

T.E. Морозова

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

E.M. Шилов

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

A.B. Белобородова

аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Цель. Оптимизация фармакотерапии больных метаболическим синдромом (МС) и хронической болезнью почек (ХБП) на основе оценки нефропротективных свойств антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) различных классов.

Материал и методы. У 81 больного (38 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 29 до 79 лет (средний возраст – $53,4 \pm 11,6$ года) с наличием МС (по классификации The International Diabetes Federation, 2005), нормальным уровнем креатинина сыворотки крови ($0,7$ – $1,4$ мг/дл) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ оценивали маркеры нарушения функции почек – СКФ по формуле Кокрофта–Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа и микроальбуминурию. Также проводилась оценка нефропротективных и кардиогемодинамических свойств антигипертензивных препаратов 4 классов: ИАПФ зофеноприла, БРА лозартана, БАБ небиволола и комбинированного препарата, состоящего из ИАПФ лизиноприла и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (ГХТЗ).

Результаты. Нарушения функции почек выявлены у 57 (70,4%) больных МС, в частности у 19 (23,5%) больных имела место гиперфильтрация (СКФ >110 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$), а у 38 (46,9%) – гипофильтрация (СКФ <90 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$). При анализе распределения значений СКФ в разных возрастных группах была выявлена прямая взаимосвязь возраста пациентов с прогрессированием поражения почек. Плазменная концентрация эндотелина-1 нарастала по мере увеличения исходного уровня АД. Зофеноприл, лозартан, небиволол и лизиноприл + ГХТЗ у больных МС и ХБП I–II ст. способствуют снижению СКФ при исходной гиперфильтрации и повышению СКФ при исходной гипофильтрации, а также

снижению уровня МАУ и уменьшению активности маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1.

Заключение. Нарушения фильтрационной функции почек в виде гипер- и гипофильтрации выявляются у $\frac{2}{3}$ больных; для их коррекции могут быть использованы антигипертензивные препараты.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, антигипертензивные препараты, нефропroteкция, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия

Aim. Optimization of pharmacotherapy of patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease according to the nephroprotective properties of antihypertensive drugs.

Methods. 81 patients (38 male, 43 female, age 29–79 years, mean age $53,4 \pm 11,6$ years) with metabolic syndrome and normal kidney function were included into the study. In all patients estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to the Cockcroft–Gault formula and microalbuminuria were determined. Antihypertensive and nephroprotective efficacy of zofenopril, losartan, nebivolol and fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide were assessed.

Results. 57 (70,4%) patients with metabolic syndrome had renal function deterioration: 19 (23,5%) – hyperfiltration (eGFR >110 ml/min/1,73 m²), 38 (46,9%) – hypofiltration (eGFR <90 ml/min/1,73 m²). Progression of chronic kidney disease was connected with increasing age. Endothelin-1 concentration increased according to blood pressure rise. Zofenopril, losartan, nebivolol and fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide demonstrated antihypertensive and nephroprotective effect in metabolic syndrome.

Conclusion. Changes in eGFR can be found up to $\frac{2}{3}$ patients with metabolic syndrome and can be corrected by antihypertensive drugs.

Key words: metabolic syndrome, chronic kidney disease, antihypertensive drugs, nephroprotection, glomerular filtration rate, microalbuminuria

Введение

Проблема метаболического синдрома (МС) давно привлекает внимание клиницистов всего мира. Еще академик АМН СССР Е.М. Тареев в 1948 г., задолго до появления в клинической практике понятия «метаболический синдром», писал: «Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником с возможным нарушением белкового обмена, засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерином, мочевой кислотой» [2]. За последние годы значительно расширились наши представления о многообразии клинических проявлений МС [6, 7], в частности доказана тесная ассоциация МС и хронической болезни почек (ХБП) [3, 9, 15], еще более усугубляющая негативный прогноз [12, 16].

В настоящее время традиционно сохраняется представление о редкости хронических заболеваний почек, особенно в сопоставлении с болезнями сердечно-сосудистой системы. Однако, по данным регистра NHANES, распространенность ХБП продолжает нарастать [11] и в настоящее время приобретает характер эпидемии [5, 8]. В то же время продолжительное отсутствие выраженных клинических проявлений, частая неадекватная интерпретация данных анализов крови и мочи приводит к тому, что хронические нефропатии нередко выявляются лишь на этапе стойкого ухудшения функции почек, когда возможности лечения ограничены методами заместительной

почечной терапии. В связи с этим в 2002 г. Ассоциацией нефрологов был принята концепция ХБП, включающая любое поражение почек, маркером стадийности которого служит скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. Оценка уровня СКФ с использованием специализированных расчетных формул, которые в качестве основной переменной используют величину сывороточной концентрации креатинина и некоторые антропометрические параметры, является простой методикой ранней диагностики ХБП, доступной не только нефрологам в специализированных стационарах, но и поликлиническим врачам различных специальностей – терапевтам, кардиологам, эндокринологам и др. [14].

Чрезвычайно актуальным является и вопрос оптимизации фармакотерапии у больных с сочетанием МС и ХБП. В силу того, что больные МС в связи с частым наличием у них артериальной гипертонии принимают антигипертензивные лекарственные средства различных классов, важно выбирать те лекарственные средства, которые не только не оказывают негативного влияния на функцию почек, но и обладают нефропротективными свойствами.

В связи с этим целью нашего исследования явились оптимизация фармакотерапии больных метаболическим синдромом и хронической болезнью почек на основе оценки нефропротективных свойств антигипертензивных ЛС различных классов.

Материал и методы

В исследование был включен 81 больной (38 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 29 до 79 лет (средний возраст – $53,4 \pm 11,6$ года) с наличием МС (по классификации The International Diabetes Federation, 2005 г.), нормальным уровнем креатинина сыворотки крови ($0,7$ – $1,4$ мг/дл) и СКФ >60 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$. Все 5 критериев МС имели 14 (17,3%) больных, 4 критерия – 27 (33,3%) больных, 3 критерия – 40 (49,4%) больных. У 21 (25,9%) больного было высокое нормальное АД, у 34 (42,0%) больных – АГ I степени, у 26 (32,1%) больных – АГ II степени.

В исследование не включались больные с симптоматическими формами АГ, острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, реваскуляризацией миокарда в течение последних 6 мес, с хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК, с нарушениями ритма сердца, требующими постоянной антиаритмической терапии, с тяжелыми нарушениями функции печени, почек, с СД типа 2, женщины детородного возраста, не использующие надежных средств контрацепции (внутриматочная спираль), беременные и кормящие, лица, имеющие противопоказания к назначению ингибиторов АПФ (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), БАБ.

Регулярную антигипертензивную терапию получали 72 (88,9%) больных, из них 44 (54,3%) – ИАПФ, 15 (18,5%) – БРА, 50 (61,7%) – БАБ, 20 (24,7%) – антагонисты кальциевых каналов, 34 (41,9%) – диуретики и 2 (2,5%) – препараты центрального действия (моксонидин). Гиполипидемическую терапию на момент начала исследования получал 21 (26,9%) больной, из них 19 (23,5%) – статины и 2 (2,5%) – фибраты.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов.

Основные клинические и лабораторные характеристики больных представлены в табл. 1.

Всем больным перед включением в исследование отменяли предшествующую терапию и после проведения «отмычного» периода в 7–10 дней больных произвольным образом распределяли в одну из 4 групп: больные 1-й группы ($n=21$) получали ИАПФ зофеноприл («Зокардис», Berlin-Chemie Ag/Menarini Group, Германия); 2-й группы ($n=20$) – БРА лозартан («Презартан», Ipca Laboratories Limited, Индия); 3-й группы ($n=22$) – БАБ небиволол («Небилет», Berlin-Chemie Ag/Menarini Group, Германия); 4-й группы ($n=18$) – комбинированный препарат, состоящий из ИАПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) («Лизоретик», Ipca Laboratories Limited, Индия).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных метаболическим синдромом

Показатель	Результат
Пол, абсолют. (%) муж/жен	38 (46,9)/ 43 (53,1)
Возраст, годы ($M \pm m$)	$53,4 \pm 11,6$
Критерии МС, абсолют. (%)	
5 критериев:	14 (17,3)
4 критерия:	26 (32,0)
3 критерия:	41 (50,7)
Высокое нормальное АД, абсолют. (%)	21 (25,9)
АГ, абсолют. (%):	
I степени	34 (42,0)
II степени	26 (32,1)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/ m^2 ($M \pm m$)	$33,5 \pm 5,5$
Курение, абсолют. (%)	29 (37,2)
Дислипидемия, абсолют. (%)	
2а тип	22 (27,2)
2б тип	44 (54,3)
4 тип	4 (4,9)
Креатинин, мг/дл ($M \pm m$)	$1,0 \pm 0,2$
Средняя СКФ, мл/мин $1,73\text{ m}^2$ ($M \pm m$)	$91,8 \pm 25,9$
Нормофильтрация (СКФ = 90–110 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$), абсолют. (%)	24 (29,6)
Гиперфильтрация (СКФ >110 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$), абсолют. (%)	19 (23,5)
Гипофильтрация (СКФ <90 мл/мин/ $1,73\text{ m}^2$), абсолют. (%)	38 (46,9)
Общий сердечно-сосудистый риск, абсолют. (%)	
высокий	22 (27,2)
очень высокий	59 (72,8)

Группы были сравнимо одинаковы по основным клинико-демографическим показателям.

Начальные дозы препаратов составляли 15–30 мг в сут для зофеноприла, 25 мг в сут для лозартана, 2,5 мг в сут для небиволола; 10 мг лизиноприла + 12,5 мг ГХТ для лизоретика. В течение 1-го месяца лечения при недостижении целевых значений АД ($<130/80$ мм рт. ст.) проводилась титрация доз до терапевтически эффективных: 60, 100, 7,5 и 20+12,5 мг в сут соответственно. Средние суточные дозы препаратов составили $31,4 \pm 16,2$ мг зофеноприла, $45,7 \pm 13,1$ мг лозартана, $5,2 \pm 2,0$ мг небиволола и $19,3 \pm 2,6$ мг лизиноприла + 12,5 мг ГХТ. Терапию сопутствующих заболеваний все пациенты продолжали в прежнем объеме.

Длительность наблюдения составила 12 нед.

Программа клинического наблюдения включала анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку качества жизни с помощью стандартизированной анкеты «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», адаптированной с GQI (The Goteborg quality of life Instrument), и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) «Термометр здоровья».

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисных измерений АД и суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью неинвазивного регистратора BR-102 (Schiller, Швейцария) в течение 24 ч. Также всем больным проводили регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой состояния систолической и диастолической функций и расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Лабораторные исследования включали определение общего холестерина (ХС), ТГ, ХС-ЛПВП, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, креатинина сыворотки крови, гликемии натощак и пероральный тест толерантности к глюкозе. Уровень активности эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21), Biomedica Gruppe.

В качестве маркеров нарушения функции почек оценивали СКФ и МАУ. Для расчета СКФ использовали формулу Кокрофта–Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа (рекомендации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002). СКФ >110 мл/мин/1,73 м² расценивалась как гиперфильтрация; от 90 до 110 мл/мин/1,73 м² – нормофильтрация; <90 мл/мин/1,73 м² – гипофильтрация [K/DOQI, 2002]. МАУ определяли методом иммунотурбидиметрии в разовой утренней порции мочи.

На всех визитах проводили оценку переносимости терапии и регистрировали побочные эффекты.

Результаты исследований были обработаны с помощью пакета программ «SPSS 11.5 for Windows». Данные представлены в виде средней (M), стандартной ошибки средней в 95% доверительном интервале (σ), а также в виде медианы (Me) и

диапазона верхнего и нижнего квартиля с учетом непараметрического характера распределения. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Состояние функции почек, показатели кардиогемодинамики и уровень эндотелина-1 у больных метаболическим синдромом

Нарушения функции почек выявлены у 57 (70,4%) больных МС, в частности у 19 (23,5%) больных имела место гиперфильтрация (СКФ >110 мл/мин/1,73 м²), а у 38 (46,9%) – гипофильтрация (СКФ <90 мл/мин/1,73 м²). При анализе распределения значений СКФ в разных возрастных группах была выявлена прямая взаимосвязь возраста пациентов с прогрессированием поражения почек. Так, в группе пациентов старше 60 лет количество пациентов с гипофильтрацией составило 92,4%, в то время как в группе пациентов моложе 60 лет преобладали пациенты с нормо- и гиперфильтрацией – 41,8 и 32,7% соответственно (табл. 2).

Учитывая тот факт, что в настоящее время доказано негативное влияние на прогноз МАУ <30 мг/дл [10, 13], мы оценивали у обследованных больных любое количество альбумина в моче. Уровень МАУ у обследованных больных >30 мг/дл, что согласно современным рекомендациям считается диагностически значимым, был выявлен у 12,3% больных. Средние значения МАУ у больных МС составили 8,0 (4,8; 11,9).

Сопоставление характера нарушений СКФ и уровня МАУ показало нарастание последней по мере ухудшения функции почек, т.е. от стадии гиперфильтрации (6,8 (3,6; 12,0)) к стадии гипофильтрации (8,8 (4,9; 12,5)), однако не достигшее статистической значимости.

Уровень эндотелина-1 ($n=42$) составил 0,3 (0,2; 0,9) фмоль/л (нормальные значения эндотелина-1 – <0,26 фмоль/л) и нарастал по мере увеличения

Таблица 2. Функциональное состояние почек у больных метаболическим синдромом

Параметры	Результаты		
	в целом по группе (n=81)	моложе 60 лет (n=55)	старше 60 лет (n=26)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² ($M\pm\sigma$)	91,8±25,9	101,2±24,7	72,0±14,8
Количество больных с: нормофильтрацией, абс. (%)	24 (29,6)	23 (41,8)	1 (3,8)
гиперфильтрацией, абс. (%)	19 (23,5)	18 (32,7)	1 (3,8)
гипофильтрацией, абс. (%)	38 (46,9)	14 (25,5)	24 (92,4)
МАУ, мг/дл (Me (25, 75 процентиль))	8,0 (4,8; 11,9)	6,9 (3,7; 10,2)	9,2 (4,6; 16,0)
Количество больных с:			
МАУ >30 мг/дл, абс. (%)	10 (12,3)	5 (10,0)	5 (19,2)
МАУ <30 мг/дл, абс. (%)	71 (87,7)	50 (90,9)	21 (80,8)
Количество больных с ХБП:			
1 ст., абс. (%)	19 (23,5)	18 (32,7)	1 (3,8)
2 ст., абс. (%)	38 (46,9)	14 (25,5)	24 (92,4)

исходного уровня АД: у больных с высоким нормальным АД эндотелин-1 был 0,2 (0,1; 1,2) фмоль/л, с АГ I ст. – 0,3 (0,2; 0,7) фмоль/л, с АГ II ст. – 0,5 (0,2; 1,0) фмоль/л. У больных с гипер- и гипофильтрацией этот показатель достоверно не различался – 0,4 (0,2; 0,9) и 0,5 (0,4; 0,9) фмоль/л соответственно.

Нарушения углеводного обмена имели место у 48,8% больных, из них у 6 (7,4%) отмечалась гипергликемия натощак, у 26 (32,1%) – нарушение толерантности к глюкозе, у 7 (8,7%) – гипергликемия натощак сочеталась с нарушением толерантности к глюкозе. Нарушения липидного обмена выявлены у 86,5% больных МС, в частности дислипидемия типа 2а у 22 (27,2%), типа 2б у 44 (54,3%), типа 4 у 4 (4,9%) больных.

По данным СМАД среднесуточное САД составило $134,5 \pm 13,8$ мм рт. ст., ДАД – $83,4 \pm 9,0$ мм рт. ст., среднесуточная ЧСС – $74,6 \pm 9,4$ уд. в мин. У большинства пациентов индекс времени гипертонической нагрузки превышал нормальные показатели во всех временных промежутках, также отмечалось увеличение средней скорости утреннего подъема АД до 17,6 мм рт. ст./ч для САД и до 15,7 мм рт. ст./ч для ДАД (в норме <10 мм рт. ст./ч). Нарушения суточного профиля АД были выявлены у 60,5% больных: в виде повышения АД вочные часы (night-peaker) у 15 (18,5%) больных, в виде недостаточного ночных снижения АД (non-dipper) – у 31 (38,3%), избыточного снижения АД вочные часы (over-dipper) – у 3 (3,7%).

По данным ЭХО-КГ показатели систолической функции миокарда ЛЖ, в частности фракции выброса, были в пределах нормальных значений у всех больных. Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММЛЖ >125 г/м² у мужчин и >110 г/м² у женщин) были у 24 (30,6%) больных, диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (отношение E/A<1) – у 37 (46,8%) больных, при этом показатель E/A в среднем составил $0,9 \pm 0,2$.

Анализ показателей качества жизни больных по опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» и ВАШ «Термометр здоровья» показал, что суммарный балл составил $30,6 \pm 8,1$, оценка общего самочувствия – $67,0 \pm 15,9$ мм и оценка самочувствия, связанного с наличием АГ, – $67,4 \pm 17,3$ мм. Преобладали жалобы на повышенную утомляемость – 75 (92,6%) больных, дневную сонливость – 75 (92,6%) больных и головную боль – 73 (90,1%) больных.

Корреляционный анализ выявил прямую связь количества критериев МС и уровня креатинина сыворотки крови ($r=0,210$; $p=0,010$); СКФ и ИМТ ($r=0,401$; $p=0,0001$), окружностью талии (ОТ) ($r=0,364$; $p=0,001$); обратную связь – между СКФ и возрастом больных ($r=-0,733$; $p=0,0001$), длительностью АГ ($r=-0,485$; $p=0,0001$). Кроме того, при проведении многофакторного линейного регрес-

сионного анализа было показано, что независимо от возраста больных наличие основного критерия МС, а именно увеличения ОТ, сочеталось с поражением почек.

Таким образом, проведенные клинико-инструментальные и лабораторные исследования показали, что у больных МС с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови в $\frac{2}{3}$ случаев имеет место нарушение фильтрационной функции почек в виде гипер- или гипофильтрации (22,2 и 48,2% соответственно), причем гиперфильтрация предшествует развитию МАУ, что согласуется с данными других исследователей [3, 9, 15]. Значимых различий по гемодинамическим, морфофункциональным и лабораторным показателям между группами больных МС с нормальной функцией почек и наличием ХБП I или II стадии выявлено не было. В то же время тот факт, что у большинства больных МС с нормальным уровнем креатинина имеют место начальные нарушения функции почек, при выборе ЛС требует учитывать их возможное влияние на состояние почек.

Влияние антигипертензивных препаратов на маркеры поражения почек и уровень эндотелина-1 у больных метаболическим синдромом и хронической болезнью почек I-II ст.

В результате терапии зофеноприлом, лозартаном, небивололом и лизиноприлом+ГХТ в целом по группам отмечены статистически не значимые колебания уровня СКФ, однако индивидуальный анализ у больных с различной степенью ХБП показал, что при наличии исходной гиперфильтрации во всех группах отмечено снижение СКФ, а при наличии гипофильтрации – достоверное увеличение СКФ при приеме зофеноприла, небиволола и лизиноприла+ГХТ (табл. 3).

Отмечено снижение средних значений МАУ, достигающее статистической значимости в группе больных, принимавших лизиноприл+ГХТ. Преимущество водорастворимого ИАПФ лизиноприла перед жирорастворимыми ИАПФ и БАБ небивололом по выраженности влияния на МАУ и по скорости наступления эффекта было доказано также другими исследователями [1].

Динамику уровня эндотелина-1 оценивали у пациентов, принимающих зофеноприл или небиволол ($n=42$): уровень эндотелина-1 снизился с 0,3 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 0,5) фмоль/л в группе зофеноприла ($p=0,142$) и с 0,4 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 1,4) фмоль/л в группе небиволола ($p=0,008$).

В целом антигипертензивная терапия оказывает благоприятное влияние на функциональное состояние почек, выраженность которого больше у больных с исходно более высоким АД (табл. 4).

Таблица 3. Влияние антигипертензивных лекарственных средств на скорость клубочковой фильтрации у больных метаболическим синдромом с разной стадией нарушения функции почек

Препараты	Величина СКФ, мл/мин/1,73 м ²			
	ХБП I ст. (гиперфильтрация)		ХБП II ст. (гипофильтрация)	
	до лечения	12 нед	до лечения	12 нед
Зофеноприл (n=21)	122,3±6,7	114,4±7,5	73,7±9,3	76,9±12,7
Δ%	-6,5			4,2
p	0,04			0,01
Лозартан (n=20)	121,3±1,0	118,0±5,5	72,6±12,6	68,4±13,2
Δ%	-2,7			-5,7
p	0,66			0,05
Небиволол (n=22)	127,5±26,4	115,5±13,8	65,1±5,9	82,4±11,9
Δ%	-9,8			21,1
p	0,05			0,03
Лизиноприл + ГХТ (n=18)	144,0±15,9	125,3±14,7	69,3±11,4	78,5±22,9
Δ%	-13,0			11,8
p	0,02			0,02

Таблица 4. Влияние антигипертензивной терапии на показатели функции почек у больных метаболическим синдромом и ХБП I-II ст. в зависимости от исходного уровня АД

Показатели	Уровень АД					
	Высокое норм. АД (n=21)		АГ I степени (n=34)		АГ II степени (n=26)	
	до лечения	после лече- ния	до лечения	после лече- ния	до лечения	после лече- ния
СКФ, ср. знач., мл/мин/ 1,73 м ²	91,2±24,5	92,3±27,0	90,4±22,5	91,6±20,1	95,6±31,1	99,4±25,3
p	0,90		0,39		0,38	
Гиперфильтрация	(n=5) 124,7±18,8	122,3±8,5	(n=8) 122,7±16,2	119,4±11,6	(n=6) 138,9±30,9	120,5±24,0
p	0,47		0,50		0,08	
Гипофильтрация	(n=10) 69,2±9,2	72,6±23,4	(n=18) 74,2±11,1	77,7±11,2	(n=10) 69,3±10,1	79,1±12,4
p	0,86		0,11		0,11	
МАУ ср. знач., мг/дл	7,8 (4,8; 13,4)	5,3 (3,4; 12,9)	8,4 (4,4; 10,6)	3,5 (3,5; 6,4)	7,0 (3,7; 10,2)	4,1 (2,4; 8,5)
p	0,53		0,01		0,15	
МАУ >30 мг/дл			29, 5 (29,5; 41,1)	3,5 (1,5; 4,3)	66,5 (66,5; 96,9)	5,5 (5,5; 8,4)
p			0,21		0,11	
МАУ <30 мг/дл	7,2 (4,8; 12,6)	5,1 (3,4; 9,8)	6,9 (4,3; 9,8)	3,5 (3,5; 6,4)	6,2 (3,7; 9,2)	4,1 (2,5; 8,0)
p	0,60		0,04		0,25	
Эндотелин-1, фмоль/л	0,2 (0,1; 1,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,3 (0,2; 0,7)	0,2 (0,1; 0,5)	0,5 (0,2; 1,0)	0,2 (0,2; 0,9)
p	0,32		0,50		0,12	
САД, мм рт. ст.	123,5±5,2	120,8±4,1	135,9±9,8	123,2±7,5	155,8±7,2	130,0±6,9
p	0,04		0,01		0,01	
ДАД, мм рт. ст.	81,5±3,7	80,0±3,2	83,8±8,6	81,1±5,3	94,7±8,8	81,8±4,8
p	0,08		0,04		0,01	
ЧСС, уд. в мин	75,6±10,7	74,4±8,9	73,9±8,7	74,7±7,6	75,1±10,0	71,5±9,0
p	0,31		0,55		0,07	

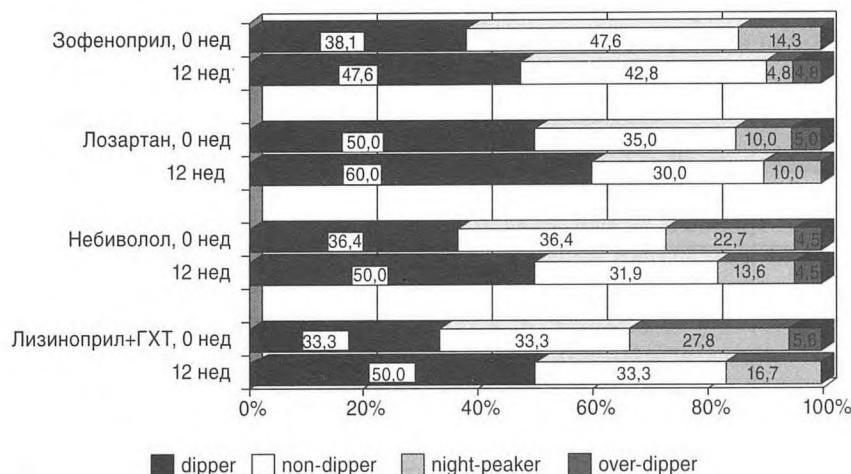


Рис. 1. Влияние антигипертензивных лекарственных средств на суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом

Влияние антигипертензивных препаратов на кардиогемодинамику, углеводный и липидный обмены и качество жизни больных метаболическим синдромом и хронической болезнью почек

По данным офисного измерения целевые значения АД (ниже 130/80 мм рт. ст.) были достигнуты у 15 (71,4%) больных в группе зофеноприла, у 14 (70,0%) – в группе лозартана, у 16 (72,7%) – в группе небиволола и 14 (77,8%) в группе лизиноприла+ГХТ.

По результатам СМАД на фоне терапии зофеноприлом отмечено снижение среднесуточных значений САД с 132,0±13,3 до 125,6±12,3 мм рт. ст. ($p=0,002$) и ДАД с 81,0±7,5 до 79,0±4,9 мм рт. ст. ($p=0,007$); на фоне терапии лозартаном – САД с 134,9±14,0 до 126,4±8,1 мм рт. ст. ($p=0,001$) и ДАД с 83,9±7,5 до 79,3±6,9 мм рт. ст. ($p=0,012$); на фоне терапии небивололом – САД с 136,2±13,9 до 130,9±13,3 мм рт. ст. ($p=0,006$) и ДАД с 85,9±10,8 до 80,9±7,9 мм рт. ст. ($p=0,006$); на фоне терапии комбинированным препаратом – САД с 140,5±15,0 до 120,3±14,3 мм рт. ст. ($p=0,002$) и ДАД с 85,5±8,5 до 74,7±8,6 мм рт. ст. ($p=0,002$). Достоверное снижение среднесуточных значений ЧСС отмечено в группе пациентов, принимавших небиволол – с 77,1±9,4 до 71,3±8,3 уд./мин ($p=0,002$). Также по данным СМАД все препараты приводили к улучшению суточного профиля АД (рис. 1).

В целом у больных, достигших целевого уровня АД, было более выражено влияние антигипертензивной терапии на маркеры функции почек независимо от препарата. Индивидуальный анализ показал, что наибольшая коррекция СКФ была в группе небиволола. У больных, не достигших целевых значений АД, небиволол также улучшал показатели СКФ и эндотелин-1.

По данным ЭХО-КГ во всех группах отмечено уменьшение выраженности диастолической дисфункции ЛЖ – увеличение Е/A с 0,9±0,2 до 1,1±0,3 в группе зофеноприла ($p=0,025$), с 0,8±0,2 до 0,9±0,3 в группе лозартана ($p=0,050$), с 1,1±0,2 до 1,2±0,3 в группе небиволола ($p=0,075$), с 0,9±0,2 до 1,0±0,3 в группе комбинированного препарата ($p=0,055$).

Из лабораторных показателей следует отметить снижение уровня глюкозы сыворотки крови в условиях глюкозотolerантного теста через 2 ч после приема 75 г глюкозы на фоне терапии небивололом (с 7,1 (5,2; 8,7) до 5,6 (4,9; 6,4) ммоль/л, $p=0,005$). Достоверное снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак (с 5,3 (4,8; 5,8) до 5,0 (4,6; 5,7) ммоль/л, $p=0,064$) отмечено на фоне терапии зофеноприлом. Другой значимой динамики лабораторных показателей не было.

Кардиогемодинамические и нефропротективные эффекты антигипертензивных ЛС сочетались с достоверным сравнимо одинаковым улучшением показателей, отражающих качество жизни больных (табл. 5).

Переносимость терапии была хорошей, случаев нежелательных лекарственных реакций не было. Все включенные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом.

Таким образом, нарушения фильтрационной функции почек в виде гипер- и гипофильтрации выявлены у $\frac{2}{3}$ больных с различными проявлениями МС, при этом диагностический уровень МАУ (>30 мг/дл) был выявлен только у 12,3% больных. Повышение маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 имело место у 47,6% обследованных больных. Степень нарушения СКФ прогрессирует по мере увеличения выраженности компонентов МС.

Таблица 5. Динамика показателей качества жизни у больных МС на фоне терапии

Показатель	Зофенопил (n=21)		Лозартан (n=20)		Небиволол (n=22)		Лизиноприл + ГХТ (n=18)	
	0 нед	12 нед	0 нед	12 нед	0 нед	12 нед	0 нед	12 нед
Суммарный балл по опроснику	30,2±6,8	24,9±7,9	30,3±10,8	28,1±10,2	29,5±7,7	27,3±7,3	33,0±6,4	28,5±4,9
p	0,01		0,04		0,02		0,01	
Общее самочувствие (ВАШ), мм	69,1±17,0	74,8±16,4	69,5±16,2	75,3±14,1	64,6±16,4	74,8±12,4	64,3±13,5	71,7±12,5
p	0,09		0,08		0,04		0,10	
Самочувствие в связи с АГ (ВАШ), мм	76,7±14,2	78,3±14,4	71,6±17,7	78,1±15,5	60,9±15,9	70,7±18,5	58,7±15,9	68,7±14,1
p	0,27		0,12		0,04		0,04	

ИАПФ зофеноприл, БРА лозартан, БАБ небиволол и комбинированный препарат, содержащий ИАПФ лизиноприл + ГХТ, у больных МС и ХБП I–II ст., помимо выраженного антигипертензивного и кардипротективного действия, способствуют снижению СКФ при исходной гиперфильтрации и повышению СКФ при исходной гипофильтрации, а также снижению уровня МАУ и уменьшению активности маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1. Наиболее выраженным корректирующим влиянием на СКФ обладает высокоселективный β-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами небиволол в средней суточной дозе 5,17±1,98 мг.

Литература

1. Еремина Ю.Н., Леонова М.В. Селективная микропротеинурия: связь с другими факторами риска у больных артериальной гипертензией // Леч. дело. – 2007. – № 2. – С. 38–42.
2. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз, 1948.
3. Chen J., Muntner P., Hamm L.L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140, N 3. – P. 167–174.
4. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. – National Kidney Foundation, 2002. – P. 1–80.
5. Coresh J., Stevens L., Levey A.S. Chronic kidney disease is common: what do we do next? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 1122–1125.
6. Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006 // National Health Statistics Reports. – 2009. – Vol. 13. – P. 1–8.
7. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, N 11. – P. 2745–2749.
8. Kopyt N.P. Chronic kidney disease: the new silent killer // JAOA. – 2006. – Vol. 106, N 3. – P. 133–136.
9. Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondibetic adults // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 2134–2140.
10. Lieb W., Mayer B., Stritzke J. et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, N 10. – P. 2780–2787.
11. Saydah S., Eberhardt M., Rios-Burrows N. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in the United States, 1999–2004 // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 1767–1768.
12. Schelling J.R., Sedor J.A. The Metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance? // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 2773–2774.
13. Schmieder R.E., Schrader J., Zidek W. et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk. What is the evidence? // Clin. Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 96. – P. 247–257.
14. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate // Med. Prog. – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483.
15. Tanaka H., Shiohira Y., Uezu Y. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 369–374.
16. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular mobility and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 1048–1056.