

На правах рукописи

УДК 616.61:616.12-008.331.1:615.224

ТОМАШЕВСКАЯ Юлия Анатольевна

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И НЕКОТОРЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИО- И ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ
С ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БЕРЛИПРИЛОМ И НЕБИЛЕТОМ**

Специальность 14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2004

УДК 616.61:616.12-008.331.1:615.22⁴

Работа выполнена в Пензенском государственном институте усовершенствования врачей.

Научный руководитель

доктор медицинских наук,
профессор В.Э. Олейников

Научный консультант

доктор медицинских наук,
профессор П.С. Мальков

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор В.С. Задонченко;

доктор медицинских наук,
профессор М.А. Гуревич

Ведущая организация:

Российский государственный
медицинский университет

Защита состоится «_____» _____ 2004 г. в _____ часов
на заседании Диссертационного совета Д-208.041.01 в Московском государственном
медико-стоматологическом университете МЗ РФ (103433, г. Москва, ул.
Долгоруковская, д. 4)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского
государственного медико-стоматологического университета (127206, г. Москва,
ул. Вучетича, д. 10а)

Автореферат разослан «_____» _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

М.В. Балуда

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Не будет преувеличением сказать, что артериальная гипертензия (АГ) является самой актуальной проблемой современной медицины, и это обусловлено эпидемическими масштабами распространения болезни. По данным последних отечественных эпидемиологических исследований ЭПОХА-АГ, распространенность АГ среди всех слоев населения, составила 39,7%, причем женщины старше 18 лет страдают АГ в 41,1%, мужчины – в 39,2% (И.Е. Чазова, 2002; Ф.Т. Агеев, Г.Н. Арбалишвили, 2003; В.С. Задионченко, 2003). Следует отметить, что значительная распространенность АГ встречается практически во всех странах мира, однако в России проблема усугубляется прогрессирующим ростом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. «Коварство» повышенного артериального давления заключается в том, что, часто не обнаруживая себя клинически, оно приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений и смерти (Ю.Б. Белоусов, 2002).

Решающее значение в клиническом течении АГ играют поражения органов-мишеней: сердца, головного мозга и почек. По данным Фрамингемского исследования, более половины больных АГ умирают от нарастающей сердечной недостаточности, 15% – от мозговых инсультов; 10–15% – от почечной недостаточности, около 15% – от коронарных инцидентов (Ж.Д. Кобалава, 2002; Ю.А. Карпов, 2003; W.B. Kannel et al., 2000). Причем у больных с мягкой и умеренной АГ, по данным регистра НИИ неврологии, в 56,6% регистрировалось в развитие инсульта, а тяжелая АГ чаще приводит к поражению почек с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) (Р.Г. Оганов, 2003; И.Е. Чазова, 2002).

По эпидемиологическим данным, в США и Европе АГ является второй по частоте причиной развития терминальной стадии ХПН (Ж.Д. Кобалава и соавт., 2001; И.М. Кутырина, 2003). В Европе 10–15% всех больных эссенциальной артериальной гипертензией «дожили» до развития почечной недостаточности и

нуждаются в почечной заместительной терапии. В США этот процент достиг 25–30 (Б. Рутковский, 2001). Доказано, что поражение почек определяет повышенный риск не только общей, но также сердечно-сосудистой смертности. Согласно результатам Программы по выявлению и лечению АГ (Hypertension Detection and Follow-up Program), у лиц с уровнем креатинина сыворотки крови выше 1,7 мг/дл риск смерти возрастает в три раза (N.B. Shulman et al., 1999; В.И. Подзолков и соавт., 2003). Таким образом, важное место среди органов-мишеней занимают почки. Они являются не только весьма чувствительным органом-мишенью, но и соучастником процесса повышения АД (Г.Ф. Ланг, 1975; Е.И. Чазов, 1996; Ю.Б. Белоусов, 2002).

Влияние гипертензии на почки – это сложный и разнонаправленный процесс. Повышение системного АД приводит к развитию внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации. Впервые подробное изложение гемодинамических механизмов повреждения почек было представлено в работах двух независимых школ американских исследователей В. Brenner и D. Baldwin (1982–1983). Авторы в своих исследованиях показали, что изменения гемодинамики приводят к гиперфилтрации, которая является механизмом адаптации при уменьшении количества функционирующих нефронов различного происхождения. Было обнаружено, что, несмотря на значительно уменьшенную массу функционирующей почечной паренхимы, почки определенное время сохраняют свои важнейшие функции и поддерживают гомеостаз.

Почки выступают в качестве важнейшего участника регуляции системного кровообращения, поскольку их функция в решающей мере зависит от уровня гемоциркуляции. В одних случаях почка выступает как прямой инициатор системной гипертензии – при разного рода почечных заболеваниях, в других – оказывается органом-мишенью гипертензии внепочечного генеза (Е.В. Шляхто, 2001; Н.А. Мухин и соавт., 1997; Е.Е. Гогин, 1997). В результате «трансмиссии» системного АД на почечную ткань происходит изменение тонуса артериол с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации. Следствием гиперфилтрации является деградация клубочка с протеинурией и пропитыванием стенки капилляров белками, что и приводит к развитию гломерулосклероза

(С.Ю. Рябов, Ю.В. Наточин, 1997). После структурных и функциональных изменений почки становятся прямым соучастником стабилизации АД на все более высоком уровне, вплоть до развития злокачественного гипертензивного синдрома.

Итак, вторичная АГ усугубляет течение любого заболевания почек, а эффективное снижение АД приводит к снижению риска смерти от почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. Прогресс в области разработки эффективной антигипертензивной терапии в последние годы привел к значительному снижению смертности от инсульта и инфаркта миокарда. Однако успехи в отношении снижения частоты развития почечных осложнений оказались значительно хуже. Коррекция системной гипертензии не всегда сопровождается нормализацией внутривисочечного давления. По-видимому, не все антигипертензивные препараты способны снижать гломерулярную гипертензию, что, несомненно, свидетельствует о необходимости поиска новых способов нефропротекции, особенно при тяжелой гипертензии.

Таким образом, высокий удельный вес АГ; тяжелые поражения жизненно – важных органов-мишеней; сложности, сопряженные с адекватным лечением тяжелой гипертензии, в том числе коррекция гломерулярной гипертензии, подтверждают высокую актуальность избранной нами темы.

Цель исследования. Основной целью нашей работы являлось исследование функционального состояния почек, кардио- и гемодинамики у больных с тяжелой эссенциальной гипертензией (ЭГ) и нефрогенной паренхиматозной АГ, а также оценка антигипертензивной эффективности и особенностей органопротекторного действия высокоселективного β -адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в этих группах больных.

Задачи исследования. При выполнении данной работы в соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Оценить и сравнить состояние почечного функционального резерва (ПФР) у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной АГ, обусловленной хроническим

гломерулонефритом (ХГН) и хроническим пиелонефритом (ХПНФ) с использованием белковой нагрузочной пробы.

2. Оценить и сравнить показатели кардио- и гемодинамики у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной АГ, обусловленной ХГН и ХПНФ.

3. Исследовать характер влияния монотерапии β -адреноблокатором Небилетом и ингибитором АПФ Берлиприлом на функциональное состояние почек, показатели кардио- и гемодинамики, антигипертензивную активность в зависимости от патогенеза АГ.

4. Исследовать характер влияния комбинированной терапии Небилетом и Берлиприлом на функциональное состояние почек, показатели кардио- и гемодинамики, антигипертензивную активность в зависимости от патогенеза АГ.

5. Оценить целесообразность комбинированного применения Небилета и Берлиприла для потенцирования органопротекторного действия антигипертензивной терапии.

Научная новизна. В работе впервые показано, что, несмотря на различия в показателе скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в группах больных с тяжелой ЭГ, нефрогенной АГ, обусловленной ХГН и ХПНФ, функциональный резерв почек отсутствовал. Впервые установлено, что показатели пробы Ромео: активная гломерулярная поверхность (АГП) и почечный тубулярный диурез (ПТД) – после белковой нагрузки у пациентов с тяжелой первичной и вторичной АГ, могут также использоваться для суждения о ПФР.

Впервые выявлено снижение гиперфильтрации и протеинурии, увеличение ПФР у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной АГ, обусловленной ХГН и ХПНФ при лечении высококардиоселективным β -адреноблокатором Небилетом и ингибитором АПФ Берлиприлом. Отмечено, что монотерапия Небилетом более эффективна с точки зрения нефропротекции, чем лечение Берлиприлом. Впервые установлено более выраженное нефропротекторное действие и высокая антигипертензивная активность препаратов в группе больных с тяжелой нефрогенной АГ, обусловленной ХПНФ.

Впервые доказано, что комбинированная терапия Берлиприлом и Небилетом превосходит монотерапию этими препаратами по степени выраженности нефропротекторного действия. В наибольшей степени это касается группы больных с ХПНФ.

Практическая ценность работы. В результате проведенных клинических исследований выявлено, что монотерапия Небилетом у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной АГ, обусловленной ХГН и ХПНФ, хотя и не обеспечивает достаточного антигипертензивного эффекта, однако позитивно влияет на внутриклубочковое давление, вследствие чего оказывает нефропротекторное действие. Наиболее выраженное антигипертензивное и нефропротекторное действие наблюдалось при нефрогенной артериальной гипертонии, обусловленной ХПНФ. Комбинированная терапия, за счет синергизма действия препаратов у больных с тяжелой первичной и вторичной АГ, оказывает более выраженное нефропротекторное, антигипертензивное и кардиопротекторное действие, чем монотерапия Небилетом и Берлиприлом.

Положения, выносимые на защиту:

1. В группах больных с тяжелой ЭГ и паренхиматозной нефрогенной АГ, несмотря на различия в абсолютных значениях показателей СКФ, АГП, ПТД, отмечается гиперфльтрация и протеинурия, которые свидетельствуют о прогрессирующем снижении резервов фильтрационной способности почек при сохранной функции органа.

2. Небилет в дозе 5 мг/сут. обладает хорошей нефропротекторной способностью, умеренной антигипертензивной активностью и кардиопротекторными свойствами у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной АГ, обусловленной ХПНФ. У пациентов с нефрогенной АГ, вызванной ХГН, нефропротекторные и кардиопротекторные свойства выражены слабее, антигипертензивная эффективность снижена.

3. Для обеспечения выраженного антигипертензивного действия и достижения нефро- и кардиопротекторных эффектов целесообразно использование комбинированной терапии Небилетом и Берлиприлом

Апробация работы. Материалы и основные положения диссертации докладывались на III Международной конференции «Прогрессивные технологии в медицине» (Пенза, 2001), на 9 ежегодном Международном нефрологическом семинаре (Санкт-Петербург, 2001), на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2001), на Межвузовской конференции «Актуальные медико-биологические проблемы в современных условиях» (Ижевск, 2001), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2002).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (1 глава), описания материала и методов исследования (2 глава), изложения полученных клинических данных (3–5 главы), заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 23 таблицами, библиографический список содержит 180 источников, из них 92 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В простое открытое проспективное клиническое исследование после получения информированного согласия включили 107 пациентов с АГ, в том числе 56 мужчин и 51 женщину в возрасте от 20 до 68 лет. Из них у 38 пациентов была тяжелая ЭГ, у 35 больных причиной АГ был ХГН, у 34 – ХПНФ. Средний возраст в указанных группах составил, соответственно: $46,7 \pm 5,3$; $39,2 \pm 6,4$ и $47,1 \pm 4,6$ лет. Все больные страдали тяжелой АГ по классификации ВОЗ и МОАГ 1999 г. Продолжительность АГ к началу исследования в среднем составила $14,2 \pm 2,3$ года. В исследование не включались больные, которые в течение последних трех месяцев перенесли инсульт или инфаркт миокарда; пациенты с выраженными нарушениями ритма и проводимости; клиникой стенокардии напряжения 2–4 функциональных классов; больные с недостаточностью кровообращения 3–4 функционального класса; почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина более 176 мкмоль/л), тяжелыми заболеваниями печени; сахарным диабетом; а также имевшие противопоказания к назначению ингибиторов АПФ и β -блокаторов.

Среди обследованных больных 33 человека получали Берлиприл; 42 – Небилет; 32 – комбинацию этих двух препаратов. Небилет (небиволол) (фирма Berlin-Chemi) является суперселективным β -адреноблокатором и индуктором синтеза оксида азота (NO) в эндотелии сосудов. Берлиприл (эналаприл малеат) (фирма Berlin-Chemi) является пролекарством из группы ингибиторов АПФ пролонгированного действия. Каждая группа делилась на три подгруппы, в зависимости от причины АГ. Группу контроля составили 25 человек, в их числе 12 мужчин и 13 женщин в возрасте $45,2 \pm 5,8$ лет, не страдавших АГ и заболеваниями почек.

Препараты назначались после 5-дневного отмывочного периода. 1-я группа получала Небилет в начальной дозе 2,5 мг один раз в сутки, затем дозу увеличивали до 5 мг/сут; 2-я группа принимала Берлиприл в начальной дозе 5 мг/сут, затем

проводили титрование дозы, увеличивая ее при необходимости до 20 мг/сут; 3-я группа получала комбинацию этих препаратов: доза Небилета составляла 2,5 – 5 мг/сут, Берлиприла 5–20 мг/сут, в зависимости от антигипертензивного эффекта.

Комплексное обследование больных, помимо общеклинического исследования, включало ряд дополнительных методик. Пациенты, получавшие монотерапию, обследовались дважды: до начала приема препаратов и по завершении 4-недельного лечения. Больные, находившиеся на комбинированной терапии, обследовались еще и в отдаленном периоде – через 12 недель после начала терапии Берлиприлом и Небилетом. Динамический контроль, включавший оценку состояния больных, измерения АД, осуществлялся ежедневно в стационаре и еженедельно во время повторных амбулаторных визитов пациентов.

Всем пациентам, кроме общеклинического обследования, включавшего общий анализ крови и мочи, пробу Зимницкого и Нечипоренко, анализ мочи на бактериурию, определение в крови уровня мочевины и креатинина, общего белка и его фракций, холестерина, ЭКГ-исследование, проводили специальные исследования, позволяющие оценить антигипертензивное, нефро- и кардиопротекторное действие Небилета и Берлиприла. Для оценки нефропротекторных свойств Небилета и Берлиприла нами был использован комплекс лабораторных методов, который включал определение СКФ, ПФР, АГП, ПТД, суточной протеинурии и микроальбуминурии.

СКФ определяли по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева). Уровень креатинина в сыворотке крови и моче определяли методом Jaffe на анализаторе «Колориметр фотоэлектрический концентрационный (КФК-2МП; Россия)». Для оценки ПФР всем больным, а также лицам контрольной группы проводили пробу с острой пероральной нагрузкой белком. В качестве белковой нагрузки использовали вареное несоленое мясо. У здоровых лиц прием белковой пищи сопровождается увеличением СКФ. Максимальная СКФ обнаруживается через час после нагрузки белком. Эта величина определяет функциональные возможности почки. ПФР вычисляется как разность между максимальной и исходной СКФ. По уровню ПФР можно судить о том, в каком режиме

функционирует почка: чем ниже ПФР, тем ближе работа почек к состоянию гиперфльтрации (В.А. Рогов и соавт., 1990).

В норме белковая нагрузка приводит к повышению СКФ на 10–50% и более от исходного уровня, что свидетельствует о включении в работу ранее не функционирующих нефронов. Отсутствие прироста СКФ в ответ на нагрузку белком является признаком того, что вследствие патологического процесса почки работают на пределе и выполняют максимально возможную функциональную нагрузку, следовательно, резерва фильтрации нет (Н.А. Мухин и соавт., 1990). Этот режим функционирования почек именуется гиперфльтрацией.

С помощью пробы Ромео мы определяли функциональное состояние клубочкового и канальцевого аппарата почек (П. Джорджеску и Е. Пэунеску, 1963; М.Д. Джавад-Заде, Я.А. Мамедова, 1972). Причем из четырех показателей пробы Ромео, согласно данным О.Н. Сисиной (1999), только АГП и ПТД дают информацию о ПФР. Именно эти показатели нами использовались для оценки функционального состояния почек и нефропротекторного действия изучаемых препаратов.

Суточную протеинурию определяли традиционным методом с сульфосалициловой кислотой на фотоэлектрокалориметре (ФЭК). Наличие микроальбумина в моче исследовали методом ELISA. Определение микроальбуминурии проводилось с использованием набора реактивов фирмы «Olvex Diagnosticum» (Россия).

В настоящей работе проводилось также определение кардио- и гемодинамических показателей у вышеуказанных групп больных. Исследовали АД путем офисных измерений, и отдельным больным проводили суточное мониторирование АД. Среднее динамическое давление (СДД) рассчитывали по формуле Хикема, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) – по формуле Франка-Пуайзеля. Параметры центральной гемодинамики и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) оценивали на эхокардиографе «Aloka 4000 Plus». Объемные

показатели ЛЖ для расчета фракции выброса определяли по методике L. Teicholtz. Массу миокарда рассчитывали по формуле R. Devereux.

О систолической функции сердца судили по фракции выброса (ФВ, %), сердечному индексу (СИ, л/мин/м²), ударному индексу (УИ, мл/мин), которые определяли при помощи аппаратного программного обеспечения на основании общепринятых формул.

Для оценки диастолической функции ЛЖ исследовали динамику наполнения и время изоволюметрической релаксации ЛЖ. Определяли максимальные скорости кровотока раннего диастолического наполнения (VE) и кровотока в систолу предсердия (VA). Рассчитывали отношение VE/VA. Продолжительность фазы изометрического расслабления (ФИР) ЛЖ определяли с помощью постоянно-волновой доплерэхокардиографии.

Группы пациентов, включенных в исследование, и результаты, полученные при выполнении данной работы, оценивали с использованием статистических методов для определения однородности групп и выявления достоверности различий. Статистическая обработка цифровых данных осуществлялась с применением программ Excel и Biostat в соответствии с правилами вариационной статистики (С. Гланц, 1999). Для сравнения данных использовался парный критерий t-тест Стьюдента. Данные представлены в виде средней арифметической величины и ее средней ошибки ($M \pm m$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для обсуждения проблемы АГ важным является понятие о функциональном состоянии почек у пациентов с различными нозологическими формами болезни. Внутриклубочковую гемодинамику исследовали при помощи определения СКФ, АГП, ПТД и протеинурии, а после стимуляции белком исследовали ПФР. Как видно из данных, представленных в таблице 1, у больных с тяжелой ЭГ, СКФ до нагрузки белком была на 34,7% выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены в клинических исследованиях последних лет, которые показали, что при ЭГ уменьшение массы действующих нефронов приводит к

гиперфильтрации в оставшихся нефронах, возникающей как следствие гемодинамической адаптации клубочков. Большую роль играет и значительное (на 46,6%) уменьшение количества нефронов, по сравнению с нормотензивными субъектами, тогда как объем клубочков, напротив, компенсаторно увеличивается на 133%, что свидетельствует о перегрузке клубочков и гиперфильтрации при гипертензии (Б.И. Шулутко, 1997; В. Brenner, 1983).

При исследовании содержания белка в моче у больных с тяжелой ЭГ была обнаружена микроальбуминурия ($p < 0,001$) – маркер гемодинамического повреждения почек. Причем, после белковой нагрузки отмечалось усиление гломерулярной проницаемости белков на 11,7% ($p < 0,05$), что, очевидно, было связано с нарушением внутригломерулярной гемодинамики у больных с ЭГ, дисбалансом гидростатического и онкотического давления. Представленные результаты подтверждают наличие тесной взаимосвязи между ЭГ, гиперфильтрацией и протеинурией, что позволяет рассматривать ЭГ как гемодинамический фактор развития гломерулопатии с последующим гломерулосклерозом.

Обследование пациентов с тяжелой АГ, обусловленной ХГН, выявило в исходном периоде исследования существенное снижение функционального состояния почек. Показатели СКФ, ПТД, АГП и ПФР были значительно ($p < 0,01$) ниже данных контрольной группы (таблица 1). Белковая нагрузка не вызывала существенного повышения СКФ, а в некоторых случаях даже снижала этот показатель, что свидетельствовало об отсутствии у больных ПФР. После нагрузки белком АГП увеличилась на 3,6 % ($p < 0,05$), а ПТД достоверно не изменился. Очевидно, это связано с тем, что ведущей причиной падения клубочковой фильтрации в этой группе больных являлось стойкое уменьшение массы действующих нефронов вследствие вовлечения их в патологический процесс. Вызванная гломерулонефритом частичная или полная гибель отдельных клубочков приводит к компенсаторной гиперфильтрации в неповрежденных гломерулах. В зависимости от того, в какой адаптационный период исследованы больные, могут быть получены различные значения СКФ: от высоких, укладывающихся в пределы вариантов

нормы – самое начало адаптационного периода, когда фильтрация сохраняется достаточно высокой и маскирует уменьшение площади фильтрующей поверхности, до постепенного снижения СКФ по мере того, как количество неповрежденных нефронов на фоне прогрессирования заболевания уменьшается. Характер изменений выявленных у включенных в исследование больных с ХГН, указывает на тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз.

Экскреция почками белка в этой группе составляла 2,3 г/сут и еще более возросла (на 19,6%) после мясной нагрузки ($p < 0,01$). Протеинурия у больных с ХГН многократно превышает физиологическую и связана с нарушением структурного и функционального состояния клубочковых капилляров, изменением внутрисклеротической гемодинамики. Высокое давление внутри почечного клубочка снимает отрицательный заряд с почечных капилляров, увеличивает размер пор базальной мембраны, что способствует усиленному прохождению через них плазменных белков. В результате поступления в почечные каналы повышенного количества белков плазмы активируются провоспалительные факторы, что способствует развитию воспалительной реакции в интерстиции почек и приводит к тубулоинтерстициальному фиброзу (Б.И. Шулуто, 1998).

Результаты исследования функционального состояния почек у больных с ХПНФ отличались более сохранным ПФР, по сравнению с больными с ХГН и ЭГ,

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек у здоровых лиц и пациентов с тяжелой ЭГ и нефрогенной паренхиматозной АГ

Показатель	Контрольная группа (n=25)		Больные эссенциальной АГ (n=38)		Больные ХГН (n=35)		Больные ХПНФ (n=34)	
	До нагрузки	После белковой нагрузки	До нагрузки	После белковой нагрузки	До нагрузки	После белковой нагрузки	До нагрузки	После белковой нагрузки
СКФ, мл/мин	106,71 ±7,23	127,42 ±9,11 ^{##}	143,74±9,85*	148,72 ±10,12	63,91 ±3,03**	66,31±3,62	92,36 ±2,10*	97,76±3,59
ПФР, %		19,41±2,32		3,51 ±0,23***		3,73 ±0,12***		5,85±0,31**
АГП, л/час Δ, %	5,24 ±0,35	6,12±0,45 [#] 16,79±2,12	6,83±0,64*	7,12±0,41 [#] 4,61 ±0,15***	3,32 ±0,34**	3,41±0,11* 3,61±0,22***	4,57 ±0,03**	4,91±0,01 [#] 7,44±0,61**
ПТД, % Δ, %	2,12 ±0,25	2,53±0,23 [#] 19,34±1,48	3,15±0,24**	3,33±0,14 [#] 8,84±0,15***	1,43±0,15*	1,46±0,09 4,29±0,12	2,30±0,28*	2,48±0,56 7,83±0,42**
Микроальбу- минурия, мг/сут.	12,33 ±1,14	12,71±1,23	265,63 ±11,71***	296,71 ±12,61 [#]	–	–	–	–
Суточная протеинурия, г/сут.	–	–	–	–	2,15 ±0,21***	2,56±0,04 ^{##}	0,78 ±0,10**	0,91±0,03 [#]

Примечания: * указаны достоверные различия с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # указаны достоверные различия показателей до и после белковой нагрузки: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$.

что выражалось повышением СКФ, АГП, ПТД после белковой нагрузки в исходном периоде наблюдения. ПФР, несмотря на тяжесть АГ у данной группы пациентов, сохранялся более длительное время. Это, по-видимому, связано с меньшей активацией прессорных систем, т.к. при пиелонефрите развиваются дистрофические и некротические изменения интерстициальных клеток мозгового вещества, канальцев и собирательных трубок, что сопровождается повреждением в первую очередь простагландинового аппарата почки (Э.Р. Абрарова и соавт., 1996).

Анализ результатов, полученных при исследовании показателей кардио- и гемодинамики, показал, что изменения носили однонаправленный характер, типичный для больных тяжелой АГ. Уровень АД, наряду с прогрессирующим ростом периферического и почечного сосудистого сопротивления, оказывает существенное влияние на функциональные и морфометрические параметры сердца. При эхокардиографии отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение ФВ, СИ, УИ во всех группах больных. Наиболее выраженные признаки систолической дисфункции отмечались у пациентов с почечно-паренхиматозными заболеваниями.

Нарушение диастолической функции сердца характеризовалось снижением скорости изоволюмометрического расслабления и перераспределения диастолического наполнения в пользу предсердного компонента. У обследуемых больных на доплерограммах трансмитрального кровотока выявлялось снижение амплитуды пика Е и достоверное ($p < 0,05$) увеличение высоты пика А. Определялось там же увеличение времени изоволюмометрического расслабления ЛЖ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Как известно, основным механизмом адаптации сердца в условиях АГ является развитие ГЛЖ. У включенных в исследование больных ГЛЖ подтверждалась увеличением ИММ ЛЖ ($p < 0,01$). Межгрупповое сравнение не выявило достоверных различий в группах ЭГ, ХГН и ХПНФ. Таким образом, данный механизм адаптации сердца к условиям АГ носит универсальный характер, независимо от почечно-паренхиматозной или эссенциальной природы АГ. Нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, его ремоделирование в течение АГ в конечном счете приводит к тому, что гипертрофированный миокард превращается в самостоятельный фактор риска смерти от сердечно-сосудистых

осложнений. Уменьшению этой роли гипертрофии ЛЖ способствует эффективный контроль за АД.

После лечения больных с ЭГ Небилетом в дозе 5 мг/сут отмечалось некоторое улучшение почечной гемодинамики, что подтверждалось достоверным повышением СКФ, АГП, ПТД после белковой нагрузки (таблица 2). ПФР увеличивался. Микроальбуминурия уменьшалась по сравнению с исходными данными ($p<0,01$) (таблица 3). Увеличение ПФР на фоне приема Небилета обусловлено снижением гломерулярной гипертензии и гиперфльтрации, что, возможно, связано с уменьшением секреции ренина, которое привело к улучшению внутрпочечной гемодинамики, и с вазодилатирующим действием этого препарата на сосуды почек за счет выделением NO.

Улучшение показателей системной гемодинамики на фоне приема Небилета характеризовалось достоверно значимым уменьшением САД – на 12,31%; ДАД – на 10,58%; СДД – на 11,38%. Так же, как и другие β -адреноблокаторы, Небилет уменьшал ЧСС у больных с гипертонией. У данной группы пациентов ЧСС снизилось на 18%, по сравнению с исходными данными ($p<0,05$). Благоприятное влияние препарата на гемодинамику выражалось в уменьшении ОПСС. К концу курса терапии этот показатель снизился на 11,18% ($p<0,001$). При исследовании влияния Небилета на показатели кардиодинамики выявили регресс гипертрофии ЛЖ, что выражалось в уменьшении ИММ ЛЖ на 6,33%. Улучшалась и сократительная функция миокарда, что характеризовалось увеличением ФВ, УИ, СИ у больных ЭГ.

На основании вышеизложенного можно сказать, что Небилет в дозе 5 мг/сут. снижает внутриклубочковую гипертензию, гиперфльтрацию, уменьшает микроальбуминурию, обладая тем самым выраженным нефропротекторным действием. Достоверно снижая АД, улучшая диастолическую и сократительную функцию миокарда, препарат оказывает антигипертензивное и кардиопротекторное действие, что, по-видимому, связано с суперкардиоселективностью препарата и его вазодилатирующей способностью, которая проявляется в результате стимуляции выделения оксида азота.

Таблица 2

Динамика некоторых показателей функционального состояния почек у больных с тяжелой ЭГ

Заболевания	ЭГ			ХГН			ХПНФ		
	ПФР, %	прирост АГП, %	прирост ПТД, %	ПФР, %	прирост АГП, %	прирост ПТД, %	ПФР, %	прирост АГП, %	прирост ПТД, %
Показатели									
Берлиприл	8,92 ±0,35*	7,70 ±0,87**	8,30 ±0,10***	5,34 ±0,43***	5,28 ±0,54***	3,85 ±0,02**	15,22 ±1,03**	9,19 ±0,57***	18,50 ±1,13
Небилет	9,73 ±0,71	10,21 ±0,23	10,96 ±0,20*	5,78 ±0,11***	7,02 ±0,23**	5,77 ±0,34	17,31 ±0,74	11,39 ±0,02**	19,86 ±1,02
Берлиприл+Небилет	10,79 ±0,72	11,83 ±0,84	12,95 ±0,93	7,56 ±0,32	10,16 ±0,87	6,74 ±0,96	19,29 ±0,97	13,77 ±0,91	21,65 ±1,87

Примечание: звездочками указаны достоверные различия между показателями на фоне монотерапии и комбинации лекарственных средств: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика микроальбуминурии и суточной протеинурии у больных с тяжелой с тяжелой ЭГ и паренхиматозной нефрогенной АГ при лечении

Заболевания	Ед. измерения	Берлиприлом, Небилетом и комбинацией этих препаратов (M±m)							
		Небилет		Берлиприл		Берлиприл+Небилет		Отдаленный период	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
ЭГ	мг/сут.	265,61±11,70	196,74±12,60***	287,30±16,91	231,71±10,76**	259,25±15,46	189,76±20,54**	154,31±10,65***	
ХГН	г/сут.	2,35±0,21	1,56±0,04**	2,44±0,15	1,78±0,09***	2,19±0,46	1,34±0,32**	1,20±0,11**	
ХПНФ	г /сут.	0,78±0,10	0,67±0,03	0,79±0,02	0,62±0,01*	0,68±0,02	0,51±0,04*	0,460,02**	

Примечание: звездочками указаны достоверные различия между показателями, полученными до лечения монотерапией и комбинированной терапией: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Обследование пациентов с тяжелой АГ, обусловленной ХГН после месячной терапии Небилетом и патогенетическими средствами выявило улучшение в показателях нефропротекции, но не столь выраженное, как при лечении Небилетом больных с ЭГ (таблица 2). Так, ПФР составил лишь 5,78%, но несмотря на это, резерв фильтрации заметно увеличился 36% ($p < 0,02$). АГП незначительно повысилась, а нагрузка белком увеличила этот показатель на 7,02% ($p < 0,001$). ПТД претерпел аналогичные изменения, что и АГП. Отмечалась достоверная положительная динамика в суточной экскреции белка почками, которая снизилась на 36% ($p < 0,02$) (таблица 3). Препарат оказывал и протекторное действие на функцию ЛЖ сердца, что проявляется в уменьшении преднагрузки, улучшении сократительной способности ЛЖ; хотя системное артериальное давление так же, как и ОПСС, снижалось умеренно.

У больных с ХПНФ на фоне терапии Небилетом СКФ после нагрузки белком повысилась и составила 106,11 мл/мин. ПФР, процент прироста АГП и ПТД существенно возросли по сравнению с исходным периодом ($p < 0,001$ для всех трех показателей) и, соответственно, равнялись 17,31%, 11,39% и 19,86%. В конце курса лечения суточная экскреция белка почками незначительно уменьшилась ($p > 0,05$). АГ протекала мягче и лучше поддавалась коррекции. Так, САД снизилось на 19,80%; ДАД – на 12,62%; СДД – на 15,94%. Уменьшение преднагрузки выражалось в уменьшении ОПСС. У пациентов с ХПНФ этот показатель уменьшился на 17,43%; у больных с ХГН – лишь на 14,30%.

Более выраженные изменения в этой группе больных происходили и в показателях кардиодинамики после приема препарата. Улучшилась сократительная функция ЛЖ. ФВ достоверно увеличилась на 12,75%; УИ – на 17,50%; СИ – на 24,14%.

Анализируя данные влияния Небилета на кардио- и гемодинамику больных с ХПНФ, следует отметить, что препарат, оказывая вазодилатирующее действие, снижает преднагрузку и приводит к сбалансированной разгрузке сердца. Он вызывает снижение венозного возврата крови и уменьшает ОПСС. Подобный

механизм действия объясним не только стимуляцией продукции NO, но и суперкардиоселективностью β -адреноблокатора. Одновременно Небилет способствует снижению постнагрузки, улучшению насосной функции сердца, повышению фракции выброса. Препарат обладает умеренным антигипертензивным действием у больных с тяжелой АГ.

У 33-х пациентов, принимавших Берлиприл в дозе 5–20 мг/сут, исследована антигипертензивная эффективность, нефропротекторная способность и показатели кардио- и гемодинамики. На фоне терапии Берлиприлом у больных с ЭГ отмечалось уменьшение микроальбуминурии (таблица 3), достоверное повышение ПФР, который составил $8,92 \pm 0,35\%$ и стал «сохранным» (таблица 2). Как известно, микроальбуминурия является маркером васкулярного поражения почек и, наряду с гиперфилтацией, оказывает пагубное влияние на них (М.В. Шестакова, 2001). Повышенная проницаемость базальной мембраны клубочков для белков, в результате воздействия на них ангиотензина 2, блокируется ингибиторами АПФ. Это подтверждает их антипротеинурическое действие. Поэтому исследование динамики микроальбуминурии в процессе лечения играет немаловажную роль в определении нефропротекторных свойств препарата.

Улучшение функционального резерва почек отмечалось при наблюдении за показателями АГП и ПТД. После белковой нагрузки они повысились в процессе лечения на 7,70% и 8,30%, соответственно. Рост функционального резерва почек при терапии Берлиприлом объясняется улучшением гемодинамики почек в результате расширения выносящей артериолы, т.к. ингибитор АПФ блокирует сосудосуживающий эффект ангиотензина 2, что приводит к снижению гломерулярной гипертензии.

Положительные сдвиги происходили и в показателях кардио- и гемодинамики. Так, САД уменьшилось на 10,27% ($p < 0,05$); ДАД – на 9,04%; СДД – на 9,38%, а ОПСС снизилось по сравнению с исходным периодом на 8,36%. На основании данных, полученных при ЭхоКГ, после лечения отмечалось улучшение систолической функции левого желудочка, что выражалось в увеличении ФВ на

11,44%; УИ – на 17,49%; СИ – на 9,35% ($p < 0,05$). Отмечались положительные сдвиги и в показателе ИММ ЛЖ, который после лечения уменьшился на 5,15%.

Итак, Берлиприл в дозе 5–20 мг/сут. обладает хорошим нефропротекторным свойством и умеренным антигипертензивным эффектом, а также улучшает показатели кардиодинамики.

У больных с вторичной АГ, обусловленной ХГН, лечение Берлиприлом привело к увеличению ПФР лишь на 5,34%. В конце месячного курса терапии, АГП несущественно повысилась после белковой нагрузки, процент прироста достиг 5,28 (таблица 2). ПТД претерпевал практически аналогичные изменения, что и АГП. После лечения этот показатель увеличился, и после нагрузки белком он составил 3,85%. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о том, что под влиянием терапии Берлиприлом незначительно улучшается ПФР у больных с тяжелой АГ, обусловленной ХГН. Суточная протеинурия в среднем достоверно уменьшилась ($p < 0,001$), что подтверждает антипротеинурический эффект Берлиприла (таблица 3). Известно, что эффективность лечения может зависеть от активности самого АПФ в крови. Интенсивное развитие молекулярной биологии и генетики позволило обнаружить полиморфизм гена, кодирующего активность АПФ в крови и тканях. Так, генотип II гена АПФ обуславливает низкую активность фермента в крови, генотип DD-, напротив, высокую активность фермента (И.М. Кутырина и соавт., 1999).

На показатели кардио- и гемодинамики действие Берлиприла оказалось малоубедительным. Антигипертензивные свойства препарата выражались слабее, чем у других групп больных, однако имелась тенденция к снижению АД: САД снизилось на 7,80%; ДАД – на 3,75%; СДД – на 5,63%. Снижение СДД происходило в большей мере за счет САД. ОПСС уменьшилось на 8,31%. Улучшение насосной функции желудочка выражалось в увеличении ФВ на 8,10%; УИ возрос на 9,72% ($p < 0,02$); СИ – на 7,18%. Препарат незначительно улучшал структурно-гемодинамические показатели левого желудочка, хотя антигипертензивный эффект монотерапии у больных с тяжелой АГ, обусловленной ХГН, является недостаточным. Это можно объяснить тем, что существует альтернативный,

химазный путь конвертирования ангиотензина, а также возможно тканевое образование АТ-2 (P.W. Leeuw, 1997).

На фоне терапии Берлиприлом у пациентов с тяжелой АГ, обусловленной ХПНФ (таблица 2), произошли выраженные сдвиги в показателях функционального состояния почек. Так, СКФ после нагрузки белком увеличилась, и ПФР составил 15,22%, достигнув отметки «сохранный» ($p < 0,02$). Причина такого ответа почек на стимуляцию связана с более сохранным кровотоком интерстиция, который обеспечивает вполне адекватное включение в работу функционально неактивных нефронов.

Ответ на антигипертензивную терапию у данной группы больных был наиболее выражен. Так, САД при ХПНФ снизилось на 11,25%, а при ХГН – на 7,80%; ДАД при ХПНФ уменьшилось на 5,33%, при ХГН – на 3,75%; СДД, соответственно, – на 6,16% и 5,63%. ОПСС у пациентов с ХПНФ снизилось на 12,55%, а у больных с ХГН – на 8,31%, что также характеризовало более мягкое течение АГ у больных с ХПНФ.

Результаты действия комбинации Берлиприла и Небилета на функциональное состояние почек представлены в таблице 2. В то же время, нас интересовало влияние сочетанного применения этих препаратов на показатели кардио- и гемодинамики у 12 человек с тяжелой ЭГ, у 10 – с тяжелой нефрогенной АГ, обусловленной ХГН и у 10 пациентов – с тяжелой нефрогенной АГ, обусловленной ХПНФ.

Комбинированная терапия хорошо отразилась на показателях функционального состояния почек у больных с ЭГ – ПФР стал «сохранным», произошло его значительное повышение по сравнению с исходным периодом ($p < 0,001$). Это также подтверждалось увеличением процента прироста АГП и ПТД после месячной терапии. Сравнение этих данных с результатами, полученными при монотерапии, дает основание заключить, что комбинированная терапия превосходила монотерапию, особенно лечение Берлиприлом.

В отдаленном периоде наблюдения – через 12 недель, показатели функционального состояния почек до нагрузки белком практически не отличались

от представленных выше данных. Белковая нагрузка вызывала существенные сдвиги в почечных показателях и ПФР увеличился на 17,97%; АГП – на 17,87%; ПТД – на 23,50% ($p < 0,001$). Весьма существенно, что альбуминурия снизилась на 40,48%. Таким образом, сочетание Берлиприла и Небилета приводит к значительному снижению системного и внутриклубочкового давления, следствием чего является повышение фильтрационной способности, что обеспечивает увеличение порога стимулированной СКФ с преобладанием над базальной. Это объясняется основными свойствами данных препаратов: блокированием РААС, β 1- адренорецепторов и вазодилирующим действием NO.

Антигипертензивный эффект также был выражен лучше у пациентов, получавших комбинированное лечение, что проявлялось снижением САД на 14,83%, и составило $151,34 \pm 11,62$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). ДАД в процессе лечения достоверно уменьшилось на 8,18% и равнялось в среднем $93,5 \pm 7,63$ мм рт. ст., СДД снизилось на 11,13% ($p < 0,01$). Положительные сдвиги в ЭхоКГ показателях так же указывали на то, что комбинированная терапия превосходит монотерапию, особенно лечение Берлиприлом. В отдаленном периоде положительные результаты были еще более выражены и свидетельствовали о хорошем антигипертензивном эффекте и кардиопротекторных свойствах комбинированной терапии. Регресс гипертрофии ЛЖ выражался в снижении ИММ ЛЖ на 10,05% ($p < 0,05$).

Анализируя данные комбинированного лечения двумя препаратами у группы больных с тяжелой АГ, обусловленной ХГН, следует отметить, что комбинация Берлиприла и Небилета значительно улучшала ПФР ($p < 0,01$) увеличивая его до 7,56%. На некоторое улучшение функционального состояния почек указывали и положительные сдвиги в показателях пробы Ромео. Так, процент прироста АГП и ПТД был выше чем в исходном периоде наблюдения ($p < 0,001$) и данное состояние характеризовалось как «сниженный» ПФР. В отдаленном периоде значительных сдвигов в указанных показателях не отмечалось. Это свидетельствовало о том, что ПФР исчерпал свои возможности, и комбинированная терапия, оказывая нефропротекторные свойства, способна увеличить его только до 7–8%, причем сочетанный прием препаратов проявляет

большую нефропротекторную эффективность, чем лечение только Берлиприлом или Небилетом.

Антигипертензивное действие комбинированной терапии у больных с ХГН характеризовалось умеренным снижением АД, и уменьшением ОПСС ($p < 0,001$). В отдаленном периоде наблюдения результаты лечения были следующими: САД и СДД значительно снизились на 24,03% и 18,51%; ДАД недостоверно уменьшилось на 13,54%; ЧСС на 10,38% была ниже исходного уровня. Существенные сдвиги происходили с показателем ОПСС, который после 3-месячной терапии на 28,02% был ниже исходных данных.

По данным ЭхоКГ, в процессе лечения отмечалось уменьшение ИММ ЛЖ на 8,10%. При сравнении с результатами, полученными после 3-месячной терапии, значительных сдвигов в показателях кардиодинамики не отмечалось, однако был выявлен регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, что выражалось в достоверном снижении ИММ ЛЖ на 12,64%. Сравнивая показатели кардиодинамики, полученные при сочетанном лечении, с данными монотерапии Небилетом и Берлиприлом, можно сделать вывод, что комбинированная терапия оказывает более выраженное кардиопротекторное действие.

У больных с тяжелой нефрогенной АГ, обусловленной ХПНФ, спустя месяц после начала лечения комбинацией препаратов, ПФР увеличился на 20%, после 3-месячной терапии ПФР остался на достигнутом уровне и составил 20,09% ($p < 0,001$). При монотерапии Небилетом ПФР увеличился на 17%, а при лечении Берлиприлом – только на 15%, что свидетельствует об определенных преимуществах комбинированной терапии.

Антигипертензивная эффективность комбинации превосходила возможности монотерапии Небилетом и особенно Берлиприлом. Снижение САД при терапии Берлиприлом составило лишь 11,25%, а при комбинированном лечении – 20,78%. Ещё более выраженное антигипертензивное действие препаратов в отдаленном периоде дает основания утверждать, что АГ при ХПНФ лучше поддается коррекции, чем АГ при ХГН. Уровень САД, ДАД, СДД значительно снижался на - 25,25%, 22,01%, 23,57%, соответственно.

Изменение ЭхоКГ показателей на фоне комбинированного приема Небилета и Берлиприла свидетельствовало об улучшении насосной функции сердца. Отмечалось достоверное увеличение ФВ, УИ и СИ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). Регресс гипертрофии левого желудочка сердца выражался в достоверном уменьшении ИММ ЛЖ на 10,44% ($p < 0,01$). Наблюдения за показателями кардиодинамики в отдаленном периоде выявило увеличение ФВ на 23,32%; УИ – на 28,84%; СИ – на 30,15% ($p < 0,001$). Регресс гипертрофии ЛЖ выражался в снижении ИММ ЛЖ на 11,40% ($p < 0,05$). При сравнении гемодинамических показателей у пациентов, получавших комбинацию препаратов с монотерапией, можно отметить, что повышения ФВ, УИ и СИ было более значимым при совместном применении лекарственных средств.

Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка сердца был более выражен при комбинированном лечении, чем при терапии Берлиприлом, причем комбинированная терапия несколько превосходила и терапию Небилетом. Так, ИММ ЛЖ уменьшился в первом случае на 10,44%, а во втором – на 9,49%.

Как известно, у больных с тяжелой АГ, независимо от патогенеза заболевания, нередко развивается почечная недостаточность. Представленные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что развитию ХПН предшествуют нарушения функционального состояния почек, которые заслуживают самого пристального внимания. Эти функциональные нарушения характеризуются внутриклубочковой гипертензией, гиперфилтрацией и протеинурией. Динамика этих показателей на фоне лечения позволяет оценивать нефропротекторное действие антигипертензивных препаратов. Как показали результаты наших исследований, длительная комбинированная терапия Небилетом и Берлиприлом способна обеспечивать выраженное нефропротекторное действие.

ВЫВОДЫ

1. У больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной паренхиматозной АГ, обусловленной ХГН и ХПНФ, функциональное состояние почек характеризуется гломерулярной гипертензией, о чем свидетельствует гиперфльтрация, проявляющаяся отсутствием прироста скорости клубочковой фильтрации, активной гломерулярной гипертензии и почечного тубулярного диуреза после белковой нагрузки. Независимо от патогенеза гипертензии почечный функциональный резерв был резко снижен или отсутствовал.

2. Динамическое наблюдение за показателями активной гломерулярной гипертензии и почечного тубулярного диуреза, наравне со скоростью клубочковой фильтрации, позволяет оценивать и сравнивать нефропротекторные свойства антигипертензивных препаратов в процессе их применения.

3. Монотерапия Небилетом умеренно снижает внутригломерулярную гипертензию, что проявляется увеличением почечного функционального резерва и снижением протеинурии. Нефропротекторное действие в значительной мере определяется патогенезом тяжелой АГ и наиболее явно выражено у больных с ХПНФ и ЭГ.

4. Берлиприл в качестве монотерапии уступает Небилету по нефро- и кардиопротекторному действию у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной паренхиматозной АГ, обусловленной ХГН, что, очевидно, связано с менее выраженной антигипертензивной активностью препарата в этих группах больных.

5. Комбинированная терапия Небилетом и Берлиприлом у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной паренхиматозной АГ оказывает более выраженное, чем монотерапия нефропротекторное, кардиопротекторное и антигипертензивное действие, что наиболее демонстративно проявляется у больных с ХПНФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки функционального состояния почек у больных с тяжелой ЭГ и нефрогенной АГ, обусловленной ХГН и ХПНФ, следует использовать определение СКФ, АГП, ПТД, ПФР и протеинурии.

2. Достижение клинически значимых нефро- и кардиопротекторных эффектов у больных с тяжелой ЭГ и гипертонии, обусловленной ХГН, может быть обеспечено систематическим применением комбинации Небилета (5мг/сут.) и Берлиприла (10–20 мг/сут.).

3. При паренхиматозной нефрогенной АГ, обусловленной ХПНФ, лечение можно начинать с монотерапии Берлиприлом (10–20 мг/сут.) или Небилетом (5мг/сут.). При недостаточной коррекции АД целесообразно прибегнуть к комбинированной терапии этими препаратами в указанных дозах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. О методах контроля гломерулярной гипертензии // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы научно-практической конференции. – Пенза, 2000. – С. 239 (соавт. Мальков П.С.)
2. О некоторых методах определения функционального резерва почек // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы научно-практической конференции. – Пенза, 2000. – С. 162 (соавт. Мальков П.С.)
3. Показатели кардио- и гемодинамики у больных тяжелой и очень тяжелой артериальной гипертензией при лечении небилетом // VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник тезисов. – М., 2001. – С. 243 (соавт. Олейников В.Э., Коцарь Д.В.)
4. Нефропротекторная эффективность небилета при лечении больных с тяжелой артериальной гипертензией // VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник тезисов. – М., 2001. – С. 242 (соавт. Купаева Р.А.)
5. Кардио- и гемодинамические сдвиги у больных тяжелой артериальной гипертензией при лечении бета-блокатором небилетом // Реабилитация больных с сердечнососудистыми заболеваниями: Материалы IV Российской научной конференции с международным участием. – М., 2001. – С. 122 (соавт. Олейников В.Э., Туев В.В.).
6. Сравнительная оценка показателей кардио- и гемодинамики у больных тяжелой артериальной гипертензией при лечении берлиприлом и небилетом // Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2001. – С. 162 (соавт. Олейников В.Э., Коцарь Д.В.).
7. Сравнительная оценка нефропротекторного действия берлиприла и небилета у больных с тяжелой артериальной гипертензией // Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной

гипертонии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2001. – С. 154 (соавт. Мальков П.С., Купаева Р.А.).

8. Нефропротекторная способность β -адреноблокатора небилета у больных тяжелой нефрогенной артериальной гипертонией // Актуальные медико-биологические проблемы в современных условиях: Материалы межвузовской конференции. – Ижевск, 2001. – С. 92.

9. Сравнительная оценка нефропротекторного действия небилета при тяжелой нефрогенной гипертонии, вызванной хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом // IX ежегодный Санкт-Петербургский нефрологический семинар: Сборник трудов. – СПб., 2001. – С. 285.

10. Оценка показателей кардио- и гемодинамики у больных тяжелой нефрогенной артериальной гипертонией при лечении берлиприлом и небилетом // Прогрессивные технологии в медицине: Материалы III Международной конференции. – Пенза, 2001. – С. 82 (соавт. Олейников В.Э., Коцарь Д.В.).

11. Функция почек у больных с тяжелой артериальной гипертонией при лечении берлиприлом и небилетом // Прогрессивные технологии в медицине: Материалы III Международной конференции. – Пенза, 2001. – С. 134.

12. Влияние небилета на почечный функциональный резерв у больных с тяжелой артериальной гипертензией // Тринадцатые научные чтения памяти академика Н.Н. Бурденко: Сборник тезисов. – Пенза, 2002. – С. 154 (соавт. Мальков П.С., Олейников В.Э., Матросова И.Б.)

13. Некоторые современные подходы к лечению почечной артериальной гипертонии // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы научно-практической конференции. – Пенза, 2002. – С. 219 (соавт. Баулина Н.И., Усанова С.А.).

14. Структурные и функциональные изменения в почках при артериальной гипертензии // Международный медицинский журнал. – 2004. – №1. – С. 135–138 (соавт. Мальков П.С., Олейников В.Э.).