

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, Е.Н.Кошелева, 2005
 УДК 616.611-002_036.12+616.61-004.6]:615.357.015.23:611.84/88

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева

ГИПОТЕНЗИВНАЯ И РЕНОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-2 ПРИ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

O.V.Sinyachenko, G.A.Ignatenko, I.V.Mukhin, E.N.Kosheleva

HYPOTENSIVE AND RENOPROTECTIVE EFFICACY OF A LONG-TERM APPLICATION OF DIFFERENT REGIMENS OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AND BLOCKERS OF RECEPTORS OF ANGIOTENSIN-2 IN RENOPARENCHYMOUS HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в сравнительной гипотензивной и ренопротекторной эффективности различных режимов приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина-2. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 152 пациента хроническим гломерулонефритом. Больные были распределены в группы в зависимости от режима принимаемого лечения. До лечения, на этапе выписки из стационара и спустя 2,5 года оценивались клиничко-лабораторные проявления гломерулонефрита и влияние терапии на маркеры прогрессирования заболевания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Максимальный антипротеинурический эффект проявляется при сочетанном применении двух классов препаратов (в особенности при сочетании периндоприла с ирбесартаном). Установлена гипоурикемическая способность лосартана и ирбесартана, которая потенцируется при их сочетании с периндоприлом. Частота достижения целевых цифр давления при сочетанном лечении выше, чем при применении каждого класса в отдельности. Монотерапия и сочетания препаратов не оказывают влияния на выраженность гиперлипидемии. Наиболее частыми причинами прекращения приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента явились: кашель, гиперкалиемия и гиперкреатининемия. При сочетанном применении чаще, чем при монотерапии возникала гиперкалиемия. Сочетанная терапия способствовала в большей степени увеличению частоты dipper и over-dipper, а также снижению прогностически неблагоприятных типов гипертензии - night-peaker и non-dipper. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сочетанная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина-2 дает больший гипотензивный и ренопротекторный эффект у больных хроническим гломерулонефритом, чем применения каждого класса препаратов в отдельности.

Ключевые слова: гипотензивная и ренопротекторная эффективность, ренопаренхиматозная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to compare the hypotensive and renoprotective efficacy of different regimens of taking inhibitors of angiotensin converting enzyme and blockers of angiotensin-2 receptors. **PATIENTS AND METHODS.** 152 patients with chronic glomerulonephritis were examined. The patients were divided into groups depending on the regimen of treatment. Before treatment, at the stage of discharge from hospital and 2.5 years later the assessment of clinico-laboratory manifestations of glomerulonephritis and effects of therapy on the markers of progression of the disease was performed. **RESULTS.** The maximal antiproteinuric effect was noted after a combined administration of two classes of drugs (especially in combination of perindopril with irbesartan). Hypouricemic ability of losartan and irbesartan was revealed which potentiated when combined with perindopril. The needed figures of pressure were obtained more often by the combined treatment than by using each class separately. Monotherapy and combinations of the drugs failed to influence the degree of hyperlipidemia. The most often causes of discontinuation of taking the inhibitors of the angiotensin converting enzyme were cough, hyperkalemia and hypercreatininemia. Hyperkalemia appeared more often in combined treatment than in monotherapy. The combined therapy facilitated greater frequency of dipper and over-dipper, and a reduction of prognostically unfavorable types of hypertension such as night-peaker and non-dipper. **CONCLUSION.** Combined therapy with inhibitors of angiotensin converting enzyme and angiotensin-2 receptor blockers gives a better hypotensive and renoprotective effect in treatment of patients with chronic glomerulonephritis than administration of each class of the drugs separately.

Key words: hypotensive and renoprotective efficacy, renoparenchymatous hypertension, inhibitors of angiotensin converting enzyme, angiotensin-2 receptor blockers, chronic glomerulonephritis.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: ХГН – хронический гломерулонефрит; ХПН – хроническая почечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-2; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; СП – суточная протеинурия; ИКП – индекс клубочковой проницаемости; СТА – степень тяжести альбуминурии; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ИКП – индекс клубочковой проницаемости; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; СИ_с – суточный индекс для систолического давления; ЦУД – целевой уровень давления.

ВВЕДЕНИЕ

Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди симптоматических АГ, а ее частота при хроническом гломерулонефрите (ХГН) колеблется от 85 до 100% [1].

В последние годы доминирует точка зрения о необходимости снижения давления у больных с ненефротическим уровнем протеинурии до 130/80 мм рт.ст. Достичь этого уровня давления при ренопаренхиматозной АГ удается комбинируя 2–3 класса гипотензивных препаратов, поскольку монотерапия эффективна лишь у 50% больных [2].

Продолжается поиск оптимальных комбинаций гипотензивных средств для лечения больных ренопаренхиматозной АГ. Основными требованиями к такой комбинации должны быть: адекватная гипотензия и максимальная ренопротекция, позволяющие тормозить процессы прогрессирования хронического заболевания почек, развитие и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) признаны «золотым» стандартом лечения АГ у нефрологической категории больных, а при их непереносимости рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА). Фармакологическая блокада ренин-ангиотензиновой системы обеспечивает ренопротекторные свойства независимо от их гипотензивного эффекта [4, 5]. Вместе с тем считается, что иАПФ в отличие от БРА не обладают способностью полностью блокировать синтез ангиотензина-2 [2]. Несмотря на многолетний опыт применения иАПФ и БРА в нефрологии, практически отсутствуют сведения об их сочетанном применении при ХГН. Полагают, что антигипертензивный и ренопротекторный эффекты в этом случае суммируются, однако высказывается опасение об учащении развития гиперкалиемии [6]. В этой связи целью работы явилась сравнительная оценка гипотензивной и нефропротекторной активности монотерапии иАПФ и БРА и их комбинацией у гипертензивных больных ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 152 гипертензивных больных ХГН, из них у 78 (51,3%) результаты были оценены ретроспективно и у 74 (48,7%) – проспективно. Критериями включения в исследования

служили: подтвержденный лабораторными и (или) морфологическими методами (нефробиопсия с последующим изучением биоптатов посредством световой микроскопии) ХГН, наличие АГ, сохранная функция почек. Критериями исключения служили: ХПН, нефротический синдром, гиперкалиемия, непереносимость или наличие побочных эффектов иАПФ или БРА в анамнезе или статусе. Распределение в группы осуществлялась с максимально возможной однотипностью по возрастно-половым параметрам и длительности заболевания. Вместе с тем, 1-я и 2-я группы различались по морфологическому варианту ХГН и полу ($\chi^2=4,3$, $p=0,03$; $\chi^2=6,2$, $p=0,02$), а 2-я и 3-я – по возрасту в дебюте заболевания ($\chi^2=6,44$, $p=0,01$).

Выполнено 35 (23,0%) нефробиопсий. У 23 (65,7%) больных установлен мезангиальный пролиферативный ХГН, у 8 (22,8%) – мезангиокапиллярный, у 3 (8,6%) – фокальный сегментарный гломерулосклероз-гиаиноз, у 1 (2,8%) – мембранозный.

Исследование включало несколько этапов (рисунков). Вводный период подразумевал отбор больных согласно критериям, госпитализацию, отмену ранее принимаемого лечения, верификацию ХГН (клиническую и морфологическую), распределение пациентов в группы, ограничение потребления в пищу поваренной соли и белка.

До начала лечения, на этапе выписки из стационара (через 3 недели от начала приема лечения) и через 2,5 года оценивали суточную протеинурию (СП), концентрацию мочевой кислоты (МК) в крови, фибронектинурию (ФН), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), индекс клубочковой проницаемости (ИКП) и степень тяжести альбуминурии (СТА). Определяли содержание белковых фракций, калия, общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) крови. При помощи холтеровского монитора «Cardiotens» регистрировали адекватность гипотензивной терапии и частоту достижения целевого уровня давления (ЦУД).

СКФ получали согласно рекомендациям [10]:

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{\text{креатинин сыворотки крови}}, \text{ у мужчин}$$

полученный результат умножали на 1,23. СТА под-

$$\text{считывали по формуле: } СТА = \lg \left[\frac{2810 \cdot Ka}{K_{кр}} \right], \text{ где}$$

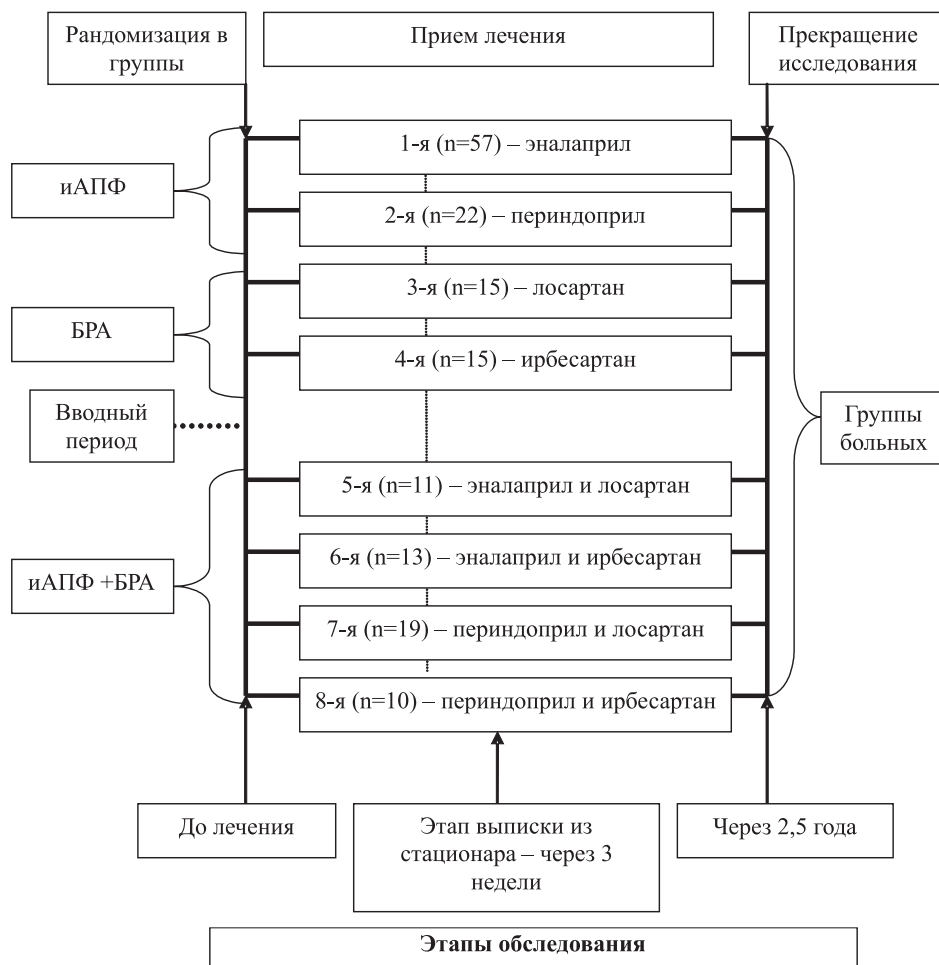


Рисунок. Дизайн исследования.

Ка – клиренс альбумина, Ккр – клиренс креатинина, который получали при проведения пробы Реберга–Тареева. ИКП получали по формуле:

$$\text{ИКП} = \frac{P \cdot d}{K_{\text{кр}}}, \text{ где } P - \text{СП, } d - \text{минутный диурез, } K_{\text{кр}} - \text{клиренс креатинина.}$$

После исходного обследования пациентам 1-й группы (57 человек) методом титрования дозы назначали эналаприл 20-40 мг/сутки, 2-й (22 больных) – периндоприл 8-16 мг/сутки, 3-й (15 пациентов) – лосартан 50-100 мг/сутки, 4-й (15 человек) – ирбесартан – 150-300 мг/сутки, 5-й (11 пациентов) – эналаприл и лосартан, 6-й (13 больных) – эналаприл и ирбесартан, 7-й (19 пациентов) – периндоприл и лосартан, 8-й (10 больных) – периндоприл и ирбесартан. За ЦУД принимали величину равную 130/80 мм.рт.ст.

Рассчитывали суточный индекс: $\text{СИ}_c = (\text{АД ср. дн. сис.} - \text{АД ср. ноч. сис.}) \cdot d \cdot 100\% : \text{АД ср. дн. сис.}$, где: СИ_c – суточный индекс для систолического давления, АД ср. дн. сис. – среднеедневное систолическое давление, АД ср. ноч. сис. – среднее ночное систолическое давление. На основании СИ_c определяли тип профиля АГ.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты монотерапии иАПФ и БРА представлены в табл. 1, из которой следует, что способность уменьшать СП выражена у представителей обоих классов гипотензивных средств примерно в равной степени. Пропорционально уменьшению СП снижалась и СТА, ИКП и ФН, что в большей степени характерно для периндоприла. Лечение по-разному оказывало влияние на СКФ. Комбинации периндоприла с ирбесартаном

свойственна наибольшая способность увеличивать СКФ. Интересные результаты получены при анализе изменений МК крови. Так, если данный показатель в ходе лечения не изменялся в 1-й и 2-й группах, то на фоне терапии лозартаном и ирбесартаном наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации МК, что в большей степени свойственно лозартану и в меньшей – ирбесартану [7]. Если механизм урикоснижающего эффекта лозартана довольно хорошо изучен, то аналогичное свойство ирбесартана установлено впервые [2]. Незначительный гиполипидемический эффект был получен в группе больных, получавших лозартан и ирбесартан. иАПФ и БРА не оказывали влияния на содержание ОХ и ТГ крови. Несмотря на то, что сравнение частоты достижения ЦУД между группами больных оказалось статистически недостоверным, все же следует указать, что наибольшее число случаев его достижения принадлежит эналаприлу и периндоприлу.

В табл. 2 представлены те же показатели, но для комбинаций иАПФ и БРА. Оказалось, что сочетание двух классов препаратов также способствовало уменьшению СП, СТА, ИКП и ФН, что было в большей степени свойственно комбинации

Таблица 1

Влияние монотерапии иАПФ и БРА на некоторые клинико-лабораторные показатели у больных ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Клинико-лабораторные показатели	Монотерапия иАПФ и БРА			
	эналаприл (1-я группа)	периндоприл (2-я группа)	лосартан (3-я группа)	ирбесартан (4-я группа)
СП(г/сут)	2,4±0,14 2,3±0,19 1,1±0,05 ²⁽³⁾	2,6±0,17 2,3±0,09 1,0±0,08 ²⁽³⁾	2,8±0,10 ⁵⁾ 2,0±0,04 ¹⁾ 1,2±0,08 ²⁽³⁾	2,5±0,13 ⁹⁾ 2,4±0,09 1,0±0,13 ²⁽³⁾
СКФ(мл/мин)	106,1±2,33 112,0±1,02 ¹⁾ 109,4±2,21	102,1±2,24 108,1±3,46 112,0±3,09 ²⁽³⁾	98,22,09 ⁵⁾ 101,2±2,02 ⁵⁾ 105,0±2,08 ⁵⁽⁷⁾	97,2±2,30 ⁶⁽⁸⁾⁹⁾ 105,3±2,08 ¹⁾⁶⁾ 118,6±3,20 ²⁽³⁾⁸⁾⁹⁾
СТА	17,8±1,35 16,5±1,20 10,3±0,09 ²⁽³⁾	16,2±1,20 14,0±2,04 9,9±0,19 ²⁽³⁾	17,6±2,32 15,0±2,09 13,0±1,81 ⁷⁾	18,9±2,03 17,3±1,15 12,8±0,13 ²⁽³⁾⁶⁾⁸⁾
ИКП	0,39±0,016 0,30±0,018 0,21±0,021 ²⁽³⁾	0,37±0,015 0,29±0,012 ¹⁾ 0,15±0,014 ²⁽³⁾⁴⁾	0,38±0,013 0,30±0,011 ¹⁾ 0,28±0,014 ²⁽³⁾⁵⁾⁷⁾	0,40±0,012 ⁹⁾ 0,35±0,021 ¹⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 0,31±0,025 ²⁾⁸⁾⁹⁾
ФН(мкг/мл)	0,79±0,020 0,76±0,025 0,64±0,024 ²⁽³⁾	0,80±0,026 0,73±0,019 ¹⁾ 0,60±0,012 ²⁽³⁾⁴⁾	0,77±0,020 0,72±0,031 0,65±0,034 ²⁾	0,78±0,029 0,70±0,030 ¹⁾⁹⁾ 0,62±0,071 ²⁾
МК(мкмоль/л)	519,2±2,12 518,6±3,26 517,3±3,19	521,2±2,36 519,3±3,09 520,8±3,90	509,9±2,98 ⁵⁾⁷⁾ 498,3±3,65 ⁵⁾⁷⁾ 454,8±3,39 ⁵⁾⁷⁾	499,9±3,46 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 486,3±3,92 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 487,8±3,07 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾
ОХ (ммоль/л)	7,0±0,32 7,0±0,14 6,9±0,10	7,1±0,12 6,9±0,21 6,7±0,24	6,9±0,20 7,0±0,19 6,6±0,33	6,9±0,10 6,6±0,15 ⁶⁾ 6,5±0,14 ⁶⁾
ТГ(ммоль/л)	1,8±0,09 1,8±0,08 1,7±0,03	1,5±0,09 1,8±0,07 1,6±0,10	1,80,10 ⁷⁾ 1,5±0,08 ¹⁾⁷⁾ 1,4±0,10 ²⁾	1,9±0,04 ⁸⁾ 1,8±0,10 1,7±0,05 ²⁾⁹⁾
ЦУД(%)	27(47,4%)	12(54,5%)	4(26,7%)	5(33,3%)

$$\chi^2=1,3, p=0,3$$

Примечания: ¹⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии статистически достоверны; ²⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 2,5 года от начала терапии статистически достоверны; ³⁾ различия аналогичных показателей через 3 недели и 2,5 года статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й групп статистически достоверны.

периндоприла с ирбесартаном. Результаты влияния лечения на СКФ оказались аналогичными, что и при использовании монотерапии. Гипоурикемический эффект был получен при сочетании периндоприла с лосартаном и периндоприла с ирбесартаном. Сочетание иАПФ и БРА не оказывали влияния на показатели липидограммы. Частота достижения ЦУД при комбинированном лечении была выше, чем при монотерапии. Сравнение частоты достижения ЦУД у больных, получавших монотерапию и комбинацию двух гипотензивных средств показало наличие статистически достоверных различий ($\chi^2=15,6, p=0,002$).

Влияние лечения на маркеры прогрессирования ХГН представлены в табл. 3 [3], из которой следует, что сочетанное применение иАПФ и БРА оказывает более полный по сравнению с монотерапией ренопротекторный эффект и вызывает более выраженное торможение прогрессирования заболевания.

В табл. 4 представлены побочные эффекты и основные причины прекращения лечения. Наиболее частыми из них были кашель, гиперкреатининемия и гиперкалиемия, которые и послужили причинами отмены иАПФ. При сочетанном применении иАПФ и БРА в отличие от монотерапии этими же классами препаратов чаще возникала гиперкалиемия. Это обстоятельство требует проведения мониторинга уровня калия в сыворотке крови на протяжении всего периода лечения.

Изменение типов профиля АД представлено в табл. 5, из которой следует, что на фоне лечения только иАПФ или только БРА отмечалось увеличение численности dipper-больных и уменьшалась night-peaker и non-dipper. Сочетанная терапия способствовала более интенсивному увеличению численности «позитивных» типов АД и снижения «негативных». Вместе с тем такие комбинации даже вызвали появление over-dipper-пациентов, что почти

всегда было обусловлено передозировкой препаратов, принимаемых вечером. Поэтому в таких случаях мы пересматривали дозы, кратность и время суток приема комбинируемых классов препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высказанная в 80-х годах XX столетия гипотеза В. Brenner относительно роли внутриклубочковой гипертензии в последующем была подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими работами [5]. В развитии внутриклубочковой гипертензии играет роль активация локальной (почечной) ренин-ангиотензиновой системы, что повышает тонус отводящей артериолы и способствует развитию капиллярной (сосудистой) гипертрофии [9]. Как системная, так и интраклубочковая АГ являются главными гемодинамическими факторами прогрессирования гломерулярных заболеваний почек [4, 8].

В ряде экспериментальных и клинических ра-

Таблица 2

Влияние сочетанной терапии иАПФ и БРА на некоторые клиничко-лабораторные показатели у больных ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Клиничко-лабораторные показатели	Комбинированная терапия			
	эналаприл+лосартан (5-я группа)	эналаприл+ирбесартан (6-я группа)	периндоприл+лосартан (7-я группа)	периндоприл+ирбесартан (8-я группа)
СП(г/сут)	2,7±0,09 2,0±0,11 ¹⁾ 1,3±0,04 ²⁽³⁾	2,7±0,13 1,8±0,05 ¹⁾ 1,2±0,09 ²⁽³⁾	2,8±0,11 2,3±0,07 ¹⁽⁵⁾⁽⁷⁾ 1,6±0,06 ²⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	2,7±0,09 1,8±0,14 ¹⁽⁹⁾ 0,5±0,17 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾
СКФ(мл/мин)	89,6±2,09 99,8±1,41 ¹⁾ 105,4±2,22 ²⁽³⁾	85,8±2,04 90,1±2,12 ¹⁽⁴⁾ 92,6±3,12 ²⁾	85,6±2,31 95,0±2,06 ¹⁽⁵⁾ 100,3±3,35 ²⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	84,0±2,03 ⁶⁾ 95,1±2,21 ¹⁽⁸⁾ 117,0±3,04 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾
СТА	18,9±1,04 14,2±2,12 ¹⁾ 10,6±0,10 ²⁾	18,1±1,34 15,1±2,09 9,6±0,06 ²⁽³⁾	17,9±2,04 16,0±1,23 10,9±1,04 ²⁽³⁾	16,2±2,33 14,8±3,05 7,8±0,29 ³⁽⁶⁾⁽⁹⁾
ИКП	0,44±0,012 0,40±0,031 0,33±0,018 ²⁽³⁾	0,43±0,004 0,39±0,003 0,33±0,006 ²⁾	0,46±0,007 0,38±0,006 ¹⁾ 0,35±0,008 ²⁾	0,48±0,010 0,48±0,009 0,26±0,007 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾
ФН(мкг/мл)	0,87±0,033 0,80±0,091 0,64±0,010 ²⁽³⁾	0,82±0,035 0,71±0,024 0,55±0,011 ³⁽⁴⁾	0,85±0,029 0,72±0,024 ¹⁾ 0,76±0,016 ²⁽³⁾⁽⁷⁾	0,89±0,023 ⁸⁾ 0,66±0,014 ¹⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ 0,30±0,012 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾
МК(мкмоль/л)	511,3±3,09 501,6±3,31 ¹⁾ 496,9±4,81 ²⁾	505,9±4,21 ⁴⁾ 508,2±3,89 504,9±4,08 ⁴⁾	502,0±4,09 ⁵⁾ 496,3±4,29 ¹⁽⁵⁾⁽⁷⁾ 445,2±4,32 ²⁽³⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾	499,3±3,96 ⁶⁾ 500,2±4,31 497,8±4,94 ⁹⁾
ОХ (ммоль/л)	6,9±0,32 6,9±0,13 6,7±0,18	6,8±0,13 6,5±0,19 6,5±0,10	7,1±0,33 7,0±0,14 ⁷⁾ 6,8±0,17	6,9±0,11 6,7±0,18 6,6±0,14
ТГ(ммоль/л)	1,9±0,32 1,7±0,09 1,8±0,08	1,7±0,25 1,6±0,16 1,5±0,09 ⁴⁾	1,8±0,21 1,8±0,22 1,2±0,34 ²⁽³⁾	1,9±0,09 1,8±0,11 1,8±0,18
ЦУД(%)	5(45,5%)	7(53,8%)	10(52,6%)	7(70,0%)

$$\chi^2=0,5, p=0,41$$

Примечания: ¹⁾различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии статистически достоверны; ²⁾различия аналогичных показателей до лечения и через 2,5 года от начала терапии статистически достоверны; ³⁾различия аналогичных показателей через 3 недели и 2,5 года статистически достоверны; ⁴⁾различия между аналогичными показателями 5-й и 6-й групп статистически достоверны; ⁵⁾различия между аналогичными показателями 5-й и 7-й групп статистически достоверны; ⁶⁾различия между аналогичными показателями 5-й и 8-й групп статистически достоверны; ⁷⁾различия между аналогичными показателями 6-й и 7-й групп статистически достоверны; ⁸⁾различия между аналогичными показателями 6-й и 8-й групп статистически достоверны; ⁹⁾различия между аналогичными показателями 7-й и 8-й групп статистически достоверны.

бот была установлена роль ангиотензина-2 в процессах пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и близких к ним мезангиальных клеток почек [2, 8].

Установлено, что ангиотензин-2 способен оказывать прямое влияние на синтез канальцевым аппаратом почки остеопонина – вещества, способствующего формированию тубулоинтерстициального фиброза и развитию АГ [3, 9]. В экспериментальных работах была показана роль иАПФ в

превентировании развития тубулярного склероза при гломерулярном заболевании.

Развитие спазма выносящей артериолы и увеличение внутригломерулярного гидростатического давления способствует появлению диагностически микроальбуминурии или протеинурии, являющиеся независимым фактором прогрессирования ХГН [2]. С одной стороны, перегрузка белковыми молекулами при массивной протеинурии вызывает дисфункцию канальцевого аппарата почки. С дру-

Таблица 3

Влияние монотерапии иАПФ и БРА, а также их комбинаций на маркеры прогрессирования ХГН

Маркеры прогрессирования ХГН	Группы больных							
	1-я (n=57)	2-я (n=22)	3-я (n=15)	4-я (n=15)	5-я (n=11)	6-я (n=13)	7-я (n=19)	8-я (n=10)
Двукратное увеличение протеинурии (абс., %)	9(15,7)	3(13,6)	4(26,7)	5(33,3)	2(18,2)	3(23,1)	1(5,3)	1(10,0)
Появление новых случаев ХПН (абс.,%)	2(3,5)	2(9,1)	1(6,7)	1(6,7)	-	-	1(5,3)	-
Дебют гематурии (абс., %)	6(10,5)	1(4,5)	1(6,7)	1(6,7)	-	1(7,7)	-	-
Развитие нефротического синдрома (абс.,%)	3(5,3)	3(13,6)	2(13,3)	1(13,3)	1(9,1)	1(7,7)	-	-
Снижение СКФ (мл/мин/год)	8,2	7,9	8,4	8,5	5,2	5,2	4,8	3,5

Примечание: в скобках представлен % от общей численности больных в каждой группе.

Таблица 4

**Частота побочных эффектов (в числителе), отмены (в знаменателе) лечения,
а также прочих причин выбытия из исследования (абс., %)**

Частота	Группы больных							
	1-я (n=57)	2-я (n=22)	3-я (n=15)	4-я (n=15)	5-я (n=11)	6-я (n=13)	7-я (n=19)	8-я (n=10)
<i>Частота побочных эффектов / отмены препарата (абс., %)</i>								
Аллергические реакции	3(5,3) 2(3,6)	1(4,5) 1(4,5)	1(6,7) -	1(6,7) -	1(9,1) -	2(15,4) 1(7,6)	1(5,3) 1(5,3)	1(10,0) -
Кашель	8(14,0) 8(14,0)	2(9,1) 1(4,5)	- -	- -	3(27,3) 1(9,1)	- -	1(5,3) 1(5,3)	1(10,0) 1(10,0)
Гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л	5(8,7) 1(1,7)	2(9,1) 1(4,5)	- -	- -	7(63,6) 1(9,1)	3(23,1) 2(15,4)	1(5,3) 1(5,3)	1(10,0) 1(10,0)
Диспепсия	2(3,5) 1(1,7)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Головная боль	4(7,0) 1(1,7)	2(9,1) -	1(6,7) -	- -	3(27,3) 1(9,1)	- -	- -	- -
Лейко- или тромбоцитопения	1(1,7) 1(1,7)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Увеличение креатинина на 30% от исходного	17(29,6) 3(5,3)	5(22,7) 1(4,5)	- -	- -	5(45,5) 1(9,1)	2(15,4) 1(7,6)	1(5,3) 1(5,3)	- -
Изменение или потеря вкуса	2(3,5) 1(1,7)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Ортостатическая гипотензия	5(8,8) -	2(9,1) -	3(20,0) -	- -	2(18,2) -	3(23,1) -	2(10,5) -	3(30,0) -
<i>Частота прочих причин выбытия из исследования (абс., %)</i>								
Самовольное прекращение лечения	5(8,8)	-	-	1(6,7)	1(9,1)	-	-	-
Смерть, наступившая в результате непочечных причин	2(3,5) 1(1,7)	1(4,5) -	1(6,7) -	- -	- -	- -	- -	- -
Развитие стеноза почечной артерии	1(1,7)	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: в верхней части ячеек представлена частота побочного эффекта, а в нижней – частота отмены препарата. Частота исследуемых явлений в группах представлена в % по отношению к численности больных в каждой группе.

гой, развитие макрофагальной реакции, увеличение синтеза остеопонина, цитокинов, адгезивных молекул и хемоэктрантов формируют асептическое воспаление межтубулярной ткани с исходом в фиброз [2, 10].

иАПФ у больных хронической нефропатией вызывают пре- и постгломерулярную вазодилатацию, что обеспечивает нормализацию внутриклубочкового давления, снижение протеинурии и ее

повреждающего влияния на интерстиций [9]. Ренопротекторные свойства иАПФ сохраняются при длительном и постоянном приеме, при этом достаточными дозами являются – для эналаприла 5 мг/сутки, для рамиприла – 3 мг/сутки, для каптоприла – 75 мг/сутки. Периндоприл превосходит эналаприл по способности ингибировать АПФ, а степень подавления АПФ в почках составляет около 96%, в сердце около 52% [1].

Проведенные

Таблица 5

**Изменение частоты типов профиля артериального давления
на разных этапах лечения (абс., %)**

Типы профиля АД	Этапы обследования	Группы больных							
		1-я (n=57)	2-я (n=22)	3-я (n=15)	4-я (n=15)	5-я (n=11)	6-я (n=13)	7-я (n=19)	8-я (n=10)
Dipper	I	1(1,8)	2(9,1)	5(33,3)	-	-	1(7,7)	2(10,5)	1(10,0)
	II	5(8,8)	6(27,3)	6(40,0)	2(13,3)	-	5(38,5)	5(26,4)	2(20,0)
	III	21(36,8)	15(68,2)	8(53,3)	8(53,3)	2(18,2)	7(53,8)	3(15,8)	6(60,0)
Non-dipper	I	23(40,1)	15(68,2)	4(26,7)	10(66,7)	8(72,7)	10(76,9)	9(47,4)	6(60,0)
	II	22(38,6)	12(54,5)	7(46,7)	7(46,7)	3(27,3)	4(30,7)	8(42,1)	3(30,0)
	III	14(24,6)	2(9,1)	2(13,3)	6(40,0)	1(9,1)	3(23,1)	6(31,6)	1(10,0)
Night-peaker	I	33(57,9)	5(22,7)	6(40,0)	5(33,3)	3(27,3)	2(15,4)	7(36,8)	3(30,0)
	II	30(52,6)	4(18,2)	3(20,0)	6(40,0)	2(18,2)	2(15,4)	6(31,6)	1(10,0)
	III	22(38,6)	2(9,1)	5(33,3)	1(6,7)	6(54,5)	3(23,1)	6(31,6)	-
Over-dipper	I	-	-	-	-	-	-	1(5,2)	-
	II	-	-	-	-	6(54,5)	2(15,4)	-	4(40,0)
	III	-	-	-	-	2(18,2)	-	4(21,1)	3(30,0)

Примечание: в скобках приведен % от общей численности больных в группе. В колонке «этапы обследования»: I этап – до начала лечения, II этап – обследование при выписке из стационара (через 3 недели от начала лечения), III этап – повторное обследование через 2,5 года от начала непрерывной терапии.

контролируемые и неконтролируемые исследования позволили оценить нефропротекторные свойства БРА. Так, в исследовании IRMA оценена способность ирбесартана в суточной дозе 300 мг снижать протеинурию на 70% у больных начальными стадиями диабетической нефропатии. Значимый ренопротекторный

эффект развивался через 3 месяца терапии независимо от степени снижения АД, а частота побочных эффектов при этом не отличалась от группы плацебо. Применение БРА при диабетической нефропатии и у больных с недиабетическими заболеваниями почек приводит к существенному снижению протеинурии. Имеются сведения о снижении темпов прогрессирования ХПН при лечении лозартаном, кандесартаном и ирбесартаном. В ряде исследований показана способность ирбесартана замедлять процессы гломерулосклероза [9, 10].

В исследовании RENAAL оценивалась эффективность безопасности лозартана у больных с диабетической нефропатией при протеинурии более 1 г/сут при умеренной сниженной функции почек. Оказалось, что способность БРА снижать темп необратимого ухудшения функции почек, связана прежде всего с их влиянием на протеинурию.

При СИ_c 10–20% развивается продолжительное и постепенное снижение АД ночью (тип dipper). При величине СИ_c менее 10% (тип non-dipper) отмечается недостаточное ночное снижение давления. Считается, что неконтролируемое повышение давления ночью является фактором, влияющим на прогрессирование почечной патологии. К типу over-dipper или hyper-dipper относят пациентов с чрезмерным снижением давления ночью (СИ_c 20–22%), что проявляется гипоперфузионными нарушениями сердечного, мозгового и почечного кровообращения. Тип «night-reaker» характеризуется стойкой ночной АГ и отрицательными значениями СИ_c. Он чаще всех встречается при ренопаренхимной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Антипротеинурический эффект в равной степени характерен как для иАПФ, так и для БРА, но в большей степени проявляется при их сочетанном применении. Максимальный антипротеинурический эффект установлен при сочетании периндоприла с ирбесартаном. Сочетанное применение двух классов гипотензивных средств позволило увеличить ренопротекторные качества и более эффективно влиять на скорость прогрессирования ХПН.

2. Выявлена гипоурикемическая способность лозартана и ирбесартана, которая потенцируется при их сочетании с периндоприлом.

3. Частота достижения ЦУД при комбинации иАПФ и БРА статистически выше, чем при применении каждого класса препаратов в отдельности.

4. Монотерапия иАПФ и БРА, а также их сочетанное применение не оказывают влияния на выраженность гиперлипидемии.

5. Наиболее частыми причинами прекращения приема иАПФ явился кашель, гиперкалиемия и гиперкреатининемия.

6. При сочетанном применении иАПФ и БРА чаще чем при применении их в отдельности возникает гиперкалиемия, что требует проведения мониторинга уровня сывороточного калия на протяжении всего периода лечения.

7. Изменение типов профиля АД свидетельствует о том, что монотерапия иАПФ и БРА в равной степени увеличивала частоту прогностически более благоприятных типов АГ (dipper) и снижали частоту неблагоприятных (night-reaker и non-dipper). Сочетанная терапия способствовала более интенсивному увеличению численности «благоприятных» типов АД и снижению «неблагоприятных». Такие комбинации вывали появление over-dipper-пациентов, что почти всегда было обусловлено вечерней передозировкой препаратов или нерациональным их распределением в течение суток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156 (6): 602-611
2. Мосина НВ, Есаян АМ. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. *Нефрология* 2004; (1): 22-28
3. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456
4. Пиріг ЛА. Артеріальна гіпертензія як клінічно-класифікаційна ознака гломерулонефриту (огляд літератури та власних досліджень). *Журн АМН України* 2002; (2): 291-301
5. Brenner BM. RAS Blockade opens the road to remission of renal disease. Lecture in the Special Session «AMGEN International Prize for Therapeutic Advances in Nephrology». World Congress of Nephrology. Berlin, 2003
6. Rosert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 1]: 19-28
7. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Урикозурическое действие лозартана. *Клин фармакол и терапия* 2003; 12 (5): 55-58
8. Папаян АВ, Архипов ВВ, Береснева ЕА. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 2004; (4): 83-90
9. Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press* 2001; 10(1): 17-20
10. Csajka C, Buclin T, Brunner AR, Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 1-29

Поступила в редакцию 04.03.2005 г.