УДК 616.24-007.272-0361-008.9-085.225

В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, И.В. Волкова

ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА НЕФРОГЕННУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ

Харьковский национальный медицинский университет

У 49 больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких с нефрогенной гипертензией, получавших антигипертензивные препараты телмисартан и телмисартан с торасемидом, изучали показатели гемодинамики, вентиляционной и гемо167ренальной функции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также динамику циклических нуклеотидов и эндотелин-1. В группе больных, получавших телмисартан в комбинации с торасемидом, отмечались более выраженные антигипертензивный, кардио-нефропротекторный эффекты, чем в группе, получавшей лишь телмисартан.

Ключевые слова: *хронические обструктивные заболевания лёгких, нефрогенная гипертензия, антигипертензивные средства.*

Последнее время часто встречаются больные, страдающие одновременно хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (ХОЗЛ) и нефрогенной гипертензией.

Это связано с тем, что накопление недоокисленных продуктов белкового обмена у больных ХОЗЛ вызывает изменения в клубочках почек и создают благоприятные условия для формирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Кроме того, почки и лёгкие участвуют в регуляции кислотно-щелочного состояния и водно-электролитного обмена. Лёгкие выводят азотистые шлаки, компенсируют метаболический ацидоз, а прогрессирование ХПН сопровождается нефрогенной гипертензией и утратой лёгкими компенсаторной роли в регуляции метаболического ацидоза [1, 2].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в патогенезе нефрогенной артериальной гипертензии (АГ) больных ХОЗЛ. Она реализует свои клинические эффекты через пептидный гормон ангиотензин II (AII). AII вызывает вазоконстрикцию, стимулирует секрецию альдостерона, антидиуретического гормона, что приводит к гиперволемии. РААС является одним из основных и важнейших кондукторов нейро-гуморальных влияний, связанных с механизмами регуляции водноэлектролитного гомеостаза и поддержания артериального давления (АД). Свои регуляторные влияния АГ осуществляет посредством взаимодействия с мембрано-ассоциированными рецепторами миокарда, лёгких, почек. Поэтому у больных ХОЛЗ появление микроальбуминурии и ишемии почек способствует повышению внутриклубочкового давления, развитию в них и гломерулосклероза [1, 3-7]. Это коморбидное состояние ограничивает лечебные мероприятия, предусмотренные стандартами терапии данной полипатии.

При выборе антигипертензивных средств у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ необходимо учитывать, что β-адреноблокаторы уменьшают минутный объем сердца и, соответственно, приток крови к почкам и усиливают бронхообструкцию [1, 5-8], поэтому препаратами выбора были антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Известно, что больным с ХПН ингибиторы АПФ назначают осторожно из-за риска развития гиперкалиемии. К сожалению, монотерапия ингибиторами АПФ при нефрогенной АГ у больных ХОЗЛ недостаточная и не лишена побочных эффектов [1, 9]. Внедрение в клиническую практику блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), в том числе и телмисартана, расширило возможность терапии нефрогенной АГ. Однократный прием телмисартана обеспечивает устойчивый гипотензивный эффект на протяжении суток. Кроме того, он уменьшает поражение органов мишеней и дисфункцию эндотелия, так как повышает активность оксида азота, вызывает стойкую вазодилатацию [1-3, 7-11]. Однако, его уникальные фармакотерапевтические свойства не позволяют в достаточной мере влиять на развитие нефрогенной АГ. В связи с этим есть необходимость дополнительно включать препарат с диуретической направленностью.

Торасемид относится к группе петлевых диуретиков, но обладает свойствами тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, что позволяет эффективно использовать его при нефрогенной АГ, ХПН и других состояниях с отечным синдромом. Его биоусвояемость в два раза выше, чем фуросемида. Торасемид на 80 % метаболизируется в печени, поэтому почечная недостаточность почти не влияет на его фармакокинетические свойства, что обусловливает сохранение диуретического эффекта при ХПН. В отличие от фуросемида, торасемид обладает более выраженным вазодилатирующим действием. Вазодилатирующий эффект его связан с подавлением AII-опосредованной вазоконстрикции и уменьшением чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к сосудосуживающему действию ионов кальция. У торасемида отмечается зависимость эффекта от дозы. Применение высоких доз торасемида часто необходимо при лечении больных с ХПН. Кроме того, при лечении торасемидом не увеличивается активность ренина плазмы крови. Торасемид не усиливает выведение кальция, что позволяет использовать его у лиц пожилого возраста. Высокая эффективность препарата, и практически полное отсутствие побочных явлений позволяют рекомендовать его больным с сопутствующими нарушениями липидного и углеводного обменов, гиперурикемии, а также минимизировать риск развития гипокалиемии при длительном приеме [2, 4, 5, 8].

Целью данной работы было оценить антигипертензивный, кардио- и нефропротекторные эффекты телмисартана и его комбинации с торасемидом у больных ХОЗЛ.

Материал и методы. Под наблюдением находились 49 больных ХОЗЛ III ст. с нефрогенной АГ. Средний возраст больных (57±3) года. Обследование проводилось при госпитализации и при выписке из стационара. Все больные получали надропарин по 0,3 мл × 2 раза п/к в сутки в течение недели с последующим переходом на приём внутрь дипиридамола 150 мг/сутки. Больным 1-й группы (20 чел.) в комплексную терапию дополнительно включали телмисартан (микардис) 80 мг/сутки (группа сравнения), больные 2-й группы (29 чел.) – телмисартан + торасемид САНДОЗ 10-20 мг/сутки. Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-функциональной форме и тяжести заболевания. Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по суточному мониторингу АД. Функцию внешнего дыхания изучали по показателю объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$). Состояние газового состава крови оценивали по показателям pCO_2 и pO_2 в артериальной крови.

Электролитный баланс изучали методом плазменной фотометрии, кислотно-щелочное состояние – методом Аструпа. Уровень эндотелина-1 и циклические нуклеотиды определяли иммуноферментным методом [1, 4].

Результаты и их обсуждение. На фоне проведённой терапии с включением телмисартана с торасемидом отмечалось значительное улучшение общего состояния больных по сравнению с больными 1-й группы наблюдения: исчезли отёки, боль и тяжесть в области сердца, одышка и уменьшились эпизоды удушья. Возросла толерантность к физической нагрузке. Показатели гемодинамики у больных ХОЗЛ с нефрогенной гипертензией представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели гемодинамики у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа) (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после	до лечения	после
КДО ЛЖ, мл	148,18±9,44	132,61±8,36	159,61±12,08	131,20±6,32 *
КСО ЛЖ, мл	48,11±2,88	52,24±3,13	47,72±2,47	56,26±2,24 *
ФИ ЛЖ, %	49,10±2,02	53,62±2,11	43,9±2,15	58,9±2,07 *
ЧСС в 1 мин.	82,31±2,26	78,14±3,14	84,20±1,17	77,61±2,28 *

Примечание. * - P<0,05 - различия достоверны в сравнении с данными до лечения.

Показатели внутрисердечной гемодинамики на фоне терапии телмисартаном и его комбинации с торасемидом сопровождались улучшением функции внешнего дыхания и газового состава крови (представлено в табл. 2).

Таблица 2. Показатели ОФВ$_1$ и газового состава крови у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с торасемидом (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после	до лечения	после
ОФВ$_1$, % к должной	51,8±3,27	70,3±3,84 *	52,0±2,25	69,9±2,87 *
PO_2, мм рт.ст.	69,9±3,68	80,5±3,77 *	67,6±2,69	83,4±3,37 *
PCO_2, мм рт.ст.	40,8±3,08	38,4±2,19	38,9±2,14	34,4±2,23

Примечание. * - P<0,05, - различия достоверны в сравнении с данными до лечения.

Геморенальные показатели под влиянием комплексной терапии у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Изменение геморенальных показателей у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с торасемидом (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после	до лечения	после
Мочевина крови, ммоль/л	9,20±1,00	7,9±0,40 *	9,29±1,5	5,6±0,27 *
Креатин крови, ммоль/л	0,17±0,09	0,11±0,03 *	0,19±0,08	0,11±0,01 *
Канальцевая реабсорбция воды, %	96,60±0,20	97,1±0,10	95,7±0,21	98,0±0,22

Примечание. * - р < 0,05 - различия достоверны в сравнении с данными до лечения.

Результаты исследования свидетельствуют о повышении мочевины и креатина крови до лечения и их достоверное снижение в период и после лечения при незначительном снижении канальцевой реабсорбции воды в наблюдаемых группах больных.

Показатели РААС и содержание электролитов натрия и калия в плазме крови на фоне терапии телмисартаном и его комбинации с торасемидом представлены в табл. 4 .

Таблица 4. Показатели РААС и содержание калия и натрия в плазме крови у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с торасемидом (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после	до лечения	после
Ренин, нг/мл/ч$^{-1}$	7,39±1,19	4,19±1,05 *	8,53±1,21	4,37±1,08 *
Ангиотензин II, нг/мл	17,9±2,3	11,03±2,1 *	18,20±3,0	10,19±2,6 *
Альдостерон, нг/мл	331,4±41,6	202,3±33,8 *	318,9±32,4	180,1±29,1 *
Натрий, ммоль/л	144,6±4,1	142,9±3,84	142,3±3,9	139,4±3,21
Калий, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	4,54±0,24	3,97±0,12

Примечание. * - р < 0,05 - различия достоверны в сравнении с данными до лечения.

Снижение уровня ренина, АII и альдостерона отмечалось в 1-й и 2-й группах больных, однако во 2-й группе снижение этих показателей было более выражено. Включение дополнительно к телмисартану торасемида способствовало усилению вазодилатации, существенно не влияло на уровень ионов натрия и калия во 2-й группе наблюдения. Телмисартан и торасемид являются синергистами и усиливают друг друга.

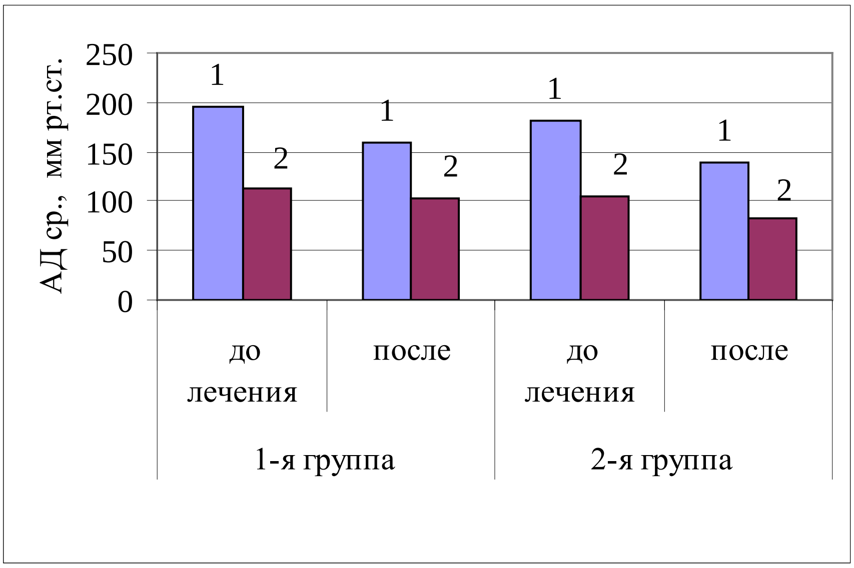
Улучшение гемоенальных показателей, РААС и клинико-функциональных проявлений ХОЗЛ с нефрогенной АГ сопровождалось измененинм состояния циклических нуклеотидов как маркеров активности оксида азота, вызывающего генерализованную сосудистую релаксацию. Показатели цАМФ, цГМФ и эндотелина-1 представлены в табл. 5.

Таблица 5. Изменение состояния циклических нуклеотидов и эндотелина-1 в плазме крови больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с торасемидом (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после	до лечения	после
цАМФ, нмоль/л	24,8±0,2	28,7±0,1 *	24,6±0,1	30,9±0,3 *
цГМФ, нмоль/л	7,23±0,3	8,4±0,4 *	7,34±0,2	9,0±0,5 *
Эндотелин-1, пг/мл	7,7±0,6	7,2±0,2 *	7,8±0,4	7,1±0,3 *

Примечание. * - P<0,05 - различия достоверны по сравнению с исходным уровнем до лечения.

Динамика антигипертензивного эффекта у больных ХОЗЛ с нефрогенной гипертензией под контролем телмисартана 80 мг и его комбинации с торасемидом 10 мг на протяжении 8 недель показана на рисунке.



Изменение уровней САД (1) и ДАД (2) у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана и его комбинации с торасемидом

В 1-й группе больных, получавших в комплексной терапии телмисартан, после лечения отмечалось достоверное снижение АД по сравнению с исходным, однако эти показатели были пороговыми и клинически не сопровождались достаточно стабильным улучшением общего состояния больных. У больных 2-й группы, получавших телмисартан с торасемидом, усиление вазодилатирующего и диуретического эффектов сопровождалось стойким снижением САД 139,2 и ДАД 82,8 мм рт.ст., что способствовало защите органов-мишеней от гипоактивности РААС. Состояние компенсации сопровождалось увеличением объёма выведенной мочи без заметного увеличения частоты мочеиспускания.

Выводы

1. Включение телмисартана и его комбинации с торасемидом в терапию больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ сопровождалось снижением активности ренина, AII, альдостерона и эндотелина-1, что подтверждает включение механизма дополнительной вазодилатации. Всё это сопровождалось улучшением функции дыхания, показателей внутрисердечной гемодинамики и клинических проявлений коморбидного синдрома.

2. Применение телмисартана и его комбинации с торасемидом сопровождалось снижением содержания мочевины и креатина сыворотки крови и тем самым способствовало улучшению мочевыделительной функции.

3. Терапия больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ телмисартаном и его комбинации с торасемидом расширяет возможности лечения ХПН. Эта комбинация имеет нефро- и кардиопротекторную направленность и способствует восстановлению кардиореспираторной функции у больных ХОЗЛ.

Литература

1. Погорелов В.Н. Влияние телмисартана и его комбинации с эналаприлом на регресс почечной недостаточности у больных хроническим лёгочным сердцем / В.Н. Погорелов, В.И. Жуков, С.В. Денисова [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 91-95.

2. Радченко Г.Д. Досвід застосування торасеміду у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та зниженою функцією нирок / Г.Д. Радченко, С.М. Кушнир, Ю.М. Сіренко [та інш.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5 (13). – С. 13-19.

3. Пархоменко А.Н. Исследование ONTARGET: концепция, конечные точки, особенности проведения в мире и Украине / А.Н. Пархоменко // Здоров‘я України. – 2008. – № 1 (182). – С. 10-11.

4. Фуштей І.М. Деякі патофізиологічні механізми розвитку первинної і вторинної легеневої гіпертензії / І.М. Фуштей, О.І. Паламарчук, Л.Я. Донець // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 5 (26). – С. 68.

5. Приходько В.Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В.Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 133-137.

6. Семеновых П.С. Нефропротекторные эффекты лориста (лосартана) у больных диабетической нефропатией / П.С. Семеновых, И.М. Топчий, В.Ю. Гальчинская // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 5 (13). – С. 45-47.

7. Redon J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patins / J.

Redon, M. Luque-Otero, N. Martell [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2005. – Vol. 5. – P. 14-20.

8. Коваль С.М. Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих из супутними захворюваннями внутрішніх органів / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.В. Масляєва [та інш.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6 (14). – С. 74-82.

9. Baguet J.P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure / J.P. Baguet, S. Robitail, L. Boyer [et al.] // Am. J. Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5. – № 2. – P. 131-140.

10. Wilkens H. Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy / H. Wilkens // Anaesthesist. – 2004 Aug. – Vol. 53 (8). – P. 734-40.

11. White W.B. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period / W.B. White, Y. Lacourciere, G. Davidai // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 347-353.

В.М. Погорєлов, В.В. Брек, С.В. Денисова, І.В. Волкова

ВПЛИВ ТОРАСЕМІДА В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ НА НЕФРОГЕННУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

У 49 хворих ХОЗЛ з нефрогенною гіпертензією, які приймали гіпотензивні засоби телмісартан і телмісартан з торасемідом, вивчались показники гемодинаміки, вентиляційної та гемооренальної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміка циклічних нуклеотидів і ендотеліїну-1. В групі хворих, що приймали телмісартан з торасемідом, антигіпертензивний та кардіо-нефропротекторні ефекти були більш виражені, ніж у групі порівняння.

Ключові слова: *хронічні обструктивні захворбвання легень, нефрогенна гіпертензія, антигіпертензивні засоби.*

V.N. Pogorelov, V.V. Brek, S.V. Denisova, I.V. Volkova

INFLUENCE OF TORASEMID IN COMPLEX THERAPY OF NEPHROGENIC HYPERTENSION AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

There were investigated 49 patients suffered from chronic obstructive pulmonary diseases with nephrogenic hypertension drugs. The first group (comparative) was cured by telmisartan and another one received telmisartan with torasemid. Hemodynamics, ventilative and hemorenal functions, renin-angiotensin and aldosteron rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotids of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more antihypertensive and cardionephroprotective effect was in the group cured by telmisartan with torasemid.

Key words: *chronic obstructive pulmonary diseases, nephrogenic hypertension, antihypertensive drugs.*

Експериментальна і клінічна медицина.- 2012.-№3.