

Мазитов Ш.Г.<sup>1</sup>, Петров И.М.<sup>1</sup>, Медведева И.В.<sup>1</sup>, Пелевин А.Р.<sup>2</sup>, Черняк А.Я.<sup>2</sup>

## Влияние антигипертензивной терапии на состояние внутривисочечной гемодинамики у больных с абдоминальным ожирением

1 - ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Тюмень; 2 - Департамент здравоохранения администрации города Сургута, г. Сургут

*Mazitov S.G., Petrov I.M., Medvedeva I.V., Pelevin A.R., Tchernayk A.Y.*

### Influence of antihypertensive therapy on a condition of intrarenal hemodynamic in patients with abdominal obesity

#### Резюме

С целью изучения внутривисочечной гемодинамики на фоне антигипертензивной терапии обследовано 120 больных с артериальной гипертензией (у 50% метаболический синдром). Установлено, что использование блокатора рецепторов ангиотензина с антагонистом кальция сопровождается уменьшением атерогенности липидного профиля и снижением инсулинорезистентности у больных АГ в сочетании с МС, а также улучшением параметров внутривисочечной гемодинамики независимо от наличия сопутствующего метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** гипертензия, внутривисочечная гемодинамика, абдоминальное ожирение

#### Summary

To investigate antihypertension therapy effect on intrarenal hemodynamic 120 patients with hypertension (at 50% a MetS) are surveyed. It is established that using of an angiotensin receptors blocker together with calcium channel blocker is accompanied by reduction of a lipid profile atherogenity and decrease in an insulin resistance in patients with hypertension and MetS. We also found an improvement of intrarenal hemodynamic parameters irrespective of existence of an accompanying metabolic syndrome.

**Keywords:** hypertension, intrarenal hemodynamic, obesity

#### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) являясь одним из самых распространенных хронических заболеваний человека [1-3], сохраняет лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек [4].

Наряду с АГ наличие абдоминального ожирения также является само-стоятельным прогностическим фактором развития хронических почечных заболеваний. Генез повреждения почек при ожирении связан со стимулирующей экспрессии ангиогенных факторов и воспалительных цитокинов [5], которые в свою очередь ведут к хроническому воспалению, а также с формированием гиперинсулинемии [6]. Некоторые исследования показывают, что ожирение связано с неблагоприятной почечной гемодинамикой, которая не зависит от данных факторов и может вносить свой дополнительный вклад в патологию почек [7].

В современных рекомендациях по лечению АГ указано на необходимость более широкого применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов [8,9], однако вопрос оптимальной комбинации препаратов для снижения риска развития нарушений

углеводного обмена и нефропротекции у пациентов с метаболическим синдромом остается нерешенным, что определило цель нашего исследования.

**Цель исследования** - изучить функциональное состояние почек у больных с артериальной гипертензией в зависимости от наличия абдоминального ожирения и оценить эффективность использования различных схем антигипертензивной терапии.

#### Материалы и методы

Всего обследовано 120 больных с АГ из которых у 60 человек АГ ассоциировалась с метаболическим синдромом, согласно критериям Международной федерации диабета 2005 г. [10], в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст составил  $44,78 \pm 5,89$  года. У пациентов с АГ без метаболического синдрома (МС) данный параметр составил  $43,4 \pm 7,5$  года и у больных АГ в сочетании с МС -  $46,3 \pm 2,95$  лет (различия между группами статистически не значимы).

Критерии включения: I группа - уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст на момент исследования, либо получавшие антигипертензивную терапию и/или закончившие последнюю

не позднее двух недель на момент обследования; объем талии менее 80 см у женщин, менее 94 см у мужчин. 2 группа - уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст на момент исследования, либо получавшие антигипертензивную терапию и/или закончившие последнюю не позднее двух недель на момент обследования в сочетании с абдоминальным ожирением и другими критериями МС [10]. Исключались пациенты с нарушениями углеводного обмена, соматическими заболеваниями, требующими постоянной медикаментозной терапии. Контрольная группа представлена практически здоровыми лицами аналогичного пола и возраста.

На данном этапе проведены специальные методы исследования, которые включали комплексную оценку функционального состояния почек: расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определение микроальбуминурии (МАУ) и анализ результатов доплеровского сканирования сосудов почек (Acuson "Sequoia -512", USA).

На заключительном этапе проведено открытое рандомизированное исследование клинико-биохимической эффективности медикаментозной коррекции АГ с оценкой функционального состояния почек, при назначении различных схем терапии (лизиноприл в сочетании с индапамидом или амлодипин в сочетании с вальсартаном) у больных с АГ в зависимости от наличия метаболических нарушений. Методом случайной выборки пациенты 1-ой и 2-ой группы были разделены на подгруппы, в зависимости от схемы антигипертензивной терапии: 1а группа (30 человек) - индапамид 2,5 мг/сут. в сочетании с лизиноприлом в суточной дозе 5 мг/сутки; 1б группа (30 человек) - амлодипин 5 мг в сочетании с вальсартаном 80 мг 1 раз/сутки; 2а группа (30 человек) - индапамид 2,5 мг/сут. в сочетании с лизиноприлом в суточной дозе 5 мг/сутки; 2б группа (30 человек) - амлодипин 5 мг в сочетании с вальсартаном 80 мг 1 раз/сутки;

Повторное клинико-лабораторное и биохимическое исследование с определением функционального состояния почек и параметров внутрисердечной гемодинамики проведено через 12 недель лечения. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.0. Переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M $\pm$ s). Для определения статистической значимости различий независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных признаков различия установлены методом  $\chi^2$ . Срав-

нение зависимых групп определялось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ метаболических параметров, маркеров функции почек и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с АГ в зависимости от наличия абдоминального ожирения в сочетании с МС показал (таблица 1), что у пациентов с АГ, имеющих нормальную массу тела, его содержание было значимо выше относительно контрольной группы. У пациентов с АГ в сочетании с МС отмечены еще более значимые изменения лабораторных параметров. Содержание креатина значимо выше аналогичного параметра практически здоровых лиц и группы пациентов с АГ без клинических и лабораторных проявлений метаболического синдрома имеющих. Средние значения клиренса креатинина находились в пределах допустимых значений как у пациентов 1-ой, так и 2-ой группы.

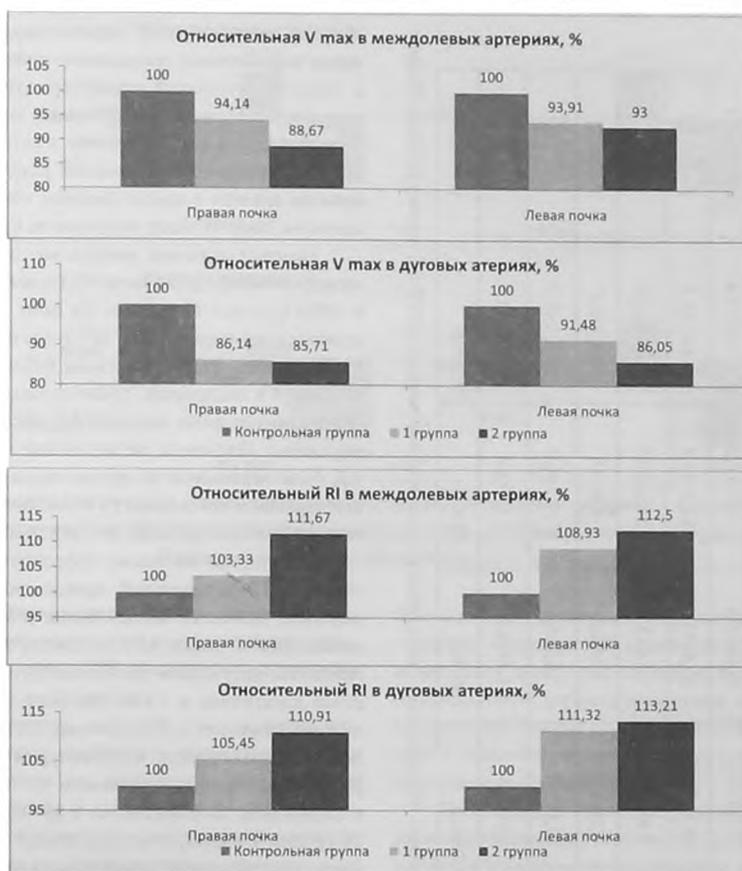
СКФ в контрольной группе значимо выше группы больных АГ ( $p < 0,05$ ), учитывая сопоставимые относительные значения клиренса креатинина и СКФ по группам, в дальнейших расчетах использовались параметры клиренса креатинина. Снижение указанного параметра менее 90 мл/мин у практически здоровых пациентов не отмечено, тогда как у 8,3% пациентов 1-ой группы клиренс креатинина составлял менее 90 мл/мин, при этом аналогичные значения во 2-ой группе составили 18,3%. Наличие микроальбуминурии зафиксировано у 3,3% пациентов контрольной группы и у 38,3% больных с АГ без наличия МС, что было значимо выше ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто экскреция альбумина выше 30 мг/сут отмечена у пациентов с АГ в сочетании с МС – 56,7%, что значимо чаще контрольной группы и группы пациентов с АГ без наличия МС ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Результаты цветного доплеровского картирования почечных артерий у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС показали, что статистически значимых различий в максимальной скорости кровотока в систолу (Vmax) на уровне устья почечной артерии, в воротах почки и в сегментарных артериях получено не было. Сравнительный анализ по данным параметрам между правой и левой почкой также не показал значимых различий.

Таблица 1. Содержание маркеров нарушения функции почек у больных с артериальной гипертензией (M $\pm$ s)

Показатель	Контрольная группа	Пациенты с АГ	
		1 группа	2 группа
Креатинин, мкмоль/л	79,53 $\pm$ 9,74	88,15 $\pm$ 8,32*	95,54 $\pm$ 14,7* $p_{1-2} < 0,05$
Клиренс креатинина, мл/мин	124,54 $\pm$ 7,45	116,07 $\pm$ 8,86*	112,06 $\pm$ 9,74*
СКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>	96,47 $\pm$ 8,54	87,08 $\pm$ 9,37*	80,55 $\pm$ 14,4*
МАУ, мг/л	11,21 $\pm$ 3,62	26,58 $\pm$ 3,62*	32 $\pm$ 3,23* $p_{1-2} < 0,05$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой,  $p_{1-2} < 0,05$  по сравнению с 1-ой группой, непараметрический критерий Mann-Whitney.



**Рисунок 1. Относительные значения максимальной скорости кровотока и индекса резистентности в межлобульных и дуговых артериях у пациентов с артериальной гипертензией**

*Примечание: условные обозначения см. в тексте.*

Изучение относительной динамики параметров цветного доплеровского картирования почечных артерий показало снижение максимальной систолической скорости кровотока в межлобульных и дуговых артериях у пациентов с АГ на 7-15% (рисунок 1) и рост индекса резистентности (RI) на 3-13% относительно параметров контрольной группы с максимально выраженными нарушениями при сочетании АГ с МС.

Корреляционный анализ взаимосвязей параметров отражающих функциональное состояние почек, с уровнем артериального давления и выраженностью метаболических нарушений показал, что клиренс креатинина был отрицательно взаимосвязан с длительностью АГ, возрастом пациентов, уровнем САД и индексом массы миокарда левого желудочка. Значения МАУ показали прямую корреляционную взаимосвязь с длительностью АГ, индексом массы тела, индексом инсулинорезистентности (НОМА). Максимальная скорость кровотока (V<sub>max</sub>) показала отрицательную статистически значимую взаимосвязь с индексом НОМА, длительностью АГ и концентрацией мочевой кислоты в крови. На фоне этого индекс резистентности (RI) в межлобульных артериях напрямую взаимосвязан с возрастом больных АГ и уров-

нем систолического артериального давления, и обратно пропорционален (взаимосвязь средней силы) максимальной скорости кровотока в межлобульных артериях.

Сравнительный анализ метаболической и нефропротективной эффективности коррекции артериальной гипертензии с использованием различных схем антигипертензивной терапии в зависимости от наличия метаболического синдрома

После проведения 3-х месяцев терапии у пациентов с АГ независимо от наличия МС отмечена статистически значимая динамика артериального давления как в группах с использованием лизиноприла в комбинации с индапамидом, так и у пациентов принимающих амлодипин с вальсартаном. Средние значения систолического и диастолического АД у пациентов 1а группы снизились на 18,81% и 18,1% соответственно. Практически сопоставимые значения получены у больных 1б группы – 20,9% и 19,1%, соответственно. Анализ относительной динамики АД при сочетании АГ с МС показал снижение аналогичных параметров во 2а группе на 16,7% и 13,5%, тогда как степень снижения АД при использовании амлодипина в сочетании с вальсартаном сопровождалась снижением систолического АД на 20,9% и диастолического АД на 21,4%, что соответствовало параметрам 1-ой группы.

Таблица 2. Динамика содержания креатинина, клиренса креатинина, СКФ, МАУ, параметров липидного профиля, углеводного обмена и концентрации СРБ у больных с артериальной гипертензией от схемы антигипертензивной терапии (M±s)

Показатель	Артериальная гипертензия без МС		Артериальная гипертензия с МС	
	амлодипин+вальсартан (n=28) 12 недель		амлодипин+вальсартан (n=30) 12 недель	
	исходно	исходно	исходно	исходно
Креатинин, мкмоль/л	86,4±7,8	88,1±8,32	89,6±7,9	92,3±14,3
Клиренс креатинина мл/мин	117,1±8,5	116,1±8,8	114,6±8,6	112±11,4
СКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>	89,3±7,7	88±8,63	87,8±9,37	82,3±15,1
МАУ, мг/л	25,5±4	19,8±3,6*	27,3±4,3	24,1±4,9*
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,4	4,56±0,5	4,7±0,45	5,1±0,63
Инсулин, мкмоу/мл	7,8±2,52	7,4±2,6	7,6±2,65	16,2±5,1
Индекс НОМА	1,69±0,4	1,6±0,4	1,7±0,57	3,79±1,01
СРБ, мг/л	0,81±0,3	0,9±0,5	0,73±0,2	1,99±0,8
				2,2±0,8
				18,9±6,8*
				p <sub>1-2</sub> <0,05
				5,0±0,75
				11,4±3,9*
				p <sub>1-2</sub> <0,05
				2,7±0,93*
				p <sub>1-2</sub> <0,05
				1,76±0,79*

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения критерий Уитсона; p1-2, - по сравнению с группой получающей иАПФ+Д, критерий Mann-Whitney.

При ассоциации АГ с МС зарегистрирована тенденция к менее выраженному уменьшению средних значений АД в группе получающей ингибитор АПФ с диуретиком, чем при назначении фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину и антагониста кальция. Однако, статистически значимых различий при сравнительном анализе с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney, получено не было.

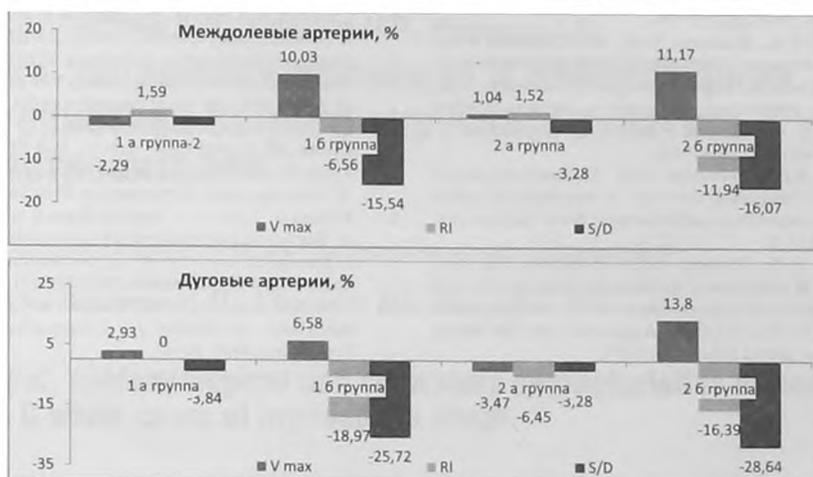
Целевых значений артериального давления за анализируемый период достигли 93,3% пациентов 1а группы и 100% больных 1б группы. На фоне этого достижение целевых параметров АД во 2а группе составило – 80% и во 2б группе – 96,9%. Учитывая небольшое количество пациентов в подгруппах, сравнительный анализ частоты достижения целевых значений АД, достоверных отличий не показал. Пациенты, не достигшие целевых значений АД, были переведены на другие схемы антигипертензивной терапии и исключены из исследования, их результаты в дальнейших расчетах не учитывались.

Сравнительный анализ нефропротективной эффективности 12-ти недельной терапии показал отсутствие значимой динамики концентрации в крови креатинина независимо от схемы АГТ и наличия МС. Также не изменились, получаемые расчетным путем, значения клиренса креатинина и СКФ. На фоне этого достижение целевых значений АД сопровождалось значимым изменением выраженности альбуминурии через 12 недель. Данные параметры у пациентов 1а группы снизились с 25,5±4 мг/л до 19,8±3,62 мг/л (p<0,05) и у пациентов 1б группы с 27,3±4,32 мг/л до 18±5,6 мг/л (p<0,05), что свидетельствовало об отсутствии влияния схемы АГТ на снижение выраженности МАУ. Снижение АД независимо от использованных препаратов сопровождалось уменьшением выраженности МАУ, однако значения характерные для практически здоровых лиц получены не были (таблица 2).

В группе больных АГ в сочетании с МС достижение целевых уровней АД также сопровождалось уменьшением выраженности альбуминурии (p<0,05) и у пациентов получавших амлодипин с вальсартаном значимо ниже как исходных значений (p<0,05), так и аналогичных параметров у больных с назначением иАПФ+Д (p1-2<0,05).

Значимых различий в концентрации ОХС и глюкозы не наблюдается ни в одной из групп. На фоне этого назначение сартана с антагонистом кальция, помимо снижения АД, сопровождалось значимыми изменениями параметров ИР.

У пациентов с АГ в сочетании с МС использование комбинации ингибитора АПФ и диуретика не влияет на метаболические параметры. Тогда как прием амлодипина с вальсартаном на протяжении 12 недель сопровождался значимым уменьшением атерогенности липидного профиля, концентрации инсулина (p<0,05; p1-2<0,05) и С-реактивного белка (p<0,05). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния анализируемых схем АГТ на метаболический профиль пациентов при АГ без МС. Тогда как у больных АГ в сочетании с МС использование блокатора рецепторов ангиотензина в комбинации с антагонистом кальция сопровождается



**Рисунок 2.** Динамика параметров гемодинамики в междольевых и дуговых артериях у больных артериальной гипертензией при использовании различных схем антигипертензивной терапии

*Примечание: условные обозначения см. в тексте.*

достоверным снижением атерогенности липидного профиля, инсулинорезистентности и уменьшением содержания маркера воспаления – СРБ, относительно назначения ингибитора АПФ с диуретиком.

Анализ параметров почечной гемодинамики показал, что назначение комбинации ингибитора АПФ с диуретиком, несмотря на достижение целевых цифр артериального давления и снижения выраженности микроальбуминурии не приводит к достоверной динамике скорости кровотока по внутрипочечным артериям и не сопровождается изменением индекса резистентности.

После 12 недель использования фиксированной комбинации блокатора рецепторов ангиотензина с антагонистом кальция у больных АГ без МС сопровождалось увеличением максимальной систолической скорости кровотока в междольевых артериях и в дуговых, на фоне снижения индекса резистентности, как у пациентов 1-ой группы, так в группе больных АГ в сочетании с МС (рис. 2).

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о формировании гемодинамических нарушений в почечных артериях, когда лабораторные значения маркеров функционального состояния почек находятся на допустимом уровне. Сочетание АГ с МС характеризуется более выраженными нарушениями почечной гемодинамики на уровне междольевых и дуговых артерий. Основным фактором взаимосвязанным с почечной гемодинамикой является длительность гипертонии и возраст больных.

В результате комплексной оценки эффективности

использования различных схем лечения, преимуществ в степени снижения АД и уменьшения маркеров поражения почек между исследуемыми комбинациями антигипертензивной терапии независимо от наличия МС не наблюдается. Данные результаты подтверждают сопоставимый антигипертензивный эффект сравниваемых в ходе исследования препаратов.

Использование блокатора рецепторов ангиотензина с антагонистом кальция у больных АГ в сочетании с МС сопровождается уменьшением атерогенности липидного профиля и снижением степени выраженности инсулинорезистентности. Кроме этого, назначение вышеуказанной комбинации приводит к улучшению параметров внутрипочечной гемодинамики, что характеризуется ростом максимальной скорости кровотока и снижением сопротивления сосудов на уровне междольевых и дуговых артерий независимо от наличия сопутствующего метаболического синдрома. ■

*Мазитов Ш. Г.* - главный врач госпиталя ветеранов войн, г. Тюмень; *Петров И.М.* - к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО ТюмГМА, г. Тюмень; *Медведева И.В.*, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО ТюмГМА, г. Тюмень; *Пелевин А.Р.* - директор департамента здравоохранения администрации города Сургута, г. Сургут; *Черняк А.Я.* - к.м.н. директор Сургутского филиала ОАО СМК «Югория-Мед»; Автор, ответственный за переписку: *Петров И.М.*, 625000, г.Тюмень, ул. Одесская 54, тел. (3452)200563, e-mail: petrovto@bk@mail.ru

## Литература:

- Ostchega Y, Yoon S.S., Hughes J, Louis T. Hypertension awareness, treatment, and control-continued disparities in adults: United States, 2005-2006.
- Dahluf B. Management of cardiovascular risk with RAS inhibitor/CCB combination therapy. J. Hum.

Accessed 2010.

- Hypertens. 2009;23(2):77-85.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006;4:45-50.
  4. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). Клин фармакологический журнал. 2002;11(3):16-8.
  5. Cullberg K.B., Paulsen S.K., Pedersen S.B. and Richelsen B. Resveratrol inhibits the hypoxia-induced inflammation and angiogenesis in human adipose tissue in vitro. The International Association for the Study of Obesity. 2010;11(Suppl.1):1-472.
  6. Caravaca F., Cerezo I., Macnas R. et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognostic significance. Nefrologia. 2010;30(6):661-8.
  7. Bosma R.J., Krikken J.A. Homan van der Heide J.J. et al. / Obesity and renal hemodynamics. Contributions To Nephrology. 2006;151:184-202.
  8. Gupta A.K. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis. Hypertension 2010;55:399-407.
  9. Mancia G., Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension 2009;27:2121-58.
  10. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // International Diabetes Federation. 2006. 10-11.