

УДК 616.61-008.331.1:616.12-008.331-085.217.2

## СУТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ $\beta$ -БЛОКАТОРА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ НЕБИВОЛОЛА (НЕБИЛЕТА)

А.М. ЖИГАЛЬЦОВ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

У 52 больных симптоматической почечной артериальной гипертензией по данным суточного мониторинга АД изучены некоторые показатели АД и влияние на них двухнедельного курса приема небиволола. У большинства больных выявлено значительное повышение средних значений систолического, диастолического и пульсового АД в течение суток, нарушение суточного ритма АД, высокая вариабельность АД. Лечение небилетом достоверно снижает АД, в том числе пульсового, днем и в ночные часы, у большинства больных нормализует суточный ритм и вариабельность АД.

**Ключевые слова:** почечная артериальная гипертензия, суточное мониторирование АД, вариабельность АД, небиволол.

*Some arterial pressure parameters and the influence of two-week course of treatment with nebivolol were studied in 52 patients with symptomatic renal arterial hypertension by daily blood pressure monitoring. Significant growth mean values of systolic, diastolic and pulse arterial pressure during 24 hours, blood pressure rhythm disturbances, high arterial pressure variability were revealed in the majority of patients.*

*Treatment with nebilet reliably lowers systolic, diastolic and pulse blood pressure during the day and night, sets normal daily blood pressure variations and arterial pressure variability.*

**Key words:** renal arterial hypertension, 24-hour arterial pressure monitoring, arterial pressure variability, nebivolol.

При хронических прогрессирующих заболеваниях почек активируются ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и другие прессорные гормональные системы, в результате чего не только повышается системное артериальное давление (АД), но и происходит дисрегуляция внутривисцеральной гемодинамики, срыв компенсаторных механизмов, предотвращающих передачу системной артериальной гипертензии (АГ) на почечные клубочки, их гемодинамическую перегрузку и повреждение [13]. Все это приводит к тому, что при заболеваниях почек повреждающее действие АГ на почки происходит быстрее и при меньшей степени повышения АД, чем у больных без патологии почек [12].

Высокий уровень АД, недостаточное его снижения ночью, быстрый и значительный подъем в утренние часы, чрезмерные колебания в течение суток являются неблагоприятными прогностическими признаками, с точки зрения прогрессирования почечного заболевания, развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), развития осложнений АГ [2].

Роль высокой вариабельности АД у больных АГ в поражении органов-мишеней продолжает изучаться, но уже сегодня имеется достаточно оснований считать высокую вариабельность самостоятельным фактором риска поражения органов-мишеней, т. к. имеется корреляция ее с аномальной геометрией и гипертрофией левого желудочка, уровнем креатинина сыворотки крови, наличием ретинопатии [7, 14].

У больных почечной артериальной гипертензией (ПАГ) в ранее опубликованных нами работах

[4, 5] показана высокая выявляемость, помимо высокого систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), дополнительных самостоятельных факторов риска поражения органов-мишеней.

С развитием АГ больным с хроническими заболеваниями почек, помимо немедикаментозных мероприятий, в обязательном порядке должна проводиться фармакологическая антигипертензивная терапия. Медикаментозное лечение гипертензии у больных с заболеваниями почек практически не отличается от общепринятого лечения эссенциальной АГ и используются те же классы препаратов [10].

Большинство авторов [1, 3, 8, 9, 16] в качестве приоритетных групп препаратов рассматривают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотезина-II ( $AT_1$ -блокаторы), недигидропиридиновые антагонисты кальция.

В отношении БАБ в последнее время значительно расширились показания в связи с появлением на рынках «новых» препаратов, которые не обладают побочными эффектами, присущими «старым» (неселективным)  $\beta$ -адреноблокаторам.

К одним из таких «новых»  $\beta$ -адреноблокаторов относится небиволол («Небилет»), фирма «Берлин-Хеми», Германия). Небиволол является кардиоселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором, обладающим рядом с  $\beta$ -адреноблокирующими свойствами способностью вызывать вазодилатацию путем стимулирования выработки оксида азота (NO) эндотелием.

Цель настоящего исследования заключается в изучении показателей АД в дневные и ночные часы у больных ПАГ в зависимости от степени нарушения функции почек и влияния на них высокоселективного  $\beta$ -блокатора небиволола (небилета).

#### Материалы и методы

Обследовано 52 больных ПАГ (27 мужчин и 25 женщин). Средний возраст больных составил  $45,32 \pm 8,44$  лет. ПАГ развилась на фоне хронического нефрита у 28 пациентов, на фоне хронического пиелонефрита – у 24 человек). Длительность основного заболевания была  $11,05 \pm 4,98$  лет, продолжительность АГ составила  $5,67 \pm 1,24$  лет. Все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили больные без нарушения функции почек (18 пациентов), вторую (16) – с нарушением функции почек (хроническая почечная недостаточность I–III степени), третью группу (18) – больные с терминальной стадией ХПН, находящиеся на лечении хроническим гемодиализом. Исходное и контрольное СМАД у больных 3-й группы проводилось в сутки, предшествующие сеансу гемодиализа.

Всем больным на фоне отмены предшествующей антигипертензивной терапии было проведено СМАД. При необходимости в «отмывочный» период (4–7 дней) допускалось использование клофелина или короткодействующего нифедипина под язык. СМАД и ЭКГ проводилось с помощью портативной системы «Кардиотехника 4000 АД» (фирма «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург).

24-часовое мониторирование ЭКГ и АД выполнялось с интервалом днем 15–20 минут и ночью 30–40 минут. В дни проведения СМАД двигательный и эмоциональный режим обследуемых был максимально приближен к естественным условиям. Все пациенты вели индивидуальный дневник, где отражали самочувствие, физическую и умственную активность, время и качество сна. Регистрация АД осуществлялась автоматически путем определения тонов Короткова и/или осциллометрическим методом.

Для изучения полученных результатов учитывались следующие показатели:

1. Средние значения систолического и диастолического АД днем, ночью и за сутки (ср.САДдн., ср.САДн., ср.САДсут., ср.ДАДдн., ср.ДАДн., ср.ДАДсут.), средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) днем и ночью, циркадный индекс ЧСС. За нормативные показатели указанных параметров брались данные, приведенные в литературе [6, 7].

2. Суточный индекс (степень ночного снижения) АД (СИ). СИ АД рассчитывали как разницу средних значений АД за периоды бодрствования и сна, по отношению к среднему дневному АД, выраженную в процентах.

В зависимости от величины СИ АД выделены следующие типы больных:

- с нормальным СИ АД (10–20%) – «диппер» (Д);

- с низким СИ АД (менее 10%) – «нон-диппер» (НД);

- с высоким СИ АД (более 20%) – «овер-диппер» (ОД);

- с устойчивым повышением ночного АД, СИ имеет отрицательные значения – «найтпикер» (НП).

Суточный индекс отдельно считали для САД и ДАД.

3. Пульсовое артериальное давление (ПАД) – разница между систолическим и диастолическим АД днем, ночью и среднее суточное.

4. Вариабельность АД (ВАД). Мы подсчитывали этот показатель как стандартное отклонение от среднего значения систолического и диастолического АД, соответственно, за день и за ночь. Максимально допустимыми отклонениями считали для систолического АД – 15,5/14,8 мм рт. ст., для диастолического – 13,3/11,3 мм рт. ст. (день, ночь) [6]. Вариабельность считали повышенной, если она превышала нормальные показатели во время одного и более измерений хотя бы за один промежуток времени.

После предварительного обследования всем больным на 14 дней в виде монотерапии с антигипертензивной целью назначали небилет в дозе 5 мг внутрь 1 раз в день утром. Через две недели всем больным проводилось контрольное СМАД с изучением вышеуказанных показателей АД.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

#### Результаты и обсуждение

Средние показатели систолического и диастолического АД днем, ночью и за сутки, ЧСС в дневное и ночное время, показатели суточного профиля, вариабельности и пульсового АД до и после лечения небилетом в группах обследованных больных приведены в таблицах 1–3.

После 2-недельной монотерапии небилетом во всех трех группах больных отмечено достоверное снижение показателей САД и ДАД в дневное время, ночью и в целом за сутки по результатам СМАД (см. табл. 1). Однако целевой уровень АД (130/80 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью, Рекомендации Экспертов ВОЗ и Международного Общества Артериальной Гипертензии, 2003 г.) достигнут лишь по ДАД в ночное время в 1-й и 2-й группах больных. Полученные результаты созвучны с рекомендациями VII доклада Объединенной комиссии по выявлению и лечению артериальной гипертонии при поддержке Национального института патологии сердца, легких и крови (май 2003 г.) о том, что для достижения целевого уровня АД большинству больных АГ требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов. В то же время следует отметить хороший эффект лечения небилетом в плане снижения диастолического АД. Полученный результат, по всей видимости, можно объяснить наличием дополнительного вазодилатирующего действия у небилета. Обращают на себя

Таблица 1 – Динамика показателей САД, ДАД, ПАД и ЧСС у больных ПАГ на фоне лечения небилетом

Показатели	1-я группа, n=18		2-я группа, n=16		3-я группа, n=18	
	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.
САД <sub>ср.сут</sub>	147,92±13,59	129,58±9,26*	156,89±19,51	128,98±15,6*	162,13±14,46	135,21±10,9*
ДАД <sub>ср.сут</sub>	89,32±6,77	78,23±5,21*	100,24±8,81	82,78±6,11*	95,16±10,75	86,04±8,68*
САД <sub>дн</sub>	152,89±16,54	136,44±10,1*	158,75±17,5	133,94±16,0*	165,39±16,28	141,56±11,6*
ДАД <sub>дн</sub>	92,56±8,44	82,39±5,46*	101,06±7,59	84,88±6,63*	96,56±11,7	87,5±9,17*
САД <sub>н</sub>	136,22±12,58	121,22±8,16*	150,25±22,34	123,38±13,6*	154,61±14,43	131,72±14,4*
ДАД <sub>н</sub>	80,89±9,01	72,94±5,19*	96,0±10,88	79,81±6,19*	91,39±11,86	80,94±8,28*
ЧСС <sub>ср.дн</sub>	75,83±6,91	66,33±3,74*	78,94±8,81	69,31±6,44*	81,72±8,33	75,28±5,44*
ЧСС <sub>ср.н</sub>	61,17±4,65	56,94±3,62	65,75±8,25	61,31±5,56	72,83±10,2	64,94±4,4*
ЦИ ЧСС	1,24±0,09	1,16±0,06	1,2±0,04	1,12±0,06	1,13±0,07	1,16±0,08
ПАД <sub>ср.сут</sub>	57,49±12,16	50,22±6,79	55,72±10,59	45,82±8,93*	67,52±9,01	52,55±10,08*
ПАД <sub>дн</sub>	60,25±13,51	53,30±7,67	57,69±10,31	43,9±13,4*	68,83±9,83	53,83±9,28*
ПАД <sub>н</sub>	56,20±12,3	47,03±6,54	54,25±11,47	43,89±8,03*	63,00±9,33	50,89±11,1*

Примечание: \* - достоверность различия показателей (p &lt; 0,05)

Таблица 2 – Динамика показателей СИ у больных ПАГ на фоне лечения небилетом

Показатели	1-я группа, n=18		2-я группа, n=16		3-я группа, n=18	
	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.
<b>Суточный индекс САД</b>						
Д	7 (38,9)	10 (55,6)	3 (18,7)	6 (37,5)	4 (22,2)	5 (27,8)
НД	7 (38,9)	8 (44,4)	10 (62,5)	10 (62,5)	11 (61,1)	8 (44,4)
НП	2 (11,1)	0	3 (18,7)	0	3 (16,7)	3 (16,7)
ОД	2 (11,1)	0	0	0	0	2 (11,1)
<b>Суточный индекс ДАД</b>						
Д	7 (38,9)	11 (61,1)	0	6 (37,5)	2 (11,1)	8 (44,4)
НД	5 (27,8)	5 (27,8)	13 (81,3)	8 (50,0)	12 (66,7)	9 (50,0)
НП	2 (11,1)	1 (5,5)	3 (18,7)	2 (12,5)	4 (22,2)	1 (5,6)
ОД	4 (22,2)	1 (5,5)	0	0	0	0

Примечания: 1. Указано абсолютное количество пациентов, в скобках приведены проценты. 2. Д - диппер; НД - нон-диппер; НП - найт-пикер; ОД - овер-диппер.

Таблица 3 – Динамика показателей вариабельности САД и ДАД у больных ПАГ на фоне лечения небилетом

Показатели	1-я группа, n=18		2-я группа, n=16		3-я группа, n=18	
	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.
<b>В мм рт.ст.</b>						
ВСАД <sub>дн</sub>	14,32±3,15	12,79±2,13	14,31±3,9	13,21±2,42	14,58±1,91	12,80±1,96*
ВСАД <sub>н</sub>	13,06±2,22	11,73±2,48	11,56±3,11	10,49±2,21	12,39±3,21	10,46±3,43
ВДАД <sub>дн</sub>	11,46±3,17	9,91±1,6	11,67±2,65	11,64±2,02	9,23±1,75	9,31±1,34
ВДАД <sub>н</sub>	10,05±2,51	9,13±1,44	10,24±2,8	9,50±2,48	10,18±3,64	8,55±1,54
<b>Абсолютное количество больных (в процентах), у которых показатели ВАД превышают норму</b>						
ВСАД <sub>дн</sub>	7 (38,9)	3 (16,7)	6 (37,5)	3 (18,8)	6 (33,3)	2 (11,1)
ВСАД <sub>н</sub>	7 (38,9)	2 (11,1)	2 (12,5)	2 (12,5)	4 (22,2)	3 (16,7)
ВДАД <sub>дн</sub>	5 (27,8)	2 (11,1)	5 (31,3)	3 (18,8)	1 (5,5)	1 (5,5)
ВДАД <sub>н</sub>	6 (33,3)	3 (16,7)	5 (31,3)	2 (12,5)	8 (44,4)	1 (5,5)

Примечание: \* - достоверность различия показателей (p &lt; 0,05)

внимание полученные хорошие результаты по снижению АД в группе больных с терминальной почечной недостаточностью (3-я группа). Однако следует подчеркнуть, что лечение в этой группе проводилось на фоне заместительной терапии гемодиализом (по 3-4 часа 3 раза в неделю).

У больных с нарушенной функцией почек и особенно у больных с терминальной почечной недостаточностью при исходном мониторинговании ЧСС имеется значительное снижение ЦИ ЧСС (норма 1,22 – 1,45). Данный факт можно объяснить повышенной активностью симпатической нервной системы ночью у этой категории больных. На фоне лечения небилетом этот показатель не нормализовался, а у больных 2-й группы даже снизился (см. табл. 1). Однако это не следует расценивать как отрицательное действие препарата, так как имеет место более выраженное подавление симпатической стимуляции в дневное время. Это действие

небилета, по всей видимости, следует считать как кардиопротективный эффект препарата.

Повышение пульсового АД является независимым маркером кардио- и цереброваскулярных событий: с увеличением ПАД увеличивается их риск [6]. По данным исследования «PIUMA», последнее наблюдается в группе пациентов со средним за сутки значением ПАД более 53 мм рт.ст. [8]. Во всех группах наблюдаемых нами больных отмечено исходное увеличение этого показателя. В процессе 2-недельной терапии небилетом ПАД практически нормализовалось, однако достоверное различие достигнуто только во 2-й и 3-й группах (см. табл. 1). Нормализацию ПАД на фоне лечения следует расценивать как положительное влияние на один из независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений у больных ПАГ.

Недостаточное или чрезмерное снижение АД («нон-диппер» или «овер-диппер»), а также его по-

вышение в ночное время («найт-пикер») является дополнительным фактором риска кардиальных и цереброваскулярных осложнений [6, 7, 11]. Таким образом, единственным нормальным «поведением» ночного АД является его снижение в пределах 10-20% от дневного («диппер»). У большинства больных ПАГ исходно отмечались неблагоприятные показатели суточного индекса (см. табл. 2). В результате лечения небилетом количество больных с нормальным СИ САД выросло в 1-й группе с 38,9% до 55,6%, во 2-й группе – с 18,7% до 37,5%, в 3-й группе – с 22,2% до 27,8% (см. табл. 2). Более значимые изменения количества больных с нормальным СИ отмечены по ДАД: в 1-й группе с 38,9% до 61,1%, во 2-й группе – с 0% до 37,5%, в 3-й группе – с 11,1% до 44,4% (см. табл. 2). Это указывает на положительное влияние небилета на суточный индекс.

По данным нашего исследования, в целом во всех группах показатели вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время не превысили нормальные значения. Однако у определенной категории больных вариабельность АД оказалась выше нормы. В процессе лечения небилетом число больных с повышенной вариабельностью уменьшилось, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии небилета на этот показатель и о его плавном постоянном действии в течение суток.

### Выводы

1. У больных почечной артериальной гипертензией по результатам СМАД выявлен ряд независимых факторов риска кардиоваскулярных осложнений: высокие средние значения САД и ДАД в течение суток, нарушение циркадного индекса ЧСС и суточного ритма АД, высокое пульсовое АД, повышенная вариабельность АД.

2. Двухнедельный курс лечения небилетом достоверно снижает среднее САД и ДАД в дневные и ночные часы у всех исследуемых групп.

3. Достоверное снижение пульсового АД отмечено у больных с нарушенной функцией почек и терминальной почечной недостаточностью.

4. Снижение вариабельности САД в дневное время наблюдалось лишь у больных с терминальной почечной недостаточностью.

5. Двухнедельный курс лечения небилетом улучшает показатели суточного ритма АД у больных всех исследуемых групп.

### Литература

1. Антипротеинурическое действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите и диабетической нефропатии / И.М.Кутырина [и др.] // Тер. архив. – 1994. – Т. 66, № 6. – С. 19 – 22.
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии / Е.П. Свищенко [и др.]. - К: Инфо; 2002. – 127с.
3. Есаян, А.М. Современные принципы антигипертензивной терапии при заболеваниях почек / А.М. Есаян // Нефрология. – 2000. – Т.4, №2. – С.80–81.
4. Жигальцов, А.М. Антигипертензивная эффективность небилета у больных почечной артериальной гипертензией / А.М. Жигальцов // Медицинские новости. - 2007. - №5. – С. 79 – 82.
5. Жигальцов, А.М. Характеристика утреннего подъема артериального давления у больных почечной артериальной гипертензией / А.М. Жигальцов //Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии : материалы IV Международной научно-практической конференции, Витебск, 24-25 мая / Витебск. гос. мед. ун-т, Белорус. обществ. объединение по арт. гипертензии; редкол.: В.П. Подпалов [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 183 – 187.
6. Иванов, С.Ю. Комбинированное суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления: методические возможности и клинические преимущества / С.Ю. Иванов, И.С. Киреевков. – С.Пб.: ИНКАРТ, 2006. - 128 с.
7. Кобалава, Ж.Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков. - Москва, 2004. – 243 с.
8. Лечение артериальной гипертензии у больных с заболеваниями почек [Электронный ресурс] / Г.Н. Соболев // Русск. мед. журн. – Москва, 2003. – Режим доступа: [http:// www.rmj.ru.-25.01.2005](http://www.rmj.ru.-25.01.2005).
9. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической почечной недостаточности / И.М. Кутырина [и др.] // Тер. архив. – 2002. - №6. – С. 34 – 39.
10. Свищенко, Е.П. Артериальная гипертензия и патология почек / Е.П. Свищенко // Мистецтво Лікування. - 2005. - №4. – С.24 – 27.
11. Суточное мониторирование артериального давления: методические вопросы / А.Н. Рогоза [и др.]; под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. - М., 1997. – 44с.
12. Швецов, М. Целевое артериальное давление у больных с хроническими прогрессирующими заболеваниями почек: от рекомендаций экспертов к клинической практике / М.Швецов, С.Мартынов // Врач. - 2004. - №6. – С.13-18.
13. Dworkin, L.D. Hypertension in renal parenchymal disease: role in progression/ L.D.Dworkin, M.R.Weir ; ed. El Nahas A.M., Harris K.P.G // Mechanisms and clinical management of chronic renal failure. – 2000. - 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press.- P.173-210.
14. Prognostic value of 24-hour pressure variability / A. Fratolla [et al.] // J. Hypertens. - 1993. – Т. 11. – P.1133 – 7.
15. Behavioral determinants of 24 hour blood pressure patterns in borderline hypertension / Th. Pickering [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. . – 1986. – Vol. 8 (Suppl. 5). – P. 589 – 92.
16. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial / P.Ruggenenti [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9463). – P. 939 – 946.

Поступила 15.11.07