

УДК 616.1

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ РАЗЛИЧНЫХ МОДУЛЯТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Цыганкова О.В., ²Арутюнян И.В., ¹Бондарева З.Г., ¹Федорова Е.Л.,

¹Старичков А.А., ³Латынцева Л.Д., ²Блинкова М.А.

¹ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», Новосибирск;

²МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», Новосибирск;

³ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Появившиеся в последние годы новые данные о кардиоренальных взаимоотношениях у пациентов с ХСН привели к осознанию важности почечного аспекта проблемы и выбора оптимального блокатора РААС. В работе изучались нефропротективные свойства эналаприла, лозартана, алискирена и комбинации лозартана с прямым ингибитором ренина у пациентов с ХСН II и III ФК (NYHA) и АГ без уремии на фоне базисной терапии β-блокатором и спиронолактоном. Клинико-инструментальное обследование больных проводили три раза: на момент поступления в стационар, перед выпиской (15–18 сутки) и через 12 месяцев. Наибольший нефропротективный эффект, оцененный по увеличению СКФ и снижению МАУ, был выявлен в подгруппе комбинированной терапии уже через 15–18 суток и нарастал в течение года наблюдения, что может быть обусловлено более выраженным гипотензивным эффектом данного режима терапии, а также подавлением активности ренина, что подтверждается максимальным нарастанием КРП в группе комбинации алискирена и лозартана.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нефропротекция, алискирен, артериальная гипертензия

NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF VARIOUS MODULATORS THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Tsigankova O.V., ²Arutyunyan I.V., ¹Bondareva Z.G., ¹Fedorova E.L., ¹Starichkov A.A.,

³Latyntseva L.D., ²Blinkova M.A.

¹GOU HPE «Novosibirsk State Medical University», Novosibirsk;

²MBUZ «City Hospitale Emergency Medical Care № 2», Novosibirsk;

³Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

The new data which has appeared in last years about cardiorenal mutual relations at patients with HNF has led to comprehension of importance of nephritic aspect of a problem and a choice of optimum blocker RAAS. In the work were studied nephroprotective properties of enalapril, losartan, aliskiren and combination of losartan with a direct inhibitor of a renin at patients with HNF class II and III (NYHA) and AG without uremia with basic therapy by β-blocker and spironolacton. Clinic and tool inspection of patients was spent by three times: at the moment arrival into the hospital, before the extraction (15-18 days) and in 12 months. The greatest nephroprotective effect estimated on increase GFR and decrease MAU, has been revealed in a subgroup of the combined therapy in 15-18 days and accrued within a year of supervision that can be caused more expressed hypotensive effect of the given mode of therapy, and also suppression of activity of a renin that proves to be true the maximum increase CRP in combination group aliskiren and losartan.

Keywords: chronic heart failure, nephroprotection, aliskiren, arterial hypertension

Цепь взаимосвязанных событий – от факторов риска до развития патологии сердца, сосудов и смерти по предложению V. Dzau и E. Braunwald получила название «кардио-васкулярный континуум». Одним из первых проблему кардиоренальных взаимоотношений затронул Е.М. Тареев, посвятив «застойной» почке целый раздел в фундаментальной монографии «Нефриты» [3]. Появившиеся в последние годы новые данные о кардиоренальных взаимоотношениях привели к осознанию важности почечного аспекта проблемы. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является прогностически неблагоприятным фактором при хронической сердечной недостаточности (ХСН), в то же время сердечная недо-

стачность может привести к ухудшению функции почек или усугубить уже имеющиеся ее нарушения [4–6]. Все это позволило ряду авторов говорить о кардиоренальном синдроме, когда сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет недостаточность того и другого органа, увеличивая при этом летальность. Наряду с этим известно, что у 70% больных ключевую роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) и поражении органов-мишеней играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1, 2], в связи с чем интерес к разработке препаратов, влияющих на ее активность, чрезвычайно высок. Несмотря на широкий выбор, проведение многочисленных рандомизированных исследований, наличие

различных рекомендаций, вопрос о том, какие препараты следует использовать в тех или иных клинических ситуациях, остается открытым [2, 8, 10]. В частности, перспективными и недостаточно изученными у пациентов с ХСН являются возможности нефропротекции при использовании прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена, снижающего гиперактивацию РААС в начальной части ее каскада, в отличие от ингибиторов АПФ и сартанов, которые по механизму обратной связи могут повышать активность ренина и проренина плазмы [7], что напрямую связано с увеличением интегрального кардио-васкулярного риска.

Цель исследования – изучить нефропротективные свойства эналаприла, лозартана, алискирена и комбинации лозартана с прямым ингибитором ренина у пациентов с АГ и ХСН II и III функционального класса (ФК) по классификации NYHA на фоне базисной терапии β-блокатором и антагонистом альдостерона.

Материалы и методы исследования

Обследовано 155 больных (73 мужчины, 82 женщины) от 37 до 59 лет (средний возраст $48,2 \pm 11,1$ года) с ХСН II – III ФК, развившейся на фоне АГ, ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, других органических заболеваний сердца (кардиомиопатии различного генеза). Базисную терапию (β-блокаторы и антагонисты альдостерона) принимали 100% больных, антиаритмические препараты – 56,1%, диуретики – 85,8%, аспирин – 77,4%. Все включенные в исследование пациенты страдали АГ со средними значениями систолического и диастолического АД в положении сидя $158,6 \pm 16,1$ и $105,0 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно и не имели азотемии. Хроническая болезнь почек была верифицирована у 103 человек (66,5%): стадия I у 38 человек (24,5%), стадия II у 44 (28,4%), стадия III у 21 (13,6%), пациенты с ХБП IV-V в исследование не включались. Согласно дизайну исследования проводилось сравнительное изучение функции почек при различных вариантах блокады РААС с первого дня госпитализации и в дальнейшем в течение года наблюдения. Группа I (49 человек) получала эналаприл в средней дозе $19,1 \pm 3,4$ мг/сутки, группа II (47 человек) – лозартан $65,4 \pm 9,6$ мг/сутки, подгруппа IIIА (24 человека) алискирен $274,5 \pm 25,5$ мг/сутки, а подгруппа IIIВ (35 человек) комбинацию алискирена $276,2 \pm 23,7$ мг/сутки с лозартаном $59,4 \pm 12,6$ мг/сутки. Клинико-инструментальное обследование больных проводили три раза: на момент поступления в стационар, перед выпиской (15–18 суток) и через 12 месяцев. Всем пациентам проводился динамический контроль артериального давления (АД), суточного диуреза, общего самочувствия, выраженности симптомов ХСН, контроль креатинина сыворотки, мочевины крови, расчетной СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта, микроальбуминурии (МАУ), определение концентрации ренина плазмы (КРП). Определение КРП в вертикальном положении проводилось в соответствии с требованиями международного стандарта (ISO 15189:2007) с помощью теста №206

(Dia Sorin) по методу хемилюминесцентного иммуноанализа. Забор крови производился утром, в промежутке с 08.00 до 10.00 утра, натощак. За две недели до сдачи анализа пациенты прекращали принимать диуретики, оральные контрацептивы, препараты со слодки. Нормой КРП считали значения в пределах $4,4\text{--}46,1$ мкМЕд/мл при взятии крови в вертикальном положении. Статистический анализ проводился с применением пакетов статистических программ SPSS for WINDOWS, версия 11.5. Для выявления различий между средними величинами применялись варианты однофакторного дисперсионного анализа с фиксированными эффектами. Значимость различий при сравнении двух групп оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Первостепенная значимость оптимального контроля АД как основополагающего фактора нефропротекции диктует необходимость оценки гипотензивного эффекта изучаемых блокаторов РААС в группах наблюдения. Все исследуемые схемы обеспечивали достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД к моменту выписки и через год наблюдения (рис. 1). Спустя год целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) удалось достичь у большинства больных: в группе монотерапии эналаприлом – у 65,8%, сартаном – у 72,8%, алискиреном – у 73,1%, комбинированной терапии ПИР+лозартан – у 74,1%. Таким образом, гипотензивный эффект алискирена в монотерапии был наибольшим, систолическое АД снизилось на 18,7% (от $156,6 \pm 7,4$ до $127,3 \pm 8,9$ мм рт. ст.), а диастолическое на 20,2% (от $104,2 \pm 3,3$ до $83,1 \pm 2,8$ мм рт. ст.). В группе терапии эналаприлом систолическое и диастолическое АД снизилось на 11,4% и 10% соответственно, а сартана на 15,2 и 16,4%. Ожидаемый максимальный гипотензивный эффект был получен в подгруппе комбинированной терапии ПИР + сартан с высоко достоверным снижением систолического АД на 28,5% ($176,4 \pm 9,6$ до $126,1 \pm 11,9$ мм рт. ст., $p = 0,008$) и диастолического АД на 24% (от $110,2 \pm 4,6$ до $83,7 \pm 3,1$ мм рт. ст., $p = 0,006$).

Динамический анализ показателей функциональной способности почек во всех изучаемых группах фармакотерапии ХСН выявил достоверный нефропротективный эффект, который оценивался по уровням МАУ и СКФ уже к моменту выписки из стационара с сохранением положительного тренда через 12 месяцев (табл. 1). При этом через год снижение МАУ в группе лечения эналаприлом составило 30,7% ($p = 0,001$) от исходных значений, в группе терапии лозартаном – 41,7% ($p = 0,001$),

в подгруппе IIIA – 43,8% ($p = 0,001$), на фоне комбинированной терапии ПИР + сартан достигнута максимальная нефропротекция – снижение МАУ на 48,7% через год лечения ($p = 0,001$) и на 22,2% ($p = 0,004$) уже на 15–18 сутки терапии. Полученные

результаты согласуются с данными Parving и Persson, 2008 [9], которые продемонстрировали более высокий ренопротективный эффект алискирена в сравнении с лозартаном при лечении больных сахарным диабетом типа 2 с нефропатией.

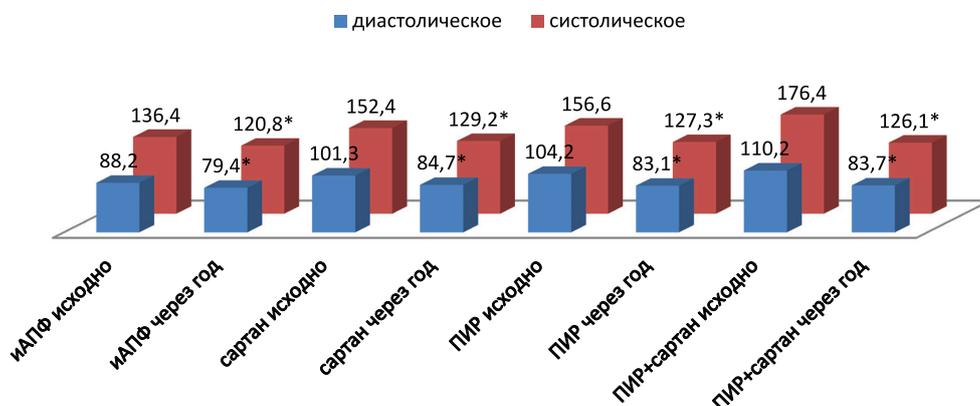


Рис. 1. Динамика АД через год наблюдения на различных режимах терапии; * $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями внутри группы/подгруппы

Таблица 1

Динамика уровней КРП, МАУ и расчетной СКФ в изучаемых группах исходно, при выписке из стационара и через 12 месяцев терапии

	Группы сравнения (лечения)											
	АПФ (I группа) (n = 49)			АРА (II группа) (n = 47)			III группа (n = 59)					
	абс.	%	p	абс.	%	p	III A – ПИР (n = 24)			III B – ПИР + АРА (n = 35)		
							абс.	%	p	абс.	%	p
КРП исходно	16,7 ± 4,7			17,2 ± 5,1			12,7 ± 3,9			13,6 ± 3,9		
КРП при выписке из стационара	27,55 ± 3,9	↑64,9	0,021	30,96 ± 3,9	↑80,0	0,007	26,16 ± 2,8	105,9	0,001	23,12 ± 4,4	↑70,0	0,001
КРП через год наблюдения	5,41 ± 0,9	↓41,9	0,001	3,96 ± 0,4	↓64,6	0,001	41,91 ± 5,3	↑20,9	0,048	38,08 ± 5,6	↑22,8	0,031
Динамика КРП от исходных значений через год наблюдения	↓67,6%	<0,001	↓77,0%	<0,001	↑230,0%	<0,001	↑180,0%	<0,001				
МАУ исходно	215 ± 10,3			199 ± 12,7			162 ± 9,3			158 ± 13,3		
МАУ при выписке из стационара	191 ± 12,3	↓11,2	0,034	172 ± 13,5	↓13,6	0,033	137 ± 7,7	↓15,4	0,039	123 ± 8,7	↓22,2	0,004
МАУ через год наблюдения	149 ± 9,1	↓13,4	0,031	116 ± 6,1	↓12,8	0,042	91 ± 5,4	↓10,8	0,036	81 ± 4,1	↓7,9	0,049
Изменения МАУ от исходных значений через год наблюдения	↓30,7%	0,001	↓41,7%	0,001	↓43,8%	0,001	↓48,7%	0,001				
СКФ исходно	69 ± 2,8			68 ± 2,2			74 ± 3,2			72 ± 3,2		
СКФ при выписке из стационара	71 ± 4,6	2,9	0,024	73 ± 1,06	7,4	0,031	78 ± 2,9	5,4	0,042	74 ± 1,8	2,8	0,021
СКФ через год наблюдения	74 ± 1,1	2,8	0,008	79 ± 1,7	1,3	0,037	89 ± 2,3	9,9	0,004	88 ± 3,1	6,6	0,001
Изменения СКФ от исходных значений через год наблюдения	↑7,2%	0,001	↑16,2%	0,001	↑20,3%	0,001	↑22,2%	0,001				

Подобная динамика обнаружена и при исследовании расчетной СКФ, которая также более высоко достоверно повышалась в подгруппе IIIA – на 20,3% от исходных данных ($p = 0,001$), в подгруппе IIIB на 22,2% ($p = 0,001$), при том, что в группе II (терапия сартаном) этот показатель составил 16,2% ($p = 0,001$), а в группе I (терапия иАПФ) 7,2%

($p = 0,001$). Это также позволяет говорить о большем нефропротективном потенциале алискирена, который реализуется не только у пациентов с АГ, но и при наличии ХСН II-III ФК и требует дальнейшего изучения в больших проспективных исследованиях.

Особенности фармакодинамики различных блокаторов РААС послужили предпо-

сылкой для изучения КРП у пациентов на различных режимах терапии. Известно, что КРП изменяется в обратной зависимости от его активности [1, 10]. В этой связи закономерно максимальное нарастание КРП в подгруппе терапии ПИР как на 15–18 день госпитализации – на 105,9% от исходного (от $12,7 \pm 3,9$ до $26,16 \pm 2,8$ мкМЕд/мл, $p = 0,001$), так и через 12 месяцев наблюдения – на 230% от исходных значений (до $41,91 \pm 5,3$ мкМЕд/мл, $p < 0,001$), (см. табл. 1). Преобладающее влияние алискирена на активность ренина в его тандеме с лозартаном в подгруппе ША обусловило здесь значительный рост КРП: на 70% к моменту выписки из стационара ($13,6 \pm 3,9$ и $23,12 \pm 4,4$ мкМЕд/мл соответственно, $p = 0,001$) и на 180% спустя год лечения ($38,08 \pm 5,6$ мкМЕд/мл, $p < 0,001$).

Отражая гиперактивность компонентов РААС, находящихся в начальной части ее каскада (ренин и проренин), в группах терапии ингибитором АПФ и сартаном КРП через 12 месяцев наблюдения была высокодостоверно ниже значений, зафиксированных на момент поступления в стационар: на 67,6% в группе I (от $16,7 \pm 4,7$ до $5,41 \pm 0,9$ мкМЕд/мл, $p < 0,001$) и на 77% в группе II (от $17,2 \pm 5,1$ до $3,96 \pm 0,4$ мкМЕд/мл, $p < 0,001$). Однако первоначально (на 15–18 сутки наблюдения) регистрировалось транзиторное повышение КРП, составившее в группе эналаприла 64,9% от исходных значений (до $27,55 \pm 3,9$ мкМЕд/мл, $p = 0,021$), а в группе лозартана 80% (до $30,96 \pm 3,9$ мкМЕд/мл, $p = 0,007$). Графическое выражение выявленных закономерностей представлено на рис. 2.

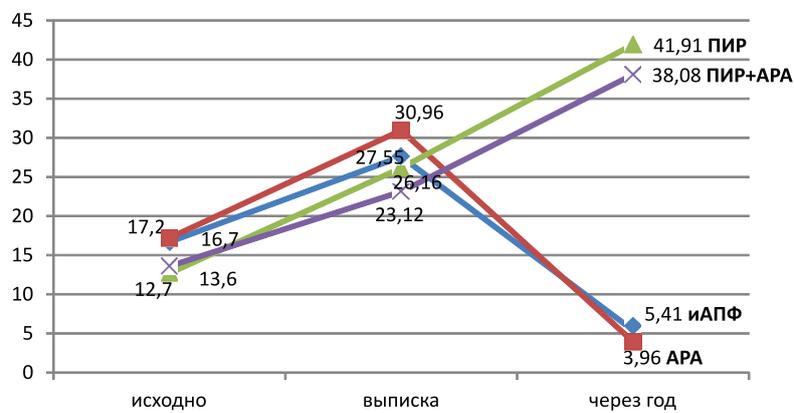


Рис. 2. Динамика КРП исходно, при выписке из стационара и через 12 месяцев наблюдения на различных режимах терапии

Полученные нами результаты, демонстрирующие наиболее выраженные нефропротективные свойства алискирена как в монотерапии, так и в комбинации с сартаном, по сравнению с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов к ангиотензину II, можно связать как с более выраженным гипотензивным эффектом, являющимся основной детерминантой в реализации органопротекторных эффектов антигипертензивной терапии, так и с внутренними, АД – независимыми эффектами препарата [1]. Учитывая высокую распространенность пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в современной клинике, нуждающихся в стартовой комбинированной терапии, сочетанное назначение алискирена и лозартана представляется целесообразным не только с позиций нефропротекции у пациентов с ХСН, но и оптимальной кардиопротекции, что укладывается в современное представление о кардиоренальном континууме [5–6]. Принципиально важной

является способность алискирена снижать активность ренина плазмы, непосредственно ассоциированного с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, вне зависимости от «гиперренинового» или «гипоренинового» характера АГ, что подтверждается высокодостоверным увеличением КРП через год наблюдения как в группе монотерапии, так и в комбинации с сартаном. Полученные данные нуждаются в дальнейшем изучении в крупных проспективных исследованиях, что позволит расширить фармакологические горизонты применения ПИР у пациентов с ХСН на терапии ингибиторами АПФ или сартанами, осуществляя более полную блокаду РААС как в начальной точке ее активации, так и на одном из финальных этапов, нивелируя развитие эффекта ускользания и компенсаторное повышение активности ренина плазмы.

В заключение необходимо отметить, что выраженный гипотензивный эффект, хороший профиль безопасности, комбина-

тивность, нефропротективные свойства, возможно, превосходящие по аналогичным параметрам применяемые ранее блокаторы РААС у пациентов с ХСН, позволят ПИР занять достойное место среди сердечно-сосудистых лекарственных средств.

Список литературы

1. Арутюнов Г.П. Прямое ингибирование ренина – инновационный подход к блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11., №5. – С. 15–20.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. – Т.7, №6. Приложение 4.
3. Тареев Е.М. Нефриты. – М., 1958. – 667 с.
4. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №6. Приложение 3.
5. Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром // *Клиническая нефрология*. – 2010. – №1. – С. 44–48.

6. Фибрилляция предсердий у больных хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек / А.М. Шутов, В.А. Серов, Е.В. Курзина и др. // *Сердечная недостаточность*. – 2008. – №9, Т. 2. – С. 56–58.

7. Eduardo Pimenta, Susanne Oparil. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hipertensives with multiple risk factors // *Vascular Health and Risk Management*. – 2009. – №5. – P. 553–569.

8. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats / D.J. Kelly, Y. Zhang, G. Moe et al. // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50, №11. – P. 2398–2404.

9. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropaty / H.H. Parving, F. Persson, J.B. Lewis et al. // *N.Engl.J.Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2433–2446.

10. Stanton A.V., Dicker P., O'Brien E.T. Aliskiren monotherapy results in the greatest and the least blood pressure lowering in patients with high- and low-baseline PRA levels, respectively // *Am. J. Hypertens*. – 2009. – Vol. 22. – P. 954–959.

Рецензент –

Тихонов А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований ГУ НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск.
Работа поступила в редакцию 10.10.2011.