

ДУДАР І.О., ШІФРІС І.М., ДРІАНСЬКА В.Є., ПЕТРИНА О.П., КРОТ В.Ф., ЛОБОДА О.М.,
АРТЕМЕНКО А.А., БРИЖАЧЕНКО Т.П., КРИЛОВА М.Г., ТАРАСЮК Л.П., КРАСЮК Е.К.,
АЛЕКСЄЄВА В.В.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

РОЛЬ КАРДОСАЛУ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Згідно з останніми даними, кількість хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) у світі подвоюється кожні сім — десять років. Значна поширеність ХХН у популяції в більшості економічно розвинутих країн пов'язана з неухильним зростанням захворюваності на цукровий діабет (ЦД) та артеріальну гіпертензію (АГ) [1].

Порушення функції нирок, оцінене за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), протеїнурії (мікроальбумінурії), асоційоване з підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності. Протеїнурія асоціюється з прогресуючим підвищенням рівня артеріального тиску (АТ) і зниженням ШКФ, ризиком серцево-судинних і ниркових ефектів. Водночас зменшення рівня протеїнурії супроводжується уповільненням як зниження ШКФ, так і розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Разом із цим зниження протеїнурії асоціюється з поліпшенням серцево-судинного прогнозу в пацієнтів із діабетичною нефропатією і артеріальною гіпертензією [2–4].

Добре вивчений взаємозв'язок термінальних стадій захворювань серця і нирок. У близько половини хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) діагностують ХХН, а ХСН зустрічається в 15 разів частіше у хворих на ХХН, ніж у загальній популяції. ХСН прискорює прогресування нефропатії, а в пацієнтів із ХХН спостерігають прискорення розвитку атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, підвищення симпатичної активності і кардіальної патології. Підґрунтям цього взаємозв'язку є клінічний стан, який включає активацію симпатичної нервової системи, гемодинамічні зміни, резистентність до інсуліну, дисліпідемію, дисфункцію ендотелію, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, ХСН і паралельно — до прогресування ХХН. Артеріальна гіпертензія — один із найважливіших чинників, пов'язаних із прогресуванням захворювань як серця, так і нирок [4–6]. У великих проспектив-

них популяційних дослідженнях показано, що АГ є сильним, незалежним чинником ризику розвитку термінальних стадій хвороб нирок [7]. За даними Фремінгемського дослідження, АГ зустрічається у 70 % хворих на ХХН, а це майже вдвічі частіше, ніж у популяції в цілому [8].

На сьогодні доведена провідна роль протеїнурії та АГ у прогресуванні ХХН. Зменшення рівня протеїнурії є одним із найважливіших механізмів ренопротективних ефектів контролю артеріального тиску. Уперше в дослідженні MDRD було показано, що зниження АТ значно зменшує протеїнурію впродовж 3 років спостереження, причому ренопротективний ефект залежав від початкового рівня протеїнурії [9].

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є однією з головних ланок розвитку артеріальної гіпертензії та прогресування ХХН. В основі ураження органів-мішеней лежить генералізована ендотеліальна дисфункція, обумовлена передусім негативними впливами ангіотензину II (АІІ). Дія АІІ реалізується через АТ1- і АТ2-рецептори. АТ1-рецептори справляють переважно негативну дію — вони відповідальні за вазоконстрикцію, збільшують реабсорбцію натрію, посилюють оксидативний стрес, викликають ендотеліальну дисфункцію, ініціюють утворення запальних цитокінів, клітинну і тканинну гіпертрофію. АТ2-рецептори, навпаки, сприяють вазодилатації та регенерації тканин, зменшенню запалення, зниженню реабсорбції натрію та інгібують проліферацію й ріст клітин [10, 11].

Розуміння причин, що прискорюють або сповільнюють розвиток ХХН, дозволяє більш ефективно вплинути на швидкість прогресування ниркової патології та подовжити додіалізний період життя пацієнтів із зазначеною патологією.

Внутрішньоклубочкова гіпертензія (високий гідралічний тиск у капілярах ниркових клубочків) є провідним гемодинамічним фактором прогресу-

вання ХХН. Причина формування цього «гідралічного стресу» — висока активність ниркової ренін-ангіотензинової системи, а саме висока активність ниркового ангіотензину II. Саме цей вазоактивний гормон відіграє ключову роль у порушенні внутрішньониркової гемодинаміки й розвитку структурних змін тканини нирок. Установлено, що локально-ниркова концентрація АПІ у 1000 разів перевищує його вміст у плазмі. Тому навіть в умовах низької активності реніну плазми саме автокринні/паракринні ефекти локально синтезованого АПІ відіграють основну роль у патофізіологічному ремодулюванні тканин та судин [12]. У деяких експериментальних роботах продемонстровано, що ангіотензин II має прозапальні властивості, підвищує рівень цитокінів, профіброзних елементів, запалення та судинних факторів росту, таких як судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), може сприяти накопиченню екстрацелюлярного матриксу, збільшує проникність клубочкового фільтраційного бар'єра для білків, збільшує рівень мікроальбумінурії та протеїнурії [13, 14].

Прозапальні цитокіни також впливають на розвиток та прогресування ХХН, особливо інтерлейкіни (ІЛ) — ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-18, а також фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α). Вони призводять до розвитку хвороби через активацію різних механізмів. Підвищені рівні окремих цитокінів у сироватці та сечі корелюють з прогресуванням нефропатії, що проявляється збільшенням альбумінурії [12]. Численні експериментальні та клінічні дослідження останніх років висвітлюють значну роль імунних реакцій у патогенезі хронічної хвороби нирок, що з прогресуванням сприяє подальшим розладам імунітету. При цьому доцільне вивчення імунологічних порушень, тому що наявність змін в імунному статусі хворого впливає на клінічний стан, ефективність та прогноз лікування, розвиток подальших ускладнень і, таким чином, на якість життя хворих, обумовлюючи як протиінфекційний захист, так й інші порушення, в тому числі розвиток хронічного запалення [15, 16].

Уперше блокада РААС як можливий терапевтичний підхід була доведена у 1957 році [17]. На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) використовуються понад 30 років, блокатори ренін-ангіотензину II (БРА-II) — понад 12 років.

У великій кількості досліджень доведена ефективність ІАПФ при блокаді РААС, але вони мають межі терапевтичних можливостей — у 12–20 % пацієнтів ефекту від їх застосування немає. Це пояснюється передусім тим, що АПІ впливає на АТ1-рецептори не лише через АПФ, але й через хімазний шлях, де ІАПФ неефективні [10]. З середини 90-х

років XX сторіччя в клінічній практиці застосовуються блокатори (чи антагоністи) ангіотензинових рецепторів. Вони блокують рецептори ангіотензину II 1-го типу, перешкоджаючи реалізації більшості небажаних ефектів.

Незважаючи на загальний механізм дії БРА-II, зв'язування з рецепторами між препаратами цієї групи різниться. Олмесартан і кандесартан мають найвищу спорідненість до АТ1-рецепторів серед усіх представників свого класу [20]. Результати декількох клінічних досліджень, проведених з олмесартаном медоксомілом, констатували його ефективність і переваги в досягненні цільових рівнів АТ та відмінну переносимість препарату: частота розвитку побічних ефектів препарату в наведених дослідженнях була порівнянна з плацебо [21].

Згідно з результатами рандомізованих клінічних досліджень, олмесартан медоксоміл демонструє не лише найкращий профіль ефективності та безпеки, але і зменшує судинне запалення й об'єм великих атеросклеротичних бляшок, збільшує вміст циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників, покращує ендотелій-залежну релаксацію і нормалізує морфологію резистивних судин. Важливо відзначити, що вплив олмесартану на ендотеліальну функцію вважається незалежним від гіпотензивного ефекту цього препарату [22].

Особливий інтерес клініцистів викликають як цитокіни, що продукуються клітинами моноцитарно-макрофагальної ланки (ІЛ-1, ІЛ-17, TNF- α , TFP- β), так і Т-хелпери (ІФ- γ , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-17, TFP та ін.).

Кожен із цитокінів має декілька різних ефектів. ІЛ-1 змінює експресію хемотаксичних факторів та молекул адгезії; впливає на внутрішньоклубочкову гемодинаміку (через зміну синтезу простагландинів мезангіальними клітинами); може збільшувати проникність ендотеліальних клітин судин та збільшувати продукцію гіалурону нирковим тубулярним епітелієм (що, в свою чергу, збільшує клітинність клубочка). ІЛ-18 індукуює продукцію інших прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1, інтерферон- γ та TNF- α , а також може ініціювати апоптоз ендотеліальних клітин. TNF- α має найбільш широкий спектр біологічної активності, завдяки чому впливає на розвиток ХХН. Важливим є те, що він спричинює пряму ушкоджуючу дію на нирки як цитотоксин, а також індукуює апоптоз, впливає на внутрішньоклубочкову гемодинаміку, ендотеліальну проникність та адгезію клітин між собою. Є тісний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-6 та ущільненням гломерулярної базальної мембрани, можливий також зв'язок із підвищенням ендотеліальної проникності та проліферацією мезангіальних клітин. Експериментальні

роботи, в яких продемонстровано, що ангіотензин II має прозапальні властивості, є теоретичним підґрунтям для вивчення протизапальних ефектів олмесартану медоксомілу.

З огляду на вищезгадане, ми дослідили клінічну ефективність та вплив на рівень прозапальних цитокінів і судинного ендотеліального фактора росту препарату класу блокаторів рецепторів до ангіотензину II Кардосалу (олмесартан) (в Україні представлений компанією «Берлін-Хемі») у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок II–III стадії.

Нами проведене відкрите контрольоване рандомізоване паралельне дослідження. Випробування проходило в одному центрі. У дослідженні брали участь 72 пацієнти, які перебували на стаціонарному та/або амбулаторному лікуванні. Для оцінки ефективності препаратів залучалися хворі обох статей (31 чоловік, 41 жінка), віком від 18 до 65 років, з хронічною хворобою нирок II–III стадії діабетогенного та недіабетогенного генезу (склад пацієнтів за нозологічною формою подано на рис. 1).



Рисунок 1. Характеристика пацієнтів за нозологічною формою захворювання

Клінічне випробування було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінською декларацією останнього перегляду. Усі хворі отримали інформацію щодо мети дослідження «Лист інформації пацієнтів» і дали згоду. У проце-

сі випробувань не було конфліктів та непорозумінь або відмови від подальшої участі в лікуванні.

Основними критеріями включення у дослідження були: наявність клінічних та лабораторних ознак ХХН II–III стадії, підписання пацієнтом інформованої згоди, вік 18–65 років, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: обтяжений алергологічний анамнез, рівень гемоглобіну (Hb) менше ніж 80 мг/л, обструкція сечовивідних шляхів, позитивний тест сечі на вагітність (лише для жінок), онкологічна патологія в анамнезі, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, артеріальна гіпертензія понад 180/110 мм рт.ст., нефротичний синдром, участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні протягом останніх 90 днів, відмова хворого від участі в дослідженні.

Пацієнти були розподілені на 2 групи: I група (основна) — 38 хворих, яким як базисну терапію призначали препарат Кардосал (антигіпертензивний засіб) упродовж 5 місяців по 20 мг (1 таблетка) 1 раз на добу, II група (порівняння) — 34 пацієнти, які як базисну терапію отримували еналаприл (препарат класу ІАПФ) 20–40 мг на добу.

Пацієнти обох груп були рандомізовані згідно з віком, статтю, нозологічними формами захворювання, ступенем тяжкості захворювання. Пацієнт включався в одну з груп лікування на підставі випадкової вибірки. Пацієнт брав участь у клінічному дослідженні тільки один раз. Розподіл пацієнтів за віком та статтю поданий у табл. 1.

Групи були репрезентативні не лише за демографічними та гендерними показниками, але й за нозологічними формами захворювань, що спричинили ХХН (табл. 2).

Тривалість дослідження з метою визначення ефективності в групах спостереження становила 5 місяців: 3 місяці — поглиблений клініко-лабораторний моніторинг, оцінка рівня прозапальних цитокінів — ІЛ-18, TNF- α та VEGF, що визначалися до початку лікування та через 3 місяці після нього; через 5 місяців проводилась оцінка віддалених результатів — аналіз динаміки артеріального тиску. Термін дослідження є достатнім для оцінки ефективності.

Стан функції нирок оцінювали за рівнем креатиніну крові, що визначали на біохімічному аналізато-

Таблиця 1. Розподіл обстежених пацієнтів у групах, що досліджувались

Пацієнти	Основна група	Група порівняння
Вік, роки	46,7 $\pm$ 5,4	41,6 $\pm$ 3,6*
Стать, ч/ж (%)	42/58	44/56*

Примітки: * — різниця між основною та контрольною групами недостовірна; ч — чоловіки; ж — жінки.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп залежно від діагнозу

Нозологічна форма	Основна група, n (%)*	Група порівняння, n (%)*
Хронічний гломерулонефрит	19 (50)	16 (47)
Діабетична нефропатія	14 (37)	13 (38)
Пієлонефрит	3 (8)	2 (6)
Гіпертензивна нефропатія	2 (5)	3 (9)

Примітка: * — різниця між основною та контрольною групами недостовірна.

рі методом Яффе у мікромолях на 1 літр, із подальшим розрахунком ШКФ за допомогою формули, отриманої в дослідженні Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD):

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = 186 \times (\text{Креатинін сироватки, мкмоль/л} \cdot 0,0113)^{-1,154} (\text{вік, роки})^{-0,203}.$$

Для жінок результат помножують на 0,742.

Усі відомості ідентифікації пацієнта (прізвище, ім'я, по-батькові, дата народження, номер історії хвороби, анамнестичні дані, скарги, результати клініко-лабораторного обстеження та інше) реєструвалися в «Індивідуальній карті пацієнта» (дані наведені у табл. 3).

Серед включених у дослідження пацієнтів у 32 хворих ШКФ була > 60 мл/хв/1,73 м², що відповідає нормальній функції нирок; у 40 пацієнтів із ХХН ІІІ стадії зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації — ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², але > 30 мл/хв/1,73 м². Достовірних відмінностей клініко-лабораторних показників у групах спостереження констатовано не було.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12–16-годинного голодування. Рівень цитокінів визначався в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (США); використовували тести системи Diaclon (Франція), DRG (Німеччина),

«Вектор Бест» (Росія). До 96-лункових планшет додавали: по 100 мкл стандартів у відповідні лунки для побудови калібрувальної кривої. В інші лунки вносили по 100 мкл сироватки, що досліджувалася. В усі лунки додавали по 50 мкл відповідних антицитокінових антитіл. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім лунки 5 разів ретельно промивали буфером і видаляли залишки рідини. Далі в кожен лунку вносили по 100 мкл кон'югату (стрептовідін-пероксидаза), включаючи нульову пробу. Після цього проби інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Повторювали промивання планшети 5 разів та вносили до всіх лунок по 100 мкл ТМВ-субстрату (хромоген) агента, що утворює кольори. Після інкубації протягом 12–15 хвилин зупиняли ферментативно-субстратну реакцію, додаючи в кожен лунку по 100 мкл H₂SO₄. Далі визначали оптичну щільність стандартів та зразків супернатантів при довжині хвилі 450 нанометрів. Для достовірної оцінки результатів калібрувальна стандартна крива при побудові повинна бути лінійною і вказувати на прямо пропорційний характер між рівнем концентрації цитокіну в сироватці та оптичною щільністю. Дані аналізу проб щодо рівня синтезу цитокінів визначали шляхом їх інтерполяції з отриманою кривою.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм

Таблиця 3. Клініко-лабораторна характеристика хворих на ХХН ІІ–ІІІ стадії на початку дослідження

Показники	Контрольна група, n = 20	Група порівняння, n = 20	Mann — Whitney U-test (p)
Вік, роки	46,7 (31; 62)	41,6 (28; 59)	0,5968
ІМТ, кг/м ²	23,48 (20,81; 29,36)	22,81 (22,18; 25,28)	0,2312
Тривалість хвороби, роки	6,4 (1,2; 11,5)	5,8 (2,2; 9,8)	0,9652
САТ, мм рт.ст.	168 (140; 170)	159 (140; 170)	0,6661
ДАТ, мм рт.ст.	98 (90; 110)	99 (83; 108)	0,3805
ЧСС, уд/хв	78 (71; 93)	80 (74; 95)	0,6459
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	56,3 (44,5; 88,8)	55,5 (41,2; 89,5)	0,6661
Нб, г/л	115 (108; 126)	118 (103; 123)	0,1769
Глікозильований Нб, г/л	8,3 (7,5; 10,0)	8,5 (8,5; 9,5)	0,9652
Рівень протеїнурії, г/добу	1,25 (0,17; 1,84)	1,32 (0,28; 2,14)	0,4777

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 4. Гіпотензивний ефект у групах спостереження

Призначення	Основна група, n = 38	Група порівняння, n = 34
САТ до лікування	168,0 ± 7,8	159,0 ± 9,0
ДАТ до лікування	98,0 ± 9,0	92,0 ± 7,8
САТ через 1 місяць	151,0 ± 8,2	154,0 ± 7,9
ДАТ через 1 місяць	88,0 ± 7,2	90,0 ± 6,9
САТ через 2 місяці	149,0 ± 6,2	151,0 ± 7,2
ДАТ через 2 місяці	82,0 ± 7,9	88,0 ± 8,1
САТ через 3 місяці	145,0 ± 7,2	149,0 ± 7,4
ДАТ через 3 місяці	82,0 ± 8,1	85,0 ± 6,2
САТ через 5 місяців	142,0 ± 6,4	152,0 ± 7,3
ДАТ через 5 місяців	81,0 ± 8,1	86,0 ± 7,9

Примітка: всі $p > 0,05$.

«Статистика». Для статистичної обробки використовувалися критерії статистики: параметричні — тест Стюдента, непараметричні — критерій Вілкоксона, кореляційний аналіз Спірмена. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Загальна клінічна ефективність оцінювалась згідно з динамікою скарг хворих, артеріального тиску, добової протеїнурії та ШКФ.

Відповідно до дизайну дослідження призначалося лікування: в основній групі — Кардосалом у дозі 20 мг/добу, в групі порівняння — еналаприлом у дозі 20–40 мг/добу. Динаміка АТ оцінювалась щомісяця. Цільовий рівень АТ становив 130/80 мм рт.ст. для пацієнтів з недіабетогенними ураженнями та 120/70 мм рт.ст. для хворих на ЦД, діабетичну нефропатію. За відсутності цільового рівня АТ через 1 місяць лікування проводилося з залученням інших антигіпертензивних препаратів. Щомісячна динаміка артеріального тиску в досліджуваних групах наведена в табл. 4.

Порівняльний аналіз антигіпертензивного ефекту в групах Кардосалу та еналаприлу протягом тер-

міну спостереження в цілому не засвідчив суттєвої різниці. Подальший аналіз гіпотензивного ефекту в групах спостереження було проведено диференційовано — залежно від клінічних показників (рівень протеїнурії та ШКФ), тривалості та нозологічної форми хвороби. Крім того, ми оцінили ефективність препаратів за кількістю пацієнтів, в яких вдалося досягти цільового рівня АТ (табл. 5).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що антигіпертензивний ефект Кардосалу у пацієнтів із ХХН перевищує аналогічний ефект еналаприлу. Передусім це стосується пацієнтів з рівнем протеїнурії менше 0,5 г/добу та тривалістю хвороби < 5 років. Вже через 1 місяць спостереження серед пацієнтів з вищенаведеними характеристиками перебігу ХХН спостерігалось статистично достовірне зменшення рівня систолічного артеріального тиску, а в пацієнтів із рівнем протеїнурії до 0,5 г/добу — і діастолічного тиску. Крім того, при невисокій протеїнурії гіпотензивний ефект Кардосалу достовірно перевищував гіпотензивний ефект еналаприлу.

Таблиця 5. Дані диференційованої оцінки гіпотензивного ефекту в обох групах

Характеристика перебігу хвороби	Основна група Рівень САТ, ДАТ, мм рт.ст. (n)		Група порівняння Рівень САТ, ДАТ, мм рт.ст. (n)	
	До лікування	Через 1 місяць	До лікування	Через 1 місяць
Рівень добової протеїнурії < 0,5 г	158,0 ± 9,5 92,0 ± 4,2 (21)	129,0 ± 4,3* 79,0 ± 6,3* (21)	154,0 ± 7,8 91,0 ± 11,2 (16)	136 ± 6,5* 77 ± 7,1 (16)
Рівень добової протеїнурії > 0,5 г	161,0 ± 7,1 90,0 ± 7,6 (17)	142,0 ± 6,3 81,0 ± 4,3 (17)	168,0 ± 9,1 92,0 ± 8,1 (18)	148,0 ± 7,1 81,0 ± 4,3 (18)
ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м ²	158,0 ± 7,3 89,0 ± 5,5 (15)	131,0 ± 4,6* 76,0 ± 6,3 (15)	155,0 ± 8,2 91,0 ± 11,2 (17)	143,0 ± 6,4 89,0 ± 7,4 (17)
ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²	158,0 ± 7,3 89,0 ± 5,5 (23)	132,0 ± 4,1* 76,0 ± 6,3 (23)	158,0 ± 8,7 91,0 ± 11,2 (17)	143,0 ± 8,2 89,0 ± 7,4 (17)
Тривалість ХХН < 5 років	162,0 ± 7,1 91,0 ± 6,1 (16)	129,0 ± 5,2* 74,0 ± 4,8 (16)	159,0 ± 5,1 90,0 ± 6,1 (14)	149,0 ± 5,2 78,0 ± 7,0 (14)
Тривалість ХХН > 5 років	168,0 ± 11,6 96,0 ± 7,3 (22)	156,0 ± 9,2 84,0 ± 4,1 (22)	159,0 ± 6,8 94,0 ± 6,3 (20)	149,0 ± 9,1 87,0 ± 4,8 (20)

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з групою до лікування.

Таблиця 6. Динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ через 3 місяці після початку лікування

Група хворих	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		Протеїнурія, г/добу	
	До лікування	Через 3 міс.	До лікування	Через 3 міс.
I (основна)	56,3 ± 12,3	64,5 ± 17,7	1,6 ± 0,7	1,1 ± 0,4
	¹ t = -8,3; p < 0,001		¹ t = 8,4; p < 0,001	
II (порівняння)	55,5 ± 14,3	56,6 ± 15,4	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,8
	² t = -2,4; p = 0,021		² t = 5,7; p < 0,001	
	[*] t = 1,9; p = 0,05		[*] t = -1,1; p = 0,26	

Примітки: дані наведені як $M \pm SD$; ¹ — різниця між показниками до та після лікування в I групі; ² — різниця між показниками до та після лікування в II групі; * — різниця між показниками досліджуваних груп через 3 місяці.

Гіпотензивний ефект Кардосалу оцінювався також за кількістю пацієнтів із ХХН, у яких був досягнутий цільовий рівень на монотерапії, що є надзвичайно важливим показником як з клінічної точки зору, так і з точки зору комплайєнтності пацієнтів. Аналогічний ефект оцінювали і в групі порівняння. Одержані дані констатували, що з 38 пацієнтів основної групи у 20 (53 %) був досягнутий цільовий рівень АТ на монотерапії Кардосалом, у групі порівняння — лише у 9 (26,5 %) пацієнтів.

Окремої уваги потребують дані, одержані при аналізі віддалених результатів за рівнем АТ. Наприкінці дослідження тенденції, визначені на першому етапі, спостерігались у пацієнтів основної групи, і в подальшому констатовано стабільне збереження рівнів АТ. Разом із тим у групі порівняння відмічено незначне підвищення середнього рівня як САТ, так і ДАТ щодо 3-го місяця спостереження ($p > 0,05$). На нашу думку, це пов'язано з феноменом вислизання при тривалому вживанні інгібіторів АПФ.

Аналіз показників АТ у динаміці за 5 місяців дозволив констатувати, що в обох групах спостерігалася позитивна динаміка АТ (рис. 2). Однак в основній групі темп зниження САТ більше ніж утричі перевищує аналогічний показник у групі порівняння (15,5 та 4,4 % відповідно). Темп зниження ДАТ становив 17,3 % у групі Кардосалу та 6,5 % — у групі еналаприлу. Одержано ще одне підтвердження антигіпертензивної переваги Кардосалу при довготривалій терапії у пацієнтів із ХХН. Таким чином, гіпотензивний ефект Кардосалу у пацієнтів із ХХН II–III стадії більш істотний порівняно з еналаприлом.

У табл. 6 наведена динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ через 3 місяці після початку лікування в досліджуваних групах.

Як бачимо, в обох групах відбулося достовірне зниження протеїнурії порівняно з вихідними показниками. І хоча достовірної різниці між показниками протеїнурії після лікування в досліджуваних групах не було, проте у групі, де застосовувався Кардосал, зниження було більш вираженим — на 31,2 % про-

ти 13,3 % у групі порівняння, що є дуже важливим з клінічної точки зору. Динаміка ШКФ в основній групі становила $56,3 \pm 12,3$ мл/хв/1,73 м² до лікування та $64,5 \pm 17,7$ мл/хв/1,73 м² після лікування, в той час як у групі порівняння зміни ШКФ були менш суттєві — $55,5 \pm 14,3$ мл/хв/1,73 м² до лікування та $56,6 \pm 15,4$ мл/хв/1,73 м² після лікування.

Дослідження рівнів цитокінів, крім пацієнтів із ХХН, проводилося у 15 практично здорових осіб (група контролю).

Проводили оцінку рівнів VEGF, ІЛ-18 та TNF- α у пацієнтів контрольної, I досліджуваної групи та II групи порівняння (табл. 7).

Одержані дані показали надмірний рівень VEGF та TNF- α у пацієнтів із ХХН. Ми оцінили зв'язок одержаних у пацієнтів із ХХН імунологічних показників із клінічними показниками — рівнем САТ і ДАТ, добової протеїнурії та ШКФ. Виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями VEGF та САТ ($r = 0,7383$; $p < 0,001$) (рис. 3), у той час як корелятивний зв'язок між VEGF та рівнями ДАТ був недостовірним ($r = 0,4$; $p = 0,09$).

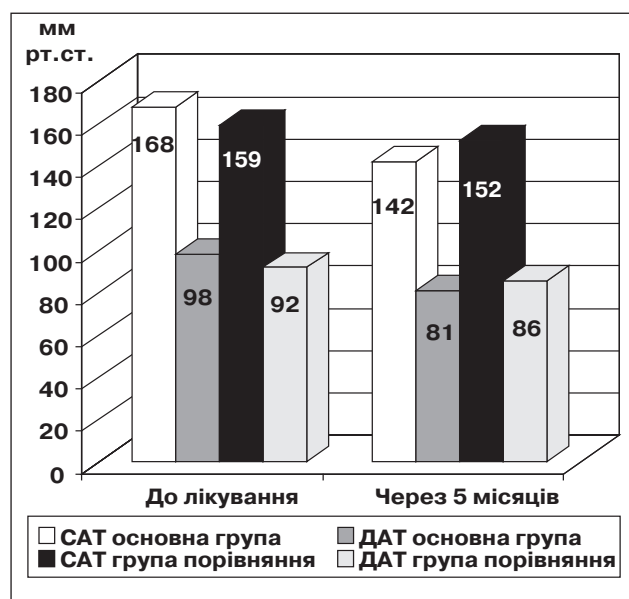


Рисунок 2. Динаміка артеріального тиску за 5 місяців спостереження

Таблиця 7. Рівні прозапальних цитокінів і VEGF у пацієнтів з ХХН до лікування та практично здорових осіб

Показники Група	N	VEGF	ІЛ-18	TNF- α
Пацієнти з ХХН	53	138,52 $\pm$ 18,14*	271,62 $\pm$ 20,32	92,11 $\pm$ 4,12*
Контрольна	15	95,71 $\pm$ 4,42	265,30 $\pm$ 31,27	21,60 $\pm$ 1,00

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 8. Рівні прозапальних цитокінів та VEGF у пацієнтів із ХХН І–ІІ груп

Показники Група	N	VEGF		ІЛ-18		TNF- α	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I	23	146,96 $\pm$ 26,45	110,99 $\pm$ 22,81	288,87 $\pm$ 24,21	198,53 $\pm$ 23,59*	92,67 $\pm$ 4,29	76,72 $\pm$ 4,33*
II	20	127,46 $\pm$ 18,14	110,0 $\pm$ 15,2	265,30 $\pm$ 31,27	243,30 $\pm$ 29,91	91,76 $\pm$ 4,34	86,40 $\pm$ 4,29*

Примітка: * — $p < 0,05$.

Недостовірним він був і при визначенні коефіцієнту кореляції з рівнем добової протеїнурії та ШКФ.

Рівень ІЛ-18 позитивно корелював з рівнем добової протеїнурії ($r = 0,4305$; $p < 0,001$) (рис. 4). З рівнем АТ та ШКФ достовірної кореляції не виявлено.

Рівень TNF- α обернено корелював з рівнем ШКФ ($r = -0,4303$; $p = 0,0028$) (рис. 5), з рівнем добової протеїнурії та АТ достовірних кореляцій не встановлено.

Рівні прозапальних цитокінів та VEGF у пацієнтів із ХХН І та ІІ груп до лікування та через 3 місяці після лікування подані у табл. 8

Одержані дані показали, що через 3 місяці лікування Кардосалом (основна група) констатовано зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту, але певної статистичної достовірності ми не одержали. За результатами диференційованого аналізу VEGF, у пацієнтів із рівнями фактора росту, вищими за 3-й квартиль ($n = 9$), динаміка показників була достовірною — від $192,56 \pm 22,49$ до $88,57 \pm 12,74$ пг/мл ($p < 0,01$); у групі порівняння достовірної динаміки VEGF у межах, вищих за 3-й квартиль, не було. Беручи до уваги визначену кореляційну залежність,

ми можемо говорити, що призначення Кардосалу сприяло нормалізації судинного ендотеліального фактора росту у пацієнтів із високими його показниками (вище за 3-й квартиль) та високим САТ. Аналіз групи порівняння показав відсутність динаміки рівня VEGF. Таким чином, визначені судинні ефекти Кардосалу, що проявлялися у нормалізації судинного ендотеліального фактора росту у верхньому квартилі, корелювали з рівнем САТ.

Рівень ІЛ-18 істотно знизився при лікуванні Кардосалом ($p = 0,014$), тоді як у групі пацієнтів, що лікувалися ІАПФ, він зменшився несуттєво.

Зміни показників інтенсивності судинного мікрозапалення вже вивчалися у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією при лікуванні олмесартаном медоксомілом [22]. Було виявлено, що у пацієнтів, яким призначався олмесартан медоксоміл, спостерігалось достовірне зниження сироваткових рівней СРБ ($-15,1\%$; $p < 0,05$), високочутливого фактора TNF- α ($-8,9\%$; $p < 0,02$), ІЛ-6 ($-14,0\%$; $p < 0,05$) та MCP-1 ($-6,5\%$; $p < 0,01$). У групі порівняння на фоні зниження артеріального тиску змін у рівнях прозапальних цитокінів не встановлено.

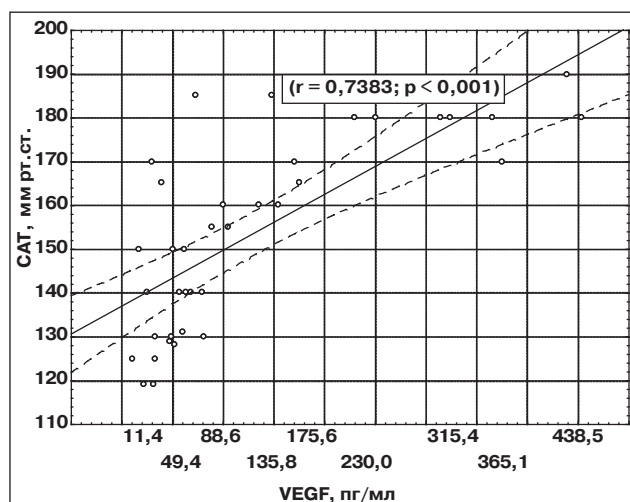


Рисунок 3. Кореляційний зв'язок між рівнями VEGF та систолічного АТ ($r = 0,7383$; $p < 0,001$)

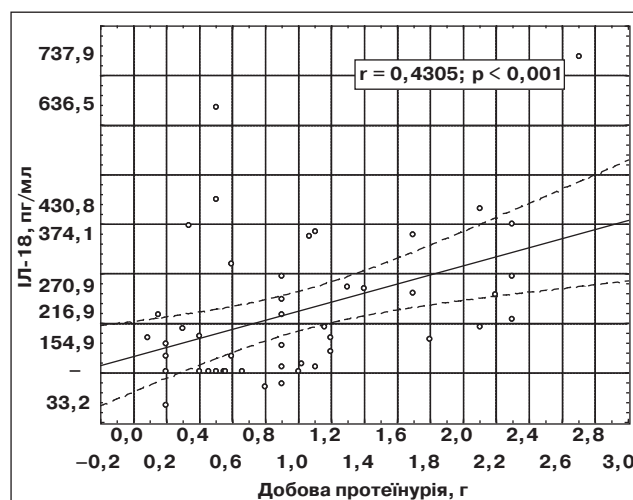


Рисунок 4. Кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-18 та добової протеїнурії ($r = 0,4305$; $p < 0,001$)

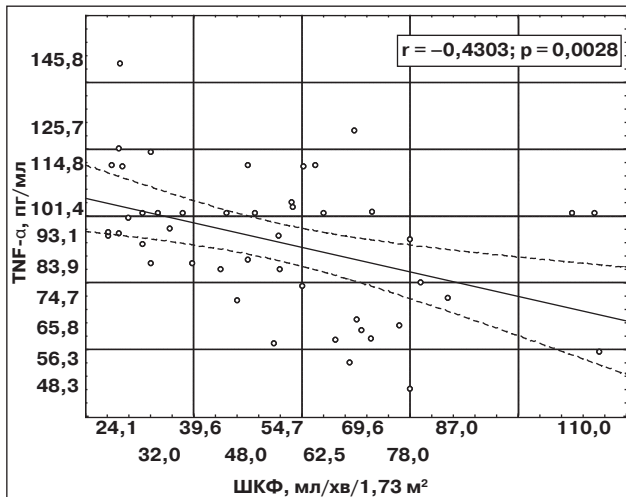


Рисунок 5. Кореляційний зв'язок між рівнями TNF-α та ШКФ ($r = -0,4303$; $p = 0,0028$)

Таким чином, наші дані продемонстрували, що призначення олмесартану медоксомілу пацієнтам із ХХН супроводжується нормалізацією судинного ендотеліального фактора росту, що достовірно визначено в межах рівнів, вищих за 3-й кuartиль. Призначення олмесартану медоксомілу зменшувало також рівень прозапальних цитокінів — ІЛ-18 (рівень якого достовірно позитивно корелював з добовою протеїнурією) та TNF-α, що достовірно негативно корелював з рівнями ШКФ.

Одержані дані свідчать, що поряд із гіпотензивним ефектом Кардосал має нефропротекторні ефекти, які реалізуються не тільки, а, можливо, і не стільки через вплив на АТ, скільки завдяки впливу Кардосалу на прозапальні цитокіни.

Рівень TNF-α в обох групах до лікування у 4,5 раза перевищував норму (рівень TNF-α у контрольній групі становив $21,6 \pm 1,0$ пк/мл). У пацієнтів першої групи спостерігалось високостовірне зменшення цього показника ($p < 0,0001$). Слід зазначити, що в другій групі ми констатували також достовірно зменшення рівня TNF-α, але при порівнянні цих показників через 3 місяці лікування у пацієнтів першої групи рівень TNF-α був достовірно нижчий, ніж у пацієнтів другої групи.

Ці дані показали, що лікування Кардосалом сприяє більш істотному зниженню протеїнурії у пацієнтів із ХХН II–III стадії — на 31,2 проти 13,3 % в групі порівняння. Крім того позитивний вплив на ШКФ у пацієнтів основної групи був також більш істотним ($p = 0,05$).

Таким чином, порівняльне дослідження 5-місячної ефективності Кардосалу та еналаприлу показало, що призначення Кардосалу у дозі 20 мг на добу сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ.

Висновки

1. Антигіпертензивний ефект Кардосалу у пацієнтів з ХХН II–III стадії перевищує антигіпертензивний ефект еналаприлу.

2. Антигіпертензивний ефект Кардосалу більш істотний у пацієнтів з рівнем протеїнурії менше 0,5 г/добу, зі збереженою ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² та тривалістю хвороби < 5 років. За умови дотримання цих показань вже через 1 місяць лікування ми зафіксували статистично достовірне зменшення рівня систолічного артеріального тиску, а в пацієнтів з рівнем протеїнурії до 0,5 г/добу — і діастолічного тиску.

3. У пацієнтів із ХХН II–III стадії при монотерапії Кардосалом цільовий рівень АТ досягнутий у 53 % спостережень, у групі порівняння — тільки в 26,5 %.

4. Призначення Кардосалу пацієнтам із ХХН II–III стадії в дозі 20 мг на добу сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії порівняно з динамікою протеїнурії у пацієнтів, які лікуються еналаприлом, що дає підставу констатувати більш виражений нефропротекторний ефект Кардосалу.

5. Призначення Кардосалу в дозі 20 мг на добу сприяє більш істотному покращенню ШКФ порівняно з динамікою ШКФ у пацієнтів, які лікуються еналаприлом, що також дає підставу декларувати більш значні органопротекторні властивості Кардосалу.

6. Призначення олмесартану пацієнтам з ХХН II–III стадії супроводжується нормалізацією судинного ендотеліального фактора росту, що достовірно визначено в межах 3-го кuartиля (динаміка VEGF — від $192,56 \pm 22,49$ пг/мл до $88,57 \pm 12,74$ пг/мл; $p < 0,01$).

7. Призначення олмесартану зменшувало також рівень прозапальних цитокінів — ІЛ-18 (рівень якого достовірно позитивно корелював з добовою протеїнурією) та TNF-α, що достовірно негативно корелював з рівнями ШКФ.

Список літератури

1. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2007. — 49 (Suppl. 2). — S. 1-180.
2. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Тер. архив.* — 2007. — 6. — 5-10.
3. Silverberg D., Wexler D., Blum M. et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension.* — 2004. — Vol. 13. — P. 163-170.
4. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — P. 1-290.

5. Dumaine R., Collet J.-P., Tanguy M.-L. et al. SYCOMORE Investigators. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the Prospective Multicenter SYCOMORE study) // *Amer. J. Hypertension*. — 2004. — Vol. 94. — P. 1543-1547.
6. Montalesco G., Collet J.-P. Preserving cardiac function in the hypertensive patient: why renal parameters hold the key // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2616-2622.
7. Ravera M., Michela R., Deferrari L. et al. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease // *Amer. Soc. Nephrology*. — 2006. — Vol. 17. — P. 98-103.
8. Parikh N.I., Hwang S.J., Larson M.G. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166, № 17. — P. 1884-1891.
9. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 123. — P. 754-762.
10. Burnier M., Brunner H. Angiotensin II receptor antagonists // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 637-645.
11. Epstein M. Angiotensin II receptor antagonists / M. Epstein, H.R. Brunner. — Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. — 517 p.
12. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H. Kobori, M. Nangaku, L.G. Navar et al. // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59, № 3. — P. 251-287.
13. Navarro-Gonzalez J.F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 433-442.
14. Hohenstein B. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man / B. Hohenstein, B. Hausknecht, K. Boehmer et al. // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69. — P. 1654-1661.
15. Sugama S. Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // *Brain research reviews*. — 2008. — 58(1). — P. 85-95.
16. Charles A.D. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2006. — Vol. 83, № 2. — P. 447-455.
17. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate / L. T. Skeggs et al. // *J. Exp. Med.* — 1957. — Vol. 106. — P. 439-453.
18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 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) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
19. Spinnar J., Vitovek J., Sausek M. et al. CORD: Comparison of Recommended Doses of ace inhibitors and angiotensin II receptor blockers // *Intern. J. Cardiol.* — 2009.
20. Smith D.H. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension // *Drugs*. — 2008. — Vol. 68. — P. 1207-1225.
21. Faiez Zannad, Renaud Fay. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. — 2007. — Vol. 21. — P. 181-190.
22. Fliser D., Buchholz K., Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1103-7.

Отримано 06.02.12 □