

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Г. Хамидуллаева, доктор медицинских наук,
Г. Абдуллаева, кандидат медицинских наук,
У. Низамов,
А. Зияева, кандидат медицинских наук
Республиканский специализированный центр кардиологии
Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент
E-mail: gulnoz0566@mail.ru

Нитрендипин в комбинации с индапамидом и периндоприлом обеспечивает высокую эффективность нефропротекции, судя по уровням офисного АД и данным о центральной гемодинамике, с возможностью восстановления почечной функции при метаболической нейтральности и хорошей переносимости препаратов.

Ключевые слова: кардиология, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, скорость клубочковой фильтрации, нитрендипин, индапамид, периндоприл.

Артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска развития мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ) – грозных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Частота МИ и ИМ прямо коррелирует с уровнем систолического АД (САД). Доинсультные и доинфарктные изменения органов-мишеней приводят к развитию сердечно-сосудистого ремоделирования. Кроме того, поражение почек при АГ не только ведет к развитию хронической почечной недостаточности, но и является независимым маркером развития ССО. Исходя из этого, целями лечения АГ являются снижение уровня АД до установленных целевых значений, защита органов-мишеней, снижение риска развития ССО. По данным ряда исследований, только у 1/3 пациентов с АГ достигается целевой уровень АД при монотерапии. Остальным больным необходима комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) не менее чем 2 препаратами [1].

Из основных 5 групп антигипертензивных препаратов (диуретики, β-адреноблокаторы – БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов – БАР, антагонисты кальция – АК) только диуретики и дигидропиридиновые АК могут образовывать рациональные комбинации как друг с другом, так и с препаратами остальных 3 групп – БАБ, ИАПФ, БАР [2].

Нитрендипин – хорошо изученный дигидропиридиновый АК – относительно новый препарат, применяемый в клинической практике в нашей республике. Антигипертензивная и органопротективная эффективность нитрендипина с возможностью влияния на сердечно-сосудистый прогноз доказана в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которые включали больных АГ высокого риска, в том числе пожилых [3–5].

Авторами оценена антигипертензивная эффективность нитрендипина (ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) по данным офисного измерения АД и результатам оценки центральной гемодинамики, а также его нефропротективная эффективность и метаболическая нейтральность в комбинации с индапамидом и периндоприлом у больных АГ с высоким риском нарушения функции почек.

В исследование были включены 25 больных АГ, ранее получавших двух- и трехкомпонентную терапию препаратами 5 основных указанных классов, но без нитрендипина; у больных не было достигнуто целевое АД при прежней терапии, т.е. они были резистентны к двойной (n=9) и тройной (n=16) АГТ. Средний возраст больных – 60,17±7,86 года, средняя длительность АГ – 10,20±7,22 года. У всех больных АГ, прошедших рандомизацию, отмечалось снижение почечной функции по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ<60 мл/мин/1,73м²), определенной по формуле MDRD [2], что и явилось критерием включения в исследование.

Антигипертензивную эффективность препаратов оценивали по достижению целевых значений САД (<140 мм рт. ст.) и диастолического АД (<90 мм рт. ст.), либо по снижению среднего АД (АД_{ср.}) на >10%. Центральное аортальное давление и скорость пульсовой волны (СПВ) определяли с помощью системы SphygmCor. О жесткости артерий судили по показателю СПВ>10 мм/с. У всех больных определяли уровни креатинина и

мочевой кислоты в сыворотке крови, уровень глюкозы в крови натощак и показатели липидного спектра крови на автоанализаторе Daytona (Randox, Великобритания). Рассчитывали СКФ по формуле MDRD. Все показатели определяли до лечения и через 24 нед. Дозы препаратов титровали на 1-й и 2-й недели терапии и на 1-м и 3-м месяцах. Среднесуточные дозы нитрендипина, индапамида и периндоприла к концу 24-недельной терапии составили соответственно 12,77±5,65; 2,15±0,56 и 4,72±1,79 мг.

Для статистической обработки результатов пользовались программой Statistica 6.0.

При 24-недельной трехкомпонентной терапии достигнута ее антигипертензивная эффективность со снижением АД_{ср.} на 17,4±3,13% (табл. 1) и достижением целевого уровня АД у 23 (92%) больных.

Отмечено также достоверное снижение ЦСАД, ЦДАД и ЦПАД. Выявлено достоверное снижение ПАД как по офисным данным, так и по данным центральной гемодинамики. Исходно повышенная СПВ у 9 больных, отражающая жесткость крупных артерий эластического типа, имела тенденцию к снижению, при этом нормализация СПВ отмечена у более половины этих больных (55,5%).

У всех включенных в исследование больных диагностировалось снижение почечной функции по расчетной СКФ<60 мл/мин/1,73м². Несмотря на это, микроальбуминурия (МАУ) в суточной моче (30–300 мг/мл) выявлена всего у 3 человек, у остальных была нормаальбуминурия. Высокодостоверная антигипертензивная эффективность тройной АГТ выразилась в улучшении почечной функции; отмечено достоверное снижение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение расчетной СКФ и тенденция к уменьшению МАУ (табл. 2). При этом если до лечения диагностировалась хроническая болезнь почек (ХБП) стадии С3 у всех больных (у 4 – существенно сниженная функция почек: ХБП стадии С3Б; СКФ – 30–44 мл/мин/1,73м²; у 21 больного – умеренно сниженная функция почек: ХБП стадии С3А; СКФ – 45–59 мл/мин/1,73м²), то к концу 24-й недели АГТ нитрендипином, индапамидом и периндоприлом почечная функция улучшилась у 18 (72%) больных, существенного снижения функции почек не отмечалось; у 7 пациентов диагностирована С3А стадия ХБП.

Все обследованные характеризовались наличием метаболических нарушений; у 19 (76%) выявлено ожирение по индексу массы тела (ИМТ). В целом по группе ИМТ составил 32,24±5,47 кг/м². Гликемия натощак (5,6–6,9 ммоль/л) определена у 12 (48%) больных, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше референсных значений (>7 мг/дл) – у 8 (32%), дислипидемия по уровню общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – у 20 (80%), гипертриглицеридемия – у 14 (56%). С целью изучения метаболических эффектов тройной комбинированной АГТ – влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен – больным с исходной дислипидемией не назначали гиполипидемическую терапию; пациенты соблюдали диету с ограничением потребления животных жиров и поваренной соли. К концу 24-недельной терапии не отмечено ее негативного влияния на углеводный, пуриновый и липидные обмен; выявлена положительная динамика уровня ОХС в сыворотке крови и индекса атерогенности (ИА) без достижения их целевого уровня (табл. 3). В последующем пациентам с дислипидемией назначали гиполипидемическую терапию. У всех пациентов определена хорошая переносимость 24-недельной трехкомпонентной АГТ.

Показано, что для достижения целевого уровня АД каждый 3-й больной АГ высокого риска нуждается в ≥3 антигипертен-

Таблица 1

Динамика АД и центрального аортального давления на фоне лечения нитрендипином, индапамидом и периндоприлом

Показатель	До лечения	p	Через 24 нед лечения
САД, мм рт. ст.	155,74±14,85	0,0001	124,8±10,2
ДАД, мм рт. ст.	96,11±7,38	0,0001	77,4±6,3
АД _{ср.} , мм рт. ст.	115,98±9,20	0,0001	93,2±7,0
ПАД, мм рт. ст.	59,20±10,86	0,0001	46,4±4,76
ΔСАД, %		-20,16±6,64	
ΔДАД, %		-19,70±7,06	
ΔАД _{ср.} , %		-17,40±3,13	
ЦСАД, мм рт. ст.	138,75±11,68	0,0001	117,68±9,93
ЦДАД, мм рт. ст.	91,31±15,63	0,035	81,68±10,07
ЦПАД, мм рт. ст.	44,50±10,37	0,029	36,18±11,46
СПВ, м/с	10,36±2,20	0,063	9,26±1,88

Примечание. ПАД – пульсовое АД; ЦСАД – центральное систолическое аортальное давление; ЦДАД – центральное диастолическое аортальное давление; ЦПАД – центральное пульсовое АД.

Таблица 2

Динамика показателей почечной функции на фоне лечения нитрендипином, индапамидом и периндоприлом (M±m)

Показатель	До лечения	p	Через 24 нед лечения
Креатинин, мкмоль/л	106,22±21,08	0,002	89,36±13,90
СКФ, мл/мин/1,73м ²	51,87±6,58	0,0001	67,94±11,89
МАУ, мг/мл	11,6±11,7	0,54	9,76±9,34

живных препаратах [6]. В последних международных рекомендациях по АГ (NICE, 2011; ESH/ESC, 2013; JNC-8, 2014; ASH/ISH, 2014) предлагается тройная комбинация препаратов – диуретик, АК и блокатор ренин-ангиотензиновой системы – ИАПФ или БАР. Их высокая антигипертензивная эффективность, возможность влияния на центральное АД, артериальную жесткость (независимый предиктор ССО) и метаболическая эффективность показана во многих исследованиях [7]. Нитрендипин – дигидропиридиновый АК II поколения – в отличие от пролонгированных форм АК I поколения (нифедипин ретард) – новая длительно действующая форма АК. Препарат зарекомендовал себя как антигипертензивное средство после успешного завершения исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension-Europe) в 1997 г. В исследовании Syst-Eur были поставлены 2 основные задачи: изучить влияние нитрендипина на ССО у пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ; оценить его влияние на качество жизни пациентов и частоту у них постинсультной деменции. Таким образом, это двойное слепое плацебоконтролируемое исследование состояло из 2 частей; основную группу больных составили лица, у которых определяли действие нитрендипина в дозе от 10 до 40 мг/сут в сравнении с плацебо. В 1-ю часть исследования были включены 4695 больных старше 60 лет с изолированной систолической АГ, САД 160–219 мм рт. ст. и ДАД < 95 мм рт. ст. Эта часть исследования была запланирована на 6 лет в случае недостижения целевого уровня САД (САД < 150 мм рт. ст. или снижение САД на 20 мм рт. ст.) на фоне монотерапии нитрендипином; в обеих группах (нитрендипин и плацебо) на этапах титрования доз добавляли эналаприл в дозе 5–20 мг/сут и гидрохлортиазид в дозе 12,5–25,0 мг/сут. Уже с первых месяцев наблюдения отмечено достоверное снижение САД в группе основной терапии по сравнению с группой плацебо.

Дальнейшее наблюдение показало, что терапия, основанная на нитрендипине, в сравнении с таковой на фоне плацебо дает стойкое достижение целевого уровня САД и положительно влияет на сердечно-сосудистый прогноз, достоверно снижая частоту всех смертельных и несмертельных сердечных осложнений. Особенно ярко это выразилось в подгруппе больных АГ с сахарным диабетом – СД типа 2 (n=492), у которых определен очень высокий риск ССО: у этих больных смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была в 2,5 раза выше, чем у пациентов без СД. Достоверное преимущество нитрендипина перед плацебо дало возможность досрочно прекратить исследование – через 2 года вместо запланированных 6 лет; при этом 43,5% больных основной группы достигли целевого САД (в группе плацебо – 21,4%; p<0,001). В группе нитрендипина отмечено снижение числа случаев инсультов на 42% (p=0,003), частоты достижения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых конечных точек, включая и внезапную коронарную смерть, – на 26% (p=0,03) [3].

Во 2-й части исследования Syst-Eur изучалось влияние АГТ (нитрендипин в режиме монотерапии и в комбинации с ИАПФ) у больных с изолированной систолической АГ и деменцией. При лечении и наблюдении 2209 больных с изолированной систолической АГ нитрендипином и плацебо (в обеих группах больные получали дополнительно эналаприл – 5–20 мг/сут – и гидрохлортиазид – 12,5–25,0 мг/сут) отмечено достоверное снижение риска деменции на 55% в сравнении с таковой в группе плацебо. Исследование Syst-Eur в европейской популяции и Syst-EurChina – в китайской популяции у пожилых людей с изолированной АГ показало не только преимущества нитрендипина при лечении пожилых больных АГ, но и саму необходимость лечения АГ у пожилых

Таблица 3

Влияние терапии нитрендипином, индапамидом и периндоприлом на метаболические показатели

Показатель	До лечения	p	Через 24 нед лечения
Уровень в сыворотке крови:			
глюкозы, ммоль/л	5,70±1,04	0,66	5,57±1,03
мочевой кислоты, мг/дл	6,16±1,85	0,28	5,63±1,57
ОХС, мг/дл	236,30±50,17	0,035	207,19±44,50
ТГ, мг/дл	181,77±92,60	0,2	151,84±69,80
ХС ЛПВП, мг/дл	51,9±13,3	0,7	50,7±11,9
ХС ЛПНП, мг/дл	149,07±41,70	0,055	126,7±38,7
ИА, ед.	3,76±0,93	0,037	3,25±0,74

Примечание. ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

НИТРЕМЕД

нитрендипин

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ
ПРЕПАРАТ С МОЩНЫМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
ЭФФЕКТОМ



**АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ
БЕЗ ИНСУЛЬТА И ДЕМЕНЦИИ**



- Надежно контролирует артериальное давление
- Имеет доказанные преимущества в снижении риска:
 - инсультов (-42%*)
 - сосудистой деменции и болезни Альцгеймера (-55%*)
- Способствует увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с артериальной гипертензией

* www.nitremed.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

больных, как и у молодых: лечение продлевает их жизнь и обеспечивает должное ее качество [4, 5].

Несмотря на то, что нитрендипин относится к АК II поколения, благодаря высокой липофильности он оказывает такое же пролонгированное фармакологическое действие, как и препараты III поколения, не нарушая циркадный ритм АД; при этом частота его побочных эффектов сопоставима с таковой у плацебо [8].

Наш клинический опыт применения нитрендипина в комбинации с индапамидом и периндоприлом, как и данные рандомизированных клинических исследований, свидетельствует о его высокой эффективности в органопroteкции у больных АГ с высоким риском ССО. Антигипертензивная эффективность указанных препаратов дала возможность достичь целевого уровня АД у 23 (92%) пациентов; у 2 больных достигнута I степень АГ. При этом достоверно снижались показатели центрального аортального АД с тенденцией к нормализации СПВ. Высокий риск ССО у больных АГ, включенных в исследование, характеризовался снижением функции почек, ожирением, метаболическими нарушениями. На фоне длительной терапии у 72% пациентов улучшилась функция почек с достоверным повышением расчетной СКФ до уровня >60 мл/мин/1,73м² без отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен, что расширяет возможности применения нитрендипина, индапамида и периндоприла у разных категорий больных АГ.

Литература

1. Недогода С.В. Монотерапия артериальной гипертензии: конец главы или продолжение следует? // Consilium Medicum (Кардиология). – 2011; 13 (1): Репринт. www.consilium-medicum.com
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013; 31: 1281–357.
3. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // Lancet. – 1997; 350: 757–64.
4. Wang J., Liu G., Wang X. et al. Long-term blood pressure control in older Chinese patients with isolated systolic hypertension: a progress report on the Syst-China Trial // J. Hum. Hypertens. – 1996; 10: 735–42.
5. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study // Arch. Intern. Med. – 2002; 162: 2046–52.
6. Thoenes M., Neuberger H., Volpe M. et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an internal perspective // J. Hum. Hypertens. – 2010; 24: 336–44.
7. Neil Poulter. Multiple combination therapy in hypertension / Nova Professional Media Ltd., 2014.
8. Grandinetti O., Feraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs. nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients // Clin. Exp. Hypertens. – 1993; 15 (Suppl. 1): 197–210.

COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTION

G. Khamidullaeva, MD; G. Abdullaeva, Candidate of Medical Sciences; U. Nizamov; A. Ziyaeva, Candidate of Medical Sciences
Republican Specialized Center of Cardiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Nitrendipine in combination with indapamide and perindopril ensures the high efficiency of nephroprotection, as judged from office blood pressure levels and data on central hemodynamics, which can recovery renal function in case of metabolic neutrality and a good tolerance of medicines.

Key words: cardiology, hypertension, pulse wave velocity, glomerular filtration rate, nitrendipine, indapamide, perindopril.