

На правах рукописи

КУЛАКОВ ВЯЧЕСЛАВ ВЛАДИМИРОВИЧ

**МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.
ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ХЛОРТАЛИДОНА И ИНДАПАМИДА**

14.01.05 – кардиология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва

2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна
Виллевалде Светлана Вадимовна

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры поликлинической терапии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Адашева Татьяна Владимировна

Профессор кафедры клинической фармакологии
и терапии ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» марта 2018 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 212.203.18

доктор медицинских наук, профессор

Княкбаев Гайрат Калусевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) является важной медико-социальной проблемой как в Российской Федерации, так и во всем мире, учитывая ее высокую распространенность, частоту осложнений, связанные с ними затраты здравоохранения [Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., 2014; Ефремовцева М.А., 2016; Matsushita K. et al., 2012; Webster A.C. et al., 2017]. Ведущими причинами терминальной почечной недостаточности являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), которые и определяют потребность в заместительной почечной терапии [Bansal N. et al., 2014; O'Lone E., 2016].

Согласно рекомендациям НОПР 2012, KDIGO 2012 маркерами ХБП являются стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и/или признаки повреждения почек, в том числе альбуминурия (АУ). Даже незначительное снижение СКФ, появление АУ, независимо друг от друга и других факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой, общей смертности и прогрессирования ХБП. Своевременное внедрение кардионефропротективных стратегий способно улучшить прогноз пациентов, в связи с чем особое значение приобретает ранняя диагностика почечной патологии [Go A.S. et al., 2004; Van Biesen W., 2007].

В российской популяции данные о распространенности маркеров ХБП в целом и у пациентов с АГ и СД ограничены, отсутствует единая система регистрации случаев ХБП. В отечественных эпидемиологических исследованиях использовались различные формулы расчета СКФ [Муромцева Г.А., 2014; Ощепкова Е.В., 2015]. Наиболее противоречивы данные о распространенности АУ, что связано с малодоступностью и крайне низкой частотой определения АУ в реальной клинической практике. Немногочисленные публикации основаны на определении АУ методом тест – полосок [Швецов М.Ю., 2013; Нагайцева С.С., 2014].

Достижение и поддержание целевого уровня артериального давления (АД) является ключевой стратегией лечения пациентов с АГ. Неэффективный контроль АД часто ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Mancia G. et al., 2013; Rachman M. et al., 2015]. Для достижения целевого уровня АД наиболее часто используется комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) [РКО, 2015; ESH, 2013]. В клинических исследованиях продемонстрирована антигипертензивная эффективность различных фиксированных комбинаций. Одной из наиболее рациональных является комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и тиазидоподобного диуретика [Карпов Ю.А., 2016; Sica D. et al., 2013].

В рандомизированных клинических исследованиях изучены многочисленные клинические и фармакологические эффекты гидрохлортиазида и хлорталидона (ХТД), которые вместе с азилсартаном медоксомил (АЗМ) входят в состав комбинированной АГТ [Ernst M. et al., 2011; Bakris G. et al., 2012]. Эффективность и безопасность тиазидоподобного диуретика индапамида-ретард (ИНД-ретард) в комбинации с АЗМ не изучена.

Остается актуальным сравнение эффективности двух стратегий интенсификации комбинированной АГТ – увеличение дозы блокатора РААС против увеличения дозы тиазидоподобного диуретика.

Данные по оценке антигипертензивной эффективности ХТД и ИНД-ретард в комбинации с блокатором РААС в отношении центрального АД ограничены.

Степень разработанности темы

Распространенность маркеров ХБП у пациентов с АГ изучалась в многочисленных зарубежных исследованиях последних лет [Perazella M., 2015; Francis E. et al., 2015; De Nicola L. et al., 2016; Hill N. et al., 2016; Eunhee Ji. et al., 2016; Herrera-Anazco P. et al., 2017; Webster A. et al., 2017]. Противоречивость полученных данных обусловлена различиями в

обследованных популяциях и в выборе методик для оценки маркеров ХБП. По данным отечественной литературы важно отметить, что в российской популяции отсутствует единая система регистрации случаев ХБП. В немногочисленных эпидемиологических исследованиях [Муромцева Г.А., 2014; Ощепкова Е.В., 2015] использовались разные формулы расчета СКФ (клиренс креатинина, MDRD или СКД-EPI), в то время как определение АУ проводилось в основном качественными методами [Шаляпин Ю.Д., 2013; Швецов М.Ю., 2014].

Сравнение антигипертензивной эффективности блокатора РААС – АЗМ с тиазидоподобными диуретиками изучено в рандомизированных клинических исследованиях [Sica D. et al., 2011; Bakris G. et al., 2012; Cushman W. et al., 2012; Weber M. et al., 2014], однако прямых сравнительных исследований АЗМ с ХТД и ИНД-ретард как в России, так и в мире не проводилось.

Цель исследования: изучить распространенность и клинические ассоциации маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией и сравнительные эффекты тиазидоподобных диуретиков в комбинации с блокатором РААС.

Задачи исследования:

В неинтервенционном регистровом исследовании у пациентов с артериальной гипертензией:

1. Изучить частоту сниженной скорости клубочковой фильтрации и/или альбуминурии
2. Изучить ассоциации сниженной скорости клубочковой фильтрации и/или альбуминурии с демографическими и клинико-лабораторными параметрами

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании терапии комбинацией азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией:

3. Изучить антигипертензивную эффективность на основании клинического и амбулаторного измерения периферического АД
4. Изучить антигипертензивную эффективность в отношении центрального АД
5. Изучить переносимость и безопасность, эффекты на скорость клубочковой фильтрации, альбуминурию, экскрецию электролитов с мочой, маркеры РААС

Научная новизна

В реальной практике в регистровом исследовании у 584 пациентов с АГ оценена распространенность маркеров ХБП. Установлена высокая распространенность снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и высокой/очень высокой альбуминурии (31 и 30,5%). Наличие хотя бы одного маркера ХБП выявлено у 45% пациентов.

У пациентов с АГ выявлена сопоставимая частота изолированного снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и изолированной высокой/очень высокой альбуминурии. Обнаружено нечастое сочетание сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и высокой/очень высокой альбуминурии – у 16,5% пациентов. Выявлено, что у пациентов с АГ наиболее частыми являются варианты сочетания маркеров ХБП, соответствующие С2А2, С3аА1, С3аА2; 20% пациентов характеризуются высоким/очень высоким комбинированным риском прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Установлено, что у пациентов с АГ увеличение длительности АГ $\geq 10,5$ лет, повышение уровня триглицеридов $\geq 1,98$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности $< 0,73$ ммоль/л, курение ассоциируются с наличием снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² или повышения альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании комбинации азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард установлена более выраженная антигипертензивная эффективность увеличения дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС в отношении снижения клинического и

амбулаторного периферического АД. Увеличение дозы хлорталидона ассоциировалось с достижением целевого клинического и амбулаторного периферического АД у большей пропорции пациентов (88 против 40%).

Установлено, что комбинированная терапия азилсартаном медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард сопровождалась снижением уровня центрального систолического, диастолического и пульсового АД, при этом различий между группами терапии в степени снижения центрального АД не выявлено.

Установлена хорошая переносимость и безопасность терапии комбинациями азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард. Установлено отсутствие влияния этих комбинаций на параметры липидного, углеводного обмена, электролиты сыворотки крови. Увеличение дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС ассоциировалось с более выраженным и стойким увеличением экскреции натрия и хлора с мочой, концентрации мочевой кислоты и креатинина сыворотки. Показано, что увеличение дозы блокатора РААС сопровождается снижением уровня альбуминурии.

Практическая значимость

В реальной практике у пациентов с АГ на основании расчета СКФ и количественного определения альбуминурии оценена распространенность маркеров ХБП. Выявлено нечастое сочетание снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и увеличения отношения альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г у пациентов с АГ – 16,5%. Установлено, что наиболее частыми вариантами являются сочетания, соответствующие начальным стадиям ХБП С2А2, С3аА1, С3аА2. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости раннего скрининга пациентов с АГ на ХБП с количественным определением альбуминурии для своевременного проведения нефропротективных стратегий.

У пациентов с АГ установлены ассоциации длительности АГ, липидных параметров, курения с наличием снижения СКФ и/или высокой/ очень высокой альбуминурии, что позволяет стратифицировать пациентов по риску развития ХБП.

При изучении эффектов комбинированной терапии азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард у пациентов с неконтролируемой АГ установлена более выраженная эффективность тактики увеличения дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС в снижении клинического и периферического АД при сопоставимом снижении центрального АД. Увеличение дозы хлорталидона ассоциировалось с достижением целевого АД у 80%. Увеличение дозы блокатора РААС сопровождалось нефропротективным эффектом - снижением экскреции альбумина с мочой.

В открытом сравнительном исследовании установлена хорошая переносимость и безопасность терапии комбинациями азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард при отсутствии влияния на параметры липидного и углеводного обмена, электролиты крови. Увеличение дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС сопровождалось более выраженным и стойким увеличением экскреции натрия и хлора с мочой, увеличением содержания креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Положения, выносимые на защиту

1. В реальной амбулаторной практике распространенность маркеров ХБП у пациентов с АГ составляет 45%, изолированное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и высокая/ очень высокая альбуминурия встречается в 14,5 и 14%, сочетание сниженной СКФ и А/Кр ≥ 30 мг/г - в 16,5%. Наиболее частыми вариантами является сочетание маркеров ХБП, соответствующее С2А2, С3аА1, С3аА2. Высоким/ очень высоким комбинированным риском прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений характеризуются 20% пациентов с АГ.
2. У пациентов с АГ длительность АГ $\geq 10,5$ лет, уровень триглицеридов $\geq 1,98$ ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности $<0,73$ ммоль/л, курение

ассоциированы со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или высокой/ очень высокой альбуминурией.

3. При лечении азилсартаном медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард пациентов с неконтролируемой АГ увеличение дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС эффективнее снижает клиническое и среднесуточное АД, что сопровождается достижением целевого уровня АД у большего количества пациентов (88 и 72%). Снижение центрального АД сопоставимо в обеих группах лечения.
4. Комбинированная антигипертензивная терапия азилсартаном медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард не оказывает влияния на электролиты сыворотки крови, параметры углеводного и жирового обмена, ассоциируется с увеличением экскреции натрия и хлора с мочой, повышением креатинина сыворотки и мочевой кислоты, более выраженным и стойким – при увеличении дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», также в практическую работу терапевтического и кардиологических отделений ГБУЗ ГКБ имени В.В. Виноградова ДЗМ г. Москва.

Апробация работы проведена 31 августа 2017 г. (протокол № 1) на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» и сотрудников ГБУЗ ГКБ имени В.В. Виноградова ДЗМ.

Основные материалы диссертации доложены на XXVII Европейском конгрессе по артериальной гипертонии (Милан, 2017); Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Париж, 2017); V и VI Всероссийских конференциях с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016, 2017); IV и V Евразийских конгрессах кардиологов (Ереван, 2016, Бишкек, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); VIII Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH (Москва, 2017).

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 16 работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 131 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 152 литературных источника, в том числе 33 отечественных и 119 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 36 рисунками, 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Работа состоит из 2-х частей: первая – неинтервенционное регистровое исследование, включающее пациентов с АГ (N=584); вторая – клинико-фармакологическое сравнительное исследование, включающее пациентов с неконтролируемой АГ 2 степени (N=50).

В первую часть исследования включали мужчин и женщин в возрасте от 18 лет и старше (средний возраст $60,5 \pm 10,9$ лет), последовательно приходящих на прием с верифицированным диагнозом «гипертоническая болезнь», подписавших информированное согласие на участие в исследовании (таб. 1). Не включали пациентов с вторичной АГ, сахарным диабетом, перенесенным инфарктом миокарда или инсультом в течение

предшествующих 6 месяцев, симптомной хронической сердечной недостаточностью, а также неспособных понять суть программы и участвовать в ней.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с АГ (N=584)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	288 (49,3)
Возраст, годы (M±SD)	60,5±10,9
Длительность АГ, годы Me (IQR)	10 (5;17)
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	29±5
Ожирение, n (%)	284 (48,6)
Курение, n (%)	110 (18,8)
САД/ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	139±17/85±10
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л (M±SD)	5,3±0,9
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,2±1,2
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,1±1,2
ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,3±0,4
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	2,2±1,6
Дислипидемия, n (%)	422 (72,2)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	289 (49,5)
Инсульт, n (%)	45 (7,7)
Заболевания периферических артерий, n (%)	34 (5,8)
Фибрилляция предсердий, n (%)	55 (9,4)
Анемия, n (%)	87 (14,9)
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	128 (21,9)
Хроническая сердечная недостаточность I ФК, n (%)	55 (9,4)

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Всем пациентам выполнено общеклиническое обследование (сбор анамнеза и физическое обследование с анализом предшествующей медицинской документации). Клинический статус пациентов оценивали с использованием общепринятых рутинных методов.

Лабораторные методы исследования включали определение уровня гемоглобина, гликемии натощак, общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ) с последующим определением наличия дислипидемии в соответствии с рекомендациями РКО 2012 г., а также определение уровня креатинина сыворотки.

Функциональное состояние почек оценивали на основании расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [KDIGO, 2012]. Маркер почечного повреждения – АУ определяли по отношению А/Кр в разовой утренней порции мочи. Категории СКФ оценивались следующим образом: С1 (высокая или оптимальная) ≥90, С2 (незначительно сниженная) 60-89, С3а (умеренно сниженная) 45-59, С3б (существенно сниженная) 30-44, С4 (резко сниженная) 15-29, С5 (терминальная почечная недостаточность) <15 мл/мин/1,73 м². Категории АУ: А1 (оптимальная или незначительно повышенная) <30, А2 (высокая) А/Кр 30-300, А3 (очень высокая) А/Кр >300 мг/г. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от категории СКФ и выраженности АУ оценивали на основании расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ и определения АУ по отношению А/Кр в утренней разовой порции мочи.

В клинико-фармакологическое исследование включали мужчин и женщин (N=50) старше 18 лет с эссенциальной АГ 2 степени (САД ≥160 и <180 мм рт.ст), находящихся на комбинированной двухкомпонентной АГТ, подписавших информированное согласие на

участие в исследовании. Не включали пациентов с вторичной АГ, перенесенным инфарктом миокарда в течение предшествующих 6 мес, симптомной хронической сердечной недостаточностью, СКФ <30 мл/мин/1,73 м², тяжелыми поражениями печени, имеющих противопоказания к назначению БРА и тиазидоподобных диуретиков (таб. 2).

Таблица 2.

Клинико-демографическая характеристика пациентов (N=50)

Параметр	Значение	
	АЗМ/ХТД (N=25)	АЗМ + ИНД-ретард (N=25)
Мужчины, n (%)	6 (24)	12 (48)
Возраст, годы (M±SD)	63,2±6,7	61,6±7,8
Длительность АГ, годы Me (IQR)	8 (6;10)	9 (5;11)
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	31,5±5,5	29,4±6,5
Ожирение, n (%)	11 (44)	10 (40)
Курение, n (%)	2 (8)	2 (8)
САД/ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	163±11/86±6	163±12/87±6
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,6±1,2	6,1±1,1
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,8±0,9	3,8±1,7
ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,4±0,3	1,3±0,2
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	1,9±0,8	2,0±1,3

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Методом простых конвертов пациенты с неконтролируемой АГ 2 степени были рандомизированы на две группы. Пациентам первой группы (N=25) была назначена стартовая терапия комбинацией АЗМ/ХТД 40/12,5 мг 1 р/сут в течение 4 нед. Пациентам второй группы (N=25) – комбинацией АЗМ 40 мг + ИНД-ретард 1,5 мг 1 р/сут в течение 4 нед. Всем участникам исследования было рекомендовано принимать исследуемое лекарственное средство один раз в день утром вне зависимости от приема пищи. Пациенты обеих групп были сопоставимы по всем параметрам, включая исходную АГТ. Целевой уровень клинического АД для пациентов с АГ составил <140/90 мм рт.ст. По истечении 4 нед для пациентов, не достигших целевого уровня АД, использовались две стратегии усиления АГТ (рис.1): в первой группе (N=10) – увеличение дозы тиазидоподобного диуретика: переход с АЗМ/ХТД 40/12,5 мг на АЗМ/ХТД 40/25 мг; во второй группе (N=12) – увеличение дозы блокатора РААС: переход с АЗМ 40 мг + ИНД-ретард 1,5 мг на АЗМ 80 мг + ИНД-ретард 1,5 мг



Рисунок 1. Дизайн клинико-фармакологического исследования

Измерение клинического АД проводили с помощью автоматического валидированного осциллометрического прибора OMRON 705CP-II (Япония) на каждом визите: исходно, через 1, 4, 12 нед. АД измеряли в положении сидя после 10 минутного отдыха пациента на правой руке трехкратно. Среднее значение АД принимали за его уровень на данном визите.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли по общепринятой методике с использованием валидированного осциллометрического прибора BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород), позволяющего выполнять одновременное мониторирование периферического и центрального АД. Измеряли периферическое и центральное САД и ДАД в дневные и ночные часы, среднесуточное АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Для анализа суточного ритма рассчитывалась степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ).

У всех пациентов оценивали показатели липидного обмена (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ), уровень гликемии натощак, креатинина, мочевины сыворотки, мочевой кислоты, электролитов (калия, натрия, хлора) в сыворотке и моче, ренина плазмы и альдостерона сыворотки. Функцию почек оценивали на основании определения креатинина сыворотки и расчета СКФ. АУ определяли по отношению А/Кр в разовой утренней порции мочи.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 12.0 для Windows с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение, медиану и стандартное отклонение среднего значения. В случае нормального распределения данные представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. В случае ненормального распределения данных указывали медиану (Me) с минимальным и максимальным значением. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2). Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, различия в одной группе в разных точках по критерию Вилкоксона. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного и нелинейного регрессионного анализа, определялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для расчета пороговых величин, чувствительности и специфичности строились ROC – кривые в пакете программ IBM SPSS Statistica 23. Различия средних величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты сниженной скорости клубочковой фильтрации и/или альбуминурии у пациентов с АГ.

Медиана и межквартильный диапазон (IQR) креатинина сыворотки составили 89 (75;106) мкмоль/л, СКФ – 70 (56;88) мл/мин/1,73 м², отношение А/Кр в утренней порции мочи – 9 (5;12) мг/г.

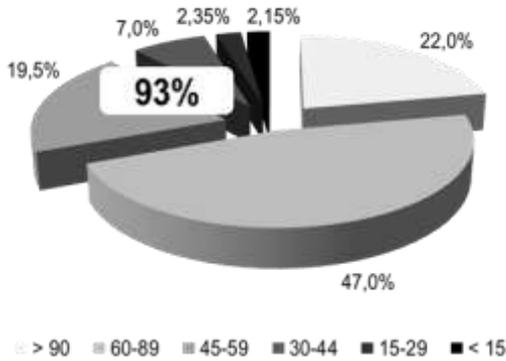
Распределение пациентов по категориям СКФ и АУ представлено в таб. 3.

Таблица 3.

Распределение пациентов в зависимости от категорий СКФ и АУ

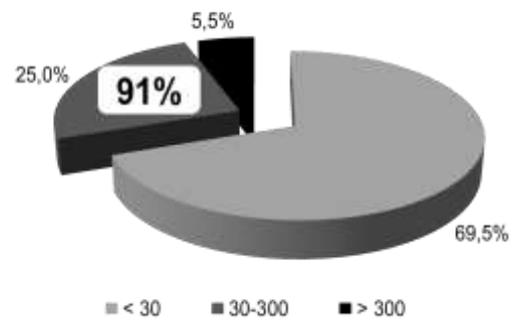
Стадия	СКФ мл/мин/1,73 м ²	A1 <30 мг/г	A2 30-300 мг/г	A3 >300 мг/г	Всего:
C1	> 90	112 (19)	16 (2,5)	2 (0,5)	130 (22)
C2	60-90	213 (36)	57 (10)	3 (1)	273 (47)
C3a	45-60	69 (11)	50 (8)	4 (0,5)	123 (19,5)
C3б	30-45	23 (3)	23 (4)	0 (0)	46 (7)
C4	15-30	2 (0,3)	2 (0,3)	2 (1,75)	6 (2,35)
C5	< 15	1 (0,2)	2 (0,2)	3 (1,75)	6 (2,15)
Всего:		420 (69,5)	150 (25)	14 (5,5)	584 (100)

У 325 (55%) пациентов не выявлено снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² или А/Кр ≥ 30 мг/г. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 181 (31%) пациентов, при этом большинство из них характеризовалось умеренно сниженной и существенно сниженной СКФ (С3а-С3б) (N=169 или 93% от числа всех пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (рис. 2). Высокая и очень высокая АУ (А2 и А3) выявлена у 164 (30,5%) пациентов, при этом преобладали пациенты с высокой АУ (N=150 или 91% от числа всех пациентов с А/Кр ≥ 30 мг/г) (рис. 3).



31% - снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м²

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от категории скорости клубочковой фильтрации



30,5% - А/Кр >30 мг/г

Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от категории альбуминурии

Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр ≥ 30 мг/г (маркеры ХБП) были выявлены у 259 (45%) пациентов. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² без АУ обнаружено у 95 (14,5%) пациентов, изолированная (без снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) высокая/очень высокая АУ была выявлена у 78 (14%) пациентов, сочетание снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и высокой/очень высокой АУ выявлено у 86 (16,5%) пациентов.

Распространенность маркеров ХБП (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр ≥ 30 мг/г) у пациентов с АГ представлена на рис.4.

Распределение маркеров ХБП представлено на рис.5.

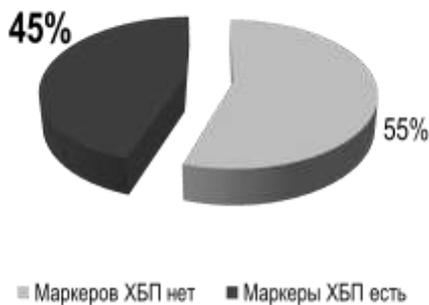


Рисунок 4. Распространенность маркеров хронической болезни почек

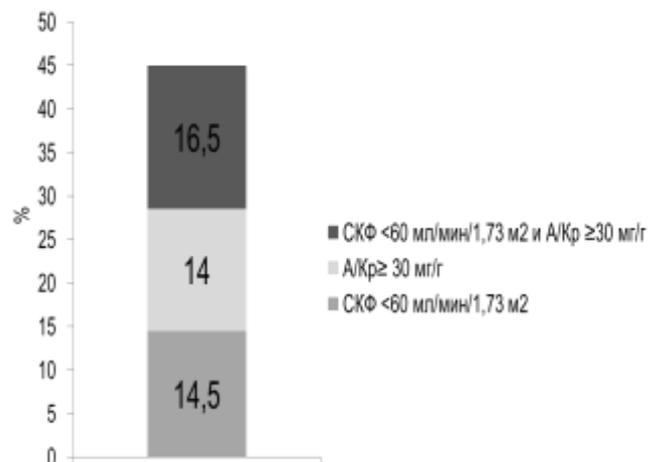


Рисунок 5. Распределение маркеров хронической болезни почек

Высокий/ очень высокий комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений выявлен у 20% пациентов (рис.6).



Рисунок 6. Комбинированный риск прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений

Установлено, что наиболее частыми являются варианты сочетания маркеров, соответствующие начальным стадиям ХБП С2А2; С3аА1; С3аА2 (таб. 4).

Таблица 4.

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от категории СКФ и АУ

				Альбуминурия		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная <30 мг/г <3 мг/ммоль	Высокая 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Очень высокая >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	<90	19	2,5	0,5
	C2	Незначительно снижена	60-89	36	10	1
	C3а	Умеренно снижена	45-59	11	8	0,5
	C3б	Существенно снижена	30-44	3	4	0
	C4	Резко снижена	15-29	0,3	0,3	1,75
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15	0,2	0,2	1,75

Примечание: данные представлены в %.

Изучение ассоциаций сниженной скорости клубочковой фильтрации и/или альбуминурии с демографическими и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с АГ.

При проведении однофакторного корреляционного анализа у пациентов с АГ были выявлены обратные ассоциации между СКФ и длительностью АГ ($r=-0,21$, $p<0,05$),

отношением А/Кр ($r=-0,27$, $p<0,05$), уровнем ТГ ($r=-0,17$, $p<0,05$), частотой курения ($r=-0,23$, $\chi^2=21$, $p<0,05$) и прямой – с уровнем гемоглобина ($r=0,25$, $p<0,05$).

Повышение АУ ассоциировалось с повышением уровня креатинина сыворотки ($r=0,85$, $p<0,05$), снижением уровня гемоглобина ($r=-0,19$, $p<0,05$), выявлена прямая корреляция с частотой курения ($r=0,18$, $\chi^2=13,2$, $p<0,05$).

Методом многофакторного пошагового регрессионного анализа установлены следующие ассоциации маркеров ХБП у пациентов с АГ (таб.5)

Таблица 5.

Ассоциации сниженной СКФ и высокой/ очень высокой АУ у пациентов с АГ

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Длительность АГ	1,05	1,02-1,09	<0,001
Курение	1,21	0,99-1,32	<0,001
ХС-ЛВП	0,44	0,24-0,81	<0,001
Триглицериды	1,25	1,01-1,34	<0,01

Пороговые значения для количественных ассоциаций маркеров ХБП в популяции пациентов с АГ устанавливались с использованием ROC-анализа (таб. 6)

Таблица 6.

Пороговые значения для количественных ассоциаций маркеров ХБП

Показатель	Пороговое значение	AUC	95% ДИ	Чувств-ть	Спец-ть,
Длительность АГ	$\geq 10,5$	0,69	0,523-0,671	65,1%	54,2%
Триглицериды	$\geq 1,98$	0,66	0,577-0,742	74,3%	94,1%
ХС-ЛВП	<0,73	0,61	0,296-0,441	98,6%	58,9%

Примечание: AUC – площадь под кривой

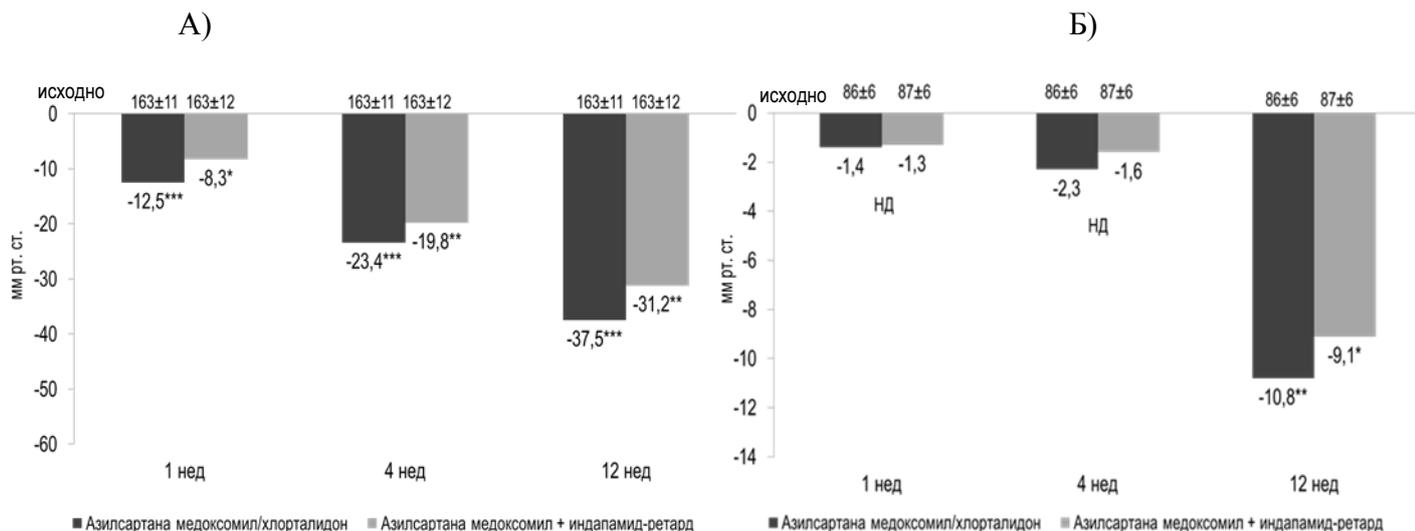
Изучение антигипертензивной эффективности комбинации азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард у пациентов с неконтролируемой АГ на основании клинического и амбулаторного измерения периферического АД.

Через 1 нед АГТ клиническое САД у пациентов обеих групп достоверно снизилось: в группе АЗМ/ХТД – со 163 ± 11 до 151 ± 18 мм рт.ст. ($p<0,001$), в группе АЗМ + ИНД-ретард – со 163 ± 12 до 158 ± 18 мм рт.ст. ($p<0,05$). Через 4 нед АГТ наблюдалось дальнейшее снижение клинического САД в обеих группах: до 140 ± 14 ($p<0,001$) и 143 ± 14 мм рт.ст. ($p<0,01$).

Через 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня клинического АД, была усилена АГТ: 10 пациентам первой группы увеличена доза ХТД до 25 мг; 12 пациентам второй группы увеличена доза АЗМ до 80 мг. Через 12 нед АГТ клиническое САД у пациентов первой и второй групп снизилось до 126 ± 11 ($p<0,001$) и 128 ± 9 мм рт.ст. ($p<0,01$) соответственно (рис. 7А).

Через 1 нед АГТ выявлено недостоверное снижение клинического ДАД у пациентов обеих групп: в группе АЗМ/ХТД – с 86 ± 6 до 84 ± 5 мм рт.ст. ($p>0,05$), в группе АЗМ + ИНД-ретард – с 87 ± 6 до 86 ± 5 мм рт.ст. ($p>0,05$). Через 4 нед сохранялась тенденция недостоверного снижения клинического ДАД в обеих группах: до 83 ± 5 мм рт.ст. ($p>0,05$) и до 85 ± 4 мм рт.ст. ($p>0,05$).

Через 4 нед после интенсификации АГТ – увеличения дозы ХТД до 25 мг пациентам первой группы и АЗМ до 80 мг пациентам второй группы наблюдалось достоверное снижение клинического ДАД: с 86 ± 6 до 75 ± 5 мм рт.ст. ($p<0,01$) и с 87 ± 6 до 79 ± 4 мм рт.ст. ($p<0,05$) соответственно (рис. 7Б).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достоверность снижения АД по сравнению с исходными значениями

Рисунок 7. Динамика клинического систолического (А) и диастолического (Б) АД

Через 1 нед целевого клинического АД достигли 32% пациентов первой группы и 28% пациентов второй группы ($\chi^2=9,8$, $p < 0,05$). Через 4 нед в обеих группах пропорция пациентов, достигших целевого АД, увеличилась до 60% в первой группе и до 52% во второй группе ($\chi^2=12,9$, $p < 0,05$). После интенсификации АГТ с 4 нед 88% пациентов первой группы и 72% пациентов второй группы достигли целевого уровня клинического АД ($\chi^2=15,7$, $p < 0,05$) (рис. 8).

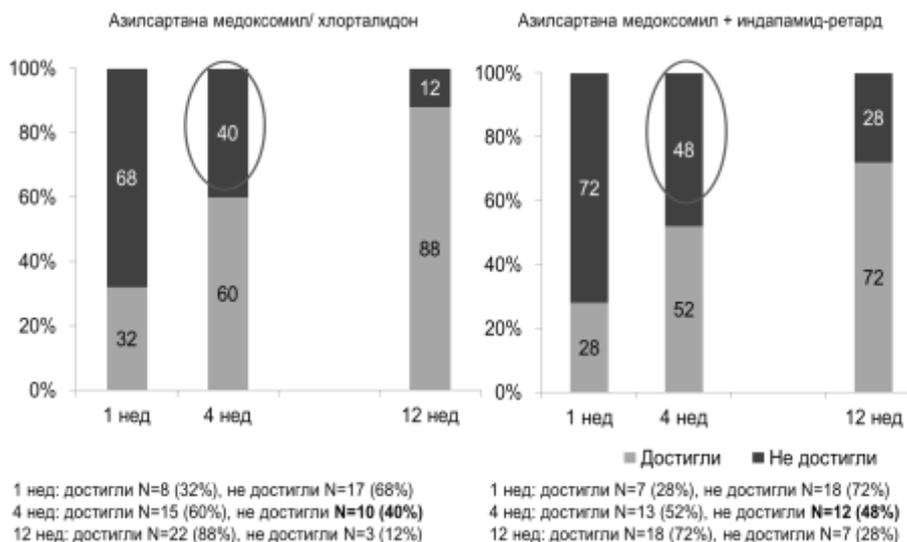


Рисунок 8. Достижение целевого клинического АД

Пациенты как первой, так и второй группы были сопоставимы по исходным параметрам СМАД.

У пациентов первой группы через 12 нед наблюдалось достоверное снижение среднесуточного САД на 19,3 мм рт.ст. ($p < 0,01$), среднесуточного ДАД на 11,1 мм рт.ст. ($p < 0,01$), среднего дневного периферического САД на 20,1 мм рт.ст. ($p < 0,001$), среднего дневного периферического ДАД на 11,4 мм рт.ст. ($p < 0,01$), среднего ночного

периферического САД на 19,5 мм рт.ст. ($p<0,001$), среднего ночного периферического ДАД на 9,1 мм рт.ст. ($p<0,05$) (таб.7).

У пациентов второй группы через 12 нед наблюдалось также достоверное снижение среднесуточного САД на 17,1 мм рт.ст. ($p<0,01$), среднесуточного ДАД на 9,7 мм рт.ст. ($p<0,05$), среднего дневного периферического САД на 19,1 мм рт.ст. ($p<0,01$), среднего дневного периферического ДАД на 9,9 мм рт.ст. ($p<0,05$), среднего ночного периферического САД на 17,6 мм рт.ст. ($p<0,05$), среднего ночного периферического ДАД на 8,9 мм рт.ст. ($p<0,01$) (таб.7).

Таблица 7.

Динамика показателей СМАД в плечевой артерии на фоне терапии азилсартаном медоксомил с хлорталидоном и индапамидом-ретард

Параметры	АЗМ/ХТД		АЗМ + ИНД-ретард	
	исходно	12 нед	исходно	12 нед
24 САД, мм рт.ст.	151±20	133±19**	152±20	135±16**
САДд, мм рт.ст.	153±20	134±19***	154±20	134±14**
САДн, мм рт.ст.	145±20	125±18***	143±22	126±16*
24 ДАД, мм рт.ст.	83±7	72±8***	85±14	76±10*
ДАДд, мм рт.ст.	86±7	74±10**	88±15	78±11*
ДАДн, мм рт.ст.	76±9	67±7*	78±10	69±9**
СИ САД, %	6±4	5±2**	11±7	15±6**
СИ САД <0%, n (%)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
СИ САД 0-10 %, n (%)	8 (32)	8 (36)	7 (30)	9 (38)
СИ САД 10-20 %, n (%)	15 (60)	17 (64)	15 (58)	16 (62)
СИ САД >20%, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (12)	0 (0)

Примечание: 24 АД – 24-часовое АД, АДд – среднедневное АД, АДн – средненочное АД

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ – достоверность снижения периферического АД по сравнению с исходными значениями

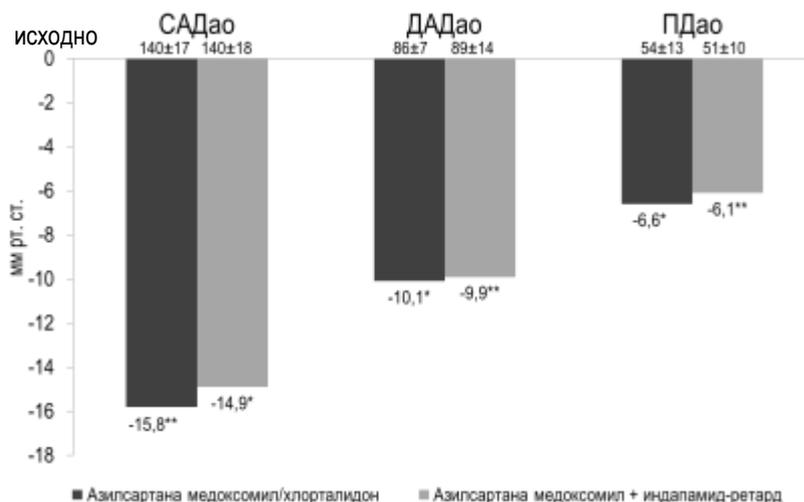
Через 12 нед большее количество пациентов, получавших терапию комбинацией АЗМ с ХТД по сравнению с ИНД-ретард, достигли значений среднесуточного АД <130/<80 мм рт.ст.: 40 против 33% ($\chi^2=12,7$, $p<0,05$).

Улучшение параметров СМАД привело к нормализации СИ САД у пациентов первой и второй групп, что выразилось в увеличении доли дипперов (с 60 и 58% до 64 и 62% соответственно). В обеих группах через 12 нед не отмечено пациентов с профилями найт-пикер и овер-диппер за счет их перехода в категорию нон-диппер и диппер ($\chi^2=11,9$, $p<0,05$) (таб.7).

Изучение антигипертензивной эффективности комбинации азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард у пациентов с неконтролируемой АГ в отношении центрального АД.

У пациентов, получавших комбинацию АЗМ как с ХТД, так и с ИНД-ретард через 12 нед по данным СМАД выявлено достоверное снижение систолического центрального АД (САДао) со 140 до 123 мм рт.ст. ($p<0,01$), диастолического центрального АД (ДАДао) с 86 до 76 мм рт.ст. ($p<0,05$), пульсового центрального АД (ПДао) с 54 до 47 мм рт.ст. ($p<0,05$) – у пациентов первой группы; снижение САДао со 140 до 125 мм рт.ст. ($p<0,05$), ДАДао с 89 до 79 мм рт.ст. ($p<0,01$), ПДао с 51 до 46 мм рт.ст. – у пациентов второй группы ($p<0,01$) (рис.9).

У пациентов, получавших комбинацию блокатора АЗМ с ХТД или с ИНД-ретард через 12 нед по данным СМАД не выявлены достоверные различия в степени снижения параметров центрального АД.



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность снижения центрального АД по сравнению с исходными значениями

Рисунок 9. Динамика параметров центрального АД

Изучение переносимости и безопасности, эффектов на скорость клубочковой фильтрации, альбуминурию, экскреции электролитов с мочой, маркеров РААС комбинации азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард у пациентов с неконтролируемой АГ.

У пациентов, получавших комбинацию АЗМ как с ХТД, так и с ИНД-ретард через 1 и 4 нед установлено достоверное повышение креатинина сыворотки. У 2 пациентов первой группы выявлено максимальное повышение уровня креатинина сыворотки на 20%, у 3 пациентов второй группы установлено максимальное повышение креатинина сыворотки на 12% (таб.8).

Через 4 нед после усиления АГТ в группе пациентов, получавших АЗМ/ХТД, наблюдалось статистически достоверное снижение СКФ, при этом у 4 пациентов выявлено максимальное снижение СКФ на 20%. В группе пациентов, получавших комбинацию АЗМ с ИНД-ретард, достоверного снижения СКФ не выявлено, при этом у 4 пациентов установлено максимальное снижение СКФ на 8%. Было показано, что увеличение дозы блокатора РААС у пациентов второй группы сопровождалось достоверным снижением уровня альбуминурии (таб.8).

Таблица 8.

Динамика маркеров функции почек и альбуминурии

Параметры	АЗМ/ХТД			
	исходно	1 нед	4 нед	12 нед
Креатинин, мкмоль/л	88±14	92±16*	94±18***	99±14***^
Мочевина, мкмоль/л	6,2±1,4	6,4±0,9	6,3±1,3	6,3±1,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75±14	67±11*	66±14***	64±12***^
Отношение А/Кр, мг	15±2	-	-	13±1

Параметры	АЗМ + ИНД-ретард			
	исходно	1 нед	4 нед	12 нед
Креатинин, мкмоль/л	89±18	95±19*	100±17***	101±15***
Мочевина, мкмоль/л	6,6±1,5	6,5±1,3	6,7±2,4	6,6±2,1
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74±14	68±18*	67±16***	67±17***
Отношение А/Кр, мг	14±6	-	-	7±2***

Примечание: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – достоверность по сравнению с исходными значениями;

^ $p < 0,05$ – достоверность различий между 4 и 12 нед

Увеличение дозы ХТД через 4 недели у пациентов первой группы сопровождалось более выраженным и стойким повышением экскреции натрия и хлора с мочой по сравнению с пациентами второй группы, у которых данные изменения носили транзиторный характер. При этом у пациентов обеих групп отсутствовала динамика в уровнях электролитов сыворотки (таб. 9).

Таблица 9.

Динамика электролитов сыворотки и мочи

Параметры	АЗМ/ХТД			
	исходно	1 нед	4 нед	12 нед
Калий сыворотки, ммоль/л	4,3±0,3	4,4±0,3	4,3±0,4	4,3±0,4
Натрий сыворотки, ммоль/л	140±2,3	139±1,6	140±2,2	140±2,8
Хлор сыворотки, ммоль/л	104±2,2	103±2,0	103±1,6	103±2,8
Калий мочи, ммоль/л	31±19	34±13	33±12	32±11
Натрий мочи, ммоль/л	136±72	166±45*	162±57**	163±45**
Хлор мочи, ммоль/л	135±76	161±40*	155±35**	156±37**

Параметры	АЗМ + ИНД-ретард			
	исходно	1 нед	4 нед	12 нед
Калий сыворотки, ммоль/л	4,6±0,5	4,7±0,8	4,7±0,4	4,6±0,3
Натрий сыворотки, ммоль/л	140±2,5	139±2,6	139±2,8	139±2,5
Хлор сыворотки, ммоль/л	105±2,9	102±4,2	103±3,8	103±3,4
Калий мочи, ммоль/л	30±11	35±10	34±15	31±12
Натрий мочи, ммоль/л	137±69	157±65**	147±39*	138±51^
Хлор мочи, ммоль/л	137±64	165±37**	157±35*	139±37^

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01 – достоверность по сравнению с исходными значениями;

^p<0,05 – достоверность различий между 4 и 12 нед.

У пациентов обеих групп установлено увеличение уровня мочевой кислоты, при этом повышение уровня мочевой кислоты в группе АЗМ/ХТД наблюдалось как у пациентов без титрации дозы (от 337±83 до 412±79 мкмоль/л), так и у пациентов, которым доза препарата была увеличена до 40/25 мг (от 358±88 до 445±95 мкмоль/л) (таб. 10).

Комбинированная АГТ продемонстрировала метаболическую нейтральность, не оказывая существенного влияния на параметры углеводного и липидного обмена (таб. 10).

Таблица 10.

Динамика метаболических параметров

Параметры	АЗМ/ХТД		АЗМ + ИНД-ретард	
	Исходно	12 нед	исходно	12 нед
Мочевая кислота, мкмоль/л	344±75	427±92***	342±87	403±75**
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,2	5,5±0,9	5,8±0,7	5,9±1,4
ОХС, ммоль/л	5,5±1,2	5,7±1,7	5,9±1,1	5,2±1,1
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,4±0,4	1,2±0,2	1,2±0,3
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,8±0,9	3,7±1,2	3,8±1,7	3,4±0,8
Триглицериды, ммоль/л	2,0±0,8	1,9±0,5	2,0±1,3	1,9±1,0

Примечание: **p<0,01, *** p<0,001 – достоверность по сравнению с исходными значениями.

У пациентов, получавших комбинацию АЗМ как с ХТД, так и с ИНД-ретард было выявлено достоверное повышение уровня ренина плазмы. Увеличение дозы блокатора РААС у пациентов второй группы ассоциировалось с увеличением уровня альдостерона сыворотки (таб.11).

Таблица 11.

Динамика уровней ренина плазмы и альдостерона сыворотки

Параметры	АЗМ/ХТД		АЗМ + ИНД-ретард	
	Исходно	12 нед	исходно	12 нед
Ренин плазмы, нг/дл	16±9	81±25*	14±5	93±21**
Альдостерон, мкМЕ/л	9,4±2,5	9,3±3,2	9,2±2,6	14,1±7,8**

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с исходными значениями.

ВЫВОДЫ

1. У амбулаторных пациентов с АГ снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 31% пациентов, при этом у 86% из них – умеренное и существенное снижение СКФ; увеличение отношения альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г - у 30,5% пациентов (высокая альбуминурия – у 82%).
2. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г выявлены у 45% пациентов с АГ, при этом сочетание сниженной СКФ и высокой / очень высокой альбуминурии – у 16,5% соответственно. Частота изолированной высокой/ очень высокой альбуминурии и сниженной СКФ составляет 14 и 14,5% у пациентов с АГ. Наиболее частыми являются варианты сочетания маркеров ХБП, соответствующие С2А2, С3аА1, С3аА2.
3. Высоким/ очень высоким комбинированным риском прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений характеризуются 20% пациентов.
4. У пациентов с АГ длительность АГ $\geq 10,5$ лет (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,02-1,09; $p < 0,001$), уровень триглицеридов $\geq 1,98$ ммоль/л (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,01-1,34; $p < 0,01$), холестерина липопротеидов высокой плотности $< 0,73$ ммоль/л (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,24-0,81; $p < 0,001$), курение (ОШ 1,21, 95% ДИ 0,99-1,32; $p < 0,001$) ассоциированы с наличием сниженной СКФ и/или высокой/ очень высокой альбуминурии.
5. У пациентов с неконтролируемой АГ терапия комбинацией азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард при увеличении дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС эффективнее снижает клиническое АД (-37,5/-10,8 и -31,2/-9,1 мм рт.ст.) и среднесуточное АД (-19,3/-11,1 и -17,1/-9,7 мм рт.ст.). Больше число пациентов достигли целевого уровня клинического (88 и 72%) и амбулаторного АД (40 и 33%).
6. Комбинированная терапия азилсартаном медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард сопоставимо снижает параметры центрального АД: систолического - на 15,8 и 14,9 мм рт.ст., диастолического - на 10,1 и 9,9 мм рт.ст., пульсового АД - на 6,6 и 6,1 мм рт.ст.
7. Увеличение дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС сопровождалось более выраженным и стойким увеличением экскреции натрия и хлора с мочой, концентрации креатинина сыворотки и мочевой кислоты при сопоставимом повышении уровня ренина плазмы и отсутствии динамики параметров липидного и углеводного обмена, электролитов сыворотки крови. Увеличение дозы блокатора РААС ассоциировалось со снижением экскреции альбумина с мочой и увеличением альдостерона сыворотки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с АГ, учитывая нечастое сочетание сниженной СКФ и высокой/очень высокой альбуминурии, высокую распространенность начальных стадий ХБП, рекомендуется ранний скрининг на наличие маркеров ХБП с количественным определением альбуминурии.
2. Пациентов с АГ рекомендуется стратифицировать по риску развития ХБП. Длительность АГ $\geq 10,5$ лет, повышение уровня триглицеридов $\geq 1,98$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности $< 0,73$ ммоль/л, курение увеличивают риск снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или повышения отношения альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г.
3. У пациентов с неконтролируемой АГ рекомендована терапия комбинацией азилсартана медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард для эффективного снижения клинического, амбулаторного периферического и центрального АД при хорошей переносимости и безопасности. Увеличение дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС эффективнее снижает клиническое и амбулаторное периферическое АД, но ассоциируется с более выраженным повышением креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кулаков, В.В. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом в реальной практике / В.В. Кулаков, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Трудный пациент. – 2017. – №3 – Т.15. – С.49-53
2. Кобалава, Ж.Д. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, В.В. Кулаков // Кардиология. – 2017 – №11 – Т.57. – С. 12-18
3. Кулаков, В.В. Частота сниженной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа в реальной амбулаторной практике. / В.В. Кулаков, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара. – 2016. – С. 162.
4. Кулаков, В.В. Распространенность нарушений функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертонией в реальной клинической практике / В.В. Кулаков, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С.150-151
5. Кулаков, В.В. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного центрального артериального давления и параметров артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / В.В. Кулаков, Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С.71
6. Кулаков, В.В. Улучшение параметров суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа на фоне приема азилсартана медоксомила/ В.В. Кулаков, Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С.67
7. Кулаков, В.В. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / В.В. Кулаков, В.П. Алешин, Е.Ю. Корчемкина// SCIENCE4HEALTH 2017. Материалы VIII Международной научной конференции. – Москва. РУДН – 2017. – С.241
8. Кулаков, В.В. Азилсартан медоксомил снижает суточное центральное артериальное давление и параметры артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / В.В. Кулаков, Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов – Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург. – 2017 – С. 153
9. Кулаков, В.В. Азилсартан медоксомил улучшает параметры суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа / В.В. Кулаков, Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов – Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург. – 2017 – С. 154
10. Кулаков, В.В. Клинические ассоциации маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом / В.В. Кулаков, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Материалы VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара. – 2017 – С.23
11. Кулаков, В.В. Влияние комбинаций азилсартана медоксомила с хлорталидоном или индапамидом на параметры артериального давления у пациентов с артериальной

- гипертонией / В.В. Кулаков, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Материалы VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара. – 2017 – С.24
12. Kulakov, V. High prevalence of renal dysfunction and albuminuria in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus in hospital clinical practice/ V.Kulakov, N. Manukhina, S. Villevalde, Z. Kobalava // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35, e-Supplement 2. – e145.
 13. Manukhina, N. Parameters of arterial stiffness in physicians using a hardware-software complex angioscan-01P/ N. Manukhina, V. Kulakov, A. Metyolkin, R. Sabirzhanov// SCIENCE4HEALTH 2017. VIII International scientific conference. – Moscow. RUDN University. – 2017. – p. 97
 14. Kulakov, V. Treatment with azilsartan medoxomil improved dipping status in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus/ V.Kulakov, E. Starostina, E. Troitskaya, S. Villevalde, Z. Kobalava // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35, e-Supplement 2. – e193.
 15. Starostina, E. Azilsartan medoxomil decreases 24-h central BP and arterial stiffness in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus/ E. Starostina, E. Troitskaya, V. Kulakov, S. Villevalde, Z. Kobalava // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35, e-Supplement 2. – e106.
 16. Kulakov, V. Chronic kidney disease criteria are common in hospitalized patients with arterial hypertension and diabetes mellitus/ V. Kulakov, N. Manukhina, S. Villevalde, Z. Kobalava. // Eur J Heart fail. – 2017 – Vol.19.Suppl.S1. – p.451

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А/Кр	отношение альбумин/креатинин
АГ	артериальная гипертония
АГТ	антигипертензивная терапия
АД	артериальное давление
АЗМ	азилсартана медоксомил
АУ	альбуминурия
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИНД	индапамид
ОШ	отношение шансов
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ХБП	хроническая болезнь почек
ХТД	хлорталидон

Кулаков Вячеслав Владимирович (Российская Федерация)
Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией.
Фармакодинамические эффекты хлорталидона и индапамида.

У 584 пациентов с АГ снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 31% пациентов, увеличение отношения альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г - у 30,5% пациентов. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г выявлены у 45% пациентов с АГ, при этом сочетание сниженной СКФ и высокой / очень высокой альбуминурии – у 16,5% соответственно. Частота изолированной высокой/ очень высокой альбуминурии и сниженной СКФ составляет 14 и 14,5%. Наиболее частыми вариантами является сочетание маркеров ХБП, соответствующее С2А2, С3аА1, С3аА2. Высоким/ очень высоким комбинированным риском прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений характеризуются 20% пациентов. Длительность АГ, уровень триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, курение ассоциированы с наличием сниженной СКФ и/или высокой/ очень высокой альбуминурии. У 50 пациентов с неконтролируемой АГ терапия комбинацией азилсартана медоксомил с хлорталидоном по сравнению с индапамидом-ретард эффективнее снижает клиническое АД и среднесуточное АД. Больше число пациентов достигли целевого уровня клинического (88 и 72%) и амбулаторного АД (40 и 33%). Комбинированная терапия азилсартаном медоксомил с хлорталидоном или индапамидом-ретард сопоставимо снижает параметры центрального АД. Увеличение дозы хлорталидона по сравнению с увеличением дозы блокатора РААС сопровождалось более выраженным и стойким увеличением экскреции натрия и хлора с мочой, концентрации креатинина сыворотки и мочевой кислоты при сопоставимом повышении уровня ренина плазмы и отсутствии динамики параметров липидного и углеводного обмена, электролитов сыворотки крови. Увеличение дозы блокатора РААС ассоциировалось со снижением экскреции альбумина с мочой и увеличением альдостерона сыворотки.

Kulakov Vyacheslav Vladimirovich (Russian Federation)
Markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension.
Pharmacodynamic effects of chlorthalidone and indapamide.

In 584 patients with AH reduction in GFR <60 ml/min/1.73 m² was detected in 31% of patients, an increase in albumin/creatinine ratio (ACR) in urine ≥ 30 mg/g in 30.5% of patients. Reduction of GFR <60 ml/min/1.73 m² and/or ACR in urine ≥ 30 mg/g was detected in 45% of patients with AH, a combination of reduced GFR and high/very high albuminuria in 16.5% respectively. The incidence of isolated high/very high albuminuria and decreased GFR is 14 and 14.5%. The most common variant is the combination of CKD markers corresponding to C2A2, C3aA1, C3aA2. A high/very high combined risk of CKD progression and development of cardiovascular complications is characterized by 20% of patients. Duration of hypertension, the level of triglycerides, HDL, smoking are associated with the presence of decreased GFR and/ or high/very high albuminuria. In 50 patients with uncontrolled AH therapy with combination of azilsartan medoxomil with chlorthalidone compared with indapamide-retard effectively reduces clinical BP and ambulatory BP. More patients achieved the target level of clinical (88 and 72%) and ambulatory BP (40 and 33%). The combined therapy with azilsartan medoxomil with chlorthalidone or indapamide-retard comparably reduces the parameters of the central arterial BP. An increase in the dose of chlorthalidone compared with an increase in the dose of the iRAAS was accompanied by a more pronounced and persistent increase in the excretion of sodium and chloride in the urine, a serum creatinine and uric acid with a comparable increase in plasma renin level and no dynamics of lipid and carbohydrate metabolism and serum electrolytes. An increase in the dose of the iRAAS was associated with a decrease in albumin excretion in the urine and an increase in serum aldosterone.