

© Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева, 2005
УДК 616.611-002-036.12+616.12-008.331.1]:615.217.24

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

ВЛИЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С СОХРАННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

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

INFLUENCE OF β -ADRENOBLOCKERS ON MARKERS OF PROGRESSING CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH SAVED AND REDUCED FUNCTION OF THE KIDNEYS

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить влияние бета-адреноблокаторов на некоторые клинические и лабораторные маркеры прогрессирования хронического гломерулонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 125 гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом, из них 62(49,6%) (первая группа) с сохранной и 63(50,4%) (вторая группа) со сниженной функцией почек. Группы разделены на подгруппы в зависимости от получаемого бета-адреноблокатора. Распределение пациентов в подгруппы проводилось на основании разработанных критериев с учетом максимальной однотипности клинического, морфологического и лабораторного течения заболевания. До назначения лечения, при выписке из стационара и через 8,6 месяца от начала терапии исследовали суточную протеинурию, скорость клубочковой фильтрации, индекс клубочковой проницаемости, степень тяжести альбуминурии, общее периферическое сосудистое сопротивление. Определяли содержание общего холестерина и триглицеридов. Рассчитывали суточный индекс и определяли тип артериальной гипертензии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Карведилол и небиволол у больных с сохранной функцией почек увеличивали скорость клубочковой фильтрации и снижали общее периферическое сосудистое сопротивление. Карведилол в обеих группах проявлял гиполипидемические свойства. Пиндолол при сохранной функции почек, а небиволол и пиндолол при сниженной функции почек снижали скорость клубочковой фильтрации. Целевые цифры давления в первой группе достигнуты у 50% больных при лечении метопрололом, а во второй – у 25% при лечении небивололом. Метопролол и небиволол в первой группе вызывали чрезмерное ночное снижение давления. Бета-адреноблокаторы у пациентов с сохранной функцией почек увеличивали частоту благоприятных типов артериальной гипертензии (night-peaker и dipper). У больных почечной недостаточностью пиндолол увеличивал частоту развития неконтролируемой ночной гипертензии (тип night-peaker). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При выборе бета-адреноблокатора для лечения пациентов с хроническим гломерулонефритом следует учитывать особенности фармакодинамики препарата.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, хронический гломерулонефрит с артериальной гипертензией, маркеры прогрессирования, сохранная и сниженная функция почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the effects of β -adrenoblockers on certain clinical and laboratory markers of progressing chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 125 hypertensive patients with chronic glomerulonephritis. The patients were divided into 2 groups: 62 (49.6%) of them were included in the first group with the saved function of the kidney and 63 (50.4%) patients with the reduced function made up the second group. The groups were divided into subgroups depending on the given β -adrenoblocker. The distribution of the patients in the subgroups was fulfilled with special reference to specially developed criteria taking into account the maximal similarity of the clinical, morphological and laboratory course of the disease. Diurnal proteinuria, glomerular filtration rate, glomerular permeability index, degree of albuminuria, general peripheral vascular resistance were investigated before treatment, at discharge from hospital and within 8-6 months after beginning the treatment. Total cholesterol and triglycerides were determined. The diurnal index was calculated, the arterial hypertension type was determined. **RESULTS.** Carvedilol and Nebivolol increased the glomerular filtration rate in patients with saved function of the kidney and decreased the general peripheral vascular resistance. Carvedilol in both groups had hypolipidemic properties. Pindolol in patients with saved function of the kidneys and Nebivolol and Pindolol in patients with reduced function of the kidneys decreased the glomerular filtration rate. The necessary figures of pressure in the first group were obtained in 50% of patients treated with Metoprolol, in the second group - in 25% of patients treated with Nebivolol. Metoprolol and Nebivolol in the first group caused excessively decreased nocturnal pressure. β -adrenoblockers increased occurrence of favorable types of hypertension (night-peaker and dipper) in patients with saved function of the kidney. In patients with renal failure Pindolol increased the frequency of the development of non-controlled nocturnal hypertension (night-peaker type). **CONCLUSION.** Specific properties of pharmacodynamics of the medicine should be taken into account when choosing β -adrenoblocker for treatment of patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: β -adrenoblockers, chronic glomerulonephritis with arterial hypertension, progression markers, saved and reduced function of the kidneys.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: ХГН – хронический гломерулонефрит; ХПН – хроническая почечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; БАБ – бета-адреноблокаторы; 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; СП – суточная протеинурия.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является самой частой причиной развития артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почек. Частота АГ существенно зависит от морфологического варианта заболевания. При мезангиокапиллярном ее частота достигает 85%, при фокально сегментарном гломерулосклерозе-гиалинозе – до 65%, при мембранозном – до 50%, при мезангиальном пролиферативном – до 49%, при ХГН с минимальными изменениями 10–15% [1]. По мере прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) частота АГ увеличивается до 85–90%. Если при уровне креатинина крови до 1,1 мг/дл АГ регистрируется у 35%, а при креатининемии более 1,4 мг/дл – у 75% больных, то в терминальной стадии ХПН в 90–100% случаев [2].

Многочисленные контролируемые и неконтролируемые исследования свидетельствуют о наличии нефропротекторных свойств у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина-2 и некоторых представителей блокаторов кальциевых каналов [1,3–5]. Вместе с тем, влияние на маркеры прогрессирования заболевания, целесообразность и обоснованность применения бета-адреноблокаторов (БАБ) у гипертензивных больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек остаются недостаточно изученными. Интерес к этой проблеме обусловлен как немногочисленностью исследований, посвященных применению БАБ при ХГН, так и информацией относительно способности некоторых представителей этого класса снижать скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

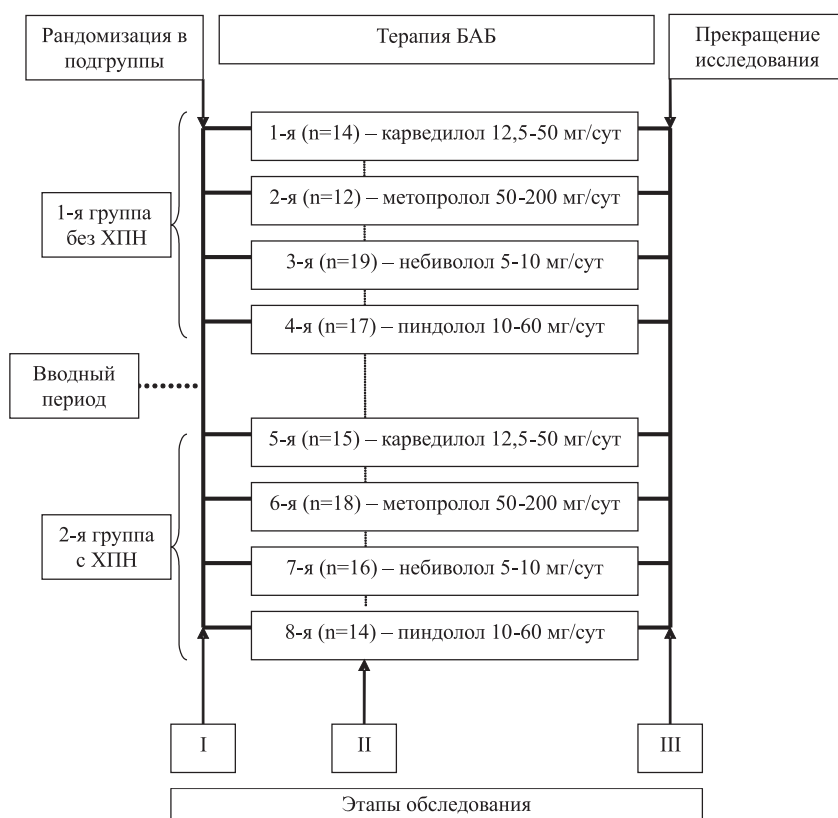
Цель работы заключалась в оценке влияния БАБ на некоторые клинические и лабораторные маркеры прогрессирования ХГН у гипертензивных пациентов без нефротического синдрома с сохранной и сниженной функцией почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 125 гипертензивных больных ХГН без нефротического синдрома, из них 62(49,6%) (1-я группа) с сохранной и 63(50,4%) (2-я группа) со сниженной функцией почек. Группы разделены на подгруппы в зависимости от получаемого БАБ. Дизайн исследования представлен на рисунке.

Рандомизация пациентов в подгруппы в рамках одной группы проводилась с учетом максимальной однотипности возрастно-половых характеристик больных и морфо-клинико-лабораторного течения ХГН. Несмотря на это, 1-я и 2-я, а также 2-я и 3-я подгруппы различались по возрасту (соответственно $\chi^2=0,21$, $p=0,77$ и $\chi^2=0,54$, $p=0,28$), а 2-я и 4-я – по возрасту в начале заболевания ($\chi^2=0,68$, $p=0,71$). Представители 6-й и 7-й групп различались по длительности заболевания ($\chi^2=0,49$, $p=0,36$).

Критерии отбора больных в 1-ю группу: подтвержденный лабораторными и(или) морфологически-



Примечание: I – до лечения, II – после окончания стационарного лечения (в среднем через 3 недели от начала терапии), III – через 8,6 месяца от начала лечения.

Рисунок. Дизайн исследования.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели ($\bar{X} \pm m$) пациентов ХГН
с сохранной функцией почек (1-я группа)**

Клинико-лабораторные показатели	Подгруппы 1-й группы			
	1-я (n=14)	2-я (n=12)	3-я (n=19)	4-я (n=17)
СП (г/сут)	1,5±0,09 1,7±0,16 1,5±0,08	1,8±0,18 1,7±0,09 ^{*)} 0,6±0,03 ^{***1)}	1,5±0,10 1,3±0,08 ²⁾ 1,6±0,04 ^{***4)}	1,5±2,29 1,4±0,15 1,6±0,21 ⁵⁾
СКФ (мл/мин)	101,0±2,12 116,7±1,14 ^{*)} 128,1±3,10 ^{***)}	99,8±1,12 97,1±1,32 ¹⁾ 92,8±2,05 ¹⁾	99,0±1,46 ²⁾ 109,5±1,32 ²⁾⁴⁾ 112,3±2,08 ^{***2)4)}	90,4±1,29 ³⁾⁵⁾⁶⁾ 78,7±1,10 ^{*)3)5)6)} 69,8±1,14 ^{***)3)5)6)}
СТА	13,0±1,22 13,8±1,14 13,3±0,13	12,5±1,35 13,0±2,41 12,6±0,09 ¹⁾	13,0±1,31 12,3±1,05 12,9±1,89	12,2±1,20 14,8±2,32 13,2±0,07 ⁵⁾
ИКП	0,37±0,012 0,39±0,070 0,31±0,014	0,36±0,009 0,37±0,015 0,36±0,020	0,34±0,004 0,35±0,006 0,32±0,012	0,30±0,013 0,33±0,005 0,28±0,009
ОХ (ммоль/л)	7,2±0,35 6,2±0,21 5,8±0,10 ^{***)}	6,8±0,31 7,2±0,14 ¹⁾ 7,9±0,24 ^{***1)}	6,8±0,14 6,7±0,20 ⁴⁾ 6,5±0,13 ²⁾⁴⁾	6,2±0,17 ³⁾⁶⁾ 6,6±0,13 ⁵⁾ 6,5±0,10 ^{***)3)6)}
ТГ (ммоль/л)	2,5±0,32 2,0±0,11 1,6±0,07 ^{***)}	2,0±0,19 2,1±0,18 2,5±0,05 ^{***1)}	1,9±0,18 1,8±0,09 1,7±0,07 ⁴⁾	2,1±0,07 2,2±0,32 2,4±0,05 ³⁾⁶⁾
ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)	4,2±0,54 2,3±0,12 ^{*)} 2,0±0,08 ^{***)}	4,1±0,21 4,2±0,24 ¹⁾ 4,0±0,09 ¹⁾	4,0±0,36 2,5±0,18 ⁴⁾ 1,9±0,21 ^{***4)}	3,9±0,22 4,6±0,15 ^{*)3)6)} 3,2±0,10 ^{***)3)5)6)}
ЦУД абс.(%)	3(21,4) 5(35,7)	4(33,3) 6(50,0)	9(47,4) 9(47,4)	2(11,8) 4(23,5)

Примечания: ^{*)} различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии (на этапе выписки из стационара) статистически достоверны; ^{**)} различия аналогичных показателей через 3 недели лечения (на этапе выписки из стационара) и 8,6 месяца статистически достоверны; ^{***)} различия аналогичных показателей до лечения и через 8,6 месяца статистически достоверны; ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ³⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й групп статистически достоверны. ЦУД оценен на этапе выписки из стационара и через в среднем 8,6 месяца от начала лечения.

ми методами ХГН, повышение артериального давления (АД) более 140/95 мм.рт.ст., 1-2 степень АГ согласно критериям ВОЗ/ИАГ (1999г.) [6], отсутствие ХПН, непродолжительный «гипертензивный анамнез» (до 6 месяцев), наличие тахикардии или гиперкинетического типа кровообращения. Критериями исключения явились общепринятые противопоказания к назначению БАБ.

Критериями отбора больных во 2-ю группу служили: подтвержденный лабораторными и(или) морфологическими методами ХГН (нефробиопсия выполнена до развития ХПН), 1-2 степень АГ согласно критериям ВОЗ/ИАГ (1999г.) [6], «лабильная» АГ, креатининемия до 200 мкмоль/л, СКФ до 50 мл/минуту. Критерии исключения из исследования: уровень креатинина крови более 200 мкмоль/л, СКФ менее 50 мл/минуту.

До назначения БАБ, а также на этапе выписки из стационара (через 3 недели от начала лечения) и через 8,6 месяца от начала регулярного лечения исследовали суточную протеинурию (СП), СКФ, индекс клубочковой проницаемости (ИКП) и степень тяжести альбуминурии (СТА). Определяли содержание общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). СКФ получали согласно рекомендациям [2]:

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

у мужчин полученный результат умножали на 1,23.

СТА подсчитывали по формуле: $\text{СТА} = \lg$

$$\left[\frac{2810 \cdot K_a}{K_{кр}} \right], \text{ где } K_a - \text{клиренс альбумина, } K_{кр} -$$

клиренс креатинина, который получали при проведении пробы Реберга-Тареева. ИКП получали по

$$\text{формуле: ИКП} = \frac{P \cdot d}{K_{кр}}, \text{ где } P - \text{суточная протеинурия, } d - \text{минутный диурез (мл/мин), } K_{кр} - \text{клиренс креатинина (мл/мин).}$$

формуле: ИКП = $\frac{P \cdot d}{K_{кр}}$, где P – суточная протеинурия, d – минутный диурез (мл/мин), Kкр – клиренс креатинина (мл/мин).

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) получали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \frac{79,92 \cdot \text{АД ср}}{\text{МО}} \text{ (дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}\text{)}, \text{ где АД ср} -$$

среднее артериальное давление (мм.рт.ст.), МО – минутный объем (мл). АД ср получали посредством суточного мониторирования АД. МО получали по формуле: $\text{МО} = \text{УО} \cdot \text{ЧСС}$, где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений за минуту. УО (мл) получали по формуле: $\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$, где КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО – конечный систолический объем левого желудочка. КДО и КСО получали при эхокардиографии на аппаратах «Ultramark-8» или «Ultramark-9». При помощи монитора АД «Cardiotens» оценивали его суточную вариабельность. Нефробиопсия выполнена 52 (41,6%) пациентам.

Суточный индекс рассчитывали для систолического АД: $\text{СИ}_c = (\text{АД ср. дн. сис.} - \text{АД ср. ноч. сис.}) \cdot 100\% : \text{АД ср. дн. сис.}$, где: СИ_с – суточный

индекс для систолического давления, АД ср. дн. сис. – среднедневное систолическое давление, АД ср. ноч. сис. – среднее ночное систолическое давление. На основании СИ_c определяли тип профиля АД [7].

Лечение в подгруппах предполагало прием од-ного БАБ с учетом ЧСС, АД и индивидуальной переносимости. Целевыми уровнями АД считали 130/85 мм.рт.ст [6].

Статистическую обработку 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 влияния БАБ на некоторые маркеры прогрессирования ХГН у пациентов с сохранной функцией почек представлены в табл. 1, из которой следует, что лечение метопрололом способствовало достоверному снижению СП – важнейшего фактора прогрессирования заболевания. Карведилол и небиволол увеличивали СКФ, что, возможно, обусловлено вазодилатацией эфферентной артериолы нефрона. Напротив, пиндолол способствовал уменьшению данного показателя. Только карведилол в отличие от других БАБ обладал способностью снижать ОХ и ТГ. ЦУД достигнут у 1/3–1/2 больных, что соответствует данным литературы.

У больных ХГН со сниженной функцией почек БАБ не оказывали влияния на СП, СТА и ИКП (табл. 2). Независимо от принимаемого препарата во всех подгруппах наблюдалось постепенное снижение СКФ, что обусловлено естественным прогрессированием ХПН. В то же время прием пиндолола способствовал более быстрому сравнительно с другими препаратами снижению СКФ, т.е. ухудшал функцию почек. В условиях уремической гиперлипидемии карведилол достоверно снижал ОХ. Карведилол и небиволол снижали ОПСС. Частота достижения ЦУД у больных с ХПН оказалась значительно меньше, чем у пациентов с сохранной функцией почек (максимальная частота достижения ЦУД во 2-й группе составила 25%).

Изучение профиля АД показало (табл. 3), что на фоне применения карведилола и небиволола при сохранной функции почек наблюдалось учащение случаев спонтанного снижения ночного давления. Метопролол вызывал эпизоды чрезмерного снижения ночного АД, что является проявлением передозировки.

При ХПН карведилол увеличивал количество dipper-больных. Карведилол, метопролол и небиволол уменьшали число non-dipper и night-peaker пациентов, а пиндолол напротив – увеличивал частоту стойко высокого ночного АД – наиболее неблагоприятного с прогностической точки зрения варианта АД. При ХПН небиволол вызывал чрезмерное ночное снижение АД, что, очевидно, следует рассматривать с позиции передозировки и необходимости уменьшения дозы с учетом сниженной почечной элиминации. В табл. 4 представлены результирующие изменения изучаемых параметров больных.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели ($\bar{X} \pm m$) пациентов ХГН со сниженной функцией почек (2-я группа)

Клинико-лабораторные показатели	Подгруппы 2-й группы			
	5-я (n=15)	6-я (n=18)	7-я (n=16)	8-я (n=14)
СП (г/сут)	0,9±0,13 0,8±0,10 0,8±0,19	0,8±0,04 0,7±0,10 0,9±0,09	0,5±0,06 ²⁽⁴⁾ 0,6±0,04 0,6±0,09	0,6±1,09 0,5±0,15 0,6±0,11
СКФ (мл/мин)	56,0±2,34 59,1±2,18 56,3±2,05	55,3±2,21 54,3±1,05 52,0±2,33	60,9±2,18 59,1±2,09 57,1±2,34 ¹⁾	61,2±1,30 ³⁽⁵⁾ 48,7±1,38 ³⁽⁵⁾⁽⁶⁾ 42,2±2,02 ^{1)(**)(3)(5)(6)}
СТА	10,8±1,03 11,2±1,12 11,6±1,28	9,8±1,12 9,4±2,38 8,6±0,19 ¹⁾	9,5±1,08 9,4±1,55 9,1±1,16	10,0±2,60 9,0±2,14 9,3±0,21 ³⁽⁵⁾
ИКП	0,25±0,032 0,29±0,024 0,24±0,033	0,29±0,011 0,27±0,019 0,25±0,010	0,29±0,007 0,25±0,006 0,22±0,013	0,28±0,026 0,27±0,017 0,21±0,009
ОХ (ммоль/л)	7,7±0,19 7,6±0,25 6,9±0,20 ^{1)(**)}	6,9±0,34 ¹⁾ 7,0±0,19 ¹⁾ 7,3±0,19 ¹⁾	6,6±0,22 6,7±0,51 6,7±0,03 ⁴⁾	6,6±0,17 6,6±0,23 7,0±0,18
ТГ (ммоль/л)	2,6±0,14 2,5±0,11 2,1±0,24	2,1±0,08 ¹⁾ 2,2±0,12 ¹⁾ 2,4±0,09	2,4±0,34 2,3±0,18 2,3±0,29	1,9±0,11 ³⁽⁶⁾ 2,0±0,09 ³⁾ 2,0±0,14 ⁵⁾
ОПСС (дин·с·см ⁻⁵)	4,8±0,20 4,0±0,16 ¹⁾ 2,2±0,09 ^{1)(**)(***)}	4,1±0,11 ¹⁾ 4,2±0,09 4,4±0,14 ¹⁾	4,9±0,16 ⁴⁾ 4,0±0,11 ¹⁾ 2,7±0,09 ¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾	4,6±0,41 4,6±0,25 ⁶⁾ 4,8±0,18 ³⁾⁽⁶⁾
ЦУД (%)	2(13,3) 1(6,7)	3(16,7) 1(5,6)	4(25,0) 4(25,0)	- 1(7,1)

Примечания: ¹⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии (на этапе выписки из стационара) статистически достоверны; ²⁾ различия аналогичных показателей через 3 недели лечения (на этапе выписки из стационара) и 8,6 месяца статистически достоверны; ³⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 8,6 месяца 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 6-й и 7-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 6-й и 8-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 7-й и 8-й групп статистически достоверны. ЦУД оценен на этапе выписки из стационара и через в среднем 8,6 месяца от начала лечения.

Таблица 3

Динамика частоты типов профиля артериального давления до и после лечения (абс., (%))

Типы профиля АД	Этапы обследования	Подгруппы больных							
		1-я (n=14)	2-я (n=12)	3-я (n=19)	4-я (n=17)	5-я (n=15)	6-я (n=18)	7-я (n=16)	8-я (n=14)
Dipper	I	1(7,1)	2(16,7)	1(5,3)	1(5,9)	-	1(5,6)	-	-
	II	6(42,8)	2(16,7)	8(42,1)	2(11,7)	2(13,3)	1(5,6)	-	-
	III	6(42,8)	3(25,0)	12(63,1)	4(23,5)	5(33,3)	1(5,6)	-	-
Non-dipper	I	6(42,8)	5(41,7)	10(52,6)	8(47,0)	3(20,0)	10(55,6)	9(56,3)	6(42,8)
	II	4(28,5)	2(16,7)	5(26,3)	8(47,0)	3(20,0)	9(50,0)	8(50,0)	5(35,7)
	III	4(28,5)	2(16,7)	5(26,3)	6(35,2)	4(26,7)	9(50,0)	6(37,5)	4(28,5)
Night-peaker	I	7(50,0)	5(41,7)	9(47,3)	8(47,0)	12(80,0)	7(38,9)	7(43,7)	8(57,1)
	II	4(28,5)	-	6(31,5)	7(41,1)	6(40,0)	8(44,4)	7(43,7)	9(64,3)
	III	4(28,5)	-	2(10,5)	7(41,1)	6(40,0)	8(44,4)	6(37,5)	10(71,4)
Over-dipper	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	-	8(66,7)	-	-	-	-	1(6,3)	-
	III	-	7(58,3)	-	-	-	-	4(25,0)	-

Примечание: В скобках представлен % от общей численности больных в подгруппе. 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 8,6 месяца от начала непрерывной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе ренопаренхимной АГ обсуждается роль гиперактивации симпатoadреналовой системы, рассматриваемой с позиции дисбаланса в системе нейроадренергической системы почек, которая принимает участие в регуляции почечного кровообращения, поддержании фильтрации и реабсорбции, продукции почкой вазоактивных веществ [3]. Так, из крови в почку поступает около 30% экскретируемого мочой норадреналина и до 70% адреналина [1]. Остальное количество высвобождается непосредственно в почке из окончаний почечных нервов. Гиперсимпатикотония, гиперадреналемия и активация ренин-ангиотензиновой системы лежат в основе спазма эфферентной артериолы клубочка и развития феномена гиперфильтрации, рассматриваемого с позиции прогрессирования течения почечного заболевания [8, 9].

Считается, что в основе гиперкатехолемии при ренопаренхимной АГ лежат процессы как активной секреции, так и замедления элиминации катехоламинов мочой при развитии ХПН. Склерозирование паренхимы и ишемия почечной ткани являются мощными факторами афферентной импульсации к интегрирующим ядрам мозга, под влиянием которой происходит интенсификация синтеза катехоламинов по принципу обратной связи. Стимуляция пролиферации подоцитов под влиянием катехоламинов рассматривается с позиции прогрессирования ХГН. Гипотетически гиперкатехолемия способна оказывать самостоятельное повреждающее воздействие на интерстиций почки, что может являться одним из факторов, участвующих в формировании тубулоинтерстициального компонента нефрита, рассматриваемого сегодня с позиции прогрессирования заболевания [1]. Прием

БАБ, обладающих вазодилатирующими качествами, позволяет: во-первых, блокировать синтез катехоламинов; во-вторых, уменьшить активность симпатической нервной системы; в-третьих, уменьшить выраженность спазма эфферентной артериолы и устранить гиперфильтрацию, являющихся интрагломерулярными гемодинамическими факторами прогрессирования ХГН; в-четвертых, БАБ тормозят секрецию ренина почками [1, 4, 10]. К негативным моментам применения БАБ при ХГН в первую очередь следует отнести их атерогенное свойство и способность снижать СКФ некоторыми представителями этого класса.

Нами использованы БАБ, обладающие различными фармакологическими свойствами. Так, пиндолол – некардиоселективный БАБ с внутренней симпатомиметической активностью (ВМСА), небиволол и метопролол – кардиоселективные БАБ без ВМСА, карведилол – некардиоселективный БАБ без ВМСА с альфа-блокирующим свойством. Считается, что применение БАБ без ВМСА (ме-

Таблица 4

Результирующие изменения исследуемых показателей под влиянием БАБ у больных ХГН с сохранной и со сниженной функцией почек

БАБ	Исследуемый показатель				
	СП	СКФ	ОХ	ТГ	ОПСС
Больные с сохранной функцией почек					
Карведилол	-	↑	↓	↓	↓
Метопролол	↓	-	-	↑	-
Небиволол	-	↑	-	↓	↓
Пиндолол	-	↓	↑	-	↓
Больные со сниженной функцией почек					
Карведилол	-	-	↓	-	↓
Метопролол	-	-	-	-	-
Небиволол	-	↓	-	-	↓
Пиндолол	-	↓	-	-	-

Примечание: ↓ – снижение, ↑ – увеличение, - – отсутствие изменений.

топролол) при ренопаренхимной АГ ограничено ввиду усугубления нефрогенной гипертриглицеридемии [5]. У пациентов без ХПН метопролол действительно существенно увеличивал концентрацию ТГ, тогда как при развитии ХПН значимых изменений не установлено. Следует отметить, что у больных второй группы мы не снижали дозу метопролола в зависимости от СКФ, поскольку его метаболизм преимущественно осуществляется печенью [2, 5].

В литературе представлены противоречивые мнения относительно влияния БАБ на СКФ. Считается, что некоторые БАБ на 10–20% снижают СКФ [1]. Очевидно, во многом эти различия обусловлены тем, что БАБ представлены разнородными по химико-фармакологическим качествам препаратами, имеющими существенные отличия. В нашем исследовании показано, что при сохранной функции почек таким негативным свойством обладает пиндолол. Карведилол и небиволол – СКФ увеличивают, а метопролол – не оказывает влияния вообще. При ХПН снижение СКФ вызывают только пиндолол и небиволол.

По величине $СИ_c$ больных АГ подразделяют на 4 типа. 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 АД. Считается, что неконтролируемое повышение АД ночью является фактором, влияющим на прогрессирование ХГН и ХПН. К типу over-dipper или hyper-dipper относят пациентов с чрезмерным снижением АД ночью ($СИ_c$ 20–22%), что проявляется гипоперфузионными нарушениями сердечного, мозгового и почечного кровообращения. Тип «night-peaker» характеризуется стойкой ночной АГ и отрицательными значениями $СИ_c$. Он чаще всех встречается при ренопаренхимной АГ [7, 11].

У пациентов ХГН с сохранной функцией почек под влиянием лечения увеличивалась частота dipper-вариантов АГ и уменьшалась численность non-dipper пациентов, что указывает на оптимизацию суточного ритма АД, а также сокращение частоты ночных эпизодов гипотонии. Вместе с тем на фоне приема метопролола увеличилась частота чрезмерного ночного снижения АД. При ХПН только карведилол увеличивал численность dipper-больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карведилол и небиволол у больных ХГН с сохранной функцией почек являются препаратами выбора ввиду позитивного влияния на СКФ и ОПСС. Карведилол как при сохранной, так и при ХПН проявляет гиполипидемические свойства. Пиндолол при сохранной функции почек, а небиволол и пиндолол при ХПН требуют взвешенного назначения ввиду снижения ими СКФ. Наибольшая частота достижения ЦУД при монотерапии БАБ у гипертензивных пациентов ХГН с нормальной функцией почек составляет 50% (для метопролола), тогда как при развитии ХПН – 25% (для небиволола). У больных без ХПН метопролол и небиволол в ряде случаев вызывали чрезмерное снижение ночного АД, что требовало уменьшения дозы. Применение БАБ у больных без ХПН приводило к увеличению численности более благоприятных с прогностической точки зрения типов АГ (night-peaker и dipper). Пиндолол при ХПН напротив – увеличивал частоту развития неконтролируемой ночной АГ (тип night-peaker).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ, ред. Нефрология. Руководство для врачей. Медицина, М., 2000; 448-453
2. Rosert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 1]: 19-28
3. Ковалева ОН. Классификация, патогенез и лечение нефрогенной артериальной гипертензии. *Укр тер журнал* 2002; (2): 66-71
4. Сиренко Ю. Особенности лечения артериальной гипертензии при поражении почек. *Ліки України* 2004; (10): 6-9
5. Таран О, Дудар А, Таран А, Валецька Р. Лікування ренопаренхімної гіпертензії. *Ліки України* 2003; (3): 11-14
6. 1999 WHO-ISH guide-lines for the management of hy-per-ten-sion. *J hypertens* 1999; 11: 905-916
7. Кобалава ЖД, Терещенко СН, Калинин АЛ. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Медицина, М., 1997; 32 с.
8. Власенко МА, Ромасько НВ. Механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулонефритах. *Укр тер журнал* 2002; (2): 19-24
9. Ruilope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 50-52
10. Синяченко ОВ, Дьяков ИН, Игнатенко ГА. Обоснование и перспективы использования небиволола в лечении больных гломерулонефритами. *Укр мед. Часопис* 2001; (4): 122-128
11. Кошелева ОВ, Гришкин ЮН. Амбулаторное суточное мониторирование артериального давления. *Новые Санкт-Петерб врач ведомости* 2002; (3): 38-40

Поступила в редакцию 16.03.2005 г.