

УДК 616.12-008.46-036.11:616.61-008.6

## Порівняльна оцінка ефективності «нітратцентричної» та «діуретикоцентричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

К.М. Амосова<sup>1</sup>, І.І. Горда<sup>1</sup>, А.Б. Безродний<sup>1</sup>, Г.В. Мостбауер<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>,  
А.В. Саблін<sup>2</sup>, Н.В. Мельниченко<sup>2</sup>, Ю.О. Сиченко<sup>1</sup>, І.В. Прудкий<sup>1</sup>, К.І. Черняєва<sup>1</sup>,  
О.В. Василенко<sup>1</sup>, І.С. Ковальова<sup>1</sup>, О.В. Ходаківська<sup>1</sup>, П.О. Лазарєв<sup>1</sup>,  
Н.О. Кононенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна хвороба нирок, гостра декомпенсована серцева недостатність, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL), швидкість клубочкової фільтрації

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН), незважаючи на значний прогрес сучасної медицини, залишається важливою медико-соціальною проблемою сьогодення в країнах Європи та Північної Америки. Останні досягнення в галузі кардіології суттєво не знизили госпітальну летальність та частоту повторних госпіталізацій у цієї категорії хворих [3]. Частота виникнення смерті у стаціонарі становить від 2,3 % (серед пацієнтів, що були залучені в різноманітні клінічні дослідження) до 19 % (серед украї тяжких хворих із ГДСН) [5, 8]. Разом з тим, понад половина пацієнтів із ГДСН при госпіталізації мають знижену швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – менше 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>), що прийнято вважати ознакою хронічної хвороби нирок (ХХН) [21], яка суттєво погіршує прогноз та вважається незалежним чинником ризику серцево-судинних подій та виникнення смерті [4, 17, 31, 33]. Згідно з Національним реєстром хворих з гострою декомпенсацією серцевої недостатності (ADHERE), який охопив близько

100 тис. пацієнтів різного віку з різноманітною супутньою патологією, госпіталізованих у 270 стаціонарів США у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності, середня ШКФ у чоловіків становила 48,9 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>), у жінок – 35,0 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) [1, 18].

Провідною ознакою ГДСН прийнято вважати конгестію – венозний застій у малому та великому колах кровообігу, а основною метою лікування таких хворих – деконгестію, або усунення застою, – виведення з організму надлишку рідини; ця стратегія лікування базується на використанні діуретиків та периферичних вазодилаторів і часто вимагає значних доз препаратів [6, 20]. Разом з тим, високі дози петльових діуретиків можуть мати несприятливий вплив на хворих із ГДСН, зумовлюючи активацію симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем, електролітний дисбаланс та погіршення функції нирок [12]. У низці клінічних досліджень показано, що високі дози петльових діуретиків асоціюються з несприятливим прогнозом: прогресу-

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,  
ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, проф. кафедри  
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К.М. Амосова, І.І. Горда, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, Ю.В. Руденко, А.В. Саблін, Н.В. Мельниченко, Ю.О. Сиченко, І.В. Прудкий, К.І. Черняєва, О.В. Василенко, І.С. Ковальова, О.В. Ходаківська, П.О. Лазарєв, Н.О. Кононенко, 2017

ванням ниркової та серцевої недостатності і смертністю [6, 16], з другого боку, високі дози діуретиків можна розцінювати не як чинник ризику, а як маркер тяжкості ГДСН. Однак проспективні рандомізовані клінічні дослідження ефективності та переносності різних стратегій деконгестивної терапії поодинокі та стосуються переважно різних видів і режимів діуретичної терапії [4, 14]. При цьому не зафіксовано подібних досліджень у хворих із ГДСН у поєднанні з ХХН з оцінкою функції нирок.

Мета роботи – порівняти ефективність впливу на функцію нирок та усунення венозного застою двох різних стратегій лікування у так званих вологих і теплих хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю та хронічною хворобою нирок.

## Матеріал і методи

У відкрите проспективне рандомізоване дослідження із осліпленою оцінкою кінцевих точок, що проводилося на базі кардіологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012–2014 рр., залучили 141 хворого з ГДСН віком 38–85 років (у середньому  $(66,4 \pm 2,2)$  року), в тому числі 104 (73,8 %) чоловіків. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ГДСН встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів [24].

Критеріями залучення були: серцева недостатність унаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) – післяінфарктного кардіосклерозу, артеріальної гіпертензії і дилатаційної кардіоміопатії, незалежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), посилення задишки до рівня задишки в стані спокою, центральний венозний тиск  $> 120$  мм вод. ст., а також не менше двох із таких ознак: ортопное; збільшення набряків та/або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій у легенях за даними оглядової рентгенографії органів грудної порожнини.

Критерії незалучення: вік понад 85 років, артеріальна гіпотензія, гострий коронарний синдром давністю  $< 3$  міс, клінічно значущі вади серця (насамперед дегенеративний стеноз устя аорти), тромбоемболія легеневої артерії, посттромбоемболічна легенева гіпертензія і легеневе серце, гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатія, перикардит, клінічно значущі порушення

ритму та провідності зі змінами гемодинаміки, тяжкі хронічні захворювання нирок зі ШКФ  $< 15$  мл/(хв  $\cdot$   $1,73$  м<sup>2</sup>) та тяжкі супутні захворювання, які могли суттєво погіршити перебіг ГДСН.

Усі хворі в порядку госпіталізації в перший день у співвідношенні 2 : 1 були рандомізовані на дві групи за різною стратегією лікування. До групи застосування «діуретикоцентричної» стратегії (група ДЦ) увійшли 93 хворих, яким лікування для усунення венозного застою проводили традиційно за допомогою помірних доз петльових діуретиків внутрішньовенно болюсно (41–120 мг на добу для фуросеміду) та нетривалої переривчастої інфузії нітрогліцерину – НТГ (одноразово при госпіталізації протягом 4–12 год у дозі  $10\text{--}30$  мкг  $\cdot$  кг<sup>-1</sup>  $\cdot$  хв<sup>-1</sup>). До групи застосування «нітратцентричної» стратегії (група НЦ) увійшли 48 хворих, у яких усунення венозного застою досягали шляхом безперервної інфузії НТГ (початкова доза – 10 мкг/хв, середня 30–100 мкг/хв, максимальна – 200 мкг/хв) протягом  $\geq 72$  год та низьких доз петльових діуретиків внутрішньовенно болюсно ( $\leq 80$  мг на добу для фуросеміду). Для оцінки еквівалентності доз фуросеміду і торасеміду для внутрішньовенного введення використано співвідношення 1 : 2 [5]. ХХН (ШКФ  $< 60$  мл/(хв  $\cdot$   $1,73$  м<sup>2</sup>)) при госпіталізації реєстрували у 95 (67,3 %) пацієнтів (57 – у групі ДЦ та 38 – у групі НЦ). Їх дані аналізували в представлений роботі.

Первинними кінцевими точками вважали підвищення та зниження ШКФ на 10 та 20 % на час виписування, масу тіла, рівні N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) на час виписування, частоту тяжких, потенційно фатальних, ускладнень – серцевої астми або кардіогенного набряку легень, кардіогенного шоку, фібриляції шлуночків (ФШ) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) з успішною реанімацією і випадків смерті та сумарну частоту всіх тяжких серцево-судинних подій за час лікування в стаціонарі.

Обстеження пацієнтів передбачало визначення загальноприйнятих симптомів та ознак серцевої недостатності, зокрема маси тіла, добового діурезу станом на ранок натще на першу, другу, третю, п'яту добу та в день виписування (D1, D2, D3, D5, Dв), ЕКГ у 12 відведеннях у динаміці, ехокардіографію з оцінюванням структури і функції порожнин серця та клапанно-

го апарату, рентгенографію органів грудної порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи. ШКФ оцінювали за формулою СКД-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [22]. Функціональний клас (ФК) серцевої недостатності визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [32]. У 67 пацієнтів (19 – у групі НЦ та 48 – у групі ДЦ) визначали в сироватці крові рівні NT-proBNP та NGAL імуноферментним методом на D1, D3 та Dвип. Для комплексної оцінки клінічного застою використовували: а) ортопноє-набряковий індекс за A. Lala [2] як суму балів, якими оцінювали ступінь вираження ортопноє (використання  $\geq 2$  подушок – 2 бали,  $< 2$  подушок – 0 балів) та периферичних набряків (виражені – 2 бали, помірні – 1 бал, сліди – 0 балів); б) модифікований індекс клінічного застою за M. Gheorghide [13], як суму балів, якими оцінювали такі показники: набухання шийних вен (від –1 до +3 балів), ортопноє (від 0 до +3 балів), гепатомегалія (від –1 до +3 балів), рівень NT-proBNP (від 0 до +3 балів), периферичні набряки (від 0 до +3 балів) та результат проби з 6-хвилинною ходьбою (від 0 до +3 балів).

Гостре пошкодження нирок визначали за AKIN [25] як підвищення рівня креатиніну в сироватці крові через 48 год після першого визначення при госпіталізації  $\geq 25,6$  мкмоль/л.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel та пакета SPSS 12.0. Статистичну значущість розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Манна – Уїтні. Статистичну значущість відмінностей частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання.

## Результати

Клінічну характеристику пацієнтів при госпіталізації наведено в *табл. 1*. Хворі досліджуваних груп були зіставними за віком, співвідношенням статей, частотою ІХС (післяінфарктного кардіосклерозу), артеріальної гіпертензії, дилатаційної кардіоміопатії як причини серцевої недостатності, фібриляції передсердь, а також супутнього цукрового діабету 2-го типу (всі  $P > 0,05$ ).

Хворі двох груп на час залучення в дослідження (D1) були порівнянні за основними вия-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на час залучення в дослідження

Показник	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)
Вік, роки	66,4 $\pm$ 2,2	68,7 $\pm$ 2,3
Чоловіки	30 (78,9 %)	41 (71,9 %)
ІХС (післяінфарктний кардіосклероз)	24 (63,2 %)	38 (66,7 %)
Артеріальна гіпертензія	27 (71,1 %)	43 (75,4 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	11 (28,9 %)	15 (26,3 %)
Цукровий діабет	9 (23,7 %)	17 (29,8 %)
Фібриляція передсердь	10 (26,3 %)	19 (33,3 %)
III ФК за NYHA	22 (57,9 %)	37 (64,9 %)
IV ФК за NYHA	16 (42,1 %)	20 (35,1 %)
ФВ ЛШ < 45 %	30 (78,9 %)	43 (75,4 %)
ФВ ЛШ, %	32,5 $\pm$ 1,5	34,6 $\pm$ 1,6
ШКФ, мл/хв	48,3 $\pm$ 3,6	43,2 $\pm$ 3,3
Задихка в спокої	36 (94,7 %)	55 (96,5 %)
Ортопноє	32 (84,2 %)	49 (86,0 %)
Вологі хрипи < 1/4 легеневих полів	10 (26,3 %)	16 (28,1 %)
Вологі хрипи > 1/4 легеневих полів	20 (52,6 %)	32 (56,1 %)
Периферичні набряки	33 (86,8 %)	50 (87,7 %)
Печінка > 3 см	25 (65,8 %)	41 (71,9 %)
Набухання шийних вен	32 (84,2 %)	49 (86,0 %)
Асцит	7 (18,4 %)	12 (21,1 %)
Гідроторакс	11 (28,9 %)	18 (31,6 %)

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ . Статистично значущої різниці за досліджуваними показниками між групами не виявлено (всі  $P > 0,05$ ).

вами ГДСН, які характеризують застій (задихка в спокої, ортопноє, вологі хрипи в легенях, периферичні набряки, гепатомегалія, набухання шийних вен, асцит та гідроторакс), а також за розподілом за ФК за NYHA (III і IV класи). За показниками гемодинаміки (частота скорочень серця (ЧСС), систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск) пацієнти суттєво не відрізнялися (всі  $P > 0,05$ ).

У групі ДЦ доза петльових діуретиків у перший день становила (86,1 $\pm$ 5,2) мг на добу для фуросеміду, сумарна доза фуросеміду за 5 діб становила (489,0 $\pm$ 14,8) мг, інфузію НТГ проводили одноразово при госпіталізації протягом 4–12 год у середній дозі (6,2 $\pm$ 0,4) мкг/хв. У групі НЦ дози петльових діуретиків як у першу добу, так і сумарна доза за 5 діб були значно меншими, ніж у групі ДЦ ( $P < 0,001$ ; *табл. 2*), інфузію НТГ проводили в дозі (72,0 $\pm$ 3,6) мкг/хв за перші 3–4 доби (початкова доза – 10 мкг/хв, середня

Таблиця 2

Лікування пацієнтів у стаціонарі та ФК НУНА на час виписування в групах, сформованих залежно від стратегії лікування

Показник	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)
Фуросемід/торасемід	38 (100 %)	57 (100 %)
Фуросемід/торасемід в 1-шу добу, мг	41,2±2,4	86,1±5,2**
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 діб, мг	292,0±8,9	489,0±14,8*
Нітрати внутрішньовенно	38 (100 %)	57 (100 %)
Середня доза НТГ, мкг/хв	72±3,6 <sup>1</sup>	6,2±0,4**
Кількість діб інфузії НТГ	3,32±0,24	0,80 ±0,08**
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту	29 (76,3 %)	42 (73,7 %)
Блокатори рецепторів ангіотензину II	2 (5,3 %)	4 (7,0 %)
Бета-адреноблокатори	32 (84,2 %)	46 (80,7 %)
Антагоністи альдостерону	21 (55,3 %)	35 (61,4 %)
Ацетилсаліцилова кислота	23 (60,5 %)	33 (57,9 %)
Непрямі антикоагулянти	7 (18,4 %)	13 (22,8 %)
Низькомолекулярні гепарини	29 (76,3 %)	42 (73,7 %)
II ФК за НУНА	20 (52,6 %)	18 (31,6 %)*
III ФК за НУНА	12 (31,6 %)	22 (38,6 %)
IV ФК за НУНА	6 (15,8 %)	17 (29,8 %)
III–IV ФК за НУНА	18 (47,4 %)	39 (68,4 %)*

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm t$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі НЦ: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,001$ . <sup>1</sup> У перші три доби лікування.

30–100 мкг/хв, максимальна – 200 мкг/хв). Тривалість безперервного добового введення НТГ – (3,32±0,24) доби.

Окрім діуретиків та НТГ, хворі в обох групах отримували зіставне загальноприйняте лікування серцевої недостатності (див. табл. 2).

Динаміку показників венозного застою під час лікування в обох групах представлено в табл. 3. На початку дослідження середні величини всіх показників у сформованих групах суттєво не відрізнялися ( $P > 0,05$ ).

Рівні САТ та ДАТ в обох групах знижувалися порівняно з вихідними величинами вже на D2 ( $P < 0,01$ ), і в групі НЦ стали нижчими, ніж у групі ДЦ, на D3 та D5 ( $P < 0,05$ ). Але на час виписування суттєвої різниці між групами за рівнем артеріального тиску не було ( $P > 0,05$ ). ЧСС в обох групах знижувалася поступово, вже починаючи з D2 ( $P < 0,01$ ), і суттєво не відрізнялася протягом усього госпітального періоду (див. табл. 3;  $P > 0,05$ ).

Статистично значуще зростання добового діурезу в обох групах порівняно з D1, відбувалося починаючи з D2 ( $P < 0,01$ ), і на 3-тю та 5-ту

добу лікування в групі НЦ було більш вираженим, ніж у групі ДЦ ( $P < 0,01$ ).

Усунення застою в стаціонарі супроводжувалося значним прогресивним зменшенням маси тіла в обох групах порівняно з днем госпіталізації ( $P < 0,05$ ). У хворих групи НЦ маса тіла було статистично значуще меншою, ніж у пацієнтів групи ДЦ, на 5-ту добу ((79,8±1,7) проти (83,2±1,9) кг;  $P < 0,05$ ), що зберігалось на час виписування зі стаціонару ((79,5±1,7) проти (81,8±1,9) кг;  $P < 0,05$ ).

При зіставному модифікованому індексі застою Gheorghide на початок лікування, реєстрували його статистично значуще зниження у групі НЦ порівняно з групою ДЦ починаючи з D3 ( $P < 0,05$ ), що зберігалось на час виписування ((9,30±0,42) проти (11,40±0,48) бала;  $P < 0,01$ ). Подібний характер мала динаміка ортопное-набрякового індексу Lala, який, за відсутності міжгрупової різниці у D1, в ході лікування статистично значуще знижувався в обох групах, причому починаючи з D3 більш виражено в групі НЦ порівняно із ДЦ (3,2±0,1 проти 3,80±0,09 ( $P < 0,05$ ) на D3 та 2,5±0,08 проти 3,2±0,07 ( $P < 0,01$ ) на D5).

При госпіталізації хворі обох груп були зіставними за середнім рівнем NT-proBNP у сироватці крові, який статистично значуще знизився в обох групах на D3 ( $P < 0,05$ ). Слід відзначити, що в групі НЦ порівняно з ДЦ це зниження було статистично значуще більшим як на D3, так і на D5 ( $P < 0,05$ ).

При оцінці функції нирок виявилось, що при зіставній ШКФ на момент госпіталізації вона була статистично значуще вищою вже на D3 у групі НЦ ((35,7±2,8) проти (30,4±2,7) мл/хв;  $P < 0,05$ ) та зберігалася вищою на час виписування ((63,2±3,7) проти (48,1±3,8) мл/хв;  $P < 0,01$ ) (див. табл. 3). При аналізі індивідуальної величини ШКФ її зростання на 10 % і більше від вихідного рівня на час виписування порівняно з D1 статистично значуще частіше реєстрували у групі НЦ (36,8 проти 17,5 %;  $P < 0,05$ ). Частота випадків зростання ШКФ на 20 % більше, а також зменшення ШКФ на 10 та 20 % статистично значуще не відрізнялася в досліджуваних групах (табл. 4).

Рівень маркера тубулярного пошкодження (NGAL) не відрізнявся на D1 у хворих досліджуваних груп. Але на D3 він статистично значуще підвищився в обох групах та в групі НЦ був істотно нижчим, ніж у ДЦ ((149,8±19,1) проти (164,3±18,2) нг/мл;  $P < 0,05$ ). На момент виписування рівень NGAL статистично значуще зменшився у хворих обох груп порівняно з D1 ( $P < 0,01$ ), при цьому в групі НЦ був статистично

Таблиця 3

Динаміка показників венозного застою, гемодинаміки та функції нирок у пацієнтів досліджуваних груп ( $M \pm m$ )

Показник	D1	D2	D3	D5	Dв
	НЦ (n=38)				
ЧСС за 1 хв	98,5±3,4	90,9±3,2**	82,8±3,0**	77,9±2,8**	74,1±2,8**
САТ, мм рт. ст.	124,3±4,5	111,8±4,3**	106,1±4,2**	107,2±4,2**°	111,2±4,3**
ДАТ, мм рт. ст.	78,6±2,7	75,2±2,5**	73,8±2,5**°	72,1±2,4**°	72,0±2,4**
NGAL, нг/мл	142,7±15,3	—	149,8±19,1**	—	95,8±11,2**
ШКФ, мл/хв	43,2±3,3	—	35,7±2,8**	—	63,2±3,7**
Добовий діурез, мл	2472±118	3148±162**	3195±181**	2890±167**°°	1572±72**
Маса тіла, кг	85,8±2,0	83,7±1,9*	81,1±1,8**	79,8±1,7**°	79,5±1,7**
Ортопное-набряковий індекс Lala	3,928±0,122	—	3,242±0,102**	—	2,548±0,086**
Індекс застою Gheorghide	16,93±0,68	—	14,04±0,51**	—	9,36±0,42**
NT-pro-BNP, пг/мл	1402±323	—	1141±273**	—	922±124**
	ДЦ (n=57)				
ЧСС за 1 хв	101,4±3,5	95,1±3,5*	87,5±3,2**	81,6±3,0**	76,3±2,9**
САТ, мм рт. ст.	125,1±4,6	116,2±4,3*	114,3±4,3**°	112,7±4,3**	114,1±4,4**
ДАТ, мм рт. ст.	79,5±2,8	78,1±2,8	76,6±2,7**°	76,0±2,7*	74,3±2,5**
NGAL, нг/мл	146,1±14,7	—	164,3±18,2**°°	—	109,4±12,5**°°
ШКФ, мл/хв	44,3±3,3	—	30,4±2,7**°°	—	48,1±3,8**°°
Добовий діурез, мл	2530±112	2815±143**	2702±129**°°	2435±105**	1401±77**
Маса тіла, кг	85,4±2,0	84,9±2,0	83,2±1,9*	82,5±1,9**	81,8±1,9**°°
Ортопное-набряковий індекс Lala	3,943±0,107	—	3,841±0,098**°°	—	3,207±0,077**°°
Індекс застою Gheorghide	16,88±0,61	—	15,83±0,42**°	—	11,47±0,48**°°
NT-pro-BNP, пг/мл	1415±312	—	1357±261**°	—	1057±244**°°

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з даними при госпіталізації: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі НЦ: °  $P < 0,05$ , °°  $P < 0,01$ .

значуще нижчим, ніж у ДЦ ((95,8±11,2) проти (109,4±12,5) нг/мл;  $P < 0,01$ ) (див. табл. 3).

Гостре пошкодження нирок за AKIN у групі НЦ реєстрували у 9 (23,6 %) пацієнтів, а в групі ДЦ – у 17 (29,8 %) ( $P > 0,05$ ; див. табл. 4).

За частотою окремих ускладнень у стаціонарі (інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та пароксизмальна форма фібриляції передсердь) групи статистично значуще не відрізнялися (див. табл. 4;  $P > 0,05$ ). Однак сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних подій, до яких зараховували інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, у групі НЦ була меншою, ніж у групі ДЦ (13,2 проти 28,1 %;  $P < 0,01$ ) (див. табл. 4).

## Обговорення

Дисфункція нирок під час усунення застою у хворих з ГДСН та ХХН залишається актуальною проблемою сьогодення та асоціюється з не-

Таблиця 4

Динаміка швидкості клубочкової фільтрації та частота ускладнень госпітального періоду в пацієнтів досліджуваних груп

Показник	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)
↑ ШКФ ≥ 10 % від початкового	14 (36,8 %)	10 (17,5 %)*
↑ ШКФ ≥ 20 % від початкового	4 (10,5 %)	3 (5,2 %)
↓ ШКФ ≥ 10 % від початкового	5 (13,2 %)	13 (22,8 %)
↓ ШКФ ≥ 20 % від початкового	2 (5,3 %)	6 (10,5 %)
Гостре пошкодження нирок за AKIN	9 (23,6 %)	17 (29,8 %)
Смерть у стаціонарі	2 (5,3 %)	4 (7,0 %)
Серцева астма/набряк легень	1 (2,6 %)	5 (8,8 %)
Кардіогенний шок	1 (2,6 %)	3 (5,3 %)
Фібриляція шлуночків	0	2 (3,5 %)
Стойка шлуночкова тахікардія	1 (2,6 %)	2 (3,5 %)
Пароксизм фібриляції передсердь	1 (2,6 %)	2 (3,5 %)
Кардіогенний шок та серцева астма/набряк легень	2 (5,3 %)	8 (14,0 %)
Усі фатальні та нефатальні події в стаціонарі	5 (13,2 %)	16 (28,1 %)*

**Примітка.** \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі НЦ ( $P < 0,05$ ).

сприятливим прогнозом і підвищенням рівня летальності [9, 10]. Традиційно механізм погіршення функції нирок у цих ситуаціях пояснювався гемодинамічними ефектами, такими як зниження серцевого індексу та надмірно агресивним зниженням тиску наповнення правого передсердя. Але ця теорія не знайшла підтвердження в останніх зарубіжних публікаціях [27, 28]. W. Mullens та співавтори показали, що хворі з більшим серцевим викидом при госпіталізації мали більшу частоту погіршення функції нирок, і саме венозний застій є більш значним чинником дисфункції нирок у хворих із ГДСН [27].

Як показали результати нашого дослідження, «нітратцентрична» стратегія усунення венозного застою при ГДСН у хворих із ХХН має досить суттєву перевагу над «діуретикоцентричною» стратегією як щодо клінічних ознак застою рідини, так і щодо безпечного впливу на функцію нирок. Привертає увагу в першу чергу статистично значуще вищий рівень ШКФ на момент виписування та більша кількість пацієнтів, в яких ШКФ зростала на  $\geq 10\%$ , порівняно з показником при госпіталізації, у групі НЦ. Суттєвим доказом більшої ефективності «нітратцентричної» стратегії порівняно з «діуретикоцентричною» у хворих з ХХН стосовно функції нирок у нашому дослідженні стало також статистично значуще зниження в групі НЦ, порівняно з ДЦ, маркера тубулярного пошкодження – NGAL, експресія якого починається негайно у відповідь на пошкодження каналців нефрону [26]. NGAL не лише має чітку кореляцію з ШКФ у хворих на серцеву недостатність [11], а також є надійним предиктором погіршення функції нирок у хворих з ГДСН протягом госпітального періоду, особливо в тих пацієнтів, в яких не спостерігається динаміки за креатиніном [2]. Перевага «нітратцентричної» стратегії при ГДСН у хворих з ХХН у площині впливу на функцію нирок показана нами вперше.

Пояснити такий ефект «нітратцентричної» стратегії можна впливом НТГ, який, як відомо, в невеликих дозах викликає лише венодилатацію, зменшуючи переважно переднавантаження, але при поступовому збільшенні дози призводить і до артеріодилатації, зменшуючи постнавантаження, це приводить до збільшення серцевого викиду одночасно зі зменшенням потреби міокарда у кисні, що має додаткову цінність у хворих з ГДСН [15, 24].

Зазвичай нирки відіграють ключову роль у регуляції об'єму рідини, що циркулює. При цьо-

му клубочкова фільтрація прямо залежить від центрального венозного тиску, який значно підвищений у таких пацієнтів. Наявність системного застою та перевантаження об'ємом при ГДСН, разом зі значним підвищенням внутрішньочеревного тиску, призводить до зниження трансгломерулярного тиску, вираженого ниркового застою, значного сповільнення ниркового кровообігу, гіпоперфузії, ниркової ішемії та в разі недостатньо вчасно розпочатого та недостатньо ефективно проведеного системного лікування, спрямованого на усунення застою, в результаті призводить до гострого пошкодження нирок. Це може виявлятися, в першу чергу, швидким зростанням рівня NGAL у сироватці крові та, дещо пізніше – підвищенням рівня креатиніну і зниженням ШКФ.

Разом з тим, великі дози петльових діуретиків спричиняють нейрогуморальну активацію, що призводить до підвищення периферичного судинного опору [7], яке може збільшувати післянавантаження і негативно впливати на серцевий викид [29], протидіючи деконгестії.

Ще одним свідченням більшої ефективності «нітратцентричної» стратегії порівняно з «діуретикоцентричною» щодо усунення венозного застою у хворих з ХХН стало більш значне зниження рівня в сироватці крові NT-proBNP – маркера міокардіального стресу [30] і важливого прогностичного чинника у хворих із ГДСН [19, 20].

## Висновок

У хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю та хронічною хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше  $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ ) «нітратцентрична» стратегія порівняно з «діуретикоцентричною» асоціюється з більш вираженим результатом щодо усунення венозного застою і з менш вираженим впливом на функцію нирок, що виявилось підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та зниженням рівня NGAL у сироватці крові в групі застосування «нітратцентричної» стратегії.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А., І.Г., А.Б.; збір матеріалу – Г.М., Ю.Р., А.С., Н.М., Ю.С., І.П., І.К., О.Х., Н.К., О.В., К.Ч., П.Л.; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – І.Г., А.Б.; редагування тексту – К.А., І.Г., А.Б., Ю.Р.*

## Література

1. Adams K., Fonarow G., Emerman C. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and pre-liminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Amer. Heart J.*– 2005.– Vol. 149 (2).– P. 209–216.
2. Arash Aghel, Shrestha K. et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure // *J. Card. Fail.*– 2010.– Vol. 16(1).– P. 49–54.
3. Bueno H., Ross J.S., Wang Y. et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993–2006 // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303.– P. 2141–2147.
4. Butler J., Kalogeropoulos A. Worsening heart failure hospitalization epidemic we do not know how to prevent and we do not know how to treat! // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 52 (6).– P. 435–437.
5. Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure: the relative importance of age, sex, and medical therapy // *Arch. Intern. Med.*– 1996.– Vol. 156.– P. 1669–1673.
6. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E. et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation.*– 1999.– Vol. 100.– P. 1311–1315.
7. Cotter G., Moshkovitz Y., Kaluski E. et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2003.– Vol. 5.– P. 443–451.
8. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F.J. et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2002.– Vol. 287.– P. 1541–1547.
9. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al., for the POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the Prospective Outcomes Study in Heart Failure (POSH) // *Eur. Heart J.* 2006.– Vol. 27.– P. 1216–1222.
10. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Card. Fail.*– 2007.– Vol. 13.– P. 599–608.
11. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2008.– Vol. 10.– P. 997–1000.
12. Felker G.M., O'Connor C.M., Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? // *Circ. Heart Fail.*– 2009.– Vol. 2.– P. 56–62.
13. Gheorghiade M., Abraham W., Albert N. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure // *J. Am. Med. Assoc.*– 2006.– Vol. 296.– P. 2217–2226.
14. Gheorghiade M., Follath F., Ponikowski P. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine // *Eur. J. Heart Fail.*– 2010.– Vol. 12(5).– P. 423–433.
15. Gheorghiade M., Zannad F., Sopko G. et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 3958–3968.
16. Hasselblad V., Stough W.G., Shah M.R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial // *Eur. J. Heart Fail.*– 2007.– Vol. 9.– P. 1064–1069.
17. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 671–678.
18. Heywood J. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart. Fail. Rev.*– 2004.– Vol. 9 (3).– P. 195–201.
19. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27 (3).– P. 330–337.
20. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al., for the O-CHF1. Lower Serum Sodium Is Associated With Increased Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With Worsening Heart Failure: Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Study // *Circulation.*– 2005.– Vol. 111.– P. 2454–2460.
21. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Ann. Intern. Med.*– 2003.– Vol. 139 (7).– P. 605.
22. Levey A.S., Stevens L.A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612.
23. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J. et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF) // *Circ. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 8 (4).– P. 741–748.
24. McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847.
25. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.*– 2007.– Vol. 11.– P. 31.
26. Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2003.– Vol. 14.– P. 2534–2543.
27. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 52.– P. 200–207.
28. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53.– P. 589–596.
29. Nelson G., Silke B., Ahuja R., Hussain M. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction // *Lancet.*– 1983.– Vol. 1 (8327).– P. 730–732.
30. Panagopoulou V., Devereux S., Kossyvakis C. et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases // *Curr. Top. Med. Chem.*– 2013.– Vol. 13 (2).– P. 82–94.
31. Tavazzi L., Maggioni A.P., Lucci D. et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1207–1215.
32. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.– 9th ed.– Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994.– P. 253–256.
33. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Baggish A.L. et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 1621–1617.

## Сравнительная оценка эффективности «нитратцентрической» и «диуретикоцентрической» стратегий лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек

Е.Н. Амосова<sup>1</sup>, И.И. Горда<sup>1</sup>, А.Б. Безродный<sup>1</sup>, Г.В. Мостбауэр<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, А.В. Саблин<sup>2</sup>, Н.В. Мельниченко<sup>2</sup>, Ю.А. Сыченко<sup>1</sup>, И.В. Прудкий<sup>1</sup>, Е.И. Черняева<sup>1</sup>, О.В. Василенко<sup>1</sup>, И.С. Ковалёва<sup>1</sup>, Е.В. Ходаковская<sup>1</sup>, П.А. Лазарев<sup>1</sup>, Н.А. Кононенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

<sup>2</sup> *Александровская клиническая больница г. Киева*

**Цель работы** – сравнить эффективность влияния на функцию почек и устранение венозного застоя двух различных стратегий лечения у так называемых влажных и теплых больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) и хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** В проспективное исследование включили 141 больного с ОДСН в возрасте 38–85 лет (в среднем  $66,4 \pm 2,2$  года), которые были последовательно госпитализированы в кардиологические отделения Александровской клинической больницы г. Киева в течение 2012–2014 гг. ХБП (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/(хв ·  $1,73$  м<sup>2</sup>)) при поступлении регистрировали у 95 (67,3 %) папциентов (57 – в группе «диуретикоцентрической» стратегии лечения (ДЦ) и 38 – в группе «нитратцентрической» стратегии (НЦ)). Их данные анализировали в представленной работе.

**Результаты.** При поступлении больные исследуемых групп были сопоставимы по уровню NT-proBNP, который статистически значимо снизился в обеих группах на третьи сутки лечения ( $P < 0,05$ ). В группе НЦ по сравнению с ДЦ это снижение было статистически значимо больше, как на третьи сутки, так и в день выписки ( $P < 0,05$ ). Скорость клубочковой фильтрации была статистически значимо выше в группе НЦ по сравнению с ДЦ уже на третьи сутки лечения ( $35,7 \pm 2,8$ ) по сравнению с ( $30,4 \pm 2,7$ ) мл/мин;  $P < 0,05$ ) и также была выше при выписке ( $63,2 \pm 3,7$ ) по сравнению с ( $48,1 \pm 3,8$ ) мл/мин;  $P < 0,01$ ).

**Выводы.** У больных с ОДСН и ХБП «нитратцентрическая» стратегия по сравнению с «диуретикоцентрической» ассоциируется с более выраженным результатом по устранению венозного застоя и с менее выраженным влиянием на функцию почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), скорость клубочковой фильтрации.

## Comparative evaluation of the influence of nitrate-central and diuretic-central treatment strategies for acute decompensated heart failure in patients with chronic kidney disease

К.М. Amosova<sup>1</sup>, I.I. Gorda<sup>1</sup>, A.B. Bezrodnyi<sup>1</sup>, G.V. Mostbauer<sup>1</sup>, Yu.V. Rudenko<sup>1</sup>, A.V. Sablin<sup>2</sup>, N.V. Melnychenko<sup>2</sup>, Yu.O. Sychenko<sup>1</sup>, I.V. Prudkiy<sup>1</sup>, K.I. Chernyaeva<sup>1</sup>, O.V. Vasylenko<sup>1</sup>, I.S. Kovalyova<sup>1</sup>, O.V. Khodakivska<sup>1</sup>, P.O. Lazarev<sup>1</sup>, N.O. Kononenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

<sup>2</sup> *Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv*

**The aim** – to conduct a comparative evaluation of the effectiveness of different treatment strategies for «wet and warm» patients with acute decompensated heart failure (ADHF) with chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** A prospective study involved 141 patients with ADHF aged 38 to 85 years (mean age  $66.4 \pm 2.2$ ), who were hospitalized sequentially in the cardiology departments during 2012–2014. Among all patients with CKD, glomerular filtration rate  $< 60$  ml/(hr ·  $1.73$  m<sup>2</sup>) was revealed in 95 patients (67.3 %). Diuretic-central (DC) strategy was chosen in 57, nitrate-central (NC) – in 38 patients.

**Results.** At admission patients DC and NC groups were comparable regarding the level of NT-proBNP, which was significantly decreased in both groups on day 3 ( $P < 0.05$ ) and in the NC group compared to DC, this decrease was significantly greater than both day 3 and day of the discharge ( $P < 0.05$ ). Glomerular filtration rate was significantly higher already at day 3 in the NC group ( $35.7 \pm 2.8$  ml/min versus  $30.4 \pm 2.7$  ml/min,  $P < 0.05$ ) and was maintained higher at the discharge ( $63.2 \pm 3.7$  ml/min versus  $48.1 \pm 3.8$  ml/min,  $P < 0.01$ ).

**Conclusion.** In patients with ADHF with CKD, the nitrate-central strategy, in comparison with diuretic-central, is associated with more pronounced clinical decongestion and less pronounced influence on kidney function.

**Key words:** chronic kidney disease, acute decompensated heart failure, lipocalin, gelatinase-associated neutrophils (NGAL), glomerular filtration rate.