

УДК: 373.6/9:34

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА ПОЧЕЧНУЮ ФИЛЬТРАЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Резюме. Оценка почечной функции является достоверным критерием анализа прогноза для пациентов страдающих хронической сердечной недостаточностью. С целью влияния нестероидных противовоспалительных средств на почечную функцию у больных страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и остеоартрозом (ОА) коленных суставов, обследовано 112 пациентов, разделенных на 2 группы: 63 пациента, страдающих ОА и ХСН и 49 с ХСН без ОА. Оценка почечной функции проводилась с помощью уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Выявлены статистически значимые различия между уровня почечной фильтрации: так в 1-ой группе уровень СКФ составил $63,54 \pm 11,61$ мл/мин, в 2ой группе $87,73 \pm 15,99$ ($F=66,756$, $p=0,0001$). Так же получены статистически значимые данные снижение СКФ в зависимости от кратности приема НПВС в сутки, что связано с прогностически неблагоприятным исходом для ХСН. При сравнении влияния селективности НПВС на почечную функцию, были получены достоверные данные влияния на СКФ вне зависимости от выбора препарата: уровень СКФ в группах сравнения составил 61,9 и 61,45 мл/мин соответственно ($p=0,0001$).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, остеоартроз, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, прогноз.

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.

ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Summary. Assessment of renal function is a reliable criterion for the analysis of prognosis of patients with chronic heart failure. For the purpose of influencing non-steroidal anti-inflammatory funds on renal function in patients with chronic heart failure (CHF) and osteoarthritis (OA) of the knee, examined 112 patients divided into 2 groups: 63 patients suffering from OA and CHF with CHF and 49 without OA. Assessment of renal function was performed using creatinine and glomerular filtration rate (GFR) by the formula CKD-EPI. Statistically significant differences were found between level of renal filtration: in the 1st group EGFR amounted $63,54 \pm 11,61$ ml/min, in the 2nd group $87,73 \pm 15,99$ ($F=66,756$, $p=0.0001$). Also obtained statistically significant data reduction in GFR, depending on the frequency reception NPVS per day, which is associated with poor prognostic outcome for heart failure. When comparing the influence of the selectivity of NSAIDs on renal function, were obtained reliable data effect on GFR, regardless of the choice of drug: EGFR in the comparison group amounted to 61.9 and 61,45 ml/min, respectively ($p=0.0001$).

Keywords: chronic heart failure, osteoarthritis, creatinine, glomerular filtration rate, prognosis.

Коморбидные состояния являются одной из сложнейших современных проблем практического здравоохранения, так как оказывают доминирующее влияние на количество случаев инвалидизации и продолжительность нетрудоспособности в момент обострения [3, 4, 7, 8]. Их риск повышается с возрастом. По данным многочисленных исследований, в терапевтической практике одной из самых распространенных ассоциаций, оказывающих сложное патогенетическое влияние, являются заболевания опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [1, 2, 4, 7, 9]. Факторами, обуславливающие данное состояние являются широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Вследствие чего неуклонно увеличивается количество пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В России количество пациентов, страдающих ХСН, составляет примерно 9% [5]. Ведущие развитые страны мира вынуждены тратить около 1-2% бюджета здравоохранения в год на лечение ХСН, причем основная часть тратится на эпизоды регоспитализации, что указывает на недостаточные показатели эффек-

тивности лечения [6]. Основными изученными и имеющими доказательную базу факторами, неблагоприятно влияющими на течение ХСН, являются гиподинамия, ожирение, сахарный диабет, нестабильность артериального давления, хронические воспалительные заболевания, патологии сопровождающиеся ухудшением функции почек. Одним из заболеваний сочетающим в себе вышеуказанные факторы является остеоартроз (ОА). Особенно важное клиническое значение имеет ОА коленных и тазобедренных суставов [11, 12, 14, 17, 19]. Выделяя основные клинико-патогенетические аспекты, стоит отметить гиподинамию как результат выраженного болевого синдрома, неизбежно приводящую к гиподинамии и увеличению веса. Так же за счет хронического воспалительного процесса и поддержания в крови пациентов повышенных провоспалительных медиаторов, увеличивается скорость фиброобразования миокарда, что ведет к ускорению прогрессирования ХСН. Однако одним из ключевых механизмов усугубления течения ХСН при ОА, к которому приковано внимание специалистов, является прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). За счет подавления фильтрации и усиления проксимальной канальцевой реабсорбции натрия, увеличения внепочечной и внутривисцеральной сосудистой резистентности за счет ингибиции синтеза простагландинов (ПГ) с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПГI2) уменьшается антигипертензивный эффект принимаемой терапии. Так же происходит усиление высвобождения норадреналина из нервных окончаний и увеличение чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций [14, 21, 22]. Вышеописанные механизмы неизбежно ведут к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Другим ключевым действием НПВС, усугубляющим течение ХСН, является ухудшение почечного кровотока и клубочковой фильтрации с активацией ренин-ангиотензиновой и симпатической систем и увеличением секреции эндотелина-1. Ухудшение почечного кровотока ведет к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Данный параметр является важнейшим предиктором течения ХСН, даже по сравнению с такими параметрами как данные ЭхоКГ и функциональный класс по NYHA [16,19]. Пациенты, страдающие ХСН с хронической болезнью почек, имеют значительно повышенный риск умереть от сердечно-сосудистых осложнений, и по данным авторов он может увеличиваться более чем в 20 раз [10, 15]. Учитывая вышеизложенное, для пациентов с ХСН ассоциированной с ОА скрининг почечной функции имеет огромное значения, как для оценки безопасности проводимой медикаментозной терапии, так и в качестве прогноза для заболевания.

Цель настоящей работы: исследовать показатели почечной функции у пациентов с ХСН и ОА, принимающих НПВС.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 112 респондентов, все женщины. Больные были разделены на две группы.

1-ая – 63 пациента, страдающих ХСН I-II ФК по NYHA и ОА коленных суставов, находящимися на лечении в ревматологическом отделении ИГКБ №1. Диагноз ХСН подтвержден с помощью эхокардиографии, теста 6-минутной ходьбы, ОА коленных суставов – рентгенологически. Средний возраст испытуемых в группе 65,83±5,6 лет. Большинство пациентов первой группы (78%) принимали неселективные НПВС (55 % диклофенак и 23% кетопрофен). Лишь 22% использовали мелоксикам.

2-ая группа состояла из 49 пациентов кардиологического отделения с ХСН I-II ФК по NYHA. Диагноз ОА исключен рентгенологически. Средний возраст 63,04±6,4 лет. Пациенты в обеих группах имели избыточную массу тела: индекс массы тела (ИМТ) составил 29,06±5,09 и 26,97±4,26 кг/м². Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям лечения ХСН [6].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ИГКБ №1, проводилось при строгом соблюдении международных и российских этических документов в области биомедицинской этики. Все участники исследования обязательно подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в нём.

Проведена сравнительная оценка уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Расчёт СКФ производился с использованием формулы СКД-EPI, которая учитывает возраст, пол, расу, уровень креатинина.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ Ms Excel 2007 (Microsoft Office, USA), Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, USA). Для определения симметричности распределения признаков были использованы критерии распределения среднего квадратичного отклонения (S) по отношению к медиане (Me), где $s < M/2$ и Шапиро-Уилка. Данные имеющие нормальное распределение были представлены в виде среднего (M) и стандартной ошибки (SE). Для оценки статистической значимости различий использовался дисперсионный анализ. Анализ вида зависимости одного признака от одного или нескольких других осуществлялся с помощью логистической регрессии, где g – коэффициент детерминации и b – коэффициент регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На сегодняшний день накоплено достаточное количество материала и доказательной базы о важности оценки почечной функции в качестве предиктора прогноза сердечнососудистой патологии [9, 22]. Учитывая эти и многие другие опубликованные данные, можно утверждать, что СКФ < 60 мл/мин является прогностически неблагоприятным маркером в плане прогноза для пациентов страдающих ХСН. Что касается сердечной недостаточности ассоциированной с ОА коленных суставов, то многочисленные исследования [11, 12, 16] утверждают о негативном влиянии НПВС на почечную функцию. Но остаются не до конца проясненными вопросы выраженности подавления СКФ на фоне приема НПВС, по сравнению с пациентами, страдающими ХСН без воспалительно-дегенеративных процессов в суставах. Так же, наш взгляд необходимо ответить на вопрос о том, есть ли у селективных противовоспалительных препаратов выраженные превосходства перед препаратами неселективных групп.

В ходе проведённой работы было установлено существенное влияние сочетанной патологии – ХСН и ОА на показатели почечной функции. Значимые различия были получены при исследовании уровня креатинина: в группе ХСН и ОА $84,61 \pm 1,96$ ммоль/л, в группе ХСН без ОА $63,91 \pm 1,65$ ммоль/л ($F=58,109$, $p=0,0001$). При оценке СКФ также были получены статистически значимые результаты: так в 1-ой группе уровень СКФ составил $63,54 \pm 11,61$ мл/мин, в 2-ой группе $87,73 \pm 15,99$ ($F=66,756$, $p=0,0001$) (рис. 1).

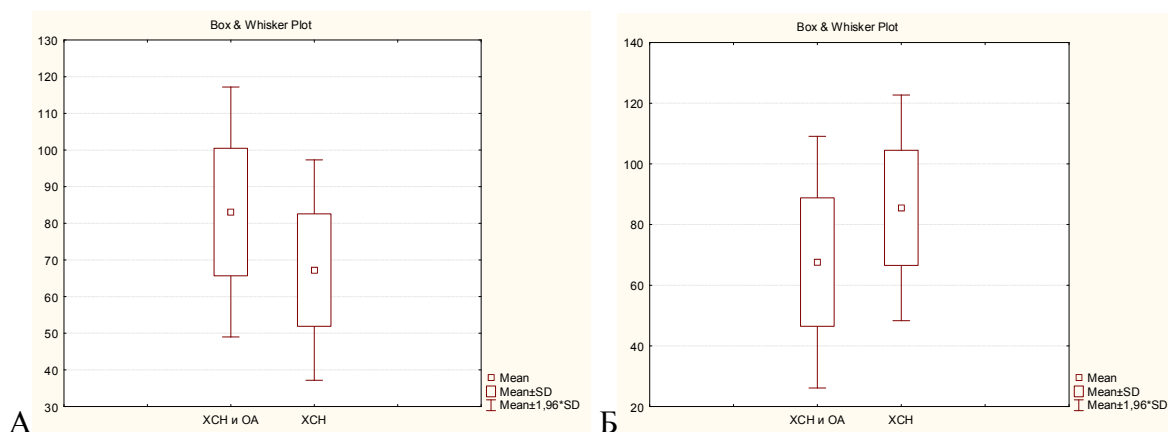


Рис. 1. Оценка уровня креатинина в мкмоль/л (А) и СКФ в мл/мин (Б) у пациентов в группах.

Для определения причины полученных изменений почечной функции у больных с ХСН и ОА нами была предпринята попытка оценить роль наиболее часто применяемых медикаментов – НПВС на развитие почечной дисфункции. В группе сочетанной патологии 78% больных принимали НПВС, они были разделены на подгруппы: 1а – принимающие ЦОГ-2-неселективные НПВС (кетопрофен, диклофенак), 1б – принимающие ЦОГ-2-селективные препараты (мелоксикам), 1с – не принимающие НПВС. Сравнение проводилось с пациента-

ми не имеющих ОА. Полученные результаты (табл. 1) не выявили статистической значимой разницы между подгруппами 1a и 1b.

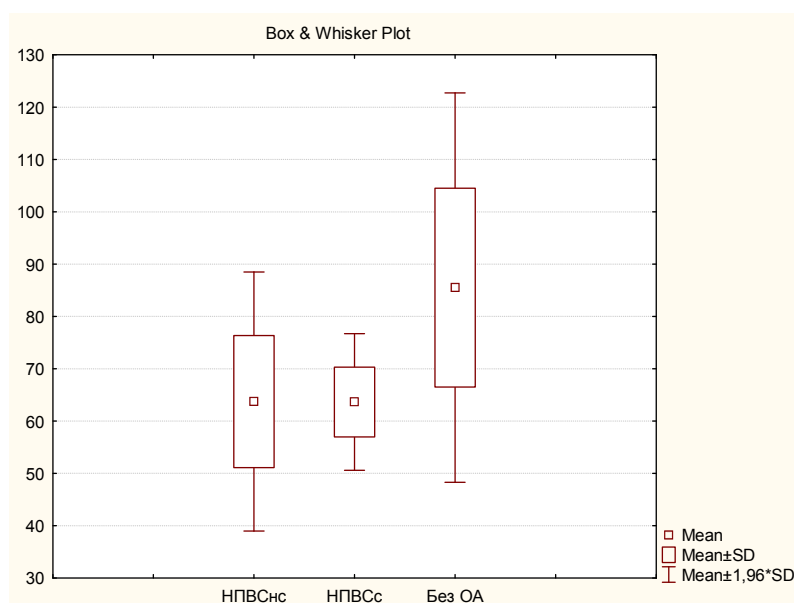


Рис. 2. Влияние регулярного употребления неселективных (НПВСнс) и селективных (НПВСс) на уровень СКФ.

Таблица 1

Сравнение СКФ между пациентами принимающими НПВС с пациентами без ОА

Группы сравнения	n	M	SE	p
ХСН	49	87,73	±15,99	
ХСН+ОА (кетопрофен, диклофенак)	49	61,9	±12,42	0,001
ХСН+ОА (мелоксикам)	14	61,45	±10,82	0,001

Следующим этапом явилась оценка СКФ в зависимости от кратности приема НПВС в сутки (табл.1). Все пациенты с ОА были сформированы в 4 группы (табл. 2). Уровень СКФ у пациентов в группе в зависимости от кратности приема НПВС.

Таблица 2

Уровень СКФ в зависимости от кратности приема НПВП с сутки

Кол-во приемов НПВС в неделю	M	SE	p	r	b
1-2	87	2,6	0,32	0,4	-0,4
2-4	63	5,53	0,04	0,56	0,5
5-6	59	7,44	0,03	0,1	0,1
7-8	43	8,18	0,02	0,1	0,1

Как видно из полученных данных пациенты, принимающие НПВС 1-2 раза в неделю, имели достаточно высокий уровень СКФ, а так же не было получено взаимосвязи о влиянии приема препаратов на почечную функцию. Прием препаратов в большем количестве статистически значимо уменьшал СКФ, что прогностически связано с неблагоприятным исходом для сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы. Данное исследование подчеркивает важность негативного влияния коморбидной патологии на течение ХСН. Результаты свидетельствуют о значительной разнице в показателях почечной функции у пациентов с ХСН ассоциированной с ОА, в сравнении с пациентами с ХСН без ОА. Повышенный уровень креатинина и низкие показатели СКФ связаны с приемом НПВС, причем не выявлено влияние селективности НПВС на данные пока-

затели. Увеличение кратности дозы так же показало ухудшение показателей фильтрации почек. Учитывая важность НПВС как компонента лечения ОА, необходим поиск новых решений для данной группы пациентов с целью уменьшения рисков осложнений и нивелирования побочных эффектов. По мнению авторов для уменьшения риска дальнейших осложнений и улучшения прогноза необходим более строгий контроль артериального давления с подбором оптимальнопереносимых доз, уменьшение доз и кратности применения НПВС [15]. На время приема НПВС необходим регулярный скрининг креатинина и СКФ для оценки эффектов медикаментозной терапии.

Литература

1. Алексенко Е.Ю. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом. / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т.99. №8. – С. 106-109.
2. Алексенко Е.Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – Вып. 4. – С. 53-60.
3. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). / Ф.Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5. №1. – С. 4-7.
4. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Определение и эпидемиология (сообщение 1). / А.Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 61.№3. – С. 93-97.
5. Мареев В.Ю. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т.7. № 1. – С. 4–7.
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. №7.- С. 379-432.
7. Петрунько И.Л. О временной нетрудоспособности и инвалидности при ревматических заболеваниях в Иркутской области / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова // Современные проблемы ревматологии. – 2007. – Вып. 3. – С. 103-107.
8. Петрунько И.Л. Остеоартроз: финансовые затраты на одного больного / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова, П.С. Голубева, Т.М. Цыренжапова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97.№6. – С. 163-165.
9. Смирнов А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, А.В. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9. № 3. – С. 7–15.
10. Association between obesity, quality of life, physical activity and health service utilization in primary care patients with osteoarthritis / T.Rosemann [et al]. //Int J Behav Nutr Phys. – 2008. – Vol.5. – P. 4-5.
11. Cice G. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update / G. Cice, D. Elsner // Nephrol Dial Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 1103–1108.
12. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study / M.A. Cimmino [et al]. –2005. –Vol.35. – P.17-23.
13. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists / R.Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini, [et al.] //Semin Arthritis Rheum. –2005. –Vol.35. – P.31-37.
14. Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis / R.Marks [et al]. //Med Sci Monit. –2002. – Vol.8. – P. 305-309.
15. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients / J. Page [et al]. // Arch. Int. Med. – 2000. – Vol.160. – P. 777–784.

16. Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotenzin–converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure / J.J. Nawarskas [et al]. // *Pharmacotherapy*.- 2000. - Vol.18.- P.1041–1052.
17. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities / L.A. Stevens, [et al]. // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 555–562.
18. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee OA / M. Creamer [et al]//*Rheumatology*. -2000. –Vol.39. –P.490-496.
19. Prevalence, increase, and costs of heart failure / P. Mohacsi, G. Moschovitis, H. Tanner [et al]. // *Heart and Metabolism*. – 2001. – Vol.14. – P.14-20.
20. Problems in determining occurrence rates in multimorbidity /M. Akker, F. Buntinx, S. Roos, J.A. Knottnerus //J. *Clin Epidemiol.* –2001. –Vol.54. –P.675-679.
21. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure / H. Hillege, [et al]. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 203–210.
22. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction / D.L. Dries [et al]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 681–689.