

© Вакалюк І.І., Оринчак М.А., 2012

УДК: 616-08+616.12-008.331.1+616.379-008.64+616-056.52+616.127-004

І.І. ВАКАЛЮК, М.А. ОРИНЧАК

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕНОПРОТЕКТОРНОГО ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

I.I. VAKALYUK, M.A. ORYNCHAK

### COMPARATIVE EVALUATION OF RENOPROTECTIVE INFLUENCE OF COMPLEX ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

**Ключові слова:** метаболічний синдром, постінфарктний кардіосклероз, гіпертензивна нефропатія, гіперінсулінемія, небіволол, бисопролол.

**Резюме:** Стаття посвячена підвищенню ефективності лікування гіпертензивної нефропатії у больових з метаболічним синдромом і постінфарктним кардіосклерозом на основі вивчення функціонального стану нирок по рівню мікроальбуміну в мочі в залежності від стану інсулінорезистентності, і розробки комплексного лікування з використанням небіволола і бисопролола. Виявлено, що збільшення рівня мікроальбуміну в мочі найбільш суттєве в умовах спонтанної гіперінсулінемії, що дозволяє вважати її несприятливим прогностичним ознакою інсулінорезистентності, а мікроальбумінурію – показником тяжкості течії гіпертензивної нефропатії у больових з метаболічним синдромом і постінфарктним кардіосклерозом. Установлено, що небіволол, на відміну від бисопролола, ефективно зменшує рівень мікроальбуміну в добовій мочі, що в цілому зменшує серцево-судинний ризик.

**Summary:** An article is devoted to improving efficiency of a hypertensive nephropathy treatment in patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis, based on the study of renal function on the level of microalbumin in the urine, depending on the state of insulin resistance and development of complex treatment with nebivolol and bisoprolol. It was revealed that increasing the level of microalbumin in the urine is the most significant in the case of basal and 2hr-postloading hyperinsulinemia, which makes it an unfavorable prognostic sign of insulin resistance and microalbuminuria as an indicator of the severity of nephropathy in patients with metabolic syndrome and postinfarction cardiosclerosis. It was determined that nebivolol in contrast to bisoprolol effectively decrease the level of microalbumin in the urine, which reduces the cardiovascular risk.

**ВСТУП.** Відомо, що особливо високий ризик ранніх серцево-судинних ускладнень і смертності спостерігається при поєднанні артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння, дисліпідемії, мікроальбумінурії, гіперінсулінемії (ГІ) або цукрового діабету, тобто при наявності метаболічного синдрому (МС) [2, 7, 8, 10, 15, 16, 18].

В останнє десятиліття відмічається тенденція до збільшення поширеності АГ, яка поряд із цукровим діабетом, вважається найбільш загрозливою в аспекті частоти ураження нирок [3, 4, 5]. Серед причин хронічної хвороби нирок провідне місце в структурі поширеності займає хронічний пієлонефрит (понад 68%), потім - діабетичні нефропатії (близько 11%) та з однаковою частотою

хронічний гломерулонефрит і гіпертензивна нефропатія (близько 7%) [5].

При виборі антигіпертензивного лікування у больових із МС, постінфарктним кардіосклерозом (ПІКС) та гіпертензивною нефропатією необхідно враховувати, що ефективність антигіпертензивної терапії визначається не тільки здатністю препарату забезпечувати адекватний контроль артеріального тиску, але і його органопротекторними та позитивними метаболічними ефектами [1, 11].

Мультицентровими дослідженнями ADVANCE [12], ERHESUS [13], EUROPA [14], RALES [17] доведена ефективність і доцільність поєднання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), бета-адреноблокаторів і статинів із метою оптимізації лікування больових із МС та ПІКС [6]. Пріоритетним класом антигіпертензивних засобів у больових із ПІКС визнано кардіоселективні бета-адреноблокатори [2]. Особливої уваги заслуговують ті, що мають вазодилатуючі властивості, внаслідок чого антигіпертензивний ефект поєднується з органопротекторними ефектами.

Оринчак Марія Андріївна  
тел.: (0 342) 527 240

текцією, сприятливим метаболічним профілем і достовірним зменшенням серцево-судинного ризику [9]. Застосування небівололу для лікування хворих із МС та ПКС є новим напрямком у клінічній практиці, оскільки будучи донатором оксиду азоту, препарат впливає на дисфункцію ендотелію і виявляє органопротекторний ефект.

Однак, усе ще залишається недостатньо вивченим вплив бета-адреноблокаторів різних класів на функціональний стан нирок в умовах інсулінорезистентності (ІР). Досі залишається відкритим питання щодо ефективності застосування комплексного лікування з використанням бета-адреноблокаторів без і з вазодилатуючими властивостями та статину у хворих із МС, ПКС та гіпертензивною нефропатією.

Вищесказане обґрунтовує актуальність та доцільність цього дослідження.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Провести порівняльну оцінку впливу комплексного антигіпертензивного лікування на функціональний стан нирок у хворих із МС та ПКС залежно від рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в крові.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежено 139 хворих із МС та ПКС, серед них 25 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові; 60 хворих із реактивною ГІ та 54 хворих із спонтанною ГІ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагностику МС проводили відповідно до критеріїв АТР ІІІ (2001) [10]. Діагноз перенесеного інфаркту міокарда у всіх хворих був підтверджений документально на основі виписки з історії хвороби з гострим інфарктом міокарда з відміткою про наявність позитивних біологічних маркерів (тропонін І), результатів електрокардіографії та ехокардіографії.

Діагностику та лікування АГ проводили відповідно до протоколу надання медичної допомоги згідно з Указом № 436 МОЗ України від 03.07.2006, рекомендацій Українського товариства кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2007) [10, 17].

Всім хворим проведено загальноприйняте фізикальне обстеження, пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) із паралельним визначенням рівня глікемії та ЕІ в крові до та через 2 години після навантаження глюкозою за загальноновизнаною методикою. Рівень глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень ЕІ в крові визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, France), набори фірми Human Sex-depend test, тести «Elisa», Німеччина. За норму приймали рівень ЕІ крові в межах 8-20 мкОд/мл.

У залежності від рівня ЕІ в крові визначали тип інсулінемії: нормальний рівень ЕІ в крові (8-20 мкОд/мл); реактивна ГІ (рівень ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл); спонтанна ГІ (рівень ЕІ в крові натще та через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл).

Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну в крові (біохімічний метод) та за наявністю мікроальбумінурії. Визначення рівня мікроальбуміну (мг/л) у добовій сечі проводили шляхом осаду поліетиленгліколю комплексу «антиген–антитіло» методом кінцевої точки за допомогою стандартного набору виробництва I.S.E.S.R.L. (Італія) на напівавтоматичному аналізаторі Mindray BA/88 (Італія). За норму приймали рівень мікроальбуміну в добовій сечі в межах 0-25 мг/л.

За лікувальними схемами всі хворі із МС та ПКС були рандомізовані методом конвертів незалежно від клінічного стану в дві групи. У 1 групу ввійшло 67 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням селективного бета-адреноблокатора бісопрололу (бісопролол-ратіофарм, виробництво Меркле, Німеччина; затверджено Наказом МОЗ України від 27.08.2004р. №426; реєстраційне посвідчення UA/1728/01/01 та від 04.10.2006р. №654; реєстраційне посвідчення P.04.02/04593; UA/1728/01/01) та базової терапії іАПФ еналаприлу (еналаприл-Здоров'я, виробництво ТОВ «Здоров'я», Україна; затверджено Наказом МОЗ України від 19.02.2007р. №78; реєстраційні посвідчення UA/5913/01/01 та UA/5913/01/02) та аторвастатину (лівостор, виробництво ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна; затверджено Наказом МОЗ України від 25.05.2007р. №263; реєстраційне посвідчення UA/6452/01/01).

Другу групу склали 72 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням кардіоселективного бета-адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небівололу (небівал, виробництво ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна; затверджено Наказом МОЗ України від 18.08.2006р. №572; реєстраційне посвідчення UA/4979/01/01) на тлі базової терапії.

Добові дози бісопрололу, небівололу, еналаприлу та аторвастатину підбирали індивідуально для отримання оптимального ефекту. Хворі були обстежені на початку дослідження, через 4 тижні та через 1 рік після проведеного лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 6.0, StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерія Стьюдента. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із об-

рахунком коефіцієнта кореляції Пірсона –  $r$ . Із використанням таблиць  $2 \times 2$  ( $(a \cdot b) / (c \cdot d)$ ), обчислювали відношення шансів (OR), 95% індекс конфіденційності (CI).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Рівень креатиніну в крові у хворих 1 та 2 груп не змінювався впродовж всього періоду лікування та коливався в межах ( $100 \pm 10,53$ ) ммоль/л, у контролі – ( $98 \pm 5,76$ ) ммоль/л.

Аналіз індивідуальних значень рівня мікроальбуміну в сечі свідчив про неоднозначні його зміни впродовж 12 місяців спостереження залежно від схеми лікування та рівня ЕІ в крові. Зміна рівня мікроальбуміну в сечі у групі хворих із бісопрололом (1 група) була стійкою впродовж всього терміну лікування і мала схильність до прогресування (табл. 1), особливо через 1 рік у групі

осіб із реактивною та спонтанною ГІ ( $p < 0,05$ ). Зокрема, у осіб із нормальним рівнем ЕІ в крові цей показник істотно не змінився впродовж 12 місяців лікування порівняно з базальним рівнем ( $p_2 > 0,05$ ) та контролем ( $p_1 > 0,05$ ).

У хворих 1 групи із реактивною ГІ рівень мікроальбуміну в сечі мав тенденцію до прогресування впродовж року та збільшився на 5,1% ( $p_2 > 0,05$ ) і 10,3% ( $p_2 < 0,05$ ) через 4 тижні та через 1 рік лікування порівняно з базальним рівнем відповідно, та вірогідно перевищував показник в контролі ( $p_1 < 0,05$ ). Подібна динаміка за направленістю, але більш виражена спостерігалась і у хворих із спонтанною ГІ. Зокрема, цей показник зріс на 15,7% і 19,3% через 4 тижні та через рік лікування порівняно з базальним рівнем ( $p_2 < 0,05$ ) відповідно.

Таблиця 1

Динаміка рівня мікроальбуміну в сечі (мг/л) у хворих із МС та ПІКС із різними типами інсулінемії під впливом лікування ( $M \pm m$ )

Контроль (n=20)	Нормальний рівень ЕІ в крові (n=25)			Реактивна ГІ (n=60)			Спонтанна ГІ (n=54)		
	до лікування	через 4 тижні	через 1 рік	до лікування	через 4 тижні	через 1 рік	до лікування	через 4 тижні	через 1 рік
<b>Бісопролол</b>									
15,03±1,35	20,85	21,76	23,67	26,03	27,36	28,71	31,63	36,60	37,73
	±1,24	±1,27	±1,03	±1,27	±1,50	±1,05	±1,70	±1,31	±1,33
	$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$
	<b>Небіволол</b>								
	26,98	19,56	16,80	28,20	14,93	14,03	31,96	21,93	17,97
	±1,79	±1,51	±1,96	±1,07	±1,29	±1,96	±1,37	±1,97	±1,72
$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	

**Примітки:**  $p_1$  – у порівнянні з показником в контролі  
 $p_2$  – у порівнянні з базальним рівнем

У хворих 2 групи, в комплексне лікування яких входив небіволол, відмічено його позитивний вплив на функціональний стан нирок впродовж всього періоду лікування (див. табл. 1). Зокрема, у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові через 4 тижні лікування показник знизився на 27,5%, а через 12 місяців – на 38% порівняно з базальним рівнем відповідно ( $p_2 < 0,05$ ).

У хворих 2 групи із реактивною ГІ рівень мікроальбуміну в сечі знизився через 4 тижні на 47%; через 1 рік лікування – на 50% порівняно з базальним рівнем ( $p_2 < 0,05$ ) відповідно. Подібна динаміка спостерігалась і у хворих із спонтанною ГІ. Зокрема, цей показник знизився на 31,4% та на 34% через 4 тижні та через 1 рік лікування порівняно з базальним рівнем ( $p_2 < 0,05$ ) відповідно.

На фоні терапії небівололом у хворих із гіпертензивною нефропатією, МС та ПІКС від-

мічено зменшення мікроальбумінурії, що розцінюється як наслідок покращення функціонального стану ендотелію та мікроциркуляції в нирках. Покращення функціонального стану ендотелію пояснюється збільшенням продукції оксиду азоту та продуктів його метаболізму [9].

Нами проведено аналіз відношення шансів (OR) при 95% CI та критерії  $p < 0,05$  у хворих на МС та ПІКС із різними типами інсулінемії за величиною мікроальбуміну в сечі під впливом лікування. Так, у осіб із нормальним рівнем ЕІ в крові (табл. 2) показник OR за рівнем мікроальбуміну в сечі при застосуванні бісопрололу склав 0,45 при 95% CI 0,03–2,78;  $p < 0,04$ . При лікуванні небівололом показник OR склав 0,05 при 95% CI 0,007–0,36;  $p < 0,003$ , що вказує на кращий профіль кінцевого результату та кращу ефективність лікування.

Таблиця 2

**Динаміка відношення шансів у хворих на МС та ПІКС із різними типами інсулінемії під впливом лікування за величиною мікроальбуміну в сечі**

Показник	OR	95% CI	p
<b>Бісопролол</b>			
Нормальний рівень ЕІ в крові	0,45	0,03-2,78	0,04
Реактивна ГІ	0,64	0,02-3,79	0,05
Спонтанна ГІ	0,67	0,03-3,99	0,05
<b>Небіволол</b>			
Нормальний рівень ЕІ в крові	0,05	0,007-0,36	0,003
Реактивна ГІ	0,07	0,02-0,87	0,003
Спонтанна ГІ	0,11	0,003-0,83	0,004

**Примітки:** 1. OR – відношення шансів;  
2. 95% CI – індекс конфіденційності;  
3. p – рівень вірогідності.

У осіб із реактивною ГІ зміна OR за значеннями мікроальбуміну в сечі під впливом бісопрололу становила 0,64 при 95% CI 0,02-3,79;  $p < 0,05$ . Натомість, при застосуванні небіволулу OR складав 0,07 при 95% CI 0,002-0,87;  $p < 0,003$ . Подібна динаміка OR була характерна і для осіб із спонтанною ГІ. Зокрема, у випадку застосування бісопрололу зміни OR вказували на від'ємну динаміку, складаючи 0,67 при 95% CI 0,03-3,99;  $p < 0,05$ . Натомість, при застосуванні небіволулу відмічалась позитивна динаміка. Зокрема, OR складав 0,11 при 95% CI 0,003-0,83;  $p < 0,004$ .

Отже, за результатами дослідження відношення шансів небіволулу позитивно впливає на рівень мікроальбуміну в сечі. Більше того, суттєвість його впливу залежить від типу інсулінемії: найбільша у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові, зменшується при реактивній та спонтанній ГІ. Проте, застосування бісопрололу у хворих із МС та ПІКС має меншу ефективність. Крім того, ефективність його впливу зменшується із зростанням ступеня ІР.

**ВИСНОВКИ:**

- Особливістю хворих на МС із ПІКС у поєднанні з ГІ є суттєвіше зростання рівня мікроальбуміну в сечі в порівнянні із хворими з нормальним рівнем ЕІ в крові. Для хворих із ІР та з реактивною/спонтанною ГІ характерною є поява мікроальбуміну в сечі в межах 25-200 мг/л. Поява мікроальбумінуриї може розглядатися не тільки як маркер доклінічного ураження органів-мішеней, але й як показник важкості перебігу гіпертензивної нефропатії у хворих із МС та ПІКС.
- Довготривале використання в комплексі лікування хворих із МС, ПІКС та гіпертензивною нефропатією небіволулу за наявності реактивної/спонтанної ГІ зумовлює ефективне зниження ступеня ІР із зменшенням рівня мікроальбуміну в сечі, що в цілому зменшує серцево-судинний ризик.

- Довготривале використання в комплексі лікування хворих із МС, ПІКС та гіпертензивною нефропатією бісопрололу за наявності реактивної/спонтанної ГІ сприяє прогресуванню ІР, шляхом негативного впливу на рівень мікроальбуміну в сечі, що в цілому збільшує ризик виникнення «кінцевої точки» за даним показником.
- Для лікування хворих із МС із вираженою ІР, ПІКС та гіпертензивною нефропатією рекомендується включення в лікувальний комплекс небіволулу.

**Перспективи подальших досліджень.**

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення кореляційних взаємозв'язків між кардіобіомаркерами та виникненням гіпертензивної нефропатії з мікроальбумінуриєю у хворих на МС та ПІКС, що дозволить розробити індивідуально підібрані схеми лікування та знизити ризик виникнення ниркової недостатності у даної категорії хворих.

**ЛІТЕРАТУРА:**

- Глушко Л. В. Динаміка кардіогемодинамічних параметрів на тлі застосування антигіпертензивної терапії хворих з метаболічним синдромом, ускладненим хронічною хворобою нирок / Л.В. Глушко, І.В. Козлова // Галицький лікарський вісник. – 2009. – № 1. – С. 22–24.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / В. М. Коваленко, М.І. Лутай // Київ. – 20011. – 407 с.
- Коваленко В. М. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливості шляхи його покращання / В. М. Коваленко // Аналітико-статистичний посібник для лікарів. – 2004. – С. 9.
- Лутай М. И. Перспективы диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии в Украине / М.И. Лутай // Здоров'я України. – 2010. – № 7 (236). – С. 12.



5. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 4 (32). – С. 3–11.
6. Митченко О. І. Досвід застосування інгібіторів АПФ у лікуванні хворих з метаболічним синдромом / О. І. Митченко // Нова медицина. – 2003. – № 5. – С. 60–62.
7. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертензии / А. А. Аракелянц, Н. В. Жукова, А. С. Рязанов [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – № 12. – С. 81–83.
8. Митченко Е. И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / Е. И. Митченко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 74–80.
9. Могильник А. І. Вплив небівололу на функціональний стан ендотелію, мікроциркуляцію, транспортні властивості перитонеальної мембрани й резидуальну функцію нирок у пацієнтів на перитонеальному діалізі / А. І. Могильник // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 2 (30). – С. 30–35.
10. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1 (3). – С. 64–65.
11. Швед М. І. Комбінована терапія дисфункції вегетативної нервової системи у хворих з метаболічним синдромом / М. І. Швед, Б. Г. Насалик, В. Т. Гурський // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 4. – С. 69–70.
12. ADVANCE // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
13. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) // Cardiovascular Trials Review 9<sup>th</sup> edition. – 2004. – P. 816–817.
14. EUROPA Investigators // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
15. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
16. Mancia G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462–1536.
17. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) // Cardiovascular Trials Review 9<sup>th</sup> edition. – 2004. – P. 843–844.
18. Reaven G. M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia role in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease / G. M. Reaven // Amer. Heart. J. – 2006. – Vol. 14. – P. 1283–1288.

Надійшла до редакції 06.03.2012

Прийнята до друку 04.04.2012