

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні хронічної хвороби нирок I–III стадій

А.С. ШАЛИМОВА, к. мед. н.

/Харківська медична академія післядипломної освіти/

Резюме

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні хронічної хвороби нирок I–III стадій

А.С. Шалимова

Представлены результаты изучения динамики клинических, эхокардиографических и биохимических показателей при лечении хронической сердечной недостаточности на фоне хронической болезни почек. Проведена сравнительная оценка лечения пациентов ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые осложнения, ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II

Summary

Antihypertensive Therapy in Patients with Chronic Heart Insufficiency at Chronic Kidneys Disease I–III Stages

A.S. Shalimova

The article provides with the results of dynamics study of clinical, echocardiographical and biochemical indexes during the treatment of chronic heart insufficiency in patients with chronic kidneys disease. The comparison of patients' treatment with use of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor antagonists was made.

Key words: chronic kidneys disease, heart-vessels complications, remodeling of myocardium, chronic heart insufficiency, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonists

Нефропротективна стратегія в даний час є одним із ефективних підходів до лікування хронічної нефропатії, що дозволяє підтримувати функцію нирок і задовільну якість життя хворого без застосування методів замісної ниркової терапії [5, 6, 14]. Згідно з рекомендаціями щодо лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) і профілактики серцево-судинних ускладнень (ССУ), в тому числі хронічної серцевої недостатності (ХСН), визначено основні терапевтичні цілі ренопротекції [9, 16]: лікування основного захворювання; одужання або ремісія; рівень протеїнурії <0,5 г на добу; зниження рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <2 мл/хв на рік; артеріальний тиск (АТ) <130/80 мм рт.ст.; споживання білка – 0,6–0,8 г/кг маси на добу; споживання солі – до 3–5 г на добу; рівень глікозильованого гемоглобіну <6,5%; ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) <100 мг/дл; гемоглобін >12 г/дл. Встановлено сучасні підходи до ренопротекції [1, 19]: антибактеріальна і противірусна терапія, призначення імуномодуляторів; інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II); додаткова антигіпертензивна терапія, антиангінальні засоби; обмеження прийому білка з їжею; обмеження споживання солі; суворий глікемічний контроль при цукровому діабеті; гіполіпідемічна терапія; корекція анемії; припинення тютюнопаління; контроль маси тіла.

Сучасна стратегія нефропротекції є комплексом лікувальних дій, насамперед медикаментозних, спрямованих на гальмування

прогресування ураження нирок і попередження (або сповільнення темпів розвитку) хронічної ниркової недостатності (ХНН) [3, 9, 19]. Основою цієї стратегії є ІАПФ, захисний ефект яких зумовлений зниженням внутрішньоклубочкового тиску і протеїнурії, а також внутрішньониркового утворення ангіотензину II (АТ II), який чинить фіброгенну дію [15, 17, 19]. Іншою особливістю дії ІАПФ є гальмування деградації брадикініну – потужного стимулятора вивільнення ендотеліязалежних розслаблюючих чинників, таких як NO, фактор гіперполяризації і простагліцилін [4, 7, 11]. Підтримка цільового рівня АТ у хворих з ХХН дозволяє істотно сповільнити темп зниження ШКФ та ймовірність розвитку ССУ [6, 10, 13, 18].

Великі надії дослідників були пов'язані з АРА II, які забезпечували більш ефективну блокаду дії АТ II, ніж ІАПФ, що пов'язано з наявністю неАПФ-залежних шляхів утворення АТ II [12, 13, 17, 19]. Встановлено, що АРА II перевершують за нефропротекторною дією інші антигіпертензивні препарати (окрім ІАПФ). До теперішнього часу проведено кілька великих клінічних досліджень, присвячених оцінці ролі АРА II у лікуванні АГ на фоні патології нирок (IRMA II, MARVAL, HOPE, RENAAL) [19, 20], в яких показано позитивну дію АРА II на функцію ендотелію, про що свідчить значне зменшення рівня ендотеліального вазоконстриктора ендотеліну-1.

Узагальнюючи результати проведених численних досліджень, можна стверджувати, що ІАПФ і АРА II послаблюють не лише внутрішньониркові гемодинамічні, але й проліферативні ефекти АТ II

Таблиця 1. Клінічна картина пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні хронічної хвороби нирок I–III стадій під впливом лікування

Показник	ХХН I ст., САГ, ХСН			ХХН II ст., САГ, ХСН			ХХН III ст., САГ, ХСН		
	До лікування	Після лікування	Зсув	До лікування	Після лікування	Зсув	До лікування	Після лікування	Зсув
САГ, мм рт.ст.	144,84±1,14	128,47±0,34	-16,37***	162,20±2,37	134,64±0,95	-27,56***	170,40±1,48	137,70±1,05	-32,7**
ДАТ, мм рт.ст.	92,42±0,67	78,12±0,47	-14,30***	95,93±0,97	81,14±0,46	-14,79***	99,60±1,00	82,00±0,39	-17,6**
Задишка	57,9%	11,8%	-46,1%##	100%	32,1%	-67,9%##	100%	50%	-50%
Набряки обличчя	10,5%	5,9%	-4,6%	6,7%	-6,7%	–	80%	20%	-60%##
Набряки кінцівок	26,3%	5,9%	-20,4%	53,3%	14,3%	-39%##	100%	20%	-80%##

Примітки: ХХН – хронічна хвороба нирок, САГ – симптоматична артеріальна гіпертензія, ХСН – хронічна серцева недостатність, САГ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; * – $p < 0,05$ T; ** – $p < 0,01$ T; *** – $p < 0,001$ T; # – $p < 0,05$ U; ## – $p < 0,01$ U; T – критерій Вілкоксона; U – критерій Манна–Уїтні.

[20]. Крім того, зазначені препарати здійснюють потужний антигіпертензивний ефект, що доповнює їх нефропротективну дію [19, 20].

Мета дослідження полягала в аналізі ефективності терапії ХСН при ХХН I–III стадій ІАПФ лізиноприлом або АРА II лозартаном, проведенні порівняльної оцінки терапевтичних стратегій.

Матеріали та методи дослідження

Група обстеження, сформована шляхом аналізу історій хвороб та амбулаторних карт пацієнтів, складалася з 54 пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій (25 пацієнтів з хронічним гломерулонефритом і 29 – з хронічним пієлонефритом). Середній вік обстежуваних – 53,30±2,82 року. Основна група була розподілена на такі підгрупи: хворі з ХСН на фоні ХХН I стадії (19 пацієнтів до лікування і 17 – після лікування); хворі з ХСН на фоні ХХН II стадії (15 пацієнтів до лікування і 14 – після лікування); хворі з ХСН на фоні ХХН III стадії (10 пацієнтів).

Обстежені пацієнти з ХСН на фоні ХХН I–III стадій отримували антигіпертензивну терапію протягом 12 тижнів. Залежно від того, який препарат отримували хворі, пацієнти були розподілені на 2 групи: перша група отримувала ІАПФ – лізиноприл в дозі 2,5–10 мг або його комбіновану з гідрохлоротіазидом форму – 10 мг лізиноприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду; друга група отримувала АРА II – лозартан у дозі 25–100 мг або його комбіновану з гідрохлоротіазидом форму – 50 мг лозартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Вибір форми, дози препарату та режиму титрування був зумовлений ступенем АГ, стадіями ХСН і ХХН, переносимістю препарату та досягненням цільових рівнів АТ при його застосуванні.

До і після лікування пацієнтам було проведено загальноклінічне дослідження, електрокардіографія, ехокардіографія, в тому числі доплерокардіографія, визначено в крові концентрацію мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) – маркера серцевої недостатності (СН), а також С-кінцевого телопептиду проколагену-I (СТП-I) – показника міокардіального фіброзу, що свідчить про ступінь деградації колагену. Одержані дані оброблялися методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA 6.0». Дані представлені у вигляді ($M \pm m$).

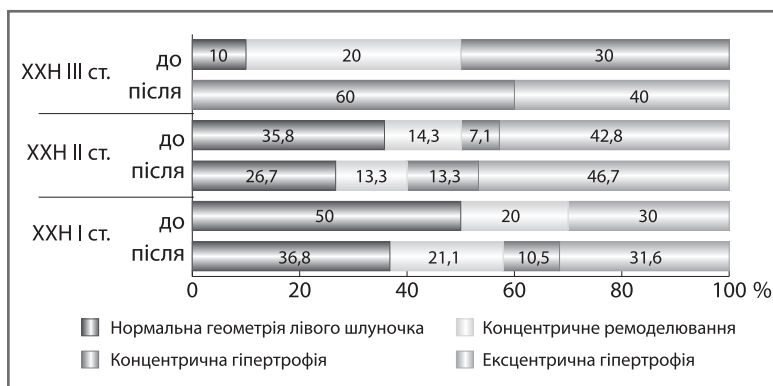


Рис. 1. Зміна типів ремоделювання у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні хронічної хвороби нирок I–III стадій після лікування

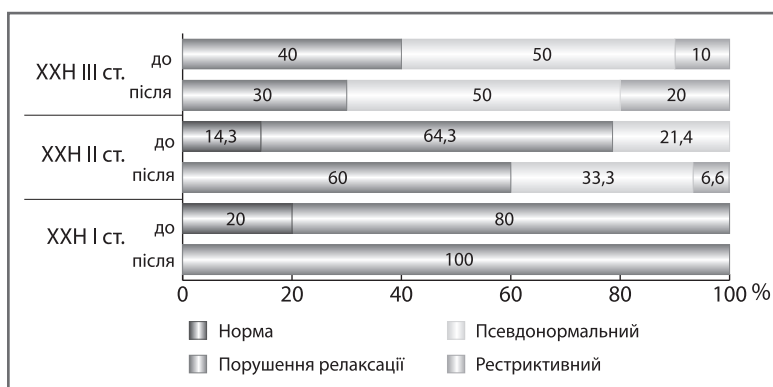


Рис. 2. Типи трансмітрального кровотоку у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні хронічної хвороби нирок I–III стадій до і після лікування

Результати та їх обговорення

Динаміка показників клінічної картини (скарги і даних об'єктивного обстеження) пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій після лікування представлена у таблиці 1.

Оцінка основних скарг, характерних для ХСН (задишка і набряки), показала, що під впливом проведеної терапії у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I стадії скарги на задишку зменшилися з 57,9% до 11,8%. При ХСН на фоні ХХН II стадії задишка турбувала пацієнтів у 32,1% випадків, а при ХХН III стадії – у 50% випадків, тоді як до лікування всі пацієнти зазначених груп скаржилися на задишку.

Таблиця 2. Динаміка показників ехокардіографії під впливом лікування

Показник	ХХН I ст., САГ, ХСН			ХХН II ст., САГ, ХСН			ХХН III ст., САГ, ХСН		
	До лікування	Після лікування	Зсув	До лікування	Після лікування	Зсув	До лікування	Після лікування	Зсув
КСР, см	30,11±0,81	27,18±0,86	-2,93***	32,40±0,29	29,93±0,30	-2,47***	36,00±1,00	32,80±1,19	-3,20**
КДР, см	49,63±1,14	46,29±1,06	-3,34***	48,40±0,45	45,86±0,58	-2,54***	51,30±1,74	49,70±1,31	-3,50**
КДО, см ³	117,80±6,18	100,02±5,34	-17,78***	119,80±2,36	96,93±2,94	-22,87***	127,34±9,63	118,69±7,17	-18,59**
КСО, см ³	36,05±2,08	28,19±2,00	-7,86***	42,29±0,93	34,87±0,87	-7,42***	55,02±3,66	44,60±3,73	-10,42**
ФВ, %	69,39±1,23	72,02±1,34	2,63***	61,42±0,65	63,87±0,71	2,45***	60,06±1,39	62,69±1,62	2,63*
%ΔS	39,34±1,02	41,37±1,17	2,03***	33,03±0,47	34,68±0,54	1,65**	32,36±0,99	34,14±1,27	1,78
ІММЛШ, г/м ²	125,20±4,46	98,20±4,61	-27,00***	126,50±5,56	104,28±5,01	-22,22***	144,08±5,01	115,48±6,46	-28,6**
ВТС, см	0,43±0,01	0,43±0,01	0,00	0,45±0,01	0,43±0,01	-0,02*	0,41±0,02	0,40±0,02	-0,01*
ТЗСЛШ, см	10,74±0,23	10,29±0,21	-0,45*	11,07±0,25	10,07±0,25	-1,00**	11,10±0,48	10,30±0,45	-0,8*
ТМШП, см	10,26±0,23	9,65±0,23	-0,61*	10,80±0,14	9,57±0,17	-1,23**	10,80±0,44	9,80±0,47	-1,00**
ГЛШ, %	63,2%	50%	-13,2%	73,3%	64,2%	-9,1%	100%	90%	-10%
Е, м/с	66,51±1,10	70,95±1,35	4,44*	78,42±4,23	73,66±1,90	-4,76	90,35±7,43	83,56±5,12	-6,79
А, м/с	69,72±0,93	68,12±1,15	-1,60	63,20±1,90	70,09±2,08	6,89*	66,22±1,62	68,48±1,92	2,26*
Е/А	0,95±0,01	1,04±0,01	0,09	1,26±0,08	1,07±0,05	-0,19*	1,38±0,13	1,24±0,10	-0,14
IVRT, с	99,00±0,95	83,35±1,26	-15,65	89,67±4,88	92,64±2,65	2,97	98,60±6,06	94,70±4,00	-3,90
DT, мс	252,68±2,11	232,18±4,09	-20,50	198,00±8,23	229,57±9,34	31,57*	190,30±13,56	207,70±13,75	17,40

Примітки (табл. 2, 4): ХХН – хронічна хвороба нирок, САГ – симптоматична артеріальна гіпертензія, ХСН – хронічна серцева недостатність, КСР – кінцево-систолический розмір, КДР – кінцево-діастолічний розмір, КДО – кінцево-діастолічний об'єм, КСО – кінцево-систолический об'єм, ФВ – фракція викиду, %ΔS – ступінь передньо-заднього вкорочення волокон міокарда; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка, ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, Е – максимальна швидкість раннього передсердного наповнення, А – максимальна швидкість пізнього передсердного наповнення, Е/А – співвідношення швидкості раннього і пізнього наповнення, IVRT – час ізвольюючого розслаблення, DT – час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку; * – p<0,05 T; ** – p<0,01 T; *** – p<0,001 T; T – критерій Вілкоксона.

Таблиця 3. Зміни біохімічних показників після лікування

Показник	ХХН I ст., САГ, ХСН			ХХН II ст., САГ, ХСН			ХХН III ст., САГ, ХСН		
	До лікування	Після лікування	Зсув	До лікування	Після лікування	Зсув	До лікування	Після лікування	Зсув
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,72±0,06	3,75±0,05	0,03***	3,47±0,08	3,54±0,08	0,07**	3,23±0,11	3,38±0,09	0,15**
Гемоглобін, г/л	127,16±1,29	129,35±1,08	2,19***	119,53±1,76	122,71±1,66	3,18***	108,70±2,96	113,30±2,72	4,60**
Густина сечі	1016,89±0,90	1018,82±0,76	1,93**	1014,07±0,69	1016,21±0,73	2,14***	1009,00±0,61	1011,20±0,63	2,20**
Протеїнурія, г/л	0,04±0,03	0,01±0,00	-0,03**	0,08±0,05	0,03±0,02	-0,05**	0,60±0,31	0,21±0,13	-0,39**
Холестерин, ммоль/л	4,10±0,06	4,01±0,06	-0,09***	5,67±0,12	5,51±0,13	-0,16***	6,55±0,13	6,36±0,12	-0,19**
Глюкоза крові, ммоль/л	3,93±0,05	3,91±0,04	-0,02	4,81±0,12	4,60±0,13	-0,21***	4,76±0,21	4,58±0,18	-0,18**
Альбумін, г/л	44,79±0,27	45,54±0,41	0,75***	40,01±0,25	40,80±0,25	0,79***	36,60±0,52	37,54±0,58	0,94**
Креатинін, мкмоль/л	0,09±0,00	0,08±0,00	-0,01***	0,15±0,00	0,14±0,00	-0,01***	0,30±0,01	0,25±0,01	-0,05**
ШКФ, мл/хв	95,89±1,09	105,35±1,17	9,46***	78,00±1,86	82,36±1,73	4,36***	46,50±2,35	51,20±2,18	4,70**
МНП, пг/мл	197,63±3,19	104,65±10,06	-92,98***	241,67±12,64	193,43±15,98	-48,24***	276,30±13,93	241,50±14,42	-34,80**
СТП-1, нг/мл	4,22±0,06	4,57±0,08	0,35***	3,20±0,10	3,46±0,11	0,26***	2,34±0,07	2,54±0,09	0,20**

Примітки: ХХН – хронічна хвороба нирок, САГ – симптоматична артеріальна гіпертензія, ХСН – хронічна серцева недостатність, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, МНП – мозковий натрійуретичний пептид, СТП-1 – С-кінцевий телопептид проколагену-1; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Набряки відмічалися у третини пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I стадії, а після лікування ця скарга була присутня лише у 5,9% пацієнтів (p<0,01 U). При ХСН на фоні ХХН II стадії набряки зменшилися

з 73,3% до 21,4%, а при ХХН III стадії – з 100% до 40% (p<0,01 U).

Під впливом лікування САГ при ХСН на фоні ХХН I стадії АТ знизився на 16,37 мм рт.ст.; при ХХН II стадії – на 27,56 мм рт.ст., а при ХХН III ста-

Таблиця 4. Порівняльна ефективність терапії лозартаном і лізиноприлом

Показник	Група «лозартан»	Група «лізиноприл»	Різниця між групами «лізиноприл» і «лозартан»	Група «лозартан/гідрохлоротіазид»	Група «лізиноприл/гідрохлоротіазид»	Різниця між «лізиноприл/гідрохлоротіазид» і «лозартан/гідрохлоротіазид»
САТ, мм рт.ст.	-16,39±1,58	-16,71±1,52	-0,32	-26,60±1,77	-30,00±1,36	-3,4
ДАТ, мм рт.ст.	-11,53±0,78	-11,77±0,75	-0,24	-10,90±1,13	-12,88±1,21	-1,98
ЧСС, уд./хв	-0,06±0,54	0,11±0,45	0,17	-0,25±0,65	-1,59±0,62	-1,34
ЛП	-0,31±0,08	-0,43±0,10	-0,12	-0,55±0,15	-0,71±0,25	-0,16
КСР, см	-2,50±0,17	-2,43±0,14	0,07	-2,75±0,19	-2,47±0,23	0,28
КДР, см	-2,61±0,25	-2,49±0,21	0,12	-2,85±0,26	-2,65±0,36	0,2
КДО, см ³	-12,27±1,05	-13,52±1,26	-1,25	-14,14±1,16	-13,85±1,92	0,29
КСО, см ³	-6,69±0,47	-6,94±0,46	-0,25	-8,51±0,67	-7,78±0,80	0,73
УО, см ³	-5,59±0,75	-6,58±1,01	-0,99	-5,64±1,05	-6,09±1,59	-0,45
ФВ, %	2,68±0,30	2,49±0,25	-0,19	2,62±0,44	2,06±0,56	-0,56
%ΔS	2,06±0,25	1,92±0,22	-0,14	1,67±0,30	1,43±0,47	-0,24
ММЛШ, см ³	-36,92±3,61	-33,13±3,57	3,79	-49,94±5,19	-52,74±5,70	-2,8
ІММЛШ, см	-20,21±1,98	-17,87±1,97	2,34	-26,45±2,68	-28,75±3,26	-2,3
ВТС, см	-0,01±0,00	0,00±0,00	0,01	-0,00±0,01	-0,02±0,00	-0,02
ТЗСЛШ, см	-0,56±0,11	-0,46±0,09	0,1	-1,34±0,62	-0,88±0,21	0,46
ТМШП, см	-0,75±0,11	-0,49±0,14	0,26	-1,00±0,18	-1,86±0,75	-0,86
Е, м/с	7,65±1,99	4,68±3,18	-2,97	-0,56±3,49	-3,75±3,75	-3,19
А, м/с	0,92±1,63	4,04±1,30	3,12	3,42±1,87	4,51±2,46	1,09
Е/А	0,08±0,04	-0,01±0,06	-0,09	-0,08±0,07	-0,16±0,07	-0,08
IVRT, с	-6,11±2,67	-7,94±3,12	-1,83	-2,95±4,63	-8,18±3,87	-5,23
DT, с	-5,39±4,46	-6,11±6,58	-0,72	24,55±8,82	30,88±10,46	6,33
Еритроцити, 10 ¹² /л	0,09±0,02	0,07±0,01	-0,02	0,10±0,02	0,08±0,01	-0,02
Гемоглобін, г/л	3,56±0,22	3,26±0,36	-0,3	2,35±0,44	3,24±0,30	0,89
Густина сечі	1,25±0,30	1,49±0,48	0,24	2,50±0,41	1,65±0,48	-0,85
Протеїнурія, г/л	-0,07±0,05	-0,02±0,01	0,05	-0,11±0,05	-0,13±0,09	-0,02
Холестерин	-0,14±0,01	-0,13±0,01	0,01	-0,18±0,01	-0,21±0,02	-0,03
Глюкоза крові	-0,09±0,02	-0,06±0,03	0,03	-0,14±0,02	-0,14±0,03	0
Альбумін	0,71±0,08	0,67±0,06	-0,04	0,67±0,08	0,74±0,12	0,07
Креатинін	-0,01±0,00	-0,02±0,00	-0,01*	-0,01±0,00	-0,02±0,01	-0,01
ШКФ	6,92±0,44	6,71±0,40	-0,21	4,80±0,44	5,24±0,44	0,44
МНП	-34,97 ± 6,46	-39,26±7,19	-4,29	-33,60±7,23	-45,53±7,62	-11,93
СТП-I	0,33±0,03	0,31±0,03	-0,02	0,25±0,05	0,22±0,04	-0,03

Примітка: * – p<0,05.

дії – на 32,7 мм рт.ст. (p<0,001 T). У зазначених групах ДАТ високодостовірно (p<0,001 T) знизився на 14,30; 14,79 і 17,6 мм рт.ст. відповідно.

Оцінка побічних ефектів препаратів показала, що під час лікування лізиноприлом у 2 пацієнтів відзначався сухий кашель,

який не потребував відміни препарату. При лікуванні лозартаном 1 пацієнт скаржився на запаморочення, яке не потребувало відміни препарату.

Аналізуючи структурно-геометричні показники, які характеризують розміри і об'єми лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій, відзначено їх достовірне зменшення під впливом проведеної терапії (табл. 2). Водночас аналіз фракції викиду (ФВ) як основного показника систолічної функції показав її достовірне збільшення в усіх групах досліджуваних.

Таким чином, при аналізі систолічної функції ЛШ встановлено, що після лікування у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН мала місце позитивна динаміка показників, що її характеризують.

При обстеженні пацієнтів з ХСН на фоні ХХН відзначено достовірне зменшення величин ІММЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП і ВТС після проведеного лікування. Крім того, встановлено зменшення випадків ГЛШ: на 13,2% – при ХХН I стадії, 9,1% – при ХХН II стадії та 10% – при ХХН III стадії.

Слід зазначити, що після лікування збільшився відсоток пацієнтів із нормальною геометрією ЛШ і зменшився відсоток хворих з ексцентричною гіпертрофією – найбільш несприятливим типом ремоделювання (рис. 1).

Як представлено в таблиці 2, після проведеного лікування у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій встановлено достовірні зміни показників, які характеризують діастолічну функцію ЛШ. Максимальна швидкість раннього наповнення Е при ХХН I стадії достовірно збільшилася (p<0,05), тоді як зміни інших показників діастолічної функції (А, Е/А, IVRT і DT) не були достовірними. У пацієнтів з ХХН II стадії відзначено достовірні зміни показників А, Е/А та DT: значення А збільшилося на 6,89 см/с, Е/А – зменшилося на 0,19, DT – збільшився на 31,57 мс (p<0,05). Для ХХН III стадії характерним було достовірне (p<0,05) збільшення показника А.

На рисунку 2 представлено зміни типів трансмітрального кровотоку (ТМК) при ХСН на фоні ХХН I–III стадій після проведеної терапії.

При ХХН I стадії до лікування в усіх пацієнтів мала місце діастолічна дисфункція, зумовлена порушенням процесу релаксації, тоді як після лікування тип із порушеною релаксацією діагностовано у 80% випадків. При цьому у 20% пацієнтів даної групи вста-

Таблиця 5. Квадратичні відстані Махаланобіса між центроїдами груп

Препарат	Лозартан	Лозартан/ гідрохлоротіазид	Лізиноприл	Лізиноприл/ гідрохлоротіазид
Лозартан				
Лозартан/ гідрохлоротіазид	8,88			
Лізиноприл	3,05	10,97		
Лізиноприл/ гідрохлоротіазид	11,78	6,34	11,63	

новлено нормальний тип ТМК, тобто відсутність діастолічної дисфункції (див. рис. 2). При ХХН II стадії перерозподіл типів ТМК відбувся за рахунок появи 14,3% пацієнтів із нормальним типом ТМК, відсутності пацієнтів із рестриктивним типом, збільшення на 4,3% пацієнтів із ТМК за типом порушеної релаксації, а також зменшення на 11,9% пацієнтів з псевдонормальним типом наповнення ЛШ. При ХХН III стадії встановлено збільшення на 10% пацієнтів із ТМК з порушенням релаксації та зменшення на 10% пацієнтів із рестриктивним типом ТМК, які репрезентують відповідно легкий та тяжкий ступені діастолічної дисфункції.

Таким чином, аналіз діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій показав, що під впливом проведеної терапії відбулися позитивні зміни показників, що її характеризують, навіть до повної відсутності діастолічної дисфункції на початкових стадіях ХХН.

При оцінці динаміки показників клінічного аналізу крові встановлено, що після 12-тижневого лікування у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій мало місце підвищення рівнів гемоглобіну, альбуміну крові, зменшення протеїнурії, що свідчить про зменшення ризику ССУ (табл. 3).

Після лікування достовірно збільшилися середні значення ШКФ – основного показника функціонального стану нирок: при ХХН I стадії – на 9,46 ($p < 0,001$), при ХХН II стадії – на 4,36 ($p < 0,001$), при ХХН III стадії – на 4,70 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,01$). Аналіз змін зазначених показників підтверджує факт, що ІАПФ і АРА II мають не лише антигіпертензивний, але й ренопротекторний ефект [2, 4, 8].

В результаті лікування відзначено зниження МНП – маркера СН, що підтверджує позитивну динаміку клінічної картини щодо зменшення ознак і вираженості ХСН при ХХН під впливом лікування. Значення СТП-I – маркера фіброзу, який свідчить про ступінь деградації колагену, після лікування достовірно збільшилася в усіх групах: при ХХН I стадії – з $(4,22 \pm 0,06)$ до $(4,57 \pm 0,08)$ нг/мл, $p < 0,001$; при ХХН II стадії – з $(3,20 \pm 0,10)$ до $(3,46 \pm 0,11)$ нг/мл, $p < 0,001$; при ХХН III стадії – з $(2,34 \pm 0,07)$ до $(2,54 \pm 0,09)$ нг/мл, $p < 0,01$. Достовірне збільшення СТП-I є підтвердженням того, що ІАПФ і АРА II, крім зазначених ефектів, мають ще і потужний антифібротичний вплив [4, 6, 9].

Таким чином, аналіз ефективності терапії ІАПФ і АРА II у пацієнтів з ХСН на фоні ХХН I–III стадій встановив антигіпертензивний, ренопротекторний і антифібротичний впливи зазначених препаратів.

Для того щоб визначити, який препарат (лозартан або лізиноприл) більш ефективно впливав на динаміку показників, всіх пролікованих пацієнтів було розподілено на групи (табл. 4). Одна

група приймала лозартан (у чистому вигляді або у комбінації з гідрохлоротіазидом), а інша – лізиноприл (у чистому вигляді або комбінацію з гідрохлоротіазидом). Динаміка показників пацієнтів, що отримували певний препарат, оцінювалася шляхом проведення дисперсійного аналізу.

Аналізуючи дані таблиці 4, можна констатувати, що за жодним показником (окрім рівня креатиніну при монотерапії лозартаном або лізиноприлом) не було встановлено достовірної різниці у виборі терапевтичної стратегії – призначення ІАПФ або АРА II.

Для порівняльної оцінки терапевтичного впливу лізиноприлу і лозартану оцінювалися комплексні динамічні зсуви показників залежно від того, який препарат отримував пацієнт. Завдання вирішувалося шляхом проведення дискримінантного аналізу. У таблиці 5 наведено квадратичні відстані Махаланобіса між центроїдами груп, які порівнювалися.

Отже, різниця між групами лозартан і лізиноприл менше, ніж між групами лозартан і лозартан/гідрохлоротіазид. Аналогічно, відстань між групами лозартан/гідрохлоротіазид і лізиноприл/гідрохлоротіазид менше, ніж між групами лізиноприл і лізиноприл/гідрохлоротіазид. Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що застосування однойменного комбінованого препарату справляло значно більший вплив на динаміку показників, ніж застосування препарату альтернативної групи. Тобто, призначення фіксованої комбінації гідрохлоротіазиду з ІАПФ або АРА II зумовлювало більш значуще підвищення ефективності лікування порівняно з монотерапією.

Висновки

1. Терапія ІАПФ або АРА II позитивно впливала на клінічні показники: в усіх групах дослідження відзначено зниження АТ і вираженості ознак ХСН.
2. Після лікування відзначено позитивну динаміку показників, що характеризують систолічну функцію ЛШ.
3. Під впливом проведеної терапії ІАПФ або АРА II збільшувався відсоток пацієнтів із нормальною геометрією ЛШ і зменшувався відсоток хворих з ексцентричною гіпертрофією – найбільш несприятливим типом ремоделювання.
4. Проведене лікування позитивно вплинуло на показники, що характеризують діастолічну функцію ЛШ, навіть до повної відсутності діастолічної дисфункції у пацієнтів із початковими стадіями ХХН.
5. Підтверджено, що ІАПФ і АРА II мають не лише антигіпертензивний, але й виражені ренопротекторний та антифібротичний ефекти.
6. Призначення фіксованої комбінації гідрохлоротіазиду з ІАПФ або АРА II спричиняє статистично більш значуще підвищення ефективності лікування порівняно з монотерапією. При цьому ефективність ІАПФ, АРА II та їх фіксованих комбінацій в однойменних групах не має достовірної різниці.

Література

1. Абрагамович Т.Н. Сучасні методи ранньої діагностики хронічної ниркової недостатності і принципи її лікування / Т.Н. Абрагамович, Х.Я. Абрагамович // Практична медицина. – 2005. – Т. XI, №3. – С. 113–128.

2. Влияние ренопротекторной гипотензивной терапии и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на воспалительный компонент диабетической нефропатии / И.И. Топчий, А.Б. Тверетинов, Т.Д. Щербань и др. // Укр. терапевт. журн. – 2007. – №2. – С. 40–46.
3. Дудар І. Ренопротекція сьогодні: реальні можливості сьогоднішнього / І. Дудар, М. Величко // Ліки України. – 2004. – №7–8. – С. 26–32.
4. Заключение экспертов Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях // Рациональная фармакотерапия. – 2005. – №1. – С. 49–69.
5. Иванов Д.Д. Выбор фармакотерапии при хронической болезни почек у женщин / Д.Д. Иванов // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – №3 (12). – С. 62–65.
6. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые риски: поиск решений / Д.Д. Иванов // Здоров'я України. – 2007. – №12/1. – С. 16–17.
7. Ильичева О.Е. Особенности развития и течения хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек : автореф. дис. ... д. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / О.Е. Ильичева. – Челябинск, 2007. – 42 с.
8. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оценка эффективности лечения и качества жизни / А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.И. Цыганков и др. // Укр. мед. часопис. – 2009. – №3 (71). – С. 35–40.
9. Недогода С.В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума / С.В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, №4. – С. 336–342.
10. Рудык Ю.С. Фармакотерапия при сердечной недостаточности на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (2008) / Ю.С. Рудык, С.Н. Пивовар // Укр. терапевт. журн. – 2009. – №2. – С. 5–15.
11. Фомин В.В. Артериальная гипертензия высокого риска: место блокаторов рецепторов ангиотензина II / В.В. Фомин, С.В. Моисеев, Н.А. Мухин // Терапевт. архив. – 2007. – №10. – С. 86–90.
12. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a doubleblind, randomised, prospective study / R.E. Schmieder, A.U. Klingbeil, E.H. Freischmann et al. // J. Am. Soc. Nefrol. – 2005. – Vol. 16, №10. – P. 3038–3045.
13. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A.H. Barnett, S.C. Bain, P. Bouter et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, №19. – P. 1952–1961.
14. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre randomised controlled trial / P. Ruggenenti, A. Perna, G. Loriga et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365, №9463. – P. 939–946.
15. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy? / H. Ibsen, M.H. Olsen, K. Wachtell et al. // Diabetes care. – 2006. – Vol. 29, №3. – P. 595–600.
16. Effect of inhibitors of the renin-angiotension system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis / G.P. Casas, W. Chua, S. Loukogeorgakis et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366, №9502. – P. 2026–2033.
17. Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the US Population / B.C. Astor, S.I. Hallan, E.R. Miller et al. // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 167, №12. – P. 1226–1234.
18. Renoprotective effects of renin-angiotension-system inhibitors / D. De Zeeuw, E.J. Lewis, G. Remuzzi et al. // Lancet. – 2006. – Vol. 367, №9514. – P. 900–905.
19. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events / The ON-TARGET Investigators // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, №1. – P. 47–54.
20. Zachariah D. Optimal management of chronic heart failure in patients with chronic kidney disease / D. Zachariah, P.A. Kalra, P.R. Kalra // J. of Renal Care. – 2009. – Vol. 35, №1. – P. 2–10.