

© Ю.А. Сычева, А.И. Кирсанов, 2003
УДК [616.12-005.4+616.12-005.3]:616.61-08

Ю.А. Сычева, А.И. Кирсанов

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Yu.A. Sycheva, A.I. Kirsanov

IMPAIRMENT OF THE RENAL FUNCTION AND ITS CORRECTION WITH PERINDOPRIL IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH HEART FAILURE

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение почечной гемодинамики и натрийуреза у больных с ИБС при сердечной недостаточности I и II функционального класса (СН I и II ФК по NYHA) на фоне лечения одним из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – периндоприлом (престариумом). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 60 больных (средний возраст $58,75 \pm 1,75$): из них 20 больных с СН I ФК (1-я группа), 20 больных СН II ФК (2-я группа) и 20 больных без СН (контрольная группа). Больные 1-й и 2-й группы на фоне базисной терапии получали периндоприл 4 мг/сутки в течение 6 месяцев, были обследованы дважды – до начала и после окончания лечения периндоприлом. Больные контрольной группы обследованы однократно на фоне базисной терапии. Показатели почечной гемодинамики: эффективный почечный плазмоток (ЭПП), эффективный почечный кровоток (ЭПК), почечное сосудистое сопротивление (ПСС) оценивали по клиренсу гиппурана¹³¹I. Реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев определяли по клиренсу экзогенного лития (Cl Li). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных 1-й и 2-й группы до приема периндоприла ЭПК и ЭПП были достоверно ниже, а ПСС достоверно выше, чем в контрольной группе. Показатели Cl Li у этих больных достоверно были ниже, чем у больных контрольной группы, однако при этом несколько снижался натрийурез. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** После 6-месячного приема периндоприла повышались ЭПП, ЭПК и снижалось ПСС (достоверно при СН II ФК), достоверно повышался Cl Li и повышался натрийурез и диурез, что свидетельствует об улучшении почечной гемодинамики выделительной функции почек.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ИАПФ, почечная гемодинамика, натрийурез.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study renal hemodynamics and natriuresis in ischemic heart disease patients with the I and II functional class (I FC and II FC) heart failure against the background of treatment with one of inhibitors of angiotensin converting enzyme (IACE) - Perindopril (Prestarium). **PATIENTS AND METHODS.** The investigation of 60 patients (average age 58.75 ± 1.75) included 20 patients with I FC heart failure (first group), 20 patients with II FC heart failure (second group) and 20 patients without heart failure (control group). Patients of the first and second groups were given Perindopril (4 mg/daily) during 6 months against the background of basis therapy and were examined twice before and after treatment with Perindopril. Patients of the control group were examined once against the background of basis therapy. The indices of renal hemodynamics such as effective renal plasma flow (ERPF), effective renal blood flow (ERBF) and renal vascular resistance (RVR) were estimated by Hippuran I-131 clearance. Sodium reabsorption in proximal portions of the renal tubules was determined by exogenous lithium clearance (Cl Li). **RESULTS.** ERPF and ERBF were reliably lower in patients of the 1st and 2nd groups before taking Perindopril, and RVR was reliably higher than in the control group. Indices of Cl Li in these patients were reliably lower than in the control group patients, natriuresis being somewhat lower. **CONCLUSION.** After 6 months of taking Perindopril ERPF and ERBF were higher and RVR lower (reliably at II FC HF), Cl Li reliably elevated as well as natriuresis and diuresis that suggests improvement of the renal hemodynamics of the eliminating function of the kidneys.

Key words: heart failure, IACE, renal hemodynamics, natriuresis.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сердечной недостаточности (СН) на фоне ишемической болезни сердца в настоящее время остается весьма актуальной, что обусловлено широким распространением СН и преждевременной гибелью больных при этом синдроме [1,2].

В патогенезе СН важную роль играет активация ренин-ангиотензин II – альдостероновой системы (РААС), что ведет к венозной и артериальной вазоконстрикции, задержке воды и натрия, увеличению объема циркулирующей крови, возрастанию

пред- и постнагрузки на левый желудочек [3,4].

В связи с этим в последнее десятилетие при лечении больных с СН все более широкое применение находят лекарственные средства, ингибирующие ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и снижающие образование ангиотензина II [5-7]. Ингибиторы АПФ блокируют активность одного из ключевых ферментов РААС – ангиотензинпревращающего, который способствует превращению неактивного ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II [8-10]. В литературе мало сведений о влиянии ИАПФ на функциональное состояние почек, что побудило нас к изучению влияния ИАПФ на почечную гемодинамику и выделительную функцию почек у больных ИБС и СН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 больных мужчин с ИБС в возрасте 39 – 75 лет (средний возраст 52 года), из них с признаками СН I ФК – 20 человек (1-я группа), 20 больных с СН II ФК (2-я группа) по классификации NYHA и 20 больных ИБС без СН, которые составили контрольную группу. В исследование не включались больные с текущим острым инфарктом миокарда, перикардитом, миокардитом, ревматическими пороками сердца, кардиомиопатиями и пациенты без патологии почек. Наблюдение и обследование больных проводилось в клинике факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. У больных 1-й и 2-й группы стенокардия напряжения I-II функционального класса имела у 24 человек, стенокардия напряжения III ФК наблюдалась у 16 человек, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе установлен у 32 больных. Контрольную группу составили больные с ИБС, стенокардией напряжения I-III ФК без проявлений СН.

Все больные с СН I и II ФК обследовались дважды: до и после 6-месячного курса лечения периндоприлом (престариум, фирмы Servier). Периндоприл-ИАПФ пролонгированного действия, дипептид, не содержащий сульфгидрильную группу. Лечение проводили открытым рандомизированным способом, без назначения плацебо. Разовая доза составила 2-4 мг и равнялась суточной. Больные получали периндоприл на фоне ранее применявшейся базисной терапии нитратами, сердечными гликозидами без использования диуретиков. Больные

контрольной группы обследовались однократно на фоне базисной терапии.

Почечную гемодинамику: эффективный почечный плазмоток (ЭПП), эффективный почечный кровоток (ЭПК), почечное сосудистое сопротивление (ПСС) определяли радиоиммунным методом по клиренсу гиппурана ^{131}I . Определение содержания натрия и калия в плазме крови и в моче проводилось методом селективной ионометрии. Скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина, об уровне реабсорбции натрия в проксимальных канальцах судили по клиренсу экзогенного лития (Cl Li).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у больных с СН I и II ФК до приема периндоприла эффективный почечный плазмоток (ЭПП) и эффективный почечный кровоток (ЭПК) были достоверно ниже, а почечное сосудистое сопротивление (ПСС) достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

По мере нарастания тяжести СН, снижения ЭПП, ЭПК и увеличения ПСС отмечалось прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации. Но только у больных с СН II ФК этот показатель был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Реабсорбция натрия в проксимальных отделах почечных канальцев определялась по показателям клиренса экзогенного лития (Cl Li). У больных контрольной группы Cl Li был достоверно выше, чем у больных с СН I и II ФК. Причем у больных с СН II ФК значение этого показателя было достоверно ниже по сравнению с группой больных с СН I ФК. Клиренс экзогенного лития – величина обратная реабсорбции натрия в проксимальных отделах почечных канальцев, поэтому можно считать верифицированным повышение реабсорбции натрия в

Таблица 1
Показатели почечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации у больных с ИБС без СН и с СН I и II ФК до лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных n	ИБС без СН 20	СН I 20	СН II 20
ЭПП (мл/мин)	592.78±29.21	353.70±69.60 **	277.28±22.13 **
ЭПК (мл/мин)	1031.08±47.81	485.75±33.84 **	463.88±33.85 **
ПСС (дин * с / см 5)	7464.83±434.60	15777.37±360.47 **	20106.73±2061.76 **
СКФ (мл/мин)	85.35±8.32	77.59±2.78	72.86±5.98*

** – достоверность отличия от показателей в контрольной группе при $p < 0.01$.

* – достоверность отличия от показателя в контрольной группе при $p < 0.05$.

Таблица 2
Клиренс лития, суточный натрийурез и диурез у больных с ИБС без СН и у больных с СН I и II ФК до лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных	ИБС без СН	СН I	СН II
n	20	20	20
Клиренс лития (мл/мин)	18,08±5,38	7,56±2,28**	1,45±0,20**
Суточный натрийурез (г / сут)	6.6±0.4	4.6±0.3 *	5.8±0.5
Суточный диурез (мл)	1757.89±88.51	1810.53±106.69	1541.50±114.57

** – достоверность отличия от показателей в контрольной группе при $p < 0.01$. * – достоверность отличия от показателя в контрольной группе при $p < 0.05$.

проксимальных отделах нефронов у обследованных нами больных с СН. Показатели суточного натрийуреза и суточного диуреза изменялись при СН I и II ФК менее четко, чем клиренс лития (табл. 2), что, возможно, связано, как с предшествующей задержкой натрия и воды у этих больных, так и с повышенным потреблением больными указанных ингредиентов с пищей.

После исходного обследования всем больным с СН I и II ФК назначался периндоприл в дозе 2-4 мг/сутки (ступенчато) на протяжении 6 месяцев, в сочетании с базисной терапией ИБС. В схему лечения не включались мочегонные препараты.

Терапия периндоприлом привела к отчетливому клиническому улучшению состояния больных. Увеличилась переносимость физических нагрузок у 20% больных с СН I ФК и у 30% больных с СН II ФК. Уменьшилась одышка при физической нагрузке у 30% пациентов 1-й группы и у 30% больных 2-й группы. Частота приступов стенокардии напряжения уменьшилась у 7 больных с СН I ФК и у 11 больных с СН II ФК. У 6 пациентов с ИБС СН II ФК функциональный класс стал I-м. По дан-

ным эхокардиографии фракция выброса увеличилась у больных с СН I ФК с 53.21 ± 1.91 % до 59.67 ± 4.70% и больных II ФК – с 40.18 ± 4.54% до 50.90 ± 4.31%.

После 6-месячного курса терапии ИАПФ проводилось повторное обследование больных. На фоне лечения периндоприлом ЭПП, ЭПК повышаются, ПСС снижается и возрастает СКФ, однако достоверные изменения этих показателей наблюдались только у больных с СН II ФК (табл. 3).

При лечении ИАПФ у больных с СН I и II ФК наблюдалось достоверное повышение показателя Cl Li, что позволяет говорить о достоверном снижении проксимальной реабсорбции натрия у этих больных (табл. 4). Необходимо отметить, что показатели Cl Li у

больных с СН после терапии достигали уровня Cl Li у больных с ИБС без проявлений СН. Снижение реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона привело к закономерному повышению суточного натрийуреза как при СН I ФК, так и при II ФК. При лечении периндоприлом у больных с СН наблюдалось недостоверное повышение суточного диуреза.

Содержание натрия и калия в плазме крови у больных с СН I-II ФК до и после лечения ингибитором АПФ достоверно не изменялось и практически не отличалось как у больных контрольной группы, так и у здоровых лиц.

ОБСУЖДЕНИЕ

При СН в результате уменьшения насосной функции миокарда происходит снижение давления перфузии в почках и ухудшение почечной гемодинамики [13,14]. Эти сведения получили подтверждение в ходе настоящего исследования: у всех больных с начальными признаками СН выявлены изменения почечной гемодинамики – снижение почечного кровотока и плазмотока и повышение по-

Таблица 3

Показатели почечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации у больных с СН I и II ФК до и после лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных	СН I ФК		СН II ФК		ИБС без СН
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
n	20	20	20	20	20
ЭПП (мл/мин)	353.70±69.60	371.68±35.02	277.28±22.13	376.79±43.21 **	592,787±29,21
ЭПК (мл/мин)	485.7±33.84	521.50±57.40	463.88±33.85	637.58±69.65 **	1031,08±47,81
ПСС (дин*с/см ⁵)	15777.37±1360.47	15.310.94±2599.22	20106.73±2061.76	15758.42±2112.57 **	7464,83±434,60
СКФ (мл/мин)	77.59±2.78	78.09±5.33	72.86±5.98	78.87±8.40**	85,35±8,32

* – достоверность $p < 0,05$. ** – достоверность $p < 0,01$.

Таблица 4

Средние значения клиренса лития, суточного натрийуреза и диуреза у больных с СН I и II ФК до и после лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа Обследованных	СН I ФК		СН II ФК		ИБС без СН
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
N	20	20	20	20	20
Клиренс лития (мл/мин)	7,56 $\pm$ 2,28	20,23 $\pm$ 3,65	1,45 $\pm$ 0,2	15,98 $\pm$ 3,79	18,08 $\pm$ 5,38
Суточный натрийурез (г/сут)	4,6 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,7*	5,8 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,9*	6,6 $\pm$ 0,4
Суточный диурез (мл)	1810,53 $\pm$ 106,69	1974,44 $\pm$ 158,20	1541,50 $\pm$ 114,57	1710,00 $\pm$ 182,62	1757,89 $\pm$ 88,51

* – достоверность $p < 0, 05$.

ческого сосудистого сопротивления. В работе изучалось влияние периндоприла на почечную гемодинамику. Установлено, что на фоне терапии ИАПФ у больных с СН I-II ФК в целом показатели ЭПП, ЭПК повышаются, но достоверно они изменялись только у больных с СН II ФК, когда более значимым было снижение показателя исходно.

По данным значительного количества исследователей, улучшение почечного плазмотока на фоне лечения ИАПФ связано не только с увеличением сердечного выброса, но и со снижением почечного сопротивления сосудов [15,16]. В настоящей работе было выявлено снижение ПСС у больных с СН различных функциональных классов на фоне приема периндоприла в течение 6 месяцев по сравнению с исходными данными. Таким образом, результаты работы подтвердили полученные ранее данные о положительном влиянии ИАПФ на функцию почек, выявили четкий положительный эффект на фоне приема пролонгированного ИАПФ – периндоприла.

В настоящей работе определялась СКФ у больных с ИБС без СН и с СН различных функциональных классов до и после лечения периндоприлом. Степень снижения скорости клубочковой фильтрации соответствует нарастанию функционального класса СН: при I ФК – незначительно, при II – достоверно. Отсутствие достоверных изменений СКФ у больных с СН I ФК объясняется включением на ранних стадиях СН внутривисцеральных компенсаторных механизмов, стабилизирующих фильтрацию [13,17]. Ангиотензины – основные медиаторы почечной вазоконстрикции, оказывают сильное констрикторное действие не только на афферентные, но и на эфферентные артериолы и тем самым поддерживают давление, необходимое для гломерулярной фильтрации.

По мере нарастания тяжести СН полезный эффект переходит в неблагоприятный, прогрессирующее уменьшение сердечного выброса на фоне артериальной вазоконстрикции приводит к уменьшению почечного кровотока [4]. При лечении пе-

риндоприлом СКФ существенно не изменялась у больных с СН I ФК. Учитывая, что СКФ была достоверно ниже у больных с СН II ФК, и у этих же больных на фоне терапии периндоприлом наблюдалось ее достоверное повышение, можно предположить, что изменения СКФ на фоне терапии периндоприлом у больных с СН зависят от исходного ее уровня до лечения.

Помимо изменений почечной гемодинамики мы оценивали транспорт натрия в проксимальных канальцах нефронов. У больных СН реабсорбция натрия в проксимальных почечных канальцах была повышена по сравнению с контрольной группой, причем повышение этого показателя было более значимым у больных с выраженной стадией СН. Возможно, это связано с уменьшением СКФ, наблюдаемой у этих больных. Таким образом, реабсорбция натрия может быть одним из ранних признаков развития СН и этот показатель можно использовать, как дополнительный критерий тяжести СН. Важной представляется полученная в работе динамика реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефронов на фоне терапии периндоприлом. Установлено достоверное снижение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах у больных с СН на фоне терапии периндоприлом, причем эти показатели у больных с СН после 6-месячного курса терапии практически достигали средних значений реабсорбции натрия в проксимальных канальцах у больных с ИБС без СН.

Натрийурез достоверно уменьшался у больных с СН I ФК, у больных СН II ФК имелась лишь тенденция к снижению этого показателя. На фоне терапии периндоприлом было выявлено достоверное увеличение натрийуреза у больных с СН.

В нашем исследовании при определении суточного диуреза не было выявлено достоверных отличий ни в одной из обследованных групп. Анализ изменений диуреза на фоне терапии ИАПФ показывает, что при лечении периндоприлом у больных с СН наблюдалась тенденция к повышению суточ-

ного диуреза. Повышение диуреза и увеличение натрийуреза под действием ИАПФ можно объяснить следующими фактами, полученными в настоящей работе: снижением проксимальной реабсорбции натрия, увеличением СКФ, возрастанием ЭПП, ЭПК и уменьшением ПСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИАПФ в лечение СН требует определения показателей для их использования. Хорошо изучены преимущества применения ИАПФ в клинически выраженных и рефрактерных стадиях СН. Результаты настоящей работы позволяют сделать вывод о необходимости назначения ИАПФ уже на ранних стадиях развития СН.

Таким образом, длительный прием ИАПФ периндоприла закономерно приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики, натрийуретической и диуретической функций почек, что существенно снижает клинические проявления СН и улучшает качество жизни больных ИБС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мазур НА. Эффективность и безопасность лекарственного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив* 1993; 65 (8): 4-7
2. Синицина ИИ, Орлов ВА, Захарова ГЮ и др. Применение рамиприла при лечении больных хронической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 1995; 67 (5): 75-77
3. Алмазов ВА, Шляхто ЕВ. Сердечная недостаточность. В: *Актуальные вопросы патологии и терапии сердечной недостаточности. Материалы международного симпозиума.* – Санкт-Петербург, 1996 г., с. 3-9
4. Taylor SH. Congestive heart failure: towards a comprehensive treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-56
5. Комаров ФИ, Ольбинская ЛИ, Морозова ТЕ. Современные периферические вазодилататоры в лечении сердечной недостаточности. *Вестник АМН СССР* 1987; (9): 65-72
6. Сыччук АН, Билецкий СВ, Кравченко ВА и др. Состояние центральной гемодинамики, функции почек и водно-солевого обмена у больных ишемической болезнью сердца при увеличении венозного возврата крови к сердцу. *Врачебное дело* 1991; (1): 57-59
7. Агеев ФТ. Научный симпозиум «Лечение и выживаемость при сердечной недостаточности». *Кардиология* 1993; 33 (12): 55-57
8. Ольбинская ЛИ. Периферические вазодилататоры в лечении сердечной недостаточности. *Фармакология и токсикология* 1989; 52 (2): 116-122
9. Draai VJ. Implication of local angiotensin production in cardio-vascular physiology and pharmacology. *Amer S Med* 1987; 59: 59a-65a
10. Barble F, Jin Bo Su, Guyene Thanh Tam et al. Bradykinin pathway is involved in acute haemodynamic effect of enalaprilat in dogs with heart failure. *Amer J Physiology* 1996; 270 (6, Pt. 2): 1985-1992
11. Филатова НП. Применение периндоприла (престариума) при артериальной гипертензии. *Тер. архив* 1995; 67 (9): 81-83
12. Методы диагностики функционального состояния почек: методические рекомендации. Сост. ИГ Каюков, ОА Дягтерева под ред. Рябова СИ – Л.: Медицина, 1988, – 46 с.
13. Вольф К. Успехи в лечении сердечной недостаточности с помощью каптоприла: перевод с англ.-Мюнхен: *Bristol Myers Squibb*. 1989. – 78 с.
14. Сидоренко ВА, Преображенский ДВ. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1995; 35 (1): 79-92
15. Osterziel KJ, Diefz R, Kubler W. Therapie der Herzinsuffizienz mit – Hemmern. Einfluss auf die Niermfunktion. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114: 1082-1084
16. Thuiller G, Richard C, Loneslati H. et al. Systemic and regional hemodynamic effects of perindopril in congestive heart failure. *J Cardiovasc pharm* 1990; 15: 527-535
17. Сидоренко ВА, Преображенский ДВ. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1995; 35 (2): 81-93

Поступила в редакцию 24.03.2003 г.