования целого ряда оригинальных лекарств ограничены. С учетом этого возникает вопрос о возможности использования для лечения этих пациентов более доступных дженерических препаратов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации антигипертензивных препаратов (рамприпра, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина дигидрофосфата) для терапии АГ у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), имеющих сохранную функцию почек.

Материал и методы

В исследование включено 136 пациентов с гипертонической формой первичного ХГН. Закончили исследование 135 человек. Один пациент отказался от продолжения антигипертензивной терапии по личным мотивам.

Диагноз ХГН устанавливался на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных, а также морфологического исследования нефробиоптатов. Пункционная нефробиопсия проведена 71 пациенту. Для определения морфологических вариантов ХГН использовались световая микроскопия с окрашиванием гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон, трихромальной окраской, PAS-шик, серебрение по Джонсу, окраска по Вейгерту, Конго-рот. Противопоказания к биопсии в связи с высокой АГ имели 19 пациентов. Остальные 46 пациентов отказались от биопсии.

Морфологические варианты заболевания распределились следующим образом: гломерулонефрит (ГН) с минимальными изменениями имели 8 человек, мембранозный ГН – 2, мезангиопролиферативный ГН – 39, мезангиокапиллярный ГН – 15, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 4, фибропластический ГН – 3 человека.

Обследование проводили на базе нефрологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Средний возраст больных ХГН (57 женщин и 79 мужчин) составил $39,2 \pm 14,6$ лет с длительностью заболевания к моменту диагностики $6,9 \pm 2,7$ лет, синдрома АГ – $7,5 \pm 1,2$ года. Степень АГ оценивали согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России [7, 8]. Среди больных ХГН 24 человека имели 1 степень (ст.), 81 – 2 ст. и 31 – 3 ст. АГ. У всех пациентов функция почек была сохранной [15]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD [8]. У исследуемых исходно она составляла $132,7 \pm 25,2$ мл/мин/1,73м², креатинин сыворотки крови – $84 \pm 19,3$ мкмоль/л, уровень калия сыворотки крови – $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л, суточная протеинурия – $1,34 \pm 0,94$ г/сут. Ни у одного пациента не было констатировано отеков.

Критериями исключения из исследования являлись почечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий и частая экстрасистолия), хроническая сердечная недостаточность выше II ФК по NYHA, поражения центральной нервной системы, алкоголизм, психические заболевания, сахарный диабет.

Клиническое АД измерялось методом Н.С. Короткова в утренние часы в области переднелоктевой ямки в положении сидя после 5-минутного отдыха трижды на одной и той же руке с интервалом 5 минут. За истинное принимали среднее значение 3-х измерений.

Всем больным ХГН проведено суточное мониторирование АД (СМАД) на мониторе «VPLab» (Россия) по стандартной схеме [16] с измерением АД в дневное время с интервалом 15 минут и в ночное – 30 минут. Рассчитывались средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), индекс времени нагрузки (ИВ) АД за сутки, дневные и ночные часы; степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ) САД и ДАД; величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД; скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД.

Все наблюдаемые пациенты имели умеренную активность ХГН. Иммуносупрессивная терапия проводилась всем пациентам. Использовали внутривенное введение циклофосамида методом «пульс-терапии» в дозе 15 мг/кг массы тела больного. В первые 6 месяцев «пульс-терапия» проводилась ежемесячно, далее промежуток между курсами увеличивался до 2-3 месяцев. Учитывая имеющийся синдром АГ у больных ХГН, глюкокортикостероидная терапия не применялась. В комплексном лечении все больные ХГН также получали дипиридамол.

Основными задачами гипотензивной терапии у больных считали достижение и поддержание целевых уровней клинического АД (130/80 мм рт.ст.) [7, 8], нормализацию параметров СМАД. При выборе медика-

ментозной терапии учитывали текущие рекомендации по лечению ренопаренхиматозной АГ [2, 3, 7, 8]. Необходимая комбинация препаратов определялась особенностями клинической ситуации.

В качестве базисного препарата нами был использован ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) III поколения рамиприл (Хартил; ЭГИС, Венгрия) в дозе 2,5–10 мг/сутки. Преимуществом указанного иАПФ является не только двойной путь выведения (в условиях нефропатии щадящий почки), но также его высокая системная и тканевая специфичность воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Учитывая, что большинству пациентов с нефрогенной АГ требуется комбинированная антигипертензивная терапия [11], для сочетания с иАПФ нами был выбран антагонист кальция (АК) из группы дигидропиридинов 3-го поколения амлодипина безилат (Кардилопин; ЭГИС, Венгрия) в дозе 2,5–10 мг/сутки. Считается, что из дигидропиридиновых АК он обладает наименьшим стимулирующим воздействием на симпатическую нервную систему [17].

Нами учитывалось, что на примере эссенциальной АГ комбинация амлодипина с бета-адреноблокаторами (ББ) заметно предупреждает повышение симпатической активности, наблюдающейся у больных АГ [18]. Кроме того, АК при ХГН предпочтительны с позиций нефропротективного действия, такого как уменьшение пролиферации мезангия [19].

В комбинации для лечения АГ был выбран ББ метопролола тартрат (Эгилок-ретард; ЭГИС, Венгрия) в дозе 50–100 мг/сутки. Согласно публикациям [2, 3, 20], он не ухудшает клубочковую фильтрацию даже в условиях ХПН.

Учитывая сложность достижения целевого уровня АГ при лечении ренопаренхиматозной АГ [2, 3, 8, 14, 20], нами, кроме комбинаций иАПФ, АК и ББ, при необходимости дополнительно использовались и другие антигипертензивные препараты. Это касалось, прежде всего, антигипертензивного препарата центрального действия – агониста имидазолиновых рецепторов (аИР) рилменидина дигидрофосфата (Альбарел; ЭГИС, Венгрия) 1 мг/сутки [21, 22].

В отдельных случаях в комплексной антигипертензивной терапии дополнительно был использован тиазидовый диуретик гидрохлортиазид (Гипотиазид) 12,5–50 мг/сутки. Известна целесообразность ограничения его применения в условиях ХПН из-за возможного дальнейшего снижения СКФ [3, 20], но нами учитывалось, что все пациенты в настоящем исследовании имели сохранную функцию почек и достаточный, а иногда даже ускоренный (в условиях АГ) уровень СКФ.

Следует подчеркнуть, что все применяемые антигипертензивные препараты рекомендованы к приме-

нению один раз в сутки.

До начала настоящего исследования ни один пациент не получал патогенетической терапии ХГН. Лечение синдрома АГ осуществлялось лишь эпизодически различными антигипертензивными препаратами, включая и иАПФ. Первоначальное обследование больных нами осуществлялось после контрольного периода «wash out» (4–5 дней), когда пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. Наблюдение проводилось в течение одного года ежемесячно первые 6 мес, затем каждые 2 мес в условиях стационара. Их заключительное обследование осуществлялось также в стационаре через 12 мес. Проводились измерение клинического АД, СМАД, определение СКФ, уровня креатинина и калия сыворотки крови, выраженности протеинурии.

Процесс подбора индивидуальной адекватной антигипертензивной терапии начинали с иАПФ. Далее в зависимости от степени тяжести АГ и полученного эффекта поочередно к иАПФ добавлялись препараты других групп. Приоритетным в тактике подбора этих антигипертензивных препаратов являлась их комбинация в малых и средних терапевтических дозах. Это позволило не только избежать побочных эффектов от используемых медикаментов, но и одновременно воздействовать на несколько патогенетических звеньев АГ.

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Определялись средние величины (M), ошибки средней (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Характер распределения оценивался при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. При нормальном распределении для определения различий между двумя группами использовался t -критерий Стьюдента. Из непараметрических методов применен критерий Вилкоксона. Различия между долями оценивали при помощи критерия χ^2 . В качестве критерия достоверности различий принималась величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количество и сочетание антигипертензивных препаратов, использованных в настоящей работе в зависимости от степени АГ у больных ХГН, представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что уже при АГ 1 ст. у исследуемых больных ХГН с сохранной функцией почек, как правило, приходилось назначать комбинацию иАПФ с АК или ББ. Это диктовалось особенностью данной симптоматической АГ, характеризующейся резистентностью к антигипертензивной монотерапии. Кроме того, монотерапия иАПФ потребовала бы более высоких доз препаратов, заметно увеличивающих риск их побочного действия. Естественно, при этом учитывалось наличие противопо-

Таблица 1. Количество и сочетание различных групп антигипертензивных препаратов, использованных для лечения АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Степень АГ	Количество препаратов	Используемые комбинации препаратов	
1	2	иАПФ+АК	иАПФ+ББ
2	3	иАПФ+АК+аИР	иАПФ+АК+ББ
3	4	иАПФ+АК+ББ+аИР	иАПФ+АК+ББ+Д

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (хартил);
 АК – антагонист кальция (кардиолипин); ББ – бета-адреноблокатор (Эгилок ретард)
 аИР – агонист имидазолиновых рецепторов (альбарел); Д – диуретик (гипотиазид)

казаний к назначению того или иного медикамента, их переносимость пациентами.

При анализе показателей АД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии была констатирована их достоверная положительная динамика в виде снижения клинических значений САД и ДАД (табл. 2) при всех степенях тяжести АГ (соответственно, $p < 0,001$ при 1 ст. и 2 ст., и $p < 0,0001$ при 3 ст. АГ). Причем, чем тяжелее была АГ, тем значительно снижалось АД от исходно высоких значений. Это в определенной мере являлось и следствием увеличения количества применяемых антигипертензивных препаратов.

Указанный подход к назначению антигипертензивной терапии больным ХГН с сохранной функцией почек позволил в итоге обеспечить достижение целевого уровня АД у 37% пациентов.

Динамика показателей СМАД также свидетельствовала о положительных результатах лечения АГ у ис-

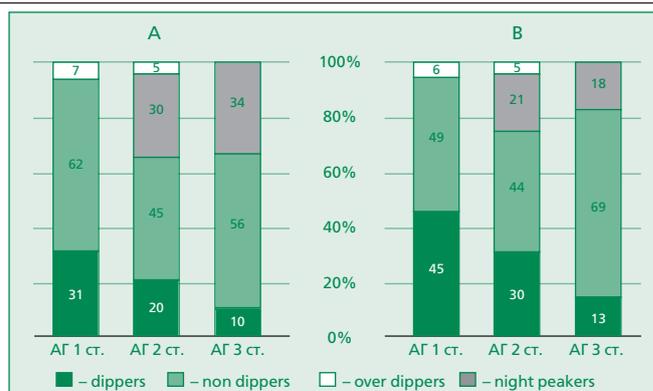


Рисунок. Суточные типы АД у больных ХГН в зависимости от степени тяжести АГ (в %) А — до лечения; В — в результате лечения

следуемых больных ХГН. У всех прослеживалась явная тенденция к снижению среднесуточных САД и ДАД (табл. 3) со значимой достоверностью при АГ 3 ст. ($p < 0,01$).

К важным результатам лечения АГ у пациентов следует отнести снижение показателей нагрузки АД. Ее положительная динамика прослеживалась у всех лечившихся. Достоверное снижение индекса времени (ИВ) нагрузки давлением как для САД, так и для ДАД за сутки также прослежено во всех случаях ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$, соответственно). Лишь у пациентов с АГ 1 ст., лечившихся иАПФ в комбинации с ББ, при тенденции к уменьшению ИВ САД и ДАД разница была недостоверной.

Среднедневные значения САД и ДАД снижались ана-

Таблица 2. Клиническое АД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Показатель	Больные ХГН с АГ 1 ст.			Больные ХГН с АГ 2 ст.			Больные ХГН с АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	иАПФ+АК (n=12)	иАПФ+ББ (n=12)	До лечения (n=81)	иАПФ+АК+аИР (n=40)	иАПФ+АК+ББ (n=41)	До лечения (n=31)	иАПФ+АК+ББ+аИР (n=15)	иАПФ+АК+ББ+Д (n=16)
САД, мм рт.ст.	149,9±4,9	124,4±3,2**	123,5±4,9**	163,2±6,9	126,4±4,1**	125±3,7**	207,5±13	133,3±10,5**	136,2±12,4**
ДАД, мм рт.ст.	94,3±2,5	74,3±3,2**	74±3,1**	100,2±7,8	79,4±4,9**	77,8±4,2**	113±10,3	84,5±7,8**	84,9±6,3**

САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; достоверность отличия показателей до и после лечения

Таблица 3. Среднесуточные показатели СМАД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Показатель	Больные ХГН с АГ 1 ст.			Больные ХГН с АГ 2 ст.			Больные ХГН с АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	иАПФ+АК (n=12)	иАПФ+ББ (n=12)	До лечения (n=81)	иАПФ+АК+аИР (n=40)	иАПФ+АК+ББ (n=41)	До лечения (n=31)	иАПФ+АК+ББ+аИР (n=15)	иАПФ+АК+ББ+Д (n=16)
САД, мм рт.ст.	129,5±3,7	128,5±6,3	128,7±4,4	139,3±9,3	125,5±5,4	121,3±8,4	160,3±10,8	135,3±9,8*	136,2±12,1*
ДАД, мм рт.ст.	83,7±5,8	74±7	78±6,9	88,4±7,8	76,2±6,5	75,5±7,6	111±11,7	86,6±12,6*	86,9±11,3*
ИВСАД, %	40,2±17,3	16,2±6,6*	19,5±13,7	61,9±21,7	23,1±15,2*	18,3±17*	87,4±17	47,5±19,8*	49,6±18,1*
ИВДАД, %	41,8±17,8	8,5±4,8*	17,8±18,4	57,1±15,4	26,8±14,9*	21,7±18,9*	85,2±20,5	45±19*	46,4±18,9*

САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИВСАД – индекс времени нагрузки САД; ИВДАД – индекс времени нагрузки ДАД;
 * - $p < 0,01$ – достоверность отличия показателей до и после лечения

Таблица 4. Показатели СМАД в результате 12-месячной антигипертензивной терапии АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек

Показатель	Больные ХГН с АГ 1 ст.			Больные ХГН с АГ 2 ст.			Больные ХГН с АГ 3 ст.		
	До лечения (n=24)	иАПФ+АК (n=12)	иАПФ+ББ (n=12)	До лечения (n=81)	иАПФ+АК +аИР (n=40)	иАПФ+АК +ББ (n=41)	До лечения (n=31)	иАПФ+АК +ББ+аИР (n=15)	иАПФ+АК +ББ+Д (n=16)
ВУПСАД, мм рт.ст.	38,2±9	48±12,7	44±8,6	42,4±12,6	34,2±19,9	31,6±18,7	40±20,8	37±11,3	39,1±12,4
ВУПДАД, мм рт.ст.	32,2±9,7	45,5±0,7	40,5±6,4	36,8±9,9	27,5±12,3	25,2±13,3	34,3±14,3	33±8,6	36,1±11,8
СУПСАД, мм рт.ст./ч	17,3±10,7	2,5±0,7**	3,7±2,8**	19±16,5	14,3±13,1	11,1±4,8	25,6±17,9	6,6±1,6*	5,3±2*
СУПДАД, мм рт.ст./ч	12±7,5	2±0,4**	2,7±2,3*	18,1±12,5	12,4±10,1	10,2±4,7	18,7±16,8	4,5±3,2	6,3±4,9
СИСАД, %	8,8±4,7	8,5±3,5	11±3,7	5,2±3,7	9,7±5,9	11,8±2,4**	2,1±7	5,4±5,3	6,2±3,6
СИДАД, %	10,5±5,4	14±4,2	15±4,2	7,5±9,7	11,3±5,8	12,7±4	4,4±8,4	7±4,9	8,3±3,9

САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВУПСАД – величина утреннего подъема САД; ВУПДАД – величина утреннего подъема ДАД;
СУПСАД – скорость утреннего подъема САД; СУПДАД – скорость утреннего подъема ДАД; СИСАД – степень ночного снижения САД;
СИДАД – степень ночного снижения ДАД; * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ – достоверность отличия показателей до и после лечения

логично среднесуточным. Значимо уменьшился ИВ нагрузки САД и ДАД днем у всех пациентов.

Динамика средненочных показателей СМАД в результате лечения согласовывалась с суточными и дневными. Однако снижение ИВ нагрузки АД ночью отмечено не у всех пациентов. Он достоверно уменьшался при умеренной АГ по САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,01$), а также в группе пациентов с АГ 3 ст. по САД ($p < 0,01$).

Недостаточная динамика уменьшения ИВ АД в ночные часы в результате лечения у данных пациентов, скорее всего, была обусловлена влиянием нарушенного суточного ритма АД при ренопаренхиматозной АГ. Свидетельством этому явилась тенденция к уменьшению показателей СИ САД и ДАД при умеренной и тяжелой АГ, типичная для типов суточного ритма АД с недостаточным его снижением (non-dipper) и повышением (nigh-peaker) ночью (рис.).

Значимым положительным результатом проводимого лечения АГ явилось увеличение СИ у всех пациентов (табл. 4).

Среди пациентов с АГ 1 ст. стало больше пациентов «dippers» (31% против 45%, $\chi^2 = 38,12$, $p < 0,01$), меньше «non-dippers» (62% против 49%, $\chi^2 = 43,36$, $p < 0,001$). Среди пациентов с АГ 2 ст. также увеличилось количество лиц «dippers» (19% против 30%, $\chi^2 = 57,31$, $p < 0,001$) и уменьшилось число «non-dippers» (30% против 21%, $\chi^2 = 24,67$, $p < 0,01$). Аналогичная ситуация в результате лечения сложилась и у пациентов с АГ 3 ст.: больше выявлялось «dippers» (9% против 13%, $\chi^2 = 32,11$, $p < 0,01$) и меньше «non-dippers» (34% против 18%, $\chi^2 = 54,02$, $p < 0,001$). Часть пациентов из категории «non-dippers» переходила в «dippers», а «night-peakers» в «non-dippers». Таким образом, неблагоприятный суточный ритм АД у больных

изменялся на более благоприятный. Отрицательные значения СИ становились положительными и далее увеличивались.

Значения утренней динамики АД (величина и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП)) в результате 12-месячной антигипертензивной терапии у больных ХГН в первую очередь зависели от изменения суточного профиля АД (табл. 4). ВУП как САД, так и ДАД во всех случаях не изменялись. Очевидно, это связано с общей тенденцией у больных к снижению дневных и ночных показателей АД.

Важным результатом эффективности антигипертензивной терапии у больных ХГН с сохранной функцией почек следует считать уменьшение величины СУП САД и ДАД. Тенденция замедления СУП отмечена у всех лечившихся (см. табл. 4). При этом достоверная положительная динамика показателя СУП САД и ДАД наблюдалась у больных ХГН с АГ 1 ст. ($p < 0,01$), а также СУП САД у больных с АГ 3 ст. ($p < 0,01$).

СКФ через 12 мес от начала лечения у исследуемых достоверно не изменилась и составила $122 \pm 22,9$ мл/мин/1,73м² (исходно – $132,7 \pm 55,2$ мл/мин/1,73м², $p < 0,61$). Уровень калия сыворотки крови также не изменился ($4,41 \pm 0,55$ по сравнению с исходными данными $4,47 \pm 0,53$ ммоль/л, $p < 0,25$), как и креатинина сыворотки крови ($98,3 \pm 10,5$ в сравнении с исходным $84 \pm 19,3$ мкмоль/л, $p < 0,37$). Результатом лечения было снижение суточной протеинурии до $0,75 \pm 0,68$ г/сут от исходных показателей ($1,34 \pm 0,94$ г/сут, $p < 0,01$).

При проведении антигипертензивной терапии больных ХГН проводился учет нежелательных явлений. Учитывая индивидуальный подбор доз и сочетания антигипертензивных препаратов, мы практически не смог-

ли отметить нежелательных явлений. Лишь 2 пациента отметили умеренную головную боль при приеме амлодипина безилата в первые 3 дня лечения, которая купировалась самостоятельно при его продолжении.

Важным результатом комплексной антигипертензивной терапии у больных ХГН с сохранной функцией почек можно считать достижение целевого АД в 37% случаев. При оценке величины этого показателя следует учесть, что эффективность лечения больных эссенциальной АГ в Российской Федерации, по данным литературы, не превышает 21-24% [23, 24]. Немаловажно отметить, что все пациенты, участвующие в настоящем исследовании, находились под тщательным наблюдением нефролога и имели высокую мотивацию к лечению как основного заболевания, так и синдрома АГ.

Необходимо отметить, что полученная положительная динамика показателей СМАД в результате проводимого лечения АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек все же частично имела ограничения. Так, средние показатели САД и ДАД за сутки, день, ночь и значения времени нагрузки АД полностью так и не нормализовались у лиц с исходно высокой АГ, даже при использовании четырех антигипертензивных препаратов. Очевидно, это подтверждает положение о ригидности к лечению исследуемой симптоматической АГ.

Проблема полного восстановления суточного ритма АД у больных с АГ с помощью антигипертензивной терапии признается значимой не только для ренопаренхиматозной АГ. Ограниченная возможность его восстановления при эссенциальной АГ неоднократно об-

суждалась исследователями и, к сожалению, на современном этапе остается не полностью достижимой [16]. Наши данные, что для ренопаренхиматозной АГ также характерны частые и тяжелые нарушения суточного ритма АД, подтвердили сведения литературы [2-4].

Заключение

Комбинированное использование антигипертензивных препаратов (рамиприла, метопролола тартрата, амлодипина безилата, рилменидина дигидрофосфата) показало достаточно высокую эффективность в лечении ренопаренхиматозной АГ у больных ХГН с сохранной функцией почек.

Для эффективного снижения АД у всех больных потребовалось использование комбинации нескольких антигипертензивных препаратов: при АГ 1 ст. — двух, при АГ 2 ст. — трех, а при АГ 3 ст. — четырех препаратов различных групп. При этом, чем тяжелее была АГ, тем больше снижалось АД от исходно высоких значений. В результате этого, удалось достичь целевых значений АД у 37% больных.

По данным СМАД, в результате лечения уменьшились среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели АД, особенно у больных с высокой АГ; значительно снизилась нагрузка повышенным АД за все время суток, днем и несколько меньше ночью; замедлилась скорость подъема АД в утренние часы. Важным результатом лечения АГ у больных ХГН при исходно нарушенном суточном ритме АД следует считать тенденцию к его восстановлению.

Литература

1. Крюков Н.Н. Вторичные артериальные гипертонии. Самара: ГП Перспектива; 2002.
2. Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М.Ю. Артериальная гипертония при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения. Тер арх 2004;(9):10-5.
3. Мухин Н.А., Фомин В.В. Артериальная гипертония при хронических заболеваниях почек (ренопаренхиматозные артериальные гипертонии). В: Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертонии. М: Медиа Медика; 2005. С.117-134.
4. Лавиль М. Роль артериальной гипертонии в прогрессировании почечной недостаточности, эффективность антигипертензивной терапии. Нефрология 2000;4(1):119-21.
5. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертонии. Нефрология 2000;4(1):112-5.
6. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г. Ежегодный отчет по данным Российского регистра. Нефрология и диализ 2002;(3):148-70.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 Приложение 2):3-32.
8. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение 3):3-24.
9. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
10. Wright J.T. Jr., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002;288(19):2421-31.
11. Klahr S., Levey A.S., Beck G. J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994;330(13):877-84.
12. Hansson L., Zanchetti A, Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351(9118):1755-62.
13. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black G.L. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003;289(19):2560-72.
14. Peterson J., Adler S., Burkart J. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am Intern Med 1995;123(10):754-62.
15. Рябов С.И. Нефрология. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
17. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях и способы ее коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;2(3):27-30.
18. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертонии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии и в сочетании с бета-адреноблокаторами. Российский кардиологический журнал 2002;(3):72-5.
19. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney. Clin Cardiol 1995;18(6 Suppl 3):III3-11.
20. Кутырина И.М. Лечение почечной гипертонии. РМЖ 2000;8(3):124-7.
21. Janssen B.J., Lukoshkova E.V., Head G.A. Sympathetic modulation of renal blood flow by rilmenidine and captopril: central vs. peripheral effects. Am J Physiol Renal Physiol 2002;282(1):F113-23.
22. Smyth D.D., Pirnat D., Forzley B., Penner S.B. Apparent absence of direct renal effects of imidazole receptor agonist. Ann NY Acad Sci 2003;1009:288-95.
23. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45-50.
24. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС – 2. Кардиология 2007;(3):38-47.