

УДК 616.24-007.272-0361-008.9-085.225

*В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, И.В. Волкова*  
*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, НА НЕФРОГЕННУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЁГКИХ**

У 49 больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких с нефрогенной гипертензией, получавших антигипертензивные препараты телмисартан и телмисартан с торасемидом, изучали показатели гемодинамики, вентиляционной и геморенальной 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, кардионефропротекторный 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 создаёт 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 (АII). АII вызывает вазоконстрикцию, стимулирует секрецию альдостерона, антидиуретического гормона, что приводит к гиперволемии. РААС является одним из основных и важнейших кондукторов ней-

рогуморальных влияний, связанных с механизмами регуляции водно-электролитного гомеостаза и поддержания артериального давления (АД). Свои регуляторные влияния АГ осуществляет посредством взаимодействия с мембраноассоциированными рецепторами миокарда, лёгких, почек. Поэтому у больных ХОЗЛ 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 объём 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 недостаточна и не лишена побочных

© В.Н. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, И.В. Волкова, 2012

эффектов [1, 9]. Внедрение в клиническую практику блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), в том числе и телмисартана, расширило возможность терапии нефрогенной АГ. Однократный приём 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 отёчным 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 обуславливает сохранение диуретического эффекта при ХПН. В отличие от фуросемида, торасемид обладает более выраженным вазодилатирующим действием. Вазодилатирующий эффект его связан с подавлением АП-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 приёме [2, 4, 5, 8].

Целью данной работы было оценить антигипертензивный, кардио- и нефропро-

текторные 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 ( $57 \pm 3$ ) года. Обследование проводилось при госпитализации и выписке из стационара. Все больные получали нандропарин по 0,3 мл 2 раза п/к в сутки в течение недели с последующим переходом на приём внутрь дипиридамола 150 мг/сут. Больным 1-й группы (20 чел.) в комплексную терапию дополнительно включали телмисартан (микардис) 80 мг/сут (группа сравнения), больные 2-й группы (29 чел.) получали телмисартан + торасемид САНДОЗ 10–20 мг/сут. 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. Электродитный 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.

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

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

Результаты исследования свидетельствуют о повышении мочевины и креатина крови до лечения и их достоверное снижение

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

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
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	58,90±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. Здесь и в табл. 2–5.

Таблиця 2. Показатели  $ОФВ_1$  и газового состава крови у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа) ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$ОФВ_1$ , % 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

Таблиця 3. Изменение геморенальных показателей у больных ХОЗЛ с нефрогенной АГ под влиянием телмисартана (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа) ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мочевина крови, ммоль/л	9,2±1,0	7,9±0,4*	9,29±1,50	5,60±0,27*
Креатин крови, ммоль/л	0,17±0,09	0,11±0,13*	0,19±0,08	0,11±0,11*
Канальцевая реабсорбция воды, %	96,6±0,2	97,1±0,1	95,70±0,21	98,00±0,22

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.

Снижение уровня ренина, АП 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 нат-

Таблиця 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 ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ренин, нг·мл <sup>-1</sup> ·ч <sup>-1</sup>	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±2,10*	18,2±3,0	10,19±2,60*
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	142,90±3,84	142,3±3,9	139,40±3,21
Калий, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	4,54±0,24	3,97±0,12

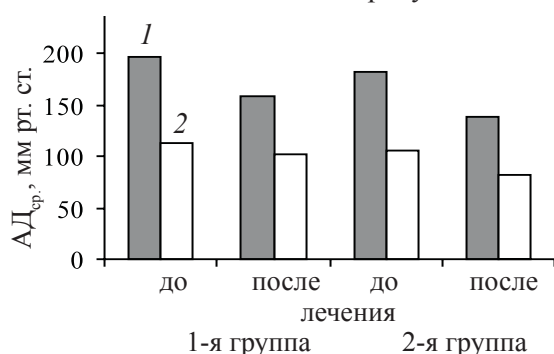
рия и калия во 2-й группе наблюдения. Телмисартан и торасемид являются синергистами и усиливают друг друга.

Улучшение геморенальных показателей, РААС и клинко-функциональных проявлений ХОЗЛ с нефрогенной АГ сопровождалось изменением 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 (1-я группа) и его комбинации с торасемидом (2-я группа) ( $M \pm m$ )

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

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 его уровнем, однако эти показатели были пороговыми и

клинически не сопровождалось достаточно стабильным улучшением общего состояния больных. У больных 2-й группы, получавших телмисартан с торасемидом, усиление вазодилатирующего и диуретического эффекта сопровождалось стойким снижением САД и ДАД, что способствовало защите органов-мишеней от гипоактивности РААС. Состояние компенсации сопровождалось увеличением объема 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, ангиотензина II, 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 хронической почечной недостаточности. Эта комбинация имеет нефро- и кардиопротекторную направленность и способствует восстановлению кардиореспираторной функции у больных ХОЗЛ.

## Список литературы

1. Погорелов В. Н. Влияние телмисартана и его комбинации с эналаприлом на регресс почечной недостаточности у больных хроническим легочным сердцем / В. Н. Погорелов, В. И. Жуков, С. В. Денисова [и др.] // Эксперим. і клін. 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. Кушнір, Ю. М. Сіренко [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 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 патофізіологічні механізми розвитку первинної і вторинної легеневої гіпертензії / І. М. Фуштей, О. І. Паламарчук, Л. Я. Донець // Запорозжк. мед. журн. – 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 patients / 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 із супутніми захворюваннями внутрішніх органів / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Л. В. Масляєва [та ін.] // 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. Погорелов, В.В. Брек, С.В. Денисова, І.В. Волкова***

#### **ВПЛИВ ТОРАСЕМІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ НА НЕФРОГЕННУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ**

У 49 хворих з ХОЗЛ і нефрогенною гіпертензією, які приймали гіпотензивні засоби телмісартан і телмісартан з торасемідом, вивчали показники гемодинаміки, вентиляційної та геморенальної функції, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також динаміку циклічних нуклеотидів і ендотеліну-1. В групі хворих, що приймали телмісартан з торасемідом, антигіпертензивний та кардіонефропротекторний ефекти були більш виражені, ніж у групі порівняння.

**Ключові слова:** *хронічні обструктивні захворювання 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 aldosterone rate, hydroelectrolytic exchange and dynamics of cyclic nucleotids of the patients in these groups were investigated. There were discovered that more antihypertensive and cardioneuroprotective effect was in the group cured by telmisartan with torasemid.

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

*Поступила 03.04.12*