

Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені В. Поліщука
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІ ІНГІБІТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛУ ТА БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ-II ЛОЗАРТАНУ У ХВОРИХ НА НИРКОВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІ ІНГІБІТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛУ ТА БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ-II ЛОЗАРТАНУ У ХВОРИХ НА НИРКОВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ – Доведено антигіпертензивну і нефропротекторну дію інгібітора АПФ периндоприлу та його комбінації з БРА-II лозартаном, показано х метаболічну нейтральність. Застосування даних препаратів вимагає ретельного моніторингу рівня швидкості клубочкової фільтрації, креатиніну, калію.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АПФ ПЕРИНДОПРИЛА И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-II ЛОЗАРТАНА У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – Доказано антигіпертензивное и нефропротекторное действие ингибитора АПФ периндоприла и его комбинации с БРА-II лозартаном, показана их метаболіческая нейтральность. Использование данных препаратов требует тщательного мониторинга уровня скорости клубочковой фильтрации, креатинина, калия.

USING A COMBINATION OF PERINDOPRIL ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AND LOSARTAN ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER IN PATIENTS WITH RENAL ARTERIAL HYPERTENSION – The publication proves antihypertensive and nephroprotective effects of perindopril, an angiotensin converting enzyme, and its combination with losartan, an angiotensin II receptor blocker, and shows their metabolic neutrality. A thorough monitoring of glomerular filtration rate, creatinine, potassium is required when using these medications.

Ключові слова: ниркова артеріальна гіпертензія, периндоприл, лозартан.

Ключовые слова: нефрогенная артериальная гипертензия, периндоприл, лозартан.

Key words: nephrogenic arterial hypertension, perindopril, losartan.

ВСТУП Ниркові артеріальні гіпертензії мають найбільший відсоток серед вторинних артеріальних гіпертензій (АГ). До нирково АГ можуть призводити дифузний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, діабетична нефропатія, полікістоз та амілодоз нирок, туберкульоз, пухлини, гідронефроз, а також аномалії нирок.

Підвищення артеріального тиску (АТ) прискорює прогресування дисфункції нирок, у той час як адекватна гіпотензивна терапія може сповільнювати та віддаляти розвиток хронічно ниркової недостатності (ХНН). Американська національна нефрологічна асоціація (2004) визначила основні положення щодо лікування АГ у ниркових хворих з акцентом на використання інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину-II (БРА-II). Вибір інгібітора АПФ для лікування ниркової АГ зумовлений ефектами ангіотензину-II, які реалізуються у нирках. Основний механізм захисту нирок при терапії інгібіторами АПФ – зниження гідростатичного тиску у клубочках, зумовлене зменшенням тону еферентної артеріоли. Клінічні дослідження підтверджують наявність істотно нефропротекторно

ді інгібіторів АПФ (REIN, 1997; AASK, 2000). Сартани (БРА-II) мають не менш суттєвий, ніж інгібітори АПФ нефропротекторний потенціал. На відміну від ІАПФ, вони блокують не утворення ангіотензину II, а його дію на рівні тканин. Локальна активність ренін-ангіотензинової системи може бути значно вищою, ніж циркулюючою, що й визначає дію сартанів на функцію нирок та ниркову гемодинаміку. Ефективність даної групи препаратів було доведено у ряді клінічних досліджень: IRMA, 2001; RENAAL, 2001; MARVAL, 2002; LIGHT 2004; DETAIL, 2005. Експериментальні дані [1, 2] показали, що інгібітори АПФ та сартани здійснюють нефропротекторну дію шляхом одних й тих самих механізмів та співставимі між собою за вираженістю впливу на нирки. На сьогодні інтенсивно вивчається ефективність одночасного призначення інгібіторів АПФ та БРА-II при ураженні нирок на фоні артеріальної гіпертензії [2]. Зокрема у дослідженні CALM [3] було доведено, що одночасне застосування лізиноприлу та кандесартану більш ефективно знижувало рівень АГ і протеїнури порівняно з монотерапією. Отримані результати відкривають перспективи для подальшого вивчення.

Більше того, як довело проведення дослідження SHARM [4], приєднання БРА-II до інгібітора АПФ забезпечує додаткові клінічні можливості (зниження серцево-судинної смертності, частоти госпіталізацій) завдяки здійсненню більш повної нейрогуморальної блокади.

Метою даної роботи стала оцінка гіпотензивних та нефропротекторних ефектів інгібітора АПФ периндоприлу (препарат "Престаріум", виробництва SERVIER, Франція) та його комбінації з блокатором рецепторів ангіотензину-II лозартаном (препарат "Лозап", виробництва ZENTIVA, Чехія) у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням знаходилось 48 пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок (ХЗН) (з них: 19 – з хронічним пієлонефритом, 21 – з діабетичною нефропатією на фоні цукрового діабету II типу, 8 – з хронічним гломерулонефритом). Віковий ценз пацієнтів становив від 35 до 68 років (52,3±4,4 роки). Серед хворих було 26 жінок і 22 чоловіки. У всіх хворих мала місце артеріальна гіпертензія: I ступеня за рівнем АТ – у 17 хворих, II ступеня – у 22 хворих, III ступеня – у 9 хворих. Усім пацієнтам провели лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Зимницьким, визначення рівнів креатиніну, сечовини, глюкози, холестерину, альфа- та бета-ліпопротеїнів, тригліцеридів, електролітів крові. За формулою Кокрофта-Голта було проведено розрахунок швидкості клубочкової фільтрації. З інструментальних методів обстеження

проводили ультразвукове дослідження нирок, доплерографію судин нирок, електрокардіографію, ехокардіографію.

У всіх хворих за стандартною методикою визначали величину добово проте нурі: мінімальна втрата білка з сечею (< 1 г/добу) спостерігалась у 19 хворих, помірна (1-3 г/добу) – у 18 хворих, значна (> 3 г/добу) – у 11 хворих.

Пацієнтів залежно від призначено терапі було поділено на 2 групи. I група (21 хворий) отримувала інгібітор АПФ периндоприл у дозі 5 мг/добу. У подальшому пацієнтам цієї групи при недосягненні цільових рівнів АТ через 2-3 тижні терапі дозу периндоприлу титрували до 10 мг/добу. II група (27 хворих) – на початковому етапі також отримувала периндоприл у дозі 5 мг/добу, однак при недосягненні цільового АТ через 2-3 тижні у цій групі додатково було призначено лозартан у дозі 50 мг/добу.

Спостереження тривало протягом 12 тижнів, оцінку результатів досліджень проводили до і наприкінці визначеного терміну спостереження. Контроль АТ здійснювали щоденно. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Office Excel, 2003.

Різниці між показниками вважали достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Динаміка показників артеріального тиску у хворих I та II груп до та після 12 тижнів лікування

Показник	До лікування	8 тижнів терапі	12 тижнів терапі	
I група, n=20	Систолічний АТ, мм рт.ст.	172,4±8,2	138,2±4,6*	136,2±2,3*
	Діастолічний АТ, мм рт.ст.	106,1±4,8	86,1±3,8*	82,7±2,7*
II група, n=25	Систолічний АТ, мм рт.ст.	176,6-110,4	132,6±4,9*	128,5±4,6*
	Діастолічний АТ, мм рт.ст.	108,2±6,5	80,6±2,5*	76,3±3,9*

Примітка. * – різниця між показниками до та після лікування достовірною ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників крові та добово проте нурі до та після 12 тижнів лікування

Показники	I група, n=20		II група, n=25	
	до лікування	після 12 тижнів лікування	до лікування	після 12 тижнів лікування
Добова проте нурія, г/добу	1,86±0,33	1,15±0,12*	1,79±0,3	1,0, ±0,09*
Креатинін, мкмоль/л	142,3±15,2	134,7±17,9	167,40±16,4	131,2±12,6
Калій, ммоль/л	4,81±0,44	4,97±0,56	4,78±0,61	4,84±0,75
Загальний холестерин, ммоль/л	5,83±1,08	5,54±1,09	5,74±1,10	5,49±1,11

Примітка. * – різниця між показниками до та після лікування достовірною ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ 1. Антигіпертензивний ефект периндоприлу у середній добовій дозі 7,2 мг було співставлено з таким при застосуванні комбінації периндоприлу у добовій дозі 5 мг та лозартану у добовій дозі 50 мг; не залежав від етіологічного фактора нирково гіпертензії та рівня добово проте нурі.

2. Інгібітор АПФ периндоприл та БРА-II лозартан мають виражену ренопротекторну дію, що виявилось у достовірному зниженні рівня проте нурі після 12 тижнів терапі у хворих обох груп.

3. Відмічено метаболічну нейтральність обох препаратів, оскільки не визначалось підвищення рівня ліпідів; а у хворих із хронічним пієлонефритом та хронічним гломерулонефритом – не спостерігалось змін рівня глюкози крові.

4. Застосування як периндоприлу, так і лозартану вимагає моніторингу показників креатиніну і калію

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

Переносимість периндоприлу у хворих була достатньою: у I групі хворих тільки 1 пацієнту, у II групі – 2 хворим дозу препарату було знижено до 2,5 мг/добу у зв'язку із появою кашлю. Цільові рівні АТ було досягнуто до кінця другого тижня лікування у 11 хворих I групи та 12 хворих II групи. Починаючи з третього тижня лікування дозу периндоприлу титрували до 10 мг/добу 9 хворим I групи, а 13 хворим II групи до периндоприлу у дозі 5 мг/добу додавали лозартан у дозі 50 мг/добу.

Таким чином, середня добова доза периндоприлу у I групі до кінця 12 тижнів терапі становила 7,2 мг.

У результаті проведеного лікування було встановлено, що рівень як систолічного, так і діастолічного АТ знижувався до цільового рівня у пацієнтів обох груп (різниця між групами недостовірною) (табл. 1).

Переносимість як периндоприлу, так і комбінації периндоприл + лозартан була хорошою – у хворих не спостерігалось алергічних реакцій. Лише 3 хворих на початковому етапі було виключено із дослідження, оскільки дозу периндоприлу м було знижено до 2,5 мг/добу у зв'язку із появою кашлю. Слід зауважити, що антигіпертензивна активність збільшувалась із підвищенням дози периндоприлу або приєднання до нього лозартану.

крові, оскільки в окремо частини пацієнтів спостерігалось тимчасове підвищення у процесі лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines of Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease, <http://www.kidney.org>.2004.
2. Taal M.W. Combination ACEL and ARB therapy: additional benefit in renoprotection / Taal M.W., Brenner B.M. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2002. – Vol. 11. – P. 377–381.
3. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and insulin dependent diabetes / [Mogensen C.E. Neldam S., Tikkanen I. et. al.] // J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 254. – P. 45–66.
4. Жарінов О.Й. Дослідження CHARM (за матеріалами 25-го конгресу Європейського товариства кардіологів) / Жарінов О.Й. // Укр. кард. жур. – 2003. – № 6. – С. 143–145.
5. Пиріг Л.А. Нирки і гіпертензія, гіпертензія і нирки / Пиріг Л.А. // Нові напрямки в діагностиці, лікуванні і профі-

лактиці артеріально гіпертензії та ускладнень. Матеріали наукових праць. Укр. науково-практична конференція з міжнарод. участю. – Харків, 2002. – С. 194–195.

6. Топчий І.І. Артеріальна гіпертензія при недиабетических прогресуючих захворюваннях нирок / Топчий І.І. // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 30–34.

7. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / [Brenner D.M., Cooper M. E., De Zeeuw D. et al.] // N. Engl. Med. 2002. – Vol. 345. – P. 861–869.

8. Viberti G. For the Micro-albuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with

valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood-pressure-independent effect / Viberti G., Wheeldon N.M. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 672–677.

9. Коваленко В.Н. Лечение артериальной гипертензии в особых клинических ситуациях / Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. – Каменец-Подольский. – 2005.

10. Сіренко Ю.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях / Ю.М. Сіренко., Б.М. Маньковський. – К. : “Четверта хвиля”. – 2004. – 173 с.

11. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегія корекції порушень: методичні рекомендації. – К. – 2006. – 36 с.

Отримано 11.05.2010