

УДК: 616.12-008.331.1:616.831-08:615

Динамика скорости клубочковой фильтрации как показателя субклинического поражения органов-мишеней под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт

Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова

Dynamics of glomerular filtration rate as an indicator of subclinical organ damage under the influence of combined antihypertensive therapy in patients with hypertension and ischemic stroke in history

E.U. Turna, O.N. Kryuchkova

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, скорость клубочковой фильтрации, комбинированная антигипертензивная терапия

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ), перенесших ишемический инсульт (ИИ), прогноз вторичных сердечно-сосудистых осложнений определяется прежде всего выраженностью морфофункциональных изменений органов-мишеней [1,5,8]. Наличие поражения почек обуславливает дополнительный риск сердечно-сосудистых событий и тесно связано с общим патогенезом патологических процессов в сосудистой стенке [3,8]. Регресс субклинического поражения органов-мишеней у больных АГ зависит не столько от достижения целевого уровня АД, сколько от выбора стратегии антигипертензивной терапии с учетом предикторов риска первичных и вторичных событий. Субклиническое поражение почек при ар-

териальной гипертензией критически повышает кардиоваскулярный риск и является результатом снижения резерва гомеостатических функций органов-мишеней [2,3,4,6,7,8]. Наиболее точным показателем, который отражает функциональное состояние почек и субклинические нарушения является расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по стандартным формулам. Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, который возрастает обратно пропорционально

195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

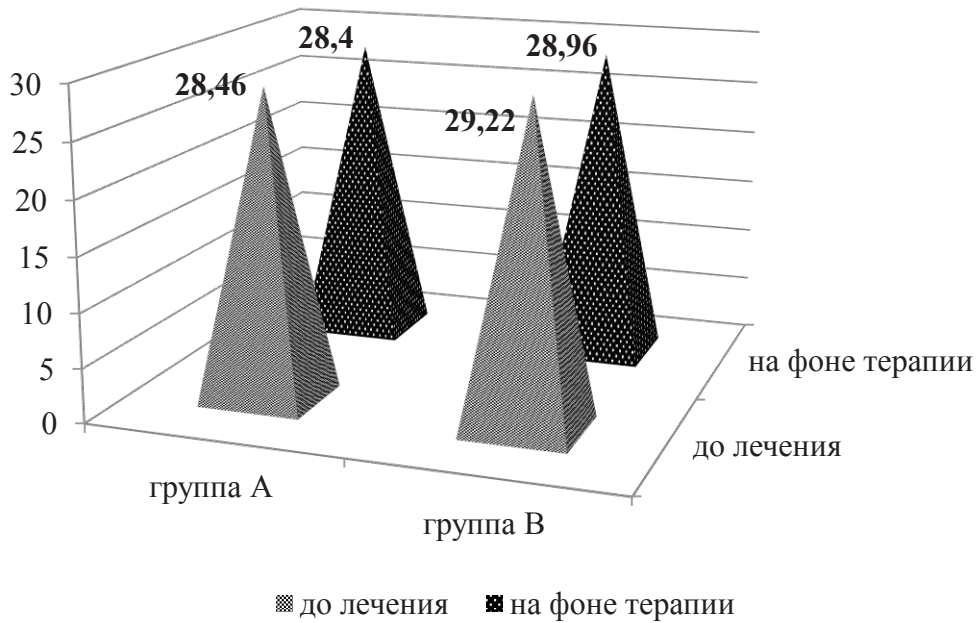


Рисунок 1. ИМТ у пациентов в группах А и В до лечения и через год на фоне терапии.

уровню СКФ

На сегодняшний день недостаточно данных для выбора оптимальной терапии АГ у пациентов с мозговым инсультом в анамнезе с учетом влияния на факторы риска сосудистых событий.

Цель исследования: изучения влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на уровень креатинина в плазме крови и динамику скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных артериальной гипертензией (АГ), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материал и методы

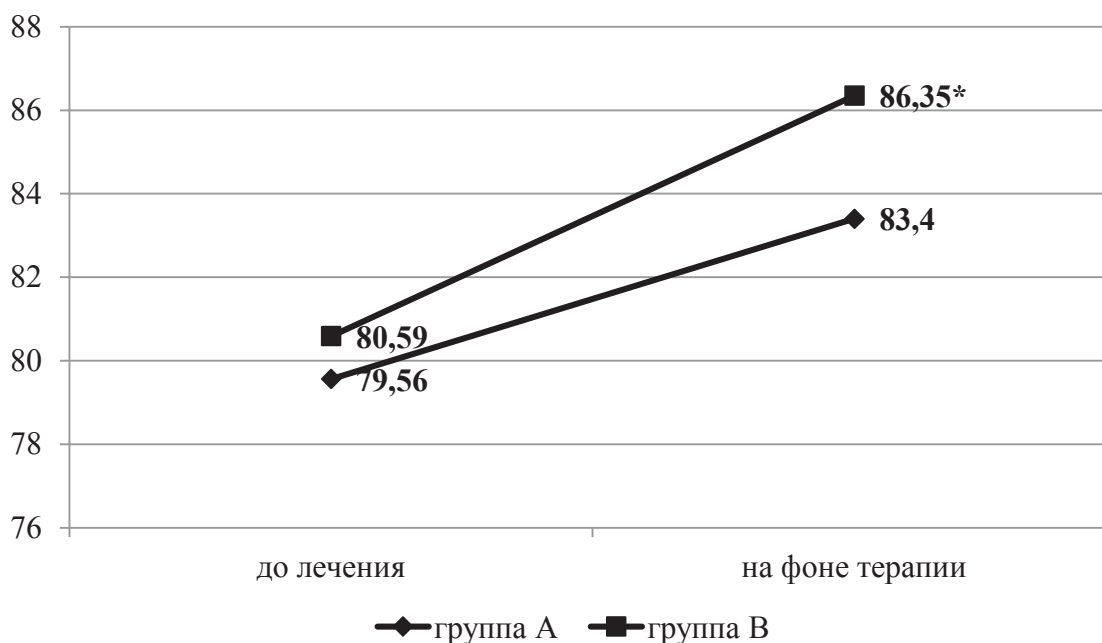
В исследование включено 75 больных с АГ 1 и 2 степени, перенесших ИИ/или ТИА > 3 месяцев назад на момент включения в исследование, которые были рандомизированы на две группы: в группе А – 37 пациентов (средний возраст – 60,76±1,32 лет, мужчин – 21, женщин – 16), в группе В – 38 пациентов (средний возраст – 60,76±1,39 лет, мужчин – 22, женщин – 16), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении 7 городской больницы города Симферополя. Ишемический очаг локализовался в бассейне внутренних сонных ар-

Табл. 1.

Показатели СМАД в группах А и В до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	На фоне терапии	До лечения	На фоне терапии
САД	137,44±2,2	118,84±1,23*	137,22±1,9	121,21±1,28*
САДд	137,5±2,888	122,79±1,58*	140,14±1,84	125,25±1,38*
САДн	129,12±2,78	110,57±2,05*	131±2,4	115,94±1,87*
ДАД	82,53±1,67	74,95±0,94*	83,51±2,07	72,16±1,2*
ДАДд	85,62±1,68	78,75±1,25*	86,43±1,97	75,25±1,38*
ДАДн	74,27±1,85	67,61±1,26*	77,38±2,48	66,34±1,59*
СрАД	100,18±1,7	89,57±1,23*	101,05±1,87	88,56±1,18*
СрАДд	103,64±1,73	93±1,28*	104,24±1,79	91,59±1,21*
СрАДн	91,66±1,95	81,54±1,44*	95,08±2,27	82,44±1,43*
НД САД	0,48±0,04	0,13±0,03*	0,51±0,04	0,15±0,04*
НД САДд	0,44±0,05	0,09±0,03*	0,43±0,05	0,13±0,03*
НД САДн	0,58±0,06	0,25±0,05*	0,67±0,05	0,38±0,04*
НД ДАД	0,3±0,05	0,08±0,03*	0,33±0,05	0,05±0,04*
НД ДАДд	0,19±0,06	0,1±0,04*	0,21±0,06	0,04±0,04*
НД ДАДн	0,28±0,06	0,09±0,04*	0,38±0,06	0,08±0,06*

Примечание: * – p<0,05 по отношению к показателям до лечения.



Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к показателю до лечения
Рисунок 2. Динамика средней СКФ на фоне терапии в группах А и В.

терий у 13 (17,3%) пациентов основной группы, в бассейне СМА справа у 43 (57,3%) пациентов, в бассейне СМА слева у 35 (46,7%) пациентов.

Критериями исключения были: АГ 3 степени, сердечная недостаточность с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, постоянная форма фибрилляции предсердий, инвалидизирующие последствия перенесенного ИИ, геморрагический инсульт в анамнезе, злокачественные новообразования.

В группе сравнения – 30 пациентов с АГ 1 и 2 степени без клинических поражений органов-мишеней, средний возраст – $59,32 \pm 1,32$ ($p < 0,05$), мужчин – 18, женщин – 12. В группе контроля – 30 человек, без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска, сопоставимых по полу и возрасту.

В основной группе было 37 пациентов с эссенциальной АГ (49,3%), 38 пациентов с симптоматической АГ (50,7%). Среди сопутствующей патологии у 2 пациентов основной группы отмечался СД 2 типа (2,7%), ХОЗЛ 1-2 стадии в фазе ремиссии – 3 пациента (4%). В группе сравнения 47,1% пациентов (16 человек) были с диагнозом ИБС: САГ, 52,9% (18 человек) – ГБ, среди сопутствующей патологии встречались СД 2 тип у 1 пациента (2,9%), ХОЗЛ (2,9%). У 42 (56%) пациентов основной группы установлена АГ 1й степени, 33 пациента (44%) были с АГ 2й степени, в группе сравнения пациенты с АГ 1й степени – 19 человек (55,9%), пациенты с АГ 2й степени – 15 человек (44,1%). Степень артериальной гипертензии устанавливалась согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2007 г.

СН II ФК в основной группе установлена у 60 пациентов (80%), у 15 пациентов – СН III ФК (20%). В группе сравнения пациенты с СН II ФК – 27 человек (79,4%), СН III ФК – 7 пациентов (20,6%).

Давность АГ у пациентов основной группы соста-

вила ($10,9 \pm 0,4$) лет, в группе сравнения – ($9,8 \pm 0,5$) лет ($p > 0,05$).

Пациентам в группе А с целью контроля АГ назначалась комбинация олмесартан 10-20 мг в сутки и гидрохлортиазид 12,5-25 мг в сутки (ОЛМ+ГХТ), пациентам группы В назначалась комбинация олмесартан 10-20 мг в сутки и амлодипин 5-10 мг в сутки (ОЛМ+АМЛ).

Всем пациентам до назначения антигипертензивной терапии и через год на фоне терапии проводилось клиническое обследование с расчетом ИМТ, а также при биохимическом анализе крови определялся уровень креатинина в плазме и расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта для мужчин: $СКФ = \{1,23 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}] / \text{креатинин крови в (мкмоль/л)}\}$ (норма для мужчин – 100-150 мл/мин); для женщин: $СКФ = \{1,05 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}] / \text{креатинин крови в (мкмоль/л)}\}$ (норма для женщин – 85-130 мл/мин).

Измерения АД при суточном мониторинге проводились аппаратом холтеровского мониторинга АД и ЭКГ типа АВРМ – 04 (Labtech, Венгрия) каждые 30 мин в период дневной активности и каждые 40 мин во время ночного сна. Проводили анализ средних значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД), показатели «нагрузки давлением» (НД САД и НД ДАД), вариабельность систолического АД (ВАР САД), диастолического АД (ВАР ДАД), среднего (ВАР СрАД) и пульсового АД (ВАР PsАД), а также рассчитывались скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (СУП САД и СУП ДАД).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вариационной статистики с применением пакета «Statistica 10». Использовались методы описательной статистики, определялось соответствие вида распределения признака закону нормального

распределения. Сравнение групп по показателям проводилось с помощью непараметрического анализа на основе критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, сравнения с контрольной группой проводилось при помощи критерия Данна.

Результаты исследования

Расчет ИМТ не выявил достоверных различий в двух группах (в основной группе средний ИМТ составил $(28,7 \pm 0,8)$ кг/м², в группе сравнения – $(28,8 \pm 1,1)$ кг/м², $p > 0,05$. При офисном измерении АД средние показатели АД в группе пациентов, перенесших ИИ, составляли $(147 \pm 1,62)$ мм рт. ст.) для САД и $(89,3 \pm 1,3)$ мм рт. ст.) для ДАД, в группе сравнения САД $(148,3 \pm 1,6)$ мм рт. ст.) и ДАД $(88,7 \pm 1,1)$ мм рт. ст., $p > 0,05$). В группе контроля средние показатели офисного АД (САД $112,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. и ДАД $67,4 \pm 2,4$ мм рт. ст.) были достоверно ниже, чем у пациентов с АГ ($p < 0,05$). Среднесуточные показатели АД при СМАД также достоверно не отличались в основной группе и группе сравнения и были статистически достоверно более высокие, чем в группе нормотензивных пациентов. Так, в группе пациентов с АГ после ИИ среднесуточное САД составило $(135 \pm 1,8)$ мм рт. ст.), среднесуточное ДАД составило $(83,0 \pm 1,30)$ мм рт. ст.), в группе сравнения – $(135 \pm 1,9)$ мм рт. ст.) и $(86,1 \pm 1,3)$ мм рт. ст.) соответственно, что достоверно выше, чем в группе контроля $(108,6 \pm 1,3)$ мм рт. ст. и $68,7 \pm 0,9$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$).

Нами проанализированы данные биохимического анализа крови у пациентов исследуемых групп. Всем пациентам проводилось исследование уровней общего холестерина и креатинина в плазме крови, расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта. Средний уровень общего холестерина в крови у пациентов основной группы составил $(6,87 \pm 1,34)$ ммоль/л, у пациентов группы сравнения – $(6,71 \pm 1,63)$ ммоль/л, $p > 0,05$), что достоверно выше, чем в группе контроля $(5,12 \pm 1,13)$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень креатинина в плазме крови в основной группе пациентов составил $(91,2 \pm 2,8)$ мкмоль/л, в группе сравнения этот показатель достоверно не отличался и составил $(83,7 \pm 2,6)$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Среднее значение СКФ у пациентов с АГ, перенесших ИИ, составило $(81,6 \pm 3,5)$ мл/мин), что было достоверно ниже ($p < 0,0005$), чем в группе сравнения $(101,4 \pm 3,6)$ мл/мин).

При исследовании корреляционной взаимосвязи СКФ и основных параметров суточного мониторинга АД в основной группе пациентов, нами выявлена умеренная положительная связь со среднесуточным САД ($r = 0,36$, $p < 0,05$), со средним уровнем САД в дневное время ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Средний уровень ДАД за сутки, в дневное и ночное время также прямо пропорциональны средней СКФ ($r = 0,40$, $r = 0,40$ и $r = 0,35$ при $p < 0,05$).

Умеренная положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между средней СКФ и показателями среднесуточной нагрузки систолическим дав-

лением (НДСАД) ($r = 0,31$, $p < 0,05$), среднесуточной нагрузкой диастолическим давлением (НДДАД) ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а также НДДАД за ночь ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Клиническое обследование пациентов основной группы через год не выявило достоверных различий ИМТ в группах А и В (рис. 1).

Так, ИМТ в группе А до лечения составил $(28,46 \pm 0,89)$ кг/м², на фоне терапии – $(28,4 \pm 1,12)$ кг/м², $p > 0,05$). В группе В: до лечения – $(29,22 \pm 0,79)$ кг/м², на фоне терапии – $(28,96 \pm 0,74)$ кг/м², $p > 0,05$).

При анализе данных СМАД через год на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии нами выявлено сопоставимое снижение среднесуточных САД и ДАД, СрАД и показателей нагрузки давлением в группе ОЛМ+ГХТ и ОЛМ+АМЛ, что отражает их одинаковую антигипертензивную эффективность (табл. 1).

Средний уровень креатинина в плазме в группе А до лечения составил $(88 \pm 4,7)$ мкмоль/л, на фоне терапии – $(88,32 \pm 2,5)$ мкмоль/л, $p > 0,05$). В группе В уровень креатинина до начала терапии был сопоставим с уровнем креатинина в группе А до лечения и составил $(87,5 \pm 3,5)$ мкмоль/л, $p > 0,05$). На фоне терапии олмесартан и амлодипин средний уровень креатинина плазмы достоверно уменьшился и составил $(80,9 \pm 1,7)$ мкмоль/л).

Нами проанализирована динамика СКФ на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии (рис. 2).

Так, на фоне терапии олмесартан и гидрохлортиазид СКФ повышалась, однако разница с показателем СКФ до лечения была статистически недостоверна: до лечения – $(79,56 \pm 3,46)$ мл/мин), на фоне терапии – $(83,4 \pm 2,73)$ мл/мин, $p > 0,05$). Терапия олмесартан и амлодипин в течение года способствовала статистически значимому повышению СКФ: до лечения – $(80,59 \pm 4,32)$ мл/мин), на фоне терапии – $(86,35 \pm 3,42)$ мл/мин, $p = 0,013$).

Выводы

У пациентов с АГ, перенесших ИИ, наблюдается достоверно более низкий уровень СКФ, являющийся ранним маркером почечной дисфункции.

У пациентов с АГ и ИИ в анамнезе выявлена положительная корреляционная взаимосвязь средней СКФ со среднесуточными уровнями САД и ДАД, величиной нагрузки систолическим АД в дневное время и нагрузки диастолическим АД за сутки и в ночное время.

На фоне комбинированной антигипертензивной терапии на основе олмесартана наблюдалось сопоставимое снижение средних показателей систолического и диастолического давления, а также показателей «нагрузки давлением».

Терапия олмесартан и амлодипин способствовала статистически достоверному повышению скоро-

сти клубочковой фильтрации.

Литература

1. Вебер В.Р., Фишман Б.Б. Факторы риска артериальной гипертензии. — СПб: Наука, 2006. 208 с.
2. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). // *Клин фармако тер.* — 2002; 11(3): 16-8.
3. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. // *Терапевтический архив.* — 2007; 6: 5-10.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. // *Терапевтический архив.* — 2004; 6: 39-46.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2008 р., ННЦ «Інститут кардіології ім. М.А. Стржезеска».
6. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. — Донець: Видавельський дом «Заславський», 2010. — С. 104-107.
7. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. // *Kidney International.* 2003;63 (Suppl. 84):50-54.
8. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — V. 25. — P. 1101-1187.

Динамика скорости клубочковой фильтрации как показателя субклинического поражения органов-мишеней под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт

Е.Ю. Турна, О.Н. Крючкова

В статье приведены результаты собственного исследования, целью которого было изучение влияния различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на динамику скорости клубочковой фильтрации как показателя субклинического поражения органов-мишеней. Комбинированная антигипертензивная терапия олмесартаном и амлодипином способствовала достоверному увеличению скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, скорость клубочковой фильтрации, комбинированная антигипертензивная терапия.

Динаміка швидкості клубочкової фільтрації як показника субклінічного ураження органів-мішеней під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли ішемічний інсульт

Е.Ю. Турна, О.М. Крючкова

У статті наведені результати власного дослідження, метою якого було вивчення впливу різних варіантів комбінованої антигіпертензивної терапії на динаміку швидкості клубочкової фільтрації як показника субклінічного ураження органів-мішеней. Комбінована антигіпертензивна терапія олмесартаном і амлодипіном сприяла достовірному збільшенню швидкості клубочкової фільтрації.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсульт, швидкість клубочкової фільтрації, комбінована антигіпертензивна терапія.

Dynamics of glomerular filtration rate as an indicator of subclinical organ damage under the influence of combined antihypertensive therapy in patients with hypertension and ischemic stroke in history

E.U. Turna, O.N. Kryuchkova

Objective of our trial: to study the effect of different choices of combined antihypertensive therapy on serum creatinine levels and the dynamics of glomerular filtration rate (GFR) in hypertensive patients with ischemic stroke in history.

Materials and methods. In the study group – 75 patients (male and female., age 60,85 ± 0,96) with arterial hypertension 1 and 2 degree and ischemic stroke in history, who were randomized into two groups: in group A – 37 patients, prescribed a combination of olmesartan and hydrochlorothiazide in therapeutic doses, group B – 38 patients, prescribed a combination of olmesartan and amlodipine. In group comparisons – 30 patients with hypertension stage II 1 and 2 degree. GFR was determined by the Cockcroft-Gault for-

mula. The observation – 1 year.

Results. The level of creatinine in the plasma in the main group of patients was $(91,2 \pm 2,8$ mkmol/l) in the control group this rate did not differ significantly and amounted to $(83,7 \pm 2,6$ mkmol/l, $p > 0,05$). The average value of GFR in patients with hypertension and stroke in history was $(81,6 \pm 3,5$ ml/min), which was significantly lower ($p < 0,0005$) than in the control group ($101,4 \pm 3,6$ ml/min).

In the study of the relationship of the correlation of GFR and the basic parameters of ambulatory blood pressure monitoring in the main group of patients, we found a moderate positive correlation with the average SBP ($r = 0,36$, $p < 0,05$), with a mean SBP during the day ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Average DBP, per night, in the daytime and night time also directly proportional to the mean GFR ($r = 0,40$, $r = 0,40$ and $r = 0,35$ at $p < 0,05$).

During antihypertensive therapy showed a comparable reduction in SBP and DBP in groups A and B. The average serum creatinine in group A before treatment was $(88 \pm 4,7$ mkmol/l), the therapy – $(88,32 \pm 2,5$ mkmol/l, $p > 0,05$). In Group B, the creatinine level before treatment was comparable to the level of creatinine in the group A to the treatment and was $(87,5 \pm 3,5$ mkmol/l, $p < 0,05$). During therapy with olmesartan and amlodipine average plasma creatinine was significantly decreased and amounted to $(80,9 \pm 1,7$ mkmol/l). In group B before treatment was GFR $(80,59 \pm 4,32$ ml/min), the therapy – $(86,35 \pm 3,42$ ml/min, $p < 0,05$). In group A, prior to treatment was GFR $(79,56 \pm 3,46$ ml/min) for therapy – $(83,4 \pm 2,73$ ml/min, $p = 0,06$).

Conclusions: against the background of the two modes of combination antihypertensive therapy achieved a comparable reduction in mean daily SBP and DBP.

In patients with hypertension and stroke in history observed significantly lower levels of GFR, which is an early marker of renal dysfunction.

Treatment with amlodipine and olmesartan contributed statistically significant increase in glomerular filtration rate.

Key words: hypertension, stroke, glomerular filtration rate, the combination of antihypertensive therapy.