

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ИРБЕСАРТАНА И ПЕРИНДОПРИЛА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕФРИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье отражены результаты научно-исследовательской работы по изучению влияния ирбесартана и периндоприла на ремоделирование миокарда у пациентов с нефритическим синдромом.

Ключевые слова: нефритический синдром, гипертрофия миокарда.

Y. I. Poluhovich, V. M. Pyrochkin

COMPARATIVE INFLUENCE ANALYSIS OF IRBESARTAN OR PERINDOPRIL INFLUENCE ON MIOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC NEPHRITIC SYNDROM

This article contents the scientific study results of irbesartan or perindopril influence on myocardial remodeling in patients with chronic nephritic syndrome.

Key words: nephritic syndrome, myocardium hypertrophy.

В общей популяции населения в возрасте 45-74 лет снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин выступает в качестве независимого фактора риска инфаркта миокарда. В канадском регистре GRACE (Global registry of acute coronary events) показано, что у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не Q - инфаркте и нестабильной стенокардии при скорости клубочковой фильтрации 30-60 мл/мин/1,73 м² риск смерти увеличивается в 2,09 раза, а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² – почти в 4. Летальность при инфаркте миокарда в популяции с терминальной стадией хронической болезнью почек составляет около 59% в течение первого года, достигая 70% к концу второго. В это же время люди с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <53 мл/мин имели риск появления ИБС на 32% выше, чем пациенты с СКФ > 103 мл/мин. [2,3,4]

В настоящее время установлено, что протеинурия (в том числе и микроальбуминурия) является не только признаком почечной дисфункции, но и фактором риска прогрессирования хронической болезни почек. Механизм заключается в прямом повреждении эпителия и мезангия клубочков, что ведет к развитию гломерулосклероза, а реабсорбция белка в эпителии проксимальных канальцев инициирует процесс эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации, то есть изменения клеточного фенотипа, ведущего к трансформации клеток в гладкомышечные фибробласты. Последнее ведет к накоплению матрикса интерстиция и формированию тубулоинтерстициального склероза.

Значение суточной протеинурии, имеющей предикторную роль в отношении почечного прогноза, составляет > 0,5 г/сут. При протеинурии <1,0 г/сут клубочковая фильтрация снижается в среднем на 3-4 мл/мин/год, а при протеинурии >3,0 г/сут, имеющей место при нефро-

тическом синдроме, на 7-14 мл/мин/год. Следовательно, коррекция протеинурии позволяет замедлить скорость прогрессирования хронической болезни почек, тем самым снижая вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

Были проведены ряд исследований, посвященные изучению ремоделирования миокарда у пациентов с хронической болезнью почек, но в большинстве своем пациенты с нефротическим синдромом не включались в обследуемые группы или не выделялись в отдельную группу. Хотя известно, что геометрия левого желудочка оказывает значительное влияние на прогноз. [1,5] Так, во Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз у больных с различными типами геометрии левого желудочка и выявлено, что концентрическая гипертрофия (смертность у таких пациентов составляла 21%, развитие сердечно-сосудистых осложнений у 31%) имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, далее следует концентрическое ремоделирование, которое имеет также большее количество осложнений, чем нормальная геометрия. Таким образом, исследование морфофункциональных изменений миокарда, влияющих на течение и прогноз у пациентов с нефротическим синдромом, сегодня является актуальным.

Артериальная гипертензия - одно из наиболее частых проявлений паренхиматозных заболеваний почек. Симптоматическая артериальная гипертензия у пациентов с нефротическим вариантом нефритического синдрома требует адекватного выбора гипотензивного препарата, обладающего нефрокардиопротективными свойствами, поскольку ранняя и эффективная терапия у таких пациентов ведет к снижению риска сердечно-сосудистой системы. Золотым стандартом в лечении пациентов с ренальной патологией являются ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента и/или антагонисты рецепторов ангиотензина. Нерешенными на сегодняшний день остаются вопросы стартовой гипотензивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом, на фоне приема глюкокортикостероидов и цитостатиков.

Материалы и методы. На базе нефрологического отделения УЗ «Гродненской областной клинической больницы» обследовано 48 пациентов с хроническим нефритическим синдромом, неполным нефротическим вариантом, смешанной формой. Длительность хронического нефритического синдрома составила 2 года. Нефротический вариант течения хронического нефритического синдрома характеризовался гипопроteinемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, протеинурией более 3,5 г/л, отеками. Пациенты на момент обследования проходили курсовое лечение циклофосфаном и медролом, поэтому уровень белка моче был ниже 3,5 г/л, остальные критерии удовлетворяли понятию «нефротического синдрома». Медиана возраста пациентов с нефритическим синдромом составила и в первой подгруппе - 37 лет [34;39], и во второй - 37 лет [28;39]. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, длительности нефритического синдрома ($p < 0,05$). У всех пациентов с ренальной патологией была симптоматическая гипертензия. Так в первой подгруппе систолическое давление составило - 150 [155;145] мм.рт.ст, а диастолическое - 110 [115;95] мм.рт.ст, во второй подгруппе соответственно - 155 [155;145] мм.рт.ст и 105 [110;95] мм.рт.ст.

В соответствии с получаемым антигипертензивным лечением пациенты были разделены на две подгруппы: первая подгруппа получала ирбесартан 150 мг (ирбесартан 150 мг), а вторая - периндоприл МИК 4 мг (периндоприл 4 мг) с титрованием дозы. Первую подгруппу составили 25 пациентов (12 мужчин и 13 женщин), а вторую - 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин). Наблюдение длилось в течение трех месяцев, после чего проводилось повторное обследование с определением функциональных и биохимических показателей. Концентрационная и выделительная функции почек были сохранены у всех обследованных. Медиана СКФ (рассчитывалась по формуле MDRD) в первой подгруппе была равна 63,2 [60,1;71,84], а во второй - 68,9 [62,1;74,45] мл/мин. Потеря белка с мочой за сутки у пациентов в первой подгруппе составила 2,85 г/сут, во второй - 2,56 г/сут ($p < 0,01$).

Контрольную группу составили 30 человек, практически здоровых (12 женщин и 18 мужчин), без отягощенной наследственности по кардиальной, ренальной патологии. Медиана возраста в контрольной группе составила 36 лет [29;39]. Все практически здоровые пациенты имели нормальное артериальное давление, так систолическое было равно 125 [110;130] мм. рт.ст, диастолическое - 75 [65;80] мм. рт.ст.

Из исследования исключались пациенты с анемией, гиперкалиемией, имеющие в анамнезе эндокринную патологию в виде сахарного диабета, дисфункцию щитовидной железы, паразитовидных желез, ожирение, хроническую болезнь почек 4-5 стадий, амилоидоз почек, хроническую бронхолегочную патологию, инфаркт миокарда, миокардиты, инсульт, системные заболевания, заболевания печени, онкопатологию.

Лабораторное обследование включало суточную протеинурию, биохимический анализ крови с определением общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы.

Согласно ультразвуковому исследованию сердца определяли тип ремоделирования миокарда. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2002, применялись непараметрические методы.

Результаты и обсуждение

Повторное измерение артериального давления спустя три месяца показало достоверное снижение как систолического давления ($p = 0,02$), так диастолического давления ($p < 0,01$). У 80% пациентов первой подгруппы и у 83% второй пациентов был достигнут целевой уровень АД ($p < 0,01$).

Назначение комбинированной терапии фоне приема циклофосфана, медролола не привело к подъему АлТ, билирубина, а также глюкозы.

Уровни калия, натрия и хлора не отличались от таких же до лечения, и были сопоставимы со значениями контрольной группы. На прежнем уровне оставались значения общего белка ($p = 0,3$), хотя незначительно увеличилась концентрация альбумина в крови ($p = 0,04$). Оценка азотовыделительной функции почек (значения мочевины и креатинина) не показала значимых изменений, показатели были сопоставимы с начальными. Повысилась СКФ с 63,2 мл/мин до 72,6 мл/мин у пациентов первой подгруппы ($p = 0,046$) и с 68,9 мл/мин до 70,59 мл/мин во второй ($p = 0,12$). Удельный вес мочи после лечения оставался на прежнем уровне, у всех пациентов с гломерулярным повреждением сохранялись лейкоцитурия и эритроцитурия. Повторное обследование показало достоверное снижение суточной потери белка в обеих подгруппах: в первой

Таблица 1. Морфофункциональные показатели сердца у обследованных пациентов

Показатель, Me [25;75]	Пациенты с нефритическим синдромом (первая подгруппа)	Пациенты с нефритическим синдромом (вторая подгруппа)	Практически здоровые
пик e/пик a	1,16* [0,97;1,27]	1,24* [1,17;1,26]	1,6 [1,6;2]
КДР, мм	51 [48;52]	50 [49;53]	49,5 [47;51]
КСР, мм	32 [30;34]	32 [31;33]	30,3 [29;32]
КДО, мл	122 [109;125]	118 [114;122]	114,5 [102;126]
КСО, мл	42 [33;47]	42 [36;44]	36,5 [31;42]
УО, %	80 [72;83]	76 [71;81]	77 [70;84]
ФВ, %	65,57 [63;69]	65,32 [63,2;68,5]	68 [65;70]
МЖП, мм	11,3* [10,9;11,8]	10,9* [9,4;11,4]	8 [7,6;9]
ММЛЖ, г	251,36* [221,7;296,7]	231,57* [191,1;265,7]	155,4 [139,7;184,8]
ТЗСЛЖ, мм	11,2* [10,5;12,3]	10,7* [9,6;11,5]	8,2 [8;9]
ИММЛЖ, г/м ²	117,6* [111,9;120,8]	115,21* [106,2;121,2]	92,1 [86,9;93,5]
ОТС, абс. значения	0,44* [0,42;0,46]	0,41* [0,38;0,46]	0,33 [0,32;0,36]

Примечание - * $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми пациентами

– с 2,85 до 2,66 г/сут ($p=0,046$), во второй – с 2,56 до 2,46 г/сут ($p=0,012$).

Данные ультразвукового обследования сердца до лечения в исследуемых группах представлены в таблице 1.

При определении морфофункциональных показателей сердца по величине КДР, КСР, КДО, КСО и УО достоверных различий между подгруппами пациентов с нефритическим синдромом и контрольной группой не выявлено ($p>0,05$).

По параметру ФВ, характеризующем систолическую функцию сердца, различий между практически здоровыми лицами и пациентами первой и второй подгрупп выявлено не было ($p=0,1$ и $p=0,09$). О значимых (достоверных различия, $p<0,05$ при сравнении с практически здоровыми пациентами) миокардиальных изменениях у пациентов с ренальной патологией свидетельствовали следующие показатели: толщина МЖП, ММЛЖ (наибольшие значения определялись в первой подгруппе – 251,26 г и во второй- 231,57 г), ТЗСЛЖ, ИММЛЖ и ОТС. Такие же закономерности определялись среди мужчин и женщин в каждой из групп.

После ультразвукового исследования сердца у пациентов с расчетом относительной толщины стенки (при норме $<0,45$) и индекса массы миокарда левого желудочка (при норме более 125 г/м^2 для мужчин и более 110 г/м^2 для женщин) в каждой из групп определялись как нормальная геометрия, так и различные виды ремоделирования миокарда.

Все практически здоровые лица имели нормальную геометрию миокарда. Нормальная геометрия миокарда имела место у 8% (2 мужчин) первой подгруппы и 39% (3 женщины и 6 мужчин) второй подгруппы. Гипертрофия

ЛЖ определялась наиболее часто в первой подгруппе – у 53% обследованных, а во второй только у 30%. Из них концентрическая гипертрофия встречалась у 40% из первой подгруппы (9 женщин и 1 мужчина) и 17% второй (4 женщины), а эксцентрическая у 12% и 13% каждой из подгрупп соответственно (по 3 женщины). Концентрическое ремоделирование зарегистрировано у 40% пациентов первой подгруппы (9 мужчин и 1 женщина) и 30% второй (7 мужчин).

Следовательно, у женщин первой и второй подгрупп наиболее частой была концентрическая гипертрофия (69% и 40% соответственно), а у мужчин – концентрическое ремоделирование (75% и 54%).

Через три месяца в обеих подгруппах при анализе показателей были выявлены следующие изменения (Таблица 2).

Значения таких морфофункциональных показателей сердца, как КДР, КСР, КДО, КСО, УО, ФВ и ОТС, подгрупп пациентов с нефритическим синдромом до и после лечения были сопоставимы ($p>0,05$).

Как в первой подгруппе пациентов, принимавшей ирбесартан, так и во второй, принимавшей периноприл, отмечено снижение следующих величин: толщина МЖП ($p=0,34$ и $p=0,1$ для первой и второй подгрупп соответственно), ММЛЖ ($p=0,23$ и $p=0,06$), ТЗСЛЖ ($p=0,46$ и $p=0,14$) и ИММЛЖ (**$p=0,03$** и **$p<0,03$**). Такие же особенности были выявлены и при анализе динамики показателей среди мужчин и женщин в каждой подгруппе. В первой подгруппе статистически значимые изменения получены только для значений ИММЛЖ ($p=0,02$) и только среди женщин (у мужчин $p=0,43$). Во второй подгруппе достоверно снизилась ММЛЖ ($p<0,01$), ТЗСЛЖ ($p<0,01$) только у жен-

Таблица 2. Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ и паренхимы почек у обследованных пациентов в сравнении до и после лечения

Показатель, Ме [25;75]	Пациенты с нефритическим синдромом (первая подгруппа)		Пациенты с нефритическим синдромом (вторая подгруппа)		Практически здоровые
	До	После	До	После	
пик е/пик а	1,16* [0,97;1,27]	1,27* [1,19;1,4]	1,24* [1,17;1,26]	1,31* [1,18;1,38]	1,6 [1,6;2]
КДР, мм	51 [48;52]	50 [47;53]	50 [49;53]	49,5 [48;51]	49,5 [47;51]
КСР, мм	32 [30;34]	32 [30;34]	32 [31;33]	32 [30;33]	30,3 [29;32]
КДО, мл	122 [109;125]	119,5 [104;121]	118 [114;122]	116 [105;121]	114,5 [102;126]
КСО, мл	42 [33;47]	40,5 [33;44]	42 [36;44]	40 [34;43]	36,5 [31;42]
УО, %	80 [72;83]	74 [69;84]	76 [71;81]	74 [69;81]	77 [70;84]
ФВ, %	65,57 [63;69]	66,0 [64;67]	65,32 [63,2;68,5]	66,0 [64;67]	68 [65;70]
МЖП, мм	11,3* [10,9;11,8]	10,9* [10,4;11,8]	10,9* [9,4;11,4]	10,0* [9,0;11,2]	8 [7,6;9]
ММЛЖ, г	251,36* [221,7;296,7]	235,9* [195,1;283,7]	231,57* [191,1]	216,01* [162,5;252,7]	155,4 [139,7;184,8]
ТЗСЛЖ, мм	11,2* [10,5;12,3]	10,9* [9,9;12,0]	10,7* [9,6;11,5]	10,3* [9,0;11,0]	8,2 [8;9]
ИММЛЖ, г/м ²	117,6* [111,9;120,8]	111,9* [101,4;115,2]	115,21* [106,2;121,2]	109,2* [101,2;115,2]	92,1 [86,9;93,5]
ОТС, абс. значения	0,44* [0,42;0,46]	0,45* [0,41;0,46]	0,41* [0,38;0,46]	0,41* [0,36;0,44]	0,33 [0,32;0,36]

Примечание - * $p<0,05$ при сравнении с практически здоровыми пациентами

Оригинальные научные публикации

шин, и ИММЛЖ – как у женщин ($p < 0,01$), так и у мужчин ($p = 0,03$).

Положительная динамика при повторной ультрасонографии сердца определялись и в первой подгруппе, принимающих ирбесартан, и во второй, лечение которой основывалось на периндоприле.

Доля пациентов с нормальной геометрией миокарда возросла с 8% (2 мужчин) первой подгруппы до 24% (3 женщины и 3 мужчин, $p = 0,13$), а во второй с 39% (3 женщины и 3 мужчин) до 44% (4 женщины и 7 мужчин, $p = 1,0$).

Гипертрофия ЛЖ сохранялась после проведенной терапии у 32% пациентов (7 женщин и 1 мужчина, $p = 0,07$) первой подгруппы против 52% до лечения и у 26% второй (6 женщин, $p = 1,0$) против 30% до лечения. Из них доля пациентов с концентрической гипертрофией уменьшилась с 40% до 28% (6 женщин и 1 мужчина) первой подгруппы и с 17% до 13% второй (3 женщины). Частота выявляемости эксцентрической гипертрофии также уменьшилась в первой подгруппе с 12% до 4% (1 женщина), а во второй подгруппе по-прежнему составила 13% (3 женщины).

Концентрическое ремоделирование встречалось с одинаковой частотой в первой подгруппе как и до лечения – у 44% пациентов (9 мужчин и 1 женщина) и незначительно уменьшилась во второй с 30% до 26% (6 мужчин, $p = 1,0$).

Таким образом, основная динамика регистрировалась в первой подгруппе и была связана с миокардиальной перестройкой у женщин, так ГЛЖ встречалось на 38% реже ($p = 0,07$) после лечения, при этом снизились на 23% ($p = 0,24$) и 15% ($p = 0,45$) соответственно частота концентрической и эксцентрической ГЛЖ, а у мужчин этой подгруппы осталась на прежнем уровне. В тоже время среди мужчин второй подгруппы достоверно снизился ИММЛЖ ($p = 0,03$), а у женщин как ИММЛЖ, так и ММЛЖ, ТЗСЛЖ ($p < 0,01$).

Выводы

1. У пациентов с ренальной патологией преобладающим изменением миокарда является гипертрофия левого

желудочка, так у женщин обеих подгрупп с нефритическим синдромом чаще определяется концентрическая гипертрофия (69% и 40% соответственно в первой и второй группах), а у мужчин – концентрическое ремоделирование (75% и 54%).

2. Назначение гипотензивных препаратов (ирбесартана – для первой подгруппы и периндоприла – для второй) у 80% пациентов первой подгруппы и у 83% второй привело к целевому уровню АД ($p < 0,01$ для каждой из подгрупп). Через три месяца лечения регистрируются значимые положительные изменения показателей ремоделирования миокарда (уменьшение ИММЛЖ среди женщин, принимающих ирбесартан, ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС у пациентов, принимающих периндоприл).

3. Применение у пациентов с неполным нефритическим вариантом хронического нефритического синдрома ирбесана в суточной дозе 150 мг привело к снижению частоты выявления ГЛЖ на 20%, а периндоприла в суточной дозе 4 мг – на 4%. Лечение пациентов как ирбесартаном, так и периндоприлом вызвало снижение артериального давления, уровня протеинурии и увеличение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение ИММЛЖ, ММЛЖ и ОТС, что говорит о кардионефропротективных свойствах данных препаратов.

Литература

1. Крикунов, П.В. и др. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства/П.В.Крикунов и др.// Сердце. – 2008 г. – с.324-334.
2. Кутырина, И.М., Руденко, Т.Е., Швецов, М.Ю. Почечная недостаточность как фактор «старения» сосудов / И. М. Кутырина, Т. Е. Руденко, М. Ю. Швецов// Тер. Архив. – 2007 г. - №6. – с 49-52.
3. Мухин, Н. А. Кардиренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе середечно-сосудистых заболеваний и почек / Н. А. Мухин // Тер. Архив. – 2004г. – №6. – с 39-46.
4. Мухин, Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин// Тер. Архив. – 2007 г. - №6. – с 5-10.
5. Рязанов, А.С., Смирнова, М.Д., Юренев, А.П. Гипертрофия миокарда. Вопросы патогенеза / А.С. Рязанов, М.Д. Смирнова. А.П. Юренев // Тер. Архив. – 2000г. - №2. – с 72-77.

Поступила 19.11.2012 г.