

(44.55%) levels of compliance to the combined therapy of hypertension. Socio-demographic factors in the patients with low compliance to the treatment were determined by low level of education and absence of marital relations. Clinical characteristics of patients with low compliance included the presence of 3rd degree of arterial hypertension severity, I stage of this disease, high frequency of exacerbations, comorbidity of diabetes mellitus II, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, tobacco smoking. According to the psychopathological and psycho-diagnostic examination, patients with an internal type of personality control, low anxiety and depression showed, for the most part, a low level of compliance and more frequent aggressiveness in the self-esteem of mental states ($p < 0.05$). Thus, elderly patients with arterial hypertension very often (up to 78%) show an insufficient level of compliance to the treatment. Socio-demographic, clinical and psychopathological factors significantly affect the level of compliance in these patients. Improving the effectiveness of therapy of arterial hypertension in elderly patients is possible due to optimization of treatment regimens, wide introduction of psycho-diagnosis and psychological correction with the involvement of psychologists into this process.

УДК 616.61:616.379-008.64-085

Щербань Т.Д., Топчій І.І., Семенових П.С., Гальчінська В.Ю.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕПЛЕРЕНОНУ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків

Метою дослідження стало вивчення ефективності застосування селективного антагоніста рецепторів альдостерону еплеренону в комбінованій терапії хворих на діабетичну нефропатію в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Комплексно обстежено 57 хворих на діабетичну нефропатію I-III стадій (швидкість клубочкової фільтрації >60 мл/хв.) в поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. Встановлено, що як базова так і комбінована з еплереноном терапія призводила до суттєвого зниження артеріального тиску, проте значущих відмінностей між групами не виявлено. Також вірогідно не відрізнялись рівні креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації. Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової та комбінованої з еплереноном терапії показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню мікроальбумінурії.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіпертонічна хвороба, антагоністи рецепторів альдостерону, еплеренон.

Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на діабетичну нефропатію на підставі визначення змін в системі FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін», № держ. реєстрації 0115U001028.

Вступ

Прогресування патологічних процесів, обумовлених гіпертонічною хворобою (ГХ), та приєднання до них цукрового діабету (ЦД) сприяє формуванню патологічних змін в нирках та розвитку діабетичної нефропатії (ДН), яка є однією з основних причин хронічної хвороби нирок у пацієнтів з цукровим діабетом та найчастіше призводить до термінальних стадій ниркової недостатності [1,2].

Важливе місце в розвитку і прогресуванні як ГХ, так і ДН відводиться мінералокортикоїдному гормону альдостерону. Підвищені концентрації альдостерону сприяють затримці натрію і води з розвитком набряків, збільшенню втрат калію і магнію, підвищенню симпатичної і зниженню парасимпатичної активності, порушенню барорецепторної функції, посилюванню дисфункції ендотелію, збільшенню вазомоторної реактивності і оксидантного стресу. Крім того, вторинний гіперальдостеронізм є важливим чинником, що сприяє процесам фіброзування [4,5].

Лікування ГХ та ДН включає антигіпертензивну (комбіновану) і цукрознижувальну терапію та використання статинів і антиагрегантів. Особли-

вий інтерес викликає можливість застосування в комбінованій нефро- та судиннопротекторній терапії антагоністів рецепторів альдостерону [2,6].

Рецептори альдостерону являють собою спеціалізовані протеїнові структури, розташовані на мембрані або всередині клітин дистальних каналців нефрону, фібробластів, міокардіоцитів і деяких інших [4,6].

Відомо, що антагоністи рецепторів альдостерону блокують як внутрішньоклітинні, так і мембранні рецептори альдостерону. Розрізняють неселективний (спіронолактон) і селективний (еплеренон) антагоністи рецепторів альдостерону [3,9,10]. Перший з них поряд із впливом власне на рецептори альдостерону зв'язується також з андрогеновими, прогестероновими і, меншою мірою, глюкокортикоїдними рецепторами, що може бути причиною розвитку ряду побічних ефектів; другий досить вибірково зв'язується з рецепторами альдостерону, внаслідок чого розглядається як більш безпечний.

Мета дослідження

Вивчення ефективності застосування селективного антагоніста рецепторів альдостерону

еплеренону в комбінованій терапії хворих на ДН в поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Комплексно обстежено 57 хворих на ДН I-III стадій зі ШКФ > 60 мл/хв. в поєднанні з ГХ II стадії, що знаходилися на лікуванні у відділенні гіпертензії та захворювань нирок клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік обстежених становив $(59,0 \pm 3,1)$ роки.

Верифікація ГХ виконана згідно Настанови та клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» від 2012 р. за наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. Стадію ХХН встановлювали згідно з класифікацією хронічних хвороб нирок, прийнятою на II Українському з'їзді нефрологів (м. Харків, 2005 р.). Діагноз і стадію ДН було встановлено відповідно до класифікації Mogensen С.Е. (1983 р.) на підставі загальноклінічних методів обстеження.

Всі хворі приймали стандартну базову терапію (інгібітор АПФ периндоприл у дозі 5-10 мг на добу, антагоніст кальцію амлодипін в дозі 5-10 мг на добу в залежності від рівню артеріального тиску, статини (аторвастатин в дозі 10-20 мг на добу) та цукрознижувальні препарати (метформін 500-2000 мг на добу). В залежності від призначеного лікування хворі були розподілені на наступні групи:

- група А – хворі, які отримували базову терапію (n=29);
- група В – хворі, які отримували базову терапію в комбінації з блокатором альдостерону еплереноном в дозі 25 мг/добу (n=27) протягом 3 місяців.

Нами не було виявлено вірогідних відмінностей між групами за розподілом пацієнтів за віком та статтю. Показники функціонального стану нирок та систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) також не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Лабораторне клінічне дослідження складалось з клінічних аналізів крові і сечі, визначення добової білкової екскреції білка із сечею та загальних біохімічних досліджень. Концентрацію альбуміну у сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи («Гранум», Україна). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД – EPI.

Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерної програми "SPSS 13". Отримані результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$. Дані представлені як $(M \pm m)$, де M – середнє арифметичне, m - стандартне відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведеної терапії з використанням еплеренону поліпшення загального самопочуття

відбулося у 92,8 % хворих. Відмічено зменшення загальної слабкості та підвищеної стомлюваності у 72,2 %, головного болю у 90,3 %, серцебиття у 90,7 %, набряків гомілок у 89,5 %, сухості в роті у 85,3 %, спраги у 93,9 %, частого сечовипускання в нічний час у 70,7 % обстежених.

Ми дослідили вплив терапії на основні клініко-лабораторні показники перебігу поєднаної патології (табл. 1).

Використання як базової так і комбінованої з еплереноном терапії призводило до суттєвого зниження артеріального тиску (табл. 1). Проте значущих відмінностей між його показниками між групами А та В не виявлено. В групі А показники САТ і ДАТ зменшувались на 33 % і на 16 %, відповідно. Блокада рецепторів до альдостерону призводила до зниження на 38 % САТ і на 20 % ДАТ.

Базова терапія та комбінація з еплереноном позитивно впливали на функцію нирок. У хворих групи А рівні МАУ знижувались на 27 % ($p < 0,001$). У пацієнтів групи В відзначали зниження рівня МАУ - на 36 % ($p < 0,001$). Разом з тим ми не виявили вірогідної зміни рівнів креатиніну та ШКФ.

Враховуючи те, що при поєднанні фармакологічної блокади РААС з антагоністами рецепторів до альдостерону існує підвищений ризик гіперкаліємії, пов'язаний з початковим рівнем калію та показниками ШКФ, було проведено додатковий моніторинг пацієнтів [7]. Як показали отримані результати, в обох групах пацієнтів не було виявлено статистично значущих змін концентрації калію в крові: в групі А до лікування вона становила $(4,31 \pm 0,11)$ ммоль/л, після лікування $(4,06 \pm 0,09)$ ммоль/л; в групі В до лікування - $(3,90 \pm 0,14)$ ммоль/л, а після лікування - $(4,02 \pm 0,10)$ ммоль/л.

Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової та комбінованої з еплереноном терапії (табл. 2) показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню МАУ. Використання як базової так і комбінованої з еплереноном терапії призводило до суттєвого зниження артеріального тиску. Проте значущих відмінностей при диференційованій оцінці результатів лікування не виявлено, також не було статистично значущих відмінностей між групами і в показниках ліпідного обміну.

Таким чином, оцінка нефропротекторних властивостей препарату показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок (зниження МАУ), ($p < 0,001$).

Таблиця 1
Вплив лікування із застосуванням еплеренону на клініко-лабораторні показники ($M \pm m$)

Показник	Базова терапія		Комбінована терапія (еплеренон)	
	до лікування, n=29	після лікування, n=29	до лікування, n=27	після лікування, n=27
МАУ, мг/ммоль	143,28±12,13	105,17±10,15*	150,56±12,5	95,48±7,19*
Креатинін, мкмоль/л	86,96±3,41	83,93±3,36	81,96±3,37	78,31±2,10
ШКФ, мл/хв.	71,65±3,29	74,06±3,31	78,15±3,53	83,89±3,68
САТ, мм.рт.ст.	180,00±2,11	138,62±1,91*	183,30±2,14	136,29±1,45*
ДАТ, мм.рт.ст.	105,51±1,81	89,65±1,18*	108,88±1,89	85,92±1,16*
Калій, ммоль/л	4,31±0,09	3,90±0,09	4,06±0,10	4,02±0,08
Холестерин, ммоль/л	5,30±0,15	5,04±0,14	5,65±0,16	5,11±0,13
Тригліцериди, ммоль/л	2,05±0,16	1,79±0,13	1,82±0,15	1,62±0,12
ЛПНП, ммоль/л	2,95±0,14	2,64±0,13	3,20±0,16	2,78±0,11
ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,03	1,18±0,04	1,14±0,04	1,22±0,04

Примітка: * - вірогідно в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2
Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової (А) та комбінованої з еплереноном (В) терапії

Показники (різниця)	Група	n	Середнє	Стд. похибка середнього	t-критерій рівності середніх	Значущість
ШКФ, мл/хв.	А	29	-2,41	0,62	8,51	0,065
	В	27	-5,74	1,31		
Креатинін	А	29	3,03	0,43	-7,03	0,059
	В	27	7,85	1,18		
МАУ, мг/ммоль	А	29	38,10	1,97	-5,79	0,001
	В	27	59,07	4,96		
САТ, мм.рт.ст.	А	29	41,37	3,78	-0,98	0,330
	В	27	47,00	4,32		
ДАТ, мм.рт.ст.	А	29	15,86	1,59	-2,75	0,158
	В	27	22,96	2,05		
Холестерин, ммоль/л	А	29	0,2583	0,06734	-1,971	0,056
	В	27	0,5400	0,12607		
Тригліцериди, ммоль/л	А	29	0,2583	0,06412	0,689	0,494
	1-В	27	0,2000	0,05421		
ЛПНП, ммоль/л	1-А	29	0,3145	0,08426	-0,743	0,461
	1-В	27	0,4167	0,11024		
ЛПВП, ммоль/л	1-А	29	-0,1817	0,03848	-2,655	0,060
	1-В	27	-0,0519	0,02933		

В ряді досліджень було показано здатність блокаторів рецепторів до альдостерону знижувати протеїнурію у хворих на ДН при використанні з іншими блокаторами РААС. Зокрема, в невеликих рандомізованих дослідженнях у хворих на цукровий діабет 1 типу з нефропатією, які вже приймали інгібітори АПФ та блокатори рецепторів до ангіотензину, продемонстровано зниження альбумінурії на 30 % ($p < 0,001$) з додаванням до основної терапії спіронолактону (25 мг на добу) в порівнянні з плацебо [8]. При вивченні ефектів додавання до терапії хворих на ДН, які вже приймали лізиноприл в дозі 80 мг на добу, спіронолактону або лозартану в порівнянні з плацебо було відзначено зниження альбумінурії на 34 % зі спіронолактоном і на 17 % з лозартаном, показники артеріального тиску між групами суттєво не відрізнялись [9].

Аналіз літературних даних та отриманих нами результатів свідчить, що оптимальний рівень фармакотерапевтичного модулювання РААС у пацієнтів з ДН та ГХ (зі ШКФ > 60 мл/хв.) може досягатися при комбінації інгібіторів АПФ чи блокаторів рецепторів до ангіотензину з еплереноном та забезпечувати більш виражені нефропротекторні ефекти.

Висновки

1. Використання як базової, так і комбінованої з еплереноном терапії призводить до суттєвого зниження артеріального тиску, проте значущих відмінностей між групами не виявлено.

2. Диференційована оцінка результатів лікування з використанням базової та комбінованої з еплереноном терапії показала вірогідно більш високу ефективність комбінованої терапії стосовно функціонального стану нирок за рахунок зниження рівню МАУ.

Перспективи подальших досліджень полягають в пошуку оптимальних комбінацій нефропротекторних препаратів, що дозволить підвищити ефективність терапії пацієнтів з коморбідною патологією.

Література

1. Атарбаева В.Ш. Артериальная гипертензия и сахарный диабет – глобальная проблема здравоохранения / В.Ш. Атарбаева., Д.А. Аширова, А.Х. Исабекова // Терапевтический вестник. – 2011. - № 2. - С. 13-15.
2. Маньковский Б. Н. Обзор материалов ежегодного 50-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) / Б. Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2014. - № 5 (3). – С. 8-12.
3. Ando K. Antialbuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial / K. Ando, H.

- Ohtsu, S. Uchida [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (12). – P. 944-953.
4. Bender S.B. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? / S.B. Bender, A.P. McGraw, I.Z. Jaffe // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62 (2). – P. 313-319.
 5. Derer W. Mineralocorticoid receptor antagonists: inhibition of the renin angiotensin system / W. Derer, R. Dechend, D.N. Müller // *MMW Fortschr Med.* – 2010. – Vol. 152 (6). – P. 45-49.
 6. Hirsch J.S. Aldosterone blockade in chronic kidney disease / J.S. Hirsch, Y. Drexler, A.S. Bomback // *Semin Nephrol.* – 2014. – Vol. 34 (3). – P. 307-322.
 7. Khosla N. Predictors of Hyperkalemia Risk following Hypertension Control with Aldosterone Blockade / N. Khosla, R. Kalaitzidis, G. Bakris // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 418-424.
 8. Makhloogh A. Effect of Spironolactone on Diabetic Nephropathy Compared to the Combination of Spironolactone and Losartan / A. Makhloogh, Z. Kashi, O. Akha // *Nephrourol. Mon.* – 2014. – Vol. 6 (1). – P. 121-148.
 9. Mehdi U. Addition of Angiotensin Receptor Blocker or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy / U. Mehdi, B. Adams-Huet // *JASN.* – 2009. – Vol. 20. – P. 2641-2650.
 10. Tam T.S. Eplerenone for hypertension / T.S. Tam, M.H. Wu, S.C. Masson // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 2. – P. 89-96.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭПЛЕРЕНОНА

Щербань Т.Д., Топчий И.И., Семеновых П.С., Гальчинская В.Ю.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, гипертоническая болезнь, антагонисты рецепторов альдостерона, эплеренон.

Целью исследования стало изучение эффективности применения селективного антагониста рецепторов альдостерона эплеренона в комбинированной терапии больных диабетической нефропатией в сочетании с гипертонической болезнью. Комплексно обследовано 57 больных диабетической нефропатией I-III стадий (скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/мин.) в сочетании с гипертонической болезнью II стадии. Установлено, что как базовая, так и комбинированная с эплереноном терапия приводила к существенному снижению артериального давления, однако значимых различий между группами не выявлено. Также достоверно не отличались уровни креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Дифференцированная оценка результатов лечения с использованием базовой и комбинированной с эплереноном терапии показала достоверно более высокую эффективность комбинированной терапии относительно функционального состояния почек за счет снижения уровня микроальбуминурии.

Summary

RESULTS OF CLINICAL INSPECTION OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY IN DYNAMICS OF TREATMENT WITH EPLERENONE

Shcherban T. D., Topchiy I. I., Semenovych P. S., Galchinskaya V. Yu.

Key words: diabetic nephropathy, hypertensive disease, aldosterone receptor antagonists, eplerenone.

The aim of the study was to investigate the efficacy of eplerenone, a selective aldosterone receptor antagonist, in combined therapy of patients with diabetic nephropathy and hypertension. We examined 57 patients with diabetic nephropathy of stages I-III (glomerular filtration rate > 60 ml / min) with comorbid stage II hypertension. It was found out that both basic therapy and that combined with eplerenone led to a significant decrease in blood pressure, but no significant differences between the groups were found. The levels of creatinine and glomerular filtration rate were not significantly different as well. A differentiated evaluation of the results of treatment using basic therapy and that combined with eplerenone showed significantly higher efficacy of combined therapy on kidney functional state by reducing the level of microalbuminuria.