



Р.Л. Кулинич,¹ Р.А. Сычев,² С.И. Свистун,² М.Н. Шевченко,³ О.В. Кулинич,² Е.А. Першина⁴

РЕВЕРСИЯ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПУТЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ МОДУЛЯЦИИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹-кафедра фармакологии ЗГМУ, ²-кафедра внутренних болезней №3 ЗГМУ,

³-кафедра клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии с курсом косметологии ЗГМУ,

⁴- Запорожская областная клиническая больница.

Ключові слова: інтрагломерулярна гіпертензія, функціональний нирковий резерв, гіпертензивна нефропатія.

Ключевые слова: внутриклубочковая гипертензия, функциональный почечный резерв, гипертензивная нефропатия.

Key words: intraglomerular hypertension, renal functional reserve, hypertensive nephropathy.

Метою дослідження було вивчення нефропротективного ефекту інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та антагоніста рецепторів ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу. Обстежено 40 хворих, з яких 22 отримували еналаприл та 18 – ірбесартан. Проводили визначення функціонального ниркового резерву, екскрецію альбуміну і бета-2-мікроглобуліну імуноферментним методом до та через 3 місяця лікування. Отримані дані свідчать, що більш виразний позитивний вплив на функціональний стан нирок виявився у еналаприла. Нормалізація внутрішньониркової гемодинаміки, відновлення функціонального стану судинного ендотелію та зменшення явищ інтрагломерулярної гіпертензії є основними детермінантами, які обумовлюють зменшення екскреції мікроальбуміну і бета-2-мікроглобуліну з сечею.

Целью исследования было изучение нефропротекторной эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных гипертонической болезнью. Обследовано 40 пациентов, из которых 22 получали эналаприл, 18 – ирбесартан. Проводили оценку функционального почечного резерва, экскрецию альбумина и бета-2-микроглобулина исследовали иммуноферментным методом. Исследования проводили дважды: исходно и после 3 месяцев терапии. Полученные данные свидетельствуют, что более выразительное положительное влияние на функциональное состояние почек оказалось у эналаприла. Полученные данные, согласно многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями, свидетельствуют, что нормализация внутривисочечной гемодинамики, восстановления функционального состояния сосудистого эндотелия и уменьшения явлений интрагломерулярной гипертензии – основные детерминанты рациональной ренопротекции, которые обуславливают снижение экскреции микроальбумина и бета-2-микроглобулина с мочой.

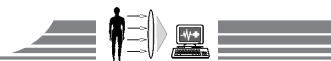
The aim of the study was to assess the renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitions and angiotensin receptor antagonists on the functional condition of kidneys in hypertensive patients. 40 hypertensive patients were examined from whom 22 were treated by enalapril, 18 received irbesartan. The renal functional reserve, levers of microalbuminuria, beta-2-microglobulinuria were determined for the assessment of the functional condition of kidneys. These parameters have been measured before and after 3 month of treatment. It was fixed, that in hypertensive patients more expressive positive influence upon a functional condition of kidneys was provided by enalapril. The intrarenal hemodynamics normalization, recovery of functional state of vascular endothelium and reducing the effects intraglomerular hypertension were the main determinants of hypertension, resulting in a decrease microalbumina and excretion of beta-2-microglobulin with urine.

На сегодняшний день показано, что гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из основных причин терминальной стадии почечной недостаточности у 10-30% больных, находящихся на программном гемодиализе [2]. В то же время, по данным некоторых клинических исследований, было показано, что наиболее широко применяемые лекарственные препараты (диуретики, бета-блокаторы, антагонисты медленных кальциевых каналов и т.д.) эффективно снижая артериальное давление (АД), способны предупреждать развитие инфаркта миокарда и церебральных катастроф, однако, не обладают достаточным ренопротективным действием [1]. Данные многочисленных клинико-экспериментальных исследований и наблюдений позволяют полагать, что нефропротективный эффект более выражен у ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II, в отличие от других противогипертензивных препаратов [4,6,7]. Однако, результаты недавних исследований, подтвердивших, что брадикинин, деградация которого блокируется ингибиторами АПФ, не вносит существенного вклада в системные гемодинамические эффекты, обусловленные ингибиторами АПФ, становится понятной тенденция к отождествлению системных кардиоваскулярных эффектов ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II [3,5]. Однако регионарному, в частности, почечному, кровотоку свойственны иные, нежели центральному кро-

воображению, закономерности, что может обуславливать особенности влияния препаратов указанных групп на параметры, характеризующие функциональное состояние почек при ГБ. Изучению этого аспекта и посвящена данная работа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить нефропротекторную эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для достижения поставленной цели, было обследовано 40 больных с ГБ I-II стадии с уровнем артериальной гипертензии I-III степени в возрасте от 34 до 63 лет (средний возраст 45,8±1,14 года), без адекватной систематической антигипертензивной терапии, у которых в результате комплексного клинико-анамнестического и инструментально-лабораторного и исследования отсутствовали данные, свидетельствующие наличии манифестной гипертензивной нефропатии и других клинически значимых выраженных хронических заболеваний почек. Пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью регистратора «CardioTens-01» («Meditech», Венгрия) по стандартному протоколу. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате «Sonoline Versa Plus» (SIEMENS, Германия). Изменение внутреннего диаметра плечевой арте-



рии (величину эндотелийзависимой вазодилатации, ЭЗВД) вычисляли как процентное соотношение диаметра, полученного после временной компрессии, в сопоставлении с исходным значением. Оценку функционального почечного резерва (ФПР), клинического маркера интрагломерулярной гиперфилтрации, проводили всем обследуемым, используя показатели базальной и стимулированной скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина при проведении пероральной пробы с белком в условиях адекватного водного режима. Концентрацию креатинина определяли унифицированным методом с использованием цветной реакции Jaffe (метод Popper). Проводили расчет индекса клубочковой проницаемости (ИКП), отражающего среднюю концентрацию альбуминов в клубочковом ультрафильтрате. Оценку эффективности влияния терапии на функциональное состояние почек проводили согласно запатентованной оригинальной методики.

Уровень экскреции альбумина и β 2-микроглобулина (МГУ) с мочой исследовали, используя наборы фирмы ORGenTec GmbH, (Германия) согласно прилагаемой инструкции на полуавтоматическом анализаторе «DigiScan» Asys Hitech (Австрия) в Центральной научно-исследовательской лаборатории университета. Состояние почечной гемодинамики изучали в горизонтальном положении больного на указанном выше аппарате, с применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком. Кровоток в почечных артериях исследовали на уровне сегментарных и междольевых ветвей почечных артерий (СВПА и МДВПА) в спектральном доплеровском режиме, оценивая линейные показатели кровотока: пиковую систолическую скорость, максимальную конечную диастолическую скорость кровотока, усредненную по времени скорость кровотока. Также использовались показатели периферического сосудистого сопротивления (резистивности): систоло-диастолическое отношение скоростей, PI – пульсационный индекс, RI – индекс резистентности (периферического сопротивления). Вычисления проводились автоматически при обработке доплеровских кривых по соответствующим формулам.

В среднем по группе больных систолическое АД (АДс) составило $166,96 \pm 2,62$ мм рт ст, диастолическое АД (АДд) – $104,14 \pm 2,09$ мм рт ст. На момент включения в исследование больные не получали систематизированной адекватной антигипертензивной терапии. Все пациенты были разделены на 2 группы (22 и 18 человек, соответственно). Группы не различались по полу, возрасту и клиническим особенностям заболевания. После первичного обследования всем пациентам 1 группы была назначена монотерапия, включающая ингибитор АПФ эналаприл («Энап», KRKA), больные во 2 группе получали антагонист рецепторов ангиотензина II ирбесартан («Апровель», Sanofi-Aventis). Дозу эналаприла и ирбесартана титровали до достижения целевой дозы эналаприла 40 мг/сутки и ирбесартана 150 мг/сутки или максимально переносимой дозы, обеспечивающей адекватную степень снижения АД. В случаях, когда монотерапии препаратами было недостаточно для достиже-

ния целевого уровня АД (наблюдалось у 13,04% пациентов 1 группы и 9,09% 2 группе), назначалась комбинированная терапия с индивидуальным подбором препаратов, согласно современным рекомендациям, однако при дальнейшем статистическом анализе результаты этих пациентов не учитывались. После окончания периода титрации средняя по группе больных доза эналаприла составила $24,18 \pm 1,23$ мг/сутки, ирбесартана – $115,92 \pm 9,03$ мг/сутки. Через 3 месяца после окончания периода титрации дозы препаратов было проведено повторное исследование, включающее оценку показателей, характеризующих функциональное состояние почек.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA® for Windows 6.0», «SPSS 16», «Microsoft Excel 2000».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Оценка полученных результатов свидетельствовала, что у пациентов обеих групп наблюдался достоверный антигипертензивный эффект: снижение АДс и АДд к концу курса терапии у больных 1 группы составило 18,24% и 15,67%, во 2-ой 17,32% и 15,44%, соответственно.

Ковариационный анализ результатов проведенного исследования показал, что пациенты 1-й группы, помимо сопоставимого достигнутого противогипертензивного эффекта, характеризовались более выраженной динамикой со стороны показателя ФПР, экскреции микропротеинов с мочой и частоты реверсии наличия субклинического поражения почек (частота выявляемости микроальбуминурии). Динамика ФПР также выявила статистически значимой, отличаясь лишь величиной различий. Так, на фоне терапии эналаприлом разница между исходными данными ФПР и после лечения составила +49,14%, для ирбесартана +37,21% ($p < 0,01$). Динамика экскреции альбуминов с мочой к окончанию курса терапии также выявилась достоверной в сравнении с первичными данными: при лечении эналаприлом уровень альбуминурии снизился на 25,13%, МГУ на 18,82%. Во 2 группе снижение указанных показателей составило 16,34% и 17,46%, соответственно ($p < 0,05$). Следует отметить статистически значимое снижение ИКП, косвенного маркера внутрисклубочковой гипертензии: для больных 1 группы на 19,14%, для 2-ой на 14,12%, соответственно.

Оценка эффективности проводимого лечения на функциональное состояние почек у обследованных больных ГБ свидетельствовала о том, что у 19 больных (82,61%) 1 группы и у 15 пациентов (68,18%) 2 группы терапия расценена как эффективная. Показательные, с этой точки зрения, результаты дисперсионного анализа по двухфакторной схеме с повторными измерениями, в ходе которого оценивали динамику МАУ при различных сроках лечения на фоне терапии эналаприлом или ирбесартаном. Полученные результаты свидетельствовали, что терапия эналаприлом характеризовалась большим, нежели ирбесартаном, влиянием на снижение экскреции альбумина с мочой ($F=4,94$, $p=0,034$). Учитывая представленные данные, можно заключить, что эналаприл обладал более выраженным



ренопротективным эффектом, несмотря на сходное антигипертензивное действие, что, вероятно, связано с более благоприятным воздействием на почечную гемодинамику как за счет влияния на метаболизм эффекторных пептидов ренин-ангиотензиновой системы, так и потенцирования эффектов активации калликреин-кининовой системы, опосредуемых брадикинином [6,7].

Многофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (на фоне терапии) и величина F-отношения свидетельствовали о существенном влиянии класса препаратов (межгрупповой фактор), выраженности эндотелиальной дисфункции и нарушений почечной гемодинамики на уровень экскреции альбумина с мочой на фоне терапии. В свою очередь, нормализация внутривисцеральной гемодинамики, восстановление функционального состояния сосудистого эндотелия и уменьшение явлений интрагломерулярной гипертензии явились основными детерминантами, обуславливающие уменьшение экскреции микроальбумина и бета-2-микроглобулина с мочой. Суммируя приведенные данные можно также заключить, что наличие нарушений в резерве почек пропорционально увеличивать гломерулярную фильтрацию (внутриклубочковая гипертензия) является важным клиническим предиктором как формирования нефропатии при ГБ, так и эффективности противогипертензивной терапии

ВЫВОДЫ:

Терапия эналаприлом и ирбесартаном обладает достоверным противогипертензивным и нефропротективным эффектом.

Оценка показателей, характеризующих функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью на фоне терапии, свидетельствует, что эналаприл обладает

более выраженным ренопротективным действием, в сравнении с ирбесартаном.

Эффективность и рациональность нефропротективности терапии в существенной степени определяется позитивной динамикой в резервной способности почек и в восстановлении функционирования сосудистого эндотелия.

Перспективной целью будущих исследований представляется оценка влияния комбинированной терапии ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы на состояние внутривисцеральной гемодинамики и функциональное состояние почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: практическое руководство. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко В.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении поражений почек различной этиологии // Русский мед. журнал. – 1998. – №24, Т.6. – С. 1533-1540
3. Baboolal K., Meyer I.W. Angiotensin II and renal function in "angiotensin receptors" /Eds. L.M. Saavedra, B.M.W.M. Timmermans. – New York; London, 1994. – P. 337-352
4. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G., Campese V.M. Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker // Amer. J. Hypertension. – 1991. – Vol. 4. – P. 291-296
5. Munger M.A., Furniss S.M. Angiotensin II receptor blockers: Novel therapy for heart failure? //Pharmacother. Carlisle Mass. – 196. – Vol. 16, № 2. – P. 59-68
6. Ruitz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M. et al. ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists – beyond the haemodynamic effect // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – P. 561-565
7. Sandberg K., Ji H. Kidney angiotensin receptors and their role in renal pathophysiology // Semin. Nephrol. – 2000. – Vol. 20. – №5. – P. 402-416

Сведения об авторах: Кулинич Р.Л. – ассистент кафедры фармакологии ЗГМУ; Сычев Р.А. – ассистент кафедры внутренних болезней №3 ЗГМУ; Свистун С.И. – ассистент кафедры внутренних болезней №3 ЗГМУ; Шевченко М.Н. – ассистент кафедры клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии с курсом косметологии ЗГМУ; Кулинич О.В. – ассистент кафедры внутренних болезней №3 ЗГМУ; Першина Е.А. – врач-ординатор отделения кардиологии Запорожской областной клинической больницы

Адрес. 69600 Ореховское шоссе 10, тел. 995336 тел. Моб. 80661852438