

## Органопротективная эффективность эпросартана у больных хроническим гломерулонефритом

Калюжина Е.В., Суркова Л.Г., Соловцов М.А., Конанлев Д.И., Калюжин В.В.

## Organoprotective efficiency of eprosartan in patients with chronic glomerulonephritis

Kalyuzhina Ye.V., Sourkova L.G., Solovtsov M.A., Konanlev D.I., Kalyuzhin V.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Калюжина Е.В., Суркова Л.Г., Соловцов М.А. и др.

Проведено 12-недельное открытое неконтролируемое исследование органопротективной эффективности эпросартана у 15 пациентов с хроническим гломерулонефритом. Результаты исследования свидетельствуют о высокой органопротективной эффективности эпросартана, назначенного в дозе 600 мг в сутки, которая проявляется в виде антипротеинурического, антигематурического действия, положительной динамики параметров внутриклубочковой гемодинамики, уменьшения гипертрофии и жесткости левого желудочка, а также нормализации сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, органопротективная терапия, эпросартан.

The 12-week open uncontrollable study of eprosartan organoprotective efficacy was performed in 15 patients with chronic glomerulonephritis. Study results showed high organoprotective efficacy of eprosartan, prescribed in a dose of 600 mg daily, which is expressed as anti-proteinuric, anti-hematuric actions, positive dynamics of intraglomerular hemodynamics parameters, decreased left ventricular hypertrophy and stiffness and also normalized vasomotoric functions of brachial artery endothelium.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, organoprotective therapy, eprosartan.

УДК 616.611-002:615.225.2

Несмотря на то, что применение нейрогуморальных модуляторов убедительно обосновано отдельно как в кардиологической, так и нефрологической клинике, до настоящего времени не дана всесторонняя оценка влияния нейрогуморальной разгрузки на основные известные кардиоренальные нарушения (кардиоренальный синдром, кардиоренальный континуум) у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН).

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение органопротективной (нефро-, кардиоваскулярной) эффективности эпросартана у больных ХГН.

В 12-недельное открытое неконтролируемое исследование органопротективной эффективности блокатора АТ<sub>1</sub>-рецепторов к ангиотензину II (БРА) эпросартана (теветен, «Solvay Pharma», Германия) были включены 15 больных с мезангиопролиферативным ХГН в возрасте до 40 лет, среди которых преобладали мужчины — 11 человек (73,3%). У 10 пациентов диагностировали латентную форму ХГН, у 5 больных — гипертоническую. Программа исследования включала рутинные клинико-лабораторные и специальные морфофункциональные тесты (в том числе закрытая нефробиопсия), принятые в специализированной нефрологической клинике. Выполнялись ультразвуковое исследование сердца и плечевой артерии, анализ дисперсии ритма сердца. БРА эпросартан был назначен перорально в начальной дозе 300 мг 1 раз в сутки с последующим постепенным (не чаще одного раза в 2—3 дня) повышением дозы до «целевой» (составляла

сартана (теветен, «Solvay Pharma», Германия) были включены 15 больных с мезангиопролиферативным ХГН в возрасте до 40 лет, среди которых преобладали мужчины — 11 человек (73,3%). У 10 пациентов диагностировали латентную форму ХГН, у 5 больных — гипертоническую. Программа исследования включала рутинные клинико-лабораторные и специальные морфофункциональные тесты (в том числе закрытая нефробиопсия), принятые в специализированной нефрологической клинике. Выполнялись ультразвуковое исследование сердца и плечевой артерии, анализ дисперсии ритма сердца. БРА эпросартан был назначен перорально в начальной дозе 300 мг 1 раз в сутки с последующим постепенным (не чаще одного раза в 2—3 дня) повышением дозы до «целевой» (составляла

600 мг в сутки). Терапию проводили в амбулаторных условиях. В конце исследования полное обследование пациентов повторяли.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи пакета программ Statistica for Windows 5.0 (StatSoft Inc.). Сравнение значений изучаемых показателей, установленных до и после лечения, выполняли с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Силу связи между изучаемыми показателями и ее направленность выражали через коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Все больные, включенные в протокол терапии эпросартаном, закончили исследование, удовлетворительно перенося лечение препаратом в дозе 600 мг в сутки. Не удалось выявить ни одного случая появления или усиления симптомов, которые с учетом известной фармакодинамики эпросартана можно было бы однозначно связать с его применением. Курсовая 12-недельная терапия теветеном обеспечивала положительную динамику значений показателей, отражающих активность гломерулонефрита, в виде снижения выраженности протеинурии и гематурии ( $p < 0,05$ ). Статистически значимая положительная динамика касалась и параметров внутрисердечной гемодинамики (как базальных, так и нагрузочных), по которым судили о функциональном состоянии почек. Так, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) к концу исследования возросла на 7,8%, а функциональный почечный резерв (ФПР), оцениваемый по J.P. Bosch и соавт. (1983), повысился на 85,7%. Уменьшение числа больных с истощенным ФПР убедительно свидетельствовало о высокой нефропротективной эффективности эпросартана. Монотерапия эпросартаном в дозе 600 мг в сутки позволяла достигнуть целевого уровня систолического и диастолического артериального давления (менее 130 и 80 мм рт. ст. соответственно) у 4 из 5 пациентов с гипертонической формой ХГН (одному пациенту для контроля артериального давления потребовалось дополнительно назначить фуросемид в дозе 20 мг в сутки). Важно указать, что за счет медленного титрования дозы исследуемого препарата удалось избежать статистически и клинически значимого снижения артериального давления у больных с его исходно нормальным уровнем. Отмечено статистически

значимое уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) к 3-му мес терапии эпросартаном, индекс ММЛЖ снизился в среднем на 3,8% от исходного значения ( $p = 0,022$ ). Снижение значения этого показателя было непосредственно связано с выраженным уменьшением толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и с существенной, хотя и в меньшей степени, редукцией толщины межжелудочковой перегородки.

О гемодинамической эффективности эпросартана достаточно убедительно свидетельствовала динамика показателей, характеризующих наполнение ЛЖ в диастолу, — соотношение пиковых скоростей волн раннего и позднего трансмитрального потока (Е/А) возросло на 9,09% ( $p = 0,001$ ), что говорило о повышении податливости ЛЖ. При этом редукция ММЛЖ, сопровождающаяся изменением пассивных диастолических свойств ЛЖ, привела к ожидаемому в таких случаях улучшению активных эластических свойств миокарда ЛЖ, о которых судили по уменьшению значения времени изоволюметрического расслабления (ВИР). Модификация глобальной контрактильной активности ЛЖ в ходе исследования не отмечена.

Результаты корреляционного анализа указывают на то, что отмеченные выше изменения структуры и функции ЛЖ не зависят ни от исходного уровня артериального давления, ни от выраженности гипотензивной активности препарата. Более тесно кардиопротективная активность БРА эпросартана была связана с нейрогуморальной разгрузкой сердца на тканевом уровне. Так, выявлена прямая корреляционная связь между степенью увеличения Е/А, с одной стороны, и динамикой мощности спектра вариабельности ритма сердца (ВРС) в диапазоне высоких частот ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,036$ ), а также стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов R—R ( $r_s = 0,37$ ;  $p = 0,042$ ) — с другой. Эпросартан обеспечил повышение ВРС преимущественно за счет увеличения ее компонентов, обусловленных влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Уместно подчеркнуть, что теветен позиционируется производящей его компанией как первый представитель нового поколения БРА, обладающий преимуществами перед другими препаратами этого класса как раз в связи с наличием у него

симпатолитического эффекта (блокирует пресинаптические АТ<sub>1</sub>-рецепторы на симпатических нейронах, что приводит к снижению высвобождения норадреналина в синаптическую щель).

В конце 12-недельного курса лечения эпросартаном было установлено статистически значимое увеличение (на 39% от исходного значения;  $p = 0,02$ ) степени потокзависимой дилатации плечевой артерии, что расценивалось как критерий благоприятного влияния препарата на функцию эндотелия. С учетом положительной динамики этого показателя и отчетливого понимания той роли, которую играет дисфункция эндотелиальной выстилки артерий в нарушении регуляции сосудистого тонуса, митогенной активности и локальных процессов гемостаза, высокая нефропротективная эффективность эпросартана выглядит закономерной. Клиническим выражением увеличения сосудистого резерва в настоящем исследовании является повышение ФПР и СКФ.

Таким образом, результаты 12-недельной курсовой терапии эпросартаном, назначенным больным ХГН в дозе 600 мг в сутки, свидетельствуют о его высокой органопротективной (нефро-, кардиоваскулярной) эффективности. Нефропротективная активность эпросартана проявляется в виде антипротеинурического, антигематурического действия, а также положительной динамики параметров внутриклубочковой гемодинамики со статистически и клинически значимым увеличением ФПР на 85,7%. Сердечно-сосудистые эффекты эпросартана касаются хорошего контроля системного артериального давления у больных с гипертонической формой ХГН, уменьшения ММЛЖ, благоприятных изменений пассивных и активных диастолических свойств ЛЖ, а также нормализации сосудодвигательной функции эндотелиальной выстилки резистивных артерий с повышением сосудистого резерва. Органопротективная активность эпросартана во многом определяется уникальным фармакодинамическим профилем препарата, способного снижать избыточную функциональную активность симпатико-адреналовой системы, что находит отражение в динамике параметров ВРС.

#### Литература

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М: Информ.-изд. дом «Филинь», 1997. 608 с.
2. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность. М.: МИА, 2006. 288 с.
3. Клинические разборы: внутренние болезни / Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2005. 608 с.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевт. арх. 2004. № 6. С. 39—46.
5. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите // Вестн. РАМН. 2005. № 1. С. 3—8.
6. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. 688 с.
7. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит, 2000. 519 с.
8. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 1998. № 3. С. 56—60.
9. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Стар Ко, 1998. 200 с.
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. № 3. С. 7—15.
11. Шиллер Н., Осинов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993. 347 с.
12. Шулушко Б.И. Нефрология. СПб., 2002. 780 с.
13. Abbate M., Benigni A., Bertani T., Remuzzi G. Nephrototoxicity of increased glomerular protein traffic // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. V. 4. P. 304—312.
14. Afzali B., Haydar A.A., Vinen K. Beneficial effects of statins on the kidney: the evidence moves from mouse to man // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. V. 19. P. 1032—1036.
15. Amann K., Tenyi G., Simonovicine A. et al. Remodeling of resistance arteries in renal failure: effect of endothelin receptor blockade // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. V. 12. P. 2040—2050.
16. Bosch J.P., Saccagi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in human. Effect of protein intake on glomerular filtration rate // Am. J. Med. 1983. V. 75. P. 943—950.
17. Brenner B., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progression nature of kidney disease: role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // N. Engl. J. Med. 1982. V. 307. P. 652—659.
18. Celermajer D.S., Sorenser K.E., Cooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111—1115.
19. Chen J., Munter P., Hamm L.Z. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults // Ann. Intern. Med. 2004. V. 140. P. 167—174.
20. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the

- method // *Circulation*. 1977. V. 55. P. 613—618.
21. *Editorial*. Renal haemodynamics, vascular physiology, vascular pathology, experimental hypertension (W144—W188) // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003. V. 18. P. 593—607.
22. *Fairbanks L.D., Cameron J.S., Venkat-Raman G. et al.* Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperpuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease // *QJM*. 2002. V. 95. P. 597—607.
23. *Fioretto P., Solini A.* Antihypertensive treatment and multifactorial approach for renal protection in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005. V. 16. P. S18—S21.
24. *Griffin K.A., Abu-Amarah I., Picken M.* Renoprotection by ACE inhibition or aldosterone blockade is blood pressure-dependent // *Hypertension*. 2003. V. 41. P. 201—206.
25. *Haller C.* The kidney and hypertension // *N. Engl. J. Med*. 2005. V. 352. P. 2362.
26. *Jacobs C.* Costs and benefits of improving renal failure treatment — where do we go? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006. V. 21. P. 2049—2052.
27. *Krum H., Lambert E., Windebank E. et al.* Effect of angiotensin II receptor blockade on autonomic nervous system function in patients with essential hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2006. V. 290. P. H1706—H1712.
28. *Mazzali M., Kanellis J., Han I. et al.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2002. № 283 (6). P. 991—997.
29. *Nagy J., Kovács T., Wittmann I.* Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2005. V. 20. P. 1533—1539.
30. *Ruelope Z.M., Salvetti A., Jamerson K. et al.* Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001. V. 12. P. 218—225.
31. *Ruggenti P., Schieppati A., Remuzzi G.* Progression, remission, regression of chronic renal diseases // *Lancet*. 2001. V. 357. P. 1601—1608.
32. *Tsouli S.G., Liberopoulos E.N., Kiortsis D.N. et al.* Combined treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: a review of the current evidence // *J. Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2006. V. 11. P. 1—15.
33. *Vaněcková I., Kramer H.J., Bäcker A. et al.* Early endothelin-A receptor blockade decreases blood pressure and ameliorates end-organ damage in homozygous ren-2 rats // *Hypertension*. 2005. V. 46. P. 969—974.
34. *Verma S., Strauss M.* Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction // *BMJ*. 2004. V. 329. P. 1248—1249.
35. *Windt W.A.K.M., Eijkelkamp W.B.A., Henning R.H. et al.* Renal damage after myocardial infarction is prevented by renin-angiotensin-aldosterone-system intervention // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006. V. 17. P. 3059—3066.
36. *Zoccali C.* Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002. V. 17 (Suppl. 11). P. 50—54.

Поступила в редакцию 23.10.2006 г.

Утверждена к печати 20.11.2006 г.