

УДК 616.12 — 008.46+616.61+541.133

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ МОДУЛЯТОРІВ НА ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

Бобрішев К. А., Коломієць В. В., Березов В. М., Боброва О. В., Радько З. Г., Шевцова О. В.

Донецький державний медичний університет,
Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска АМН України, Київ,
Дорожня клінічна лікарня № 1, Донецьк

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, еналаприл, лозартан, метопролол.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є одним з поширених у світі захворювань: від цього синдрому страждають близько 15 млн людей [7]. Прогноз у разі ХСН вкрай несприятливий: тривалість життя пацієнтів з недостатністю кровообігу III—IV функціональних класів (ФК) не перевищує тривалості життя хворих на рак легень IIIb стадії [1].

В основі розвитку ХСН лежить зниження серцевого викиду, що зумовлює активацію нейрогуморальних систем, серед яких найбільше значення мають симпатoadреналова (САС) і ренін-ангіотензинова (РАС). Вплив цих систем на прогресування недостатності кровообігу вже не викликає сумнівів. Скажімо, застосування препаратів — нейрогуморальних модуляторів, — що пригнічують активацію САС і РАС, дає змогу гальмувати темпи декомпенсації ХСН і збільшувати тривалість життя хворих [3]. Позитивна дія нейрогуморальних модуляторів (насамперед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА) і β -адреноблокаторів) пов'язана з їхнім впливом на гемодинаміку і структуру міокарда [4]. Вивченню цього питання протягом останнього десятиліття присвячено безліч робіт. Водночас ефекту дії нейрогуморальних модуляторів (особливо в умовах багаторівневої блокади РАС і САС) на водно-електролітний обмін за наявності ХСН приділяється набагато менше уваги, хоча розлади балансу натрію і води є важливим чинником патогенезу недостатності кровообігу.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив комбінованої терапії інгібітором АПФ, АРА і β -адреноблокатором на обмін натрію у хворих на ХСН різного ступеня тяжкості.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 78 хворих на ішемічну хворобу серця з ХСН I—IV ФК, рівень артеріального тиску яких не перевищував 139/89 мм рт. ст. Перед досліджен-

ням за 3 доби (підготовчий період) скасовували діуретики, β -адреноблокатори та нітрати. Усі пацієнти з ХСН III і IV ФК одержували дигоксин у дозі 0,125 мг 2 рази на добу. Контрольна група складалася з 15 осіб, у яких не було серцево-судинних захворювань і водно-електролітного дисбалансу.

Хворі всіх груп одержували еналаприлу малеат (ренітек, MSD, США) протягом 7 днів у дозі 5 мг 2 рази на добу (1-й період терапії). Після закінчення цього терміну пацієнтам із ХСН I—III ФК додавали до лікування лозартану калію (козаар, MSD, США) у дозі 50 мг 1 раз на добу. Комбінована терапія еналаприлом і лозартаном тривала ще протягом 10 днів (2-й період терапії). Хворим із ХСН IV ФК через 7 днів еналаприл скасовували; через 3 доби, коли для реестрованих показників відновлювалися початкові значення, хворим призначали тільки лозартан у дозі 50 мг на день ще протягом 10 днів (2-й період терапії). Далі додатково до лікування всім хворим призначали метопролол (корвітол, Berlin-Chemie — Menarini Group), дози якого титрували від 12,5 до 25 мг 2 рази на добу. Комбінована терапія еналаприлом, лозартаном і метопрололом (хворі на ХСН I—III ФК) і лозартаном з метопрололом (хворі на ХСН IV ФК) тривала ще 21 добу (3-й період терапії).

Екскреторну функцію нирок, активність реніну плазми (АРП) і поріг смакової чутливості до кухонної солі, як маркер натрієвого апетиту [2], визначали наприкінці підготовчого періоду та в останній день 1-го, 2-го, 3-го періодів терапії. У хворих на ХСН IV ФК екскреторну функцію нирок реєстрували також наприкінці 3-денного періоду, що відокремлював прийом еналаприлу від призначення лозартану. Рівень натрію в сечі і плазмі крові визначали методом полуменевої фотометрії на апараті «Цейс-III», концентрацію креатиніну за методом Н. Поррег — на спектрофотометрі СФ-4А, АРП —

Таблиця 1. Екскреторна функція нирок, активність реніну плазми і поріг смакової чутливості до хлориду натрію у хворих на ХСН I—IV ФК до лікування та на тлі терапії еналаприлом і лозартаном

	V, л/доб	ШКФ, мл/хв	Е _{Na} , ммоль/хв	КР _{Na} , %	АРП, нг/(млч)	Поріг смакової чутливості до NaCl, %
Контрольна група (n=15)	1,64 ± 0,03	116,0 ± 4,0	0,229 ± 0,007	98,10 ± 0,02	1,41 ± 0,06	0,021 ± 0,005
Хворі на ХСН I ФК (n=15)						
до лікування	1,32 ± 0,05	96,7 ± 4,2	0,176 ± 0,005	98,40 ± 0,03*	1,65 ± 0,05	0,065 ± 0,021
еналаприл	1,70 ± 0,05	105,1 ± 4,2	0,204 ± 0,006	98,11 ± 0,02	1,66 ± 0,05	0,060 ± 0,015
еналаприл + лозартан	1,79 ± 0,04	110,3 ± 4,0	0,221 ± 0,005	98,07 ± 0,02	2,05 ± 0,05	0,070 ± 0,016
Хворі на ХСН II ФК (n=15)						
до лікування	1,11 ± 0,04	96,9 ± 1,6	0,131 ± 0,003*	98,60 ± 0,02*	4,24 ± 0,20*	0,151 ± 0,045*
еналаприл	1,71 ± 0,03 [†]	110,3 ± 1,6	0,186 ± 0,002 [†]	98,19 ± 0,03 [†]	1,11 ± 0,06 [†]	0,149 ± 0,033
еналаприл + лозартан	1,80 ± 0,04	114,0 ± 1,8	0,212 ± 0,002	98,09 ± 0,03	2,14 ± 0,18 [^]	0,159 ± 0,029
Хворі на ХСН III ФК (n=15)						
до лікування	0,68 ± 0,05*	62,4 ± 1,2*	0,060 ± 0,006*	99,10 ± 0,03*	6,41 ± 0,26*	0,241 ± 0,060*
еналаприл	1,38 ± 0,02 [†]	81,4 ± 2,3 [†]	0,114 ± 0,004 [†]	98,67 ± 0,05 [†]	3,14 ± 0,09 [†]	0,263 ± 0,058
еналаприл + лозартан	1,76 ± 0,02 [^]	109,3 ± 1,1 [^]	0,175 ± 0,003 [^]	98,06 ± 0,03 [^]	5,12 ± 0,12 [^]	0,259 ± 0,056
Хворі на ХСН IV ФК (n=33)						
до лікування	0,45 ± 0,01*	52,1 ± 0,6*	0,031 ± 0,001*	99,70 ± 0,03*	3,52 ± 0,30*	0,215 ± 0,033*
еналаприл	0,30 ± 0,01 [†]	35,3 ± 0,6 [†]	0,011 ± 0,001 [†]	99,68 ± 0,02	4,47 ± 0,42	0,319 ± 0,038 [†]
лозартан	0,60 ± 0,01 [^]	42,4 ± 0,7	0,089 ± 0,002 [^]	99,21 ± 0,02 [^]	4,96 ± 0,20	0,344 ± 0,040

* $P < 0,05$ проти контрольних показників.† $P < 0,05$ проти показників, зареєстрованих до лікування.^ $P < 0,05$ проти показників, зареєстрованих на тлі терапії еналаприлом.

радіоімунологічним методом із застосуванням набору «SB-Ren-2». Визначення смакової чутливості до кухонної солі здійснювали за методикою Феліса, яка полягає в послідовній дегустації розчинів хлориду натрію, що мають такі концентрації: 0,01 %, 0,02 %, 0,04 %, 0,08 %, 0,16 %, 0,32 %, 0,64 % [2]. Отримані дані наведено у вигляді $M \pm m$.

Результати та обговорення

Хворим на ХСН притаманні виразні порушення обміну натрію і води, що прогресують у разі збільшення декомпенсації (табл. 1). Добовий діурез і ниркова екскреція натрію не мають достовірної тенденції до зниження вже у хворих на ХСН I ФК. У хворих на ХСН II ФК ступінь зниження діурезу зростає, а зменшення екскреції натрію (E_{Na}) стає достовірним. У хворих на ХСН III ФК діурез удвічі менший, ніж у хворих на ХСН I ФК, а E_{Na} знижена в 3 рази. Найнижчі показники добового діурезу і ниркової E_{Na} зареєстровано для ХСН IV ФК. При цьому зменшення добового діурезу порівняно зі здоровими особами становить 72,8 %, а зниження E_{Na} — 86,5 %. Погіршення екскреції цих речовин зумовлене, з одного боку, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), з іншого — більш повною реабсорбцією натрію і води. Як видно з табл. 1, ШКФ, що практично не відрізняється від нормальних значень у хворих на ХСН I і II ФК, значно знижується у хворих на ХСН III і IV ФК. Канальцева реабсорбція натрію (KR_{Na}) у разі ви-

никнення ХСН зростає рано, вже у пацієнтів із I ФК вона вірогідно підвищується, причому даний показник закономірно збільшується у разі прогресування ХСН, спричиняючи зниження екскреції натрію і води. Крім того, одночасно з підвищенням ФК ХСН відзначається зростання АРП. При цьому між рівнем реніну плазми і ШКФ, а також E_{Na} тісний зв'язок має зворотний характер (r дорівнює -0,68 і -0,70 відповідно). Зростання ступеня тяжкості ХСН супроводжується збільшенням порога смакової чутливості до кухонної солі. Приміром, порівняно з контрольною групою у пацієнтів із ХСН I ФК цей показник зріс у 3,1 разу, у хворих на ХСН II ФК — у 7,2 разу, у хворих на ХСН III ФК — у 11,5 разу, а у хворих на ХСН IV ФК — у 10,2 разу. Ця динаміка сольової чутливості відображає підвищення натрієвого апетиту, в основі якого лежить активація внутрішньомозкової ренін-ангіотензинової системи [5].

Пероральний прийом еналаприлу у хворих на ХСН II—III ФК зумовлював достовірне збільшення діурезу і E_{Na} (на тлі зниження KR_{Na} , а для хворих на ХСН III ФК — і збільшення ШКФ), а також зменшення АРП. У хворих на ХСН I ФК АРП змін не зазнала. Одночасне призначення еналаприлу та лозартану у пацієнтів із ХСН I—II ФК не спричинило статистично достовірних зрушень показників екскреторної функції нирок і змін гуморального балансу, хоча й тут можна простежити позитивну тенденцію. У хворих на ХСН III ФК за допомогою даної терапії

Таблиця 2. Екскреторна функція нирок і поріг смакової чутливості до хлориду натрію у хворих на ХСН I—IV ФК на тлі терапії еналаприлом, лозартаном і метопрололом

Група хворих на ХСН	V, л/доб	ШКФ, мл/хв	Е _{Na} , ммоль/хв	КР _{Na} , %	Поріг смакової чутливості до NaCl, %
I ФК	1,95 ± 0,07	104,1 ± 3,4	0,240 ± 0,011	98,01 ± 0,02	0,048 ± 0,010
II ФК	2,21 ± 0,14*	102,6 ± 4,3	0,263 ± 0,010*	97,97 ± 0,02*	0,100 ± 0,022
III ФК	2,12 ± 0,14*	100,3 ± 4,1	0,211 ± 0,008*	97,96 ± 0,02*	0,142 ± 0,026
IV ФК	0,99 ± 0,08*	50,3 ± 4,0	0,103 ± 0,004*	99,06 ± 0,03*	0,202 ± 0,034*

* $P < 0,05$ проти показників, зареєстрованих на тлі комбінованої терапії еналаприлом, лозартаном (хворі на ХСН I—III ФК) та ізольованої терапії лозартаном (хворі на ХСН IV ФК).

вдалося поліпшити екскрецію натрію і води, що було зумовлене як збільшенням ШКФ, так і зменшенням КР_{Na}. АРП у цих хворих трохи підвищилася та наблизилася до рівня, що був до лікування.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що комбіноване застосування еналаприлу та лозартану у хворих на ХСН I—III ФК поліпшує екскрецію нирками натрію і води, причому позитивні зрушення особливо виразні за тяжкої ХСН. В основі отриманого ефекту лежить блокування ренальних ефектів РАС, що в умовах ХСН надмірно активна. Інгібітори АПФ і АРА пригнічують здатність ангіотензину II (АП) зменшувати клубочкову фільтрацію, стимулювати активний і пасивний компоненти проксимальної реабсорбції натрію, підвищувати продукцію альдостерону, знижувати кортикальну циркуляцію з її перерозподілом на користь медулярної.

Погіршення середніх показників екскреторної функції нирок, що спостерігалось у хворих на ХСН IV ФК на тлі терапії еналаприлом, відзначалося за рахунок підгрупи пацієнтів з високою початковою АРП (n=20), тоді як у інших пацієнтів (n=13) спостерігалось поліпшення екскреції води й електролітів. Це свідчить на користь наявності ренінзалежних механізмів регуляції ШКФ у таких хворих. Проте призначення лозартану цим пацієнтам не тільки не спричинило зменшення виведення натрію і води, а навіть зумовило певне поліпшення їхньої екскреції. Отримані дані свідчать про те, що причиною такого ефекту було істотне спадання каналцевої реабсорбції натрію і води, оскільки фільтраційний заряд цих речовин, що визначається в даних умовах значенням ШКФ, вірогідно не відрізнявся від фільтраційного заряду, що мав місце на тлі терапії еналаприлом. В основі даного феномена лежить рецепторний дисбаланс, притаманний ХСН. Загальновідомо, що в умовах надмірної нейрогуморальної активації ангіотензинові рецептори I типу піддаються механізму down-регуляції, внаслідок чого зменшується їхня щільність на клітинних мембранах. Цей феномен має пристосувальне значення, оскільки захищає орган від надмірної гормональної стимуляції. Рецепторний дисбаланс збільшується одночасно із ступенем нейрогумо-

ральної активації, що в умовах ХСН відповідає її прогресуванню [6]. Навпаки, ангіотензинові рецептори II типу зазнають впливу up-регуляції, що виражається в підвищенні їхньої щільності на мембранах клітин. Зростання концентрації АП під дією лозартану відбувається одночасно зі збільшенням кількості ангіотензинових рецепторів II типу на епітеліальних клітинах проксимальних каналців, що зумовлює пригнічення реабсорбції натрію та еквівалентної кількості води, а отже, збільшення діурезу і натрійурезу.

Динаміка порога смакової чутливості до кухонної солі була також пов'язана із ступенем тяжкості ХСН. Наприкінці 1-го періоду терапії граничне значення статистично вірогідно збільшилося (у 1,5 разу) тільки у хворих на ХСН IV ФК. Варто уваги, що тенденція до зростання АРП на тлі лікування еналаприлом спостерігається також тільки в цій групі хворих, тоді як у пацієнтів з ХСН I—III, навпаки, АРП знижується. Це відповідає результатам експериментів, проведених на пацюках, яким протягом деякого часу в системну циркуляцію вводили каптоприл [5]. При цьому відзначали підвищення споживання натрію. Можливе пояснення даного феномена зводиться до того, що призначення інгібітору АПФ зумовлює реципрокне підвищення синтезу компонентів не тільки системної, а й центральної РАС, внаслідок чого збільшується швидкість конверсії внутрішньомозкового ангіотензину I (AI) та зростає рівень центрального нейротрансмітера АП, що є агентом, котрий безпосередньо підвищує сольовий апетит [5]. Внутрішньомозкове введення каптоприлу чи саралазину нівелювало «мозкові» ефекти каптоприлу, що вводився в загальну гемоциркуляцію. У разі підвищення рівня системного AI останній проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що також сприяє збільшенню концентрації внутрішньомозкового АП. З цих позицій стає зрозумілим, чому еналаприл, що не здатний у хоч якоюсь мірою значних кількостях проникати в мозкову тканину, не впливав на смакову чутливість до хлориду натрію у хворих на ХСН I—III ФК: у цих пацієнтів АРП або не змінювалася, або знижувалася. У хворих на більш тяжку ХСН на тлі терапії відзначалася тенденція до підвищення

АРП; імовірно, швидкість центральної конверсії АІ у цих пацієнтів трохи збільшувалася, за рахунок чого підвищувалося внутрішньомозкове утворення АІІ, що безпосередньо стимулювало сольовий апетит. У 2-му періоді терапії смакова чутливість до кухонної солі не змінювалася.

Додавання до лікування метопрололу зумовило подальше поліпшення екскреторної функції нирок (табл. 2), що виявилось у збільшенні діурезу та натрійурезу. Позитивні зміни у виведенні натрію і води можна пояснити пригніченням метопрололом KR_{Na} , що підвищується внаслідок стимуляції β_1 -адренорецепторів. Водночас, ШКФ у 3-му періоді терапії не змінилася, що свідчить про відсутність сумарної дії селективних β -адреноблокаторів на судинний тонус нирок. Якщо порівняти з результатами наприкінці 2-го періоду терапії, прийом метопрололу знижував поріг смакової чутливості до кухонної солі: статистично вірогідності ця динаміка досягла в групі хворих на ХСН ІV ФК ($P=0,011$); у пацієнтів на ХСН ІІІ ФК зареєстровано зміни, близькі до достовірних ($P=0,068$). Теоретично передумовою динаміки сольової чутливості є здатність метопрололу як ліпофільного агента проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [8]. Відомо, що за наявності ХСН відбувається активація не тільки системної, а й внутрішньомозкової САС. З іншого боку, виявлено, що катехоламіни стимулюють локальну РАС у центральній нервовій системі. Нарешті, загальновізнаним є велике значення внутрішньомозкового АІІ для формування сольового апетиту [5, 8]. Таким чином, ми висловили припущення, що метопролол, проникаючи у внутрішньомозкові структури, зменшує вплив підвищеного тону САС на локальну (інтрацеребральну) РАС, внаслідок чого зменшується центральний синтез

АІІ із одночасним зниженням сольового апетиту. Це зменшує споживання хворими на ХСН кухонної солі. Отже, метопролол не тільки додатково поліпшує екскреторну функцію нирок, а й зменшує поріг смакової чутливості до кухонної солі, що статистично вірогідно зростає у хворих на ХСН ІV ФК на тлі терапії еналаприлом і лозартаном.

Висновки

1. ХСН характеризується погіршенням екскреції натрію і води, котре прогресує, а також підвищенням порога смакової чутливості до кухонної солі, що супроводжується збільшенням АРП.

2. Застосування еналаприлу сприяє поліпшенню стану водно-електролітного балансу і гуморального статусу у більшості хворих на ХСН. Виняток становлять пацієнти з тяжкою недостатністю кровообігу, у яких клубочкова фільтрація набуває ренінзалежних рис, внаслідок чого виведення натрію і води погіршується.

3. Призначення комбінації еналаприлу та лозартану хворим на ХСН І—ІІІ ФК поліпшує екскреторну діяльність нирок як за рахунок підвищення клубочкової фільтрації, так і внаслідок зниження каналцевої реабсорбції натрію. Ізольований прийом лозартану хворими на ХСН ІV ФК з високою АРП збільшує виведення натрію і води, що досягається тільки пригніченням натрієвої реабсорбції.

4. Прийом еналаприлу та лозартану зумовлює підвищення порога смакової чутливості до кухонної солі у хворих на ХСН ІV ФК.

5. Додавання до терапії метопрололу додатково поліпшує екскрецію натрію і води за рахунок пригнічення каналцевої реабсорбції натрію. При цьому відбувається зниження порога смакової чутливості до кухонної солі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 7, № 2.— С. 14—22.
2. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью // Рус. мед. журн.— 1999.— Т. 7, № 2.— С. 23—28.
3. Мерзон К. А., Логовеева Т. Н., Щетинин Л. Н., Приклонский И. В. Избыточное потребление поваренной соли при артериальной гипертензии: привычка или потребность? // Кардиология.— 1981.— № 3.— С. 96—97.
4. Eichhorn E. J. Medical therapy of chronic heart failure: Role of ACE inhibitors and β -blockers // Cardiology Clin-

nics.— 1998.— Vol. 16, № 4.— P. 711—721.

5. Fitzsimons J. T. Renin in thirst and sodium appetite // The renin-angiotensin system / Ed. by J. I. Robertson and M. G. Nicholls — London, New York: Gower Medical Publishing, 1993.— Chap. 32.— P. 1—8.

6. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases // Pharmacological Reviews.— 2000.— Vol. 52.— P. 11—34.

7. Massie B. M., Shah N. B. Evolving trends in epidemiologic factors of heart failure: Rationale for preventive strategies and comprehensive disease management // Am. Heart J.— 1997.— Vol. 133, № 6.— P. 703—712.

8. Pepper G. S., Lee R. W. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with β -blockade // Arch. Int. Med.— 1999.— Vol. 159, № 3.— P. 225—234.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Бобрышев К. А., Коломиец В. В., Березов В. М., Боброва Е. В., Радько З. Г., Шевцова Е. В.

Обследованы 78 больных с ХСН I—IV ФК, у которых выявлено уменьшение экскреции натрия и воды, повышение АРП и увеличение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Назначение эналаприла улучшило экскреторную функцию почек больных I—III ФК, тогда как у больных IV ФК отмечалось ухудшение салуреза и диуреза. Добавление к терапии лозартана у больных I—III ФК обусловило дальнейшее увеличение экскреции воды и натрия, а у больных IV ФК изолированный прием лозартана улучшил экскреторную функцию почек. На фоне терапии эналаприлом и лозартаном отмечалось повышение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Дополнительное назначение метопролола вызвало снижение уровня этой величины и, кроме того, привело к дальнейшему увеличению выведения почками натрия и воды.

THE INFLUENCE OF COMBINED APPLICATION OF NEUROHUMORAL MODULATOR ON HYDROUS AND ELECTROLITE METABOLISM DURING CONGESTIVE HEART FAILURE

Bobrishev K. A., Kolomiets V. V., Beresov V. M., Bobrova H. V., Radko Z. G., Shevtsova H. V.

78 patients with CHF were examined, which have decreased sodium and water excretion, and increased PRA and the salt sensivity threshold. The administration of enalapril improved the renal excretory function of patients with I-III FC where as patients with IV FC have changed for worse in natriuresis and diuresis. In addition to the therapy of losartan has caused further increase of water and sodium excretion in patients with I—III FC, and administration of losartan alone has caused improvement renal excretory function in patients with IV FC. On the background of the enalapril and losartan therapy was noted the increased salt sensivity threshold. The additional administration of metoprolol has caused decrease of this value in addition to further increase of sodium and water renal excretion.