

возраст  $74,4 \pm 6,1$  года, 22 человека, 19 женщины. В ходе исследования полученные результаты указывают на изменения когнитивной функции по данным нейропсихологического тестирования. И, по результатам, отражающие динамику изменений теста по шкале MMSE у пациентов среднего возраста наблюдалась динамика ухудшения состояния когнитивной функции в меньшей степени, чем у пациентов молодого возраста, что, возможно связано с возрастными особенностями пластичности когнитивной функции. Также у пациентов среднего возраста, по результатам шкалы FAB, в данный период исследования было на одном уровне с показателями у пациентов молодого возраста, что, в первую очередь связано с возрастными особенностями пластичности когнитивной функции. По тесту рисования часов, существенной разницы скорости восстановления у пациентов не было, восстановление было постепенным, но полного восстановления не наблюдалось. По тесту запоминания 10 слов и показателями пробы Шульте восстановления показателей было постепенным, с полным восстановлением показателя на уровень до операции в течение месяца.

**Ключевые слова:** когнитивная функция, анестезия, неврология.

### LONG-TERM CONSEQUENCES OF POST-SURGERY COGNITIVE DYSFUNCTION

Dubivska S. S., Grigorov Y. B.

**Abstract.** Postoperative cognitive dysfunction develops early and persists in the later postoperative period. *The purpose of this study* is to investigate cognitive function in patients undergoing surgery using general anesthesia over a long period of time, one month later. The study was conducted in surgical departments of different profiles at the Kharkov City Clinical Hospital for Emergency and Emergency Medical Services. prof. A.I. Meshchaninov. Surgery was performed under conditions of general multicomponent anesthesia with artificial ventilation using propofol and fentanyl, thiopental sodium and fentanyl. To achieve this goal, we conducted a study of the cognitive sphere in patients of different age groups: young, middle-aged, elderly with acute surgical pathology before surgery and 30 days after surgery compared with preoperative data.

*Research methods.* Standard clinical and laboratory. Cognitive research: MMSE scale, clock drawing test, 10 words test, frontal dysfunction battery, Schulte method. Patients were informed about their disease, the extent of surgery, the possible complications. The total cognitive deficit was calculated. The dynamics of changes in the state of cognitive function in patients after surgery using general anesthesia were studied in 130 patients with a standard scheme for postoperative management.

Neuropsychological testing was performed on the MMSE scale, the FAB scale, the clock drawing test, the 10-word A. Luria test, the Schulte test, the CAR indicator. The patients were divided into three groups, respectively: 1 group (n = 46) – young patients (18-44 years); mean age  $30.1 \pm 1.0$  years, 24 people, 22 women. Group 2 (n = 43) were middle-aged patients (44-60 years); mean age  $49.3 \pm 5.1$  years, 18 males, 25 females. Group 3 (n = 41) – elderly patients (60-80 years); mean age  $74.4 \pm 6.1$  years, 22 people, 19 women. In the course of the study, the results indicate changes in cognitive function according to neuropsychological testing. However, according to the results reflecting the dynamics of changes in the MMSE test, the dynamics of the deterioration of cognitive function was observed in the middle-aged patients to a lesser extent than in the young patients, which may be related to the age-related features of the plasticity of the cognitive function. Also, in middle-aged patients, according to the results of the FAB scale, in this period of the study was on par with those in young patients, which is primarily related to age-related features of plasticity of cognitive function. According to the test of drawing hours, there was no significant difference in the rate of recovery in patients, recovery was gradual, but complete recovery was not observed. According to the 10-word memorization test and test scores, Schulte's recovery of indicators was gradual, with a full restoration of the indicator to the level before surgery within a month.

**Key words:** anesthesia, cognitive function, neurology.

Рецензент – проф. Ксьонз І. В.  
Стаття надійшла 25.08.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-97-100

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

Ждан В. М., Катеренчук О. І., Кир'ян О. А., Хайменова Г. С.

### КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ 2 ТИПУ: ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ДІУРЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

okaterenchuk@hotmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних захворювань при патології внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації 0118 У 004461).

**Вступ.** Патолофізіологічний зв'язок дисфункції серця і нирок відомий давно, однак лише на початку 2000-них років став предметом ретельного дослідження

науковців. В 2004 році Робоча група національного інституту серця, легень і крові дала визначення кардіоренальному синдрому (КРС) як результату взаємодії нирок з компонентами серцево-судинної системи, що супроводжуються збільшенням об'єму циркулюючої крові, погіршуючи симптоми серцевої недостатності (СН) та призводячи до прогресування захворювання, поєднуючись з обмеженнями в використанні терапії спрямованої на усунення застійних явищ, обумовлених СН.

В 2008 року схвалено Консенсус з кардіоренальних синдромів Ініціативної групи з гострого діалізу, що класифікувала КРС на 5 типів відповідно до етіопатофізіологічних зв'язків і цим заклала фундамент для подальших досліджень з метою розробки ефективних диференційованих методів терапії. Протягом наступного десятиліття виконано значну кількість досліджень присвячених патофізіологічним аспектам КРС, однак проблема розробки ефективних терапевтичних втручань лишається актуальною [1-3].

Наберемось сміливості відмітити, що найбільшою уваги заслуговує КРС 2 типу, обумовлений хронічною серцевою недостатністю, що призводить до хронічної дисфункції нирок. В 45-55% випадків причиною госпіталізації пацієнтів з хронічною СН до цілодобового стаціонару є прогресування ознак периферичного застою. В лабораторні дослідження в перші 24-48 годин в 55-60% цих випадків свідчать про прогресуюче погіршення функції нирок. Терапевтична тактика за таких обставин зазвичай полягає в ретельному контролі за водним балансом, оптимізацією доз препаратів, що використовуються власне для довготривалої терапії хронічної СН та проведенням діуретичної терапії. Саме від використання сечогінних засобів зазвичай очікують редукції симптомів та покращення якості життя, хоча дані про позитивний вплив діуретиків на показники виживання остаточно не доведений. Однак, використання петльових діуретиків у високих дозах, що є поширеним явищем в клінічній практиці, часто не супроводжується достатньою терапевтичною відповіддю. Не дивно, що однією з перших спроб опису КРС було визначення його як стану з неефективністю діуретичної терапії у пацієнтів з дисфункцією нирок внаслідок хронічної СН [1-2,4-5].

Одним із медикаментозних засобів для діуретичної терапії є ксипамід – тіазидоподібний діуретик, похідний хлорбензаміду, синтезований понад три десятиліття тому. Сечогінна дія ксипаміду обумовлена пригніченням реабсорбції іонів натрію та хлору у початковому відділі дистальних каналців нирок, а також води, що призводить до поліурії за рахунок осмотично зв'язаної води. Важливим є можливість застосування ксипаміду не залежно від стану клубочкової фільтрації та каналцевої секреції, що дозволяє використовувати його у більшості хворих з хронічною СН та рефрактерними набряками [6-8].

**Мета дослідження:** вивчити ефективність і безпеку додавання ксипаміду до комплексної медикаментозної терапії у пацієнтів з хронічною СН та дисфункцією нирок з рефрактерним набряковим синдромом.

**Об'єкт і методи дослідження.** Залучення пацієнтів в дослідження здійснювалось на базі терапевтичного відділення Центральної клінічної лікарні Полтавського району. Критерії включення: 1) вік  $\geq 18$  років; 2) добровільно підписана інформована згода; 3) серцева недостатність функціонального класу (ФК) за NYHA III-IV (пройдена дистанція при тесті з 6-тихвилинною ходьбою  $\leq 350$  метрів); 4) рефрактерний набряковий синдром (відсутність позитивної терапевтичної відповіді протягом  $\geq 5$  днів від початку терапії петльовими діуретиками в максимальній переносимій дозі).

Всім пацієнтам виконувались: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові,

електроліти крові (натрій, калій, кальцій), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації, об'єм добового діурезу, водний баланс) та аналіз варіабельності синусового ритму (24-годинна безперервна реєстрація ЕКГ, SDNN – стандартне відхилення тривалості інтервалів NN, RMSSD – корінь квадратний з суми квадратів різниць тривалостей суміжних інтервалів NN, pNN50 – відсоток суміжних інтервалів NN, що відрізняються в своїй тривалості не менше, ніж на 50 мс. до загальної кількості інтервалів NN) з метою оцінки стану вегетативної регуляції.

В якості досліджуваної терапевтичної тактики здійснювалось додавання ксипаміду в дозі 20 мг 1 раз на добу внутрішньо, з подальшою титрацією дози до 40 та 80 мг (в залежності від терапевтичного ефекту та переносимості) через 7-денні проміжки.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997, стандартів ICH-GCP (1996 р.), Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 роки) і Наказу МОЗ України від 03.08.2012 р. № 616 «Про затвердження правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення і типового положення про комісію з питань етики».

Статистична обробка виконувалась за допомогою онлайн-платформи VassarStats. Достовірними визначено відмінності при  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення.

В дослідження залучено 28 хворих, середній вік  $62,43 \pm 6,37$  років, чоловіків – 16, жінок – 12 осіб. Середня тривалість ХСН (від першого задокументованого випадку) –  $5,32 \pm 1,16$  роки. В якості основної причини виникнення ХСН у 15 хворих визначено ішемічну хворобу серця, в 13 – дилатаційну кардіоміопатію. У 19 пацієнтів із супутніх захворювань була присутня гіпертонічна хвороба, у 6 – цукровий діабет 2 типу (за відсутності задокументованої діабетичної нефропатії) та з контрольованим рівнем глікемії, в 4 пацієнтів – постхолестеромічний синдром і 7 пацієнтів мали постійну форму фібриляції передсердь. ХСН зі зниженим (<40%) значенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) – 17 хворих, з проміжним (ФВ ЛШ 41-50%) – 6 хворих, зі збереженою ФВ ЛШ (>50%) – 5 хворих. За стадією дисфункції нирок (KDIGO, 2012): 3а стадія – 7 хворих, 3б – в якості діуретичної терапії 15 пацієнтів отримували комбінацію «петльовий діуретик (фуросемід) + петльовий діуретик (торасемід) + антагоніст альдостерону», 9 хворих – «петльовий діуретик (фуросемід / торасемід) + антагоніст альдостерону», 4 хворих – «петльовий діуретик (фуросемід / торасемід)».

Пацієнти були розподілені на дослідну групу (стандартна терапія + ксипамід) та контрольну (стандартна терапія).

Додавання до терапії ксипаміду зумовлювало виразніший діуретичний ефект з максимумом на 10 добу з поступовим зниженням в подальшому, однак навіть через 20 днів терапії, в досліджуваній групі покращення водного балансу залишалось достовірною кращим, ніж в групі контролю (рис. 1).

При аналізі характеру тонічної вегетативної регуляції шляхом аналізу часових показників ВСР виявлено ознаки виразно підвищеного симпатичного тону в обох групах пацієнтів на початку лікування, однак характер подальших змін мав свої особливості. В обох групах на фоні призначеного лікування відмічалось посилення симпатичного тону, що в цілому є результатом діуретичної терапії та обумовлене вторинною реакцією вегетативної нервової системи у відповідь на втрату рідини. В досліджуваній групі, що отримувала комбіновану терапію з застосуванням ксипаміду посилення гіперсимпатикотонії виявилось більш значимим, однак не досягло рівня статистичної значимості. Водночас, на 20 день терапії в досліджуваній групі відмічено істотний прогрес в зниженні рівня симпатикотонії (у більшості пацієнтів показник SDNN >50 мс., RMSSD > 30 мс.) та достовірно виразніший, ніж в контрольній групі (рис. 2).

На підставі вищезазначеного можна здійснити висновок, про поєднання посиленого діуретичного ефекту з покращенням вегетативної регуляції при діуретичній терапії з використанням ксипаміду.

Також нами проведена оцінка на динаміку вмісту електролітів в сироватці крові у пацієнтів досліджуваної групи в процесі лікування як сурогатний маркер ефективності та безпечності застосованої терапії. Отримані результати наведено в таблиці.

Як видно з наведених даних, показники обміну електролітів істотно не змінювались на всіх часових проміжках терапії. Рівень калію в сироватці крові після 10 днів терапії перевищив 5,5 ммоль/л у 4 пацієнтів та не супроводжувався виникненням клінічної симптоматики. У всіх пацієнтів калій сироватки крові не перевищив показник в 6,0 ммоль/л.

**Висновки.** Застосування ксипаміду в комплексній терапії з петльовим діуретиком у пацієнтів з КРС 2 типу дозволяє покращити показники водного балансу, нормалізувати вегетативну регуляцію та швидше досягти виразнішого діуретичного ефекту і стану еуволемії, поєднуючись із задовільним профілем безпеки.

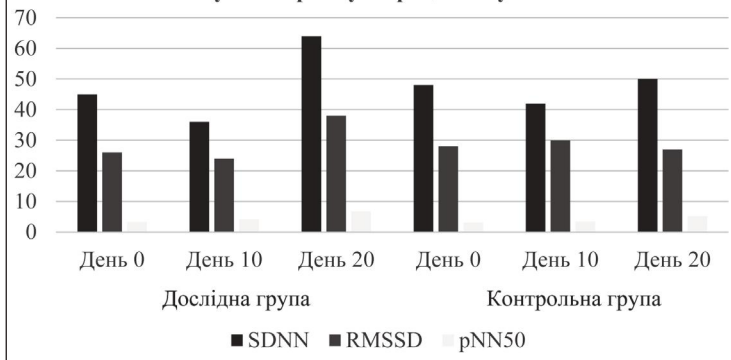
**Перспективи подальших досліджень.** Додавання ксипаміду доведено виявилось успішною терапевтичною стратегією, однак необхідне вивчення можливих переваг застосування ксипаміду у пацієнтів

**Порівняння динаміки водного балансу в процесі лікування, мл**



**Рисунок 1 – Порівняння динаміки водного балансу між досліджуваними групами в процесі лікування.**

**Порівняння динаміки показників варіабельності синусового ритму в процесі лікування**



**Рисунок 2 – Порівняння динаміки показників варіабельності синусового ритму в процесі лікування між досліджуваними групами в процесі лікування.**

**Таблиця – Динаміка концентрації електролітів в сироватці крові в досліджуваній групі**

Показник	День 0	День 10	День 20	Достовірність
Натрій, ммоль/л	132,12±6,18	127,47±5,04	126,94±7,32	p>0,05
Калій, ммоль/л	4,97±0,72	5,12±0,42	5,07±0,36	p>0,05
Кальцій, ммоль/л	1,12±0,12	1,18±0,11	1,15±0,13	p>0,05

тів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, проміжним її значенням та при діастолічній дисфункції, вивчення впливу терапії ксипамідом на біологічні маркери пошкодження нирок (желатиназ-асоційований ліпокалін нейтрофілів, цистатин С, тощо), можливі кореляційні зв'язки з динамікою концентрації натрійуретичного пептиду крові та натрійурезу, а також вивчення впливу комбінованої діуретичної терапії з ксипамідом на показники виживаємості, госпіталізації та якості життя.

### Література

1. Hadjiphilippou S, Kon SP. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. J R Soc Med. 2016 Jan;109(1):12-7.
2. Orvalho JS, Cowgill LD. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Management. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017 Sep;47(5):1083-102.
3. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. Cardiol Clin. 2019 Aug;37(3):251-65.
4. Zhdan VM, Kitura YM, Babanina MY, Kitura OY, Volchenko GV, Tkachenko MV, Shylkina LM. Aktualni pytannya kardiologiyi v praktyci simejnego likarya. 2th ed. Poltava: FOP Myronenko IG; 2017. 248 s. [in Ukrainian].
5. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy In Heart Failure – Current Approaches. European Cardiology Review. 2015;10(1):42-7.
6. Ivanov DD. Sleduiushchiy shah v lechenyy boleznei pochek. Pochki. 2016;2(16):10-3. [in Russian].
7. Knauf H, Mutschler E. Mechanism of action of xipamide and its classification as a «low ceiling diuretic». Pharmacodynamic-pharmacokinetic studies in healthy volunteers and in kidney and liver patients. Arzneimittelforschung. 2005;55(1):1-14.
8. Fushchey IM, Podsevahina SL, Chabannaya ES, Tkachenko OV. Diureticheskaya terapiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u patsientov s arterialnoy gipertenziey v sochetanii s saharaynim diabetom 2-go tipa. Lily Ukrainy. 2017;1(207):50-4. [in Russian].

### КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ 2 ТИПУ: ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ДІУРЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Ждан В. М., Катеренчук О. І., Кир'ян О. А., Хайменова Г. С.

**Резюме.** В статті розглянуто проблемні питання лікування пацієнтів з кардіоренальним синдромом 2 типу та наявністю рефрактерного набрякового синдрому. Досліджено ефективність і безпеку додавання ксипаміду до терапії петльовим діуретиком у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та обумовленою нею дисфункцією нирок. Протягом 20-тиденного періоду лікування отримано позитивні ефекти комбінованої терапії на динаміку водного балансу та стан вегетативної регуляції. Поєднання ксипаміду до петльового діуретика призводило до більш значимого діуретичного ефекту з 1 дня лікування в поєднанні зі зниженням вираженості гіперсимпатикотонії та нормалізації вегетативної регуляції з 10 дня лікування. Запропонована схема терапії не супроводжувалась клінічно значимим порушеннями обміну електролітів.

**Ключові слова:** кардіоренальний синдром, хронічна серцева недостатність, ксипамід.

### КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ 2 ТИПА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ждан В. Н., Катеренчук А. И., Кирьян Е. А., Хайменова Г. С.

**Резюме.** В статье рассмотрены проблемные вопросы лечения пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа и наличием рефрактерного отека. Исследована эффективность и безопасность добавления ксипамида к терапии петлевым диуретиком у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и обусловленной ею дисфункцией почек. В течение 20-дневного периода лечения получены положительные эффекты комбинированной терапии на динамику водного баланса и состояние вегетативной регуляции. Сочетание ксипамида (с титрацией дозы) с петлевым диуретиком сопровождалось более значимым диуретическим эффектом с 1 дня лечения и сочеталось со снижением выраженности гиперсимпатикотонии и нормализации вегетативной регуляции с 10 дня лечения. Предложенная схема терапии не сопровождалась клинически значимыми нарушениями обмена электролитов.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, ксипамид.

### CARDIORENAL SYNDROME TYPE 2: PATHOGENETIC APPROACH TO DIURETIC THERAPY

Zhdan V. M., Katerenchuk O. I., Kiryan O. A., Haymenova G. S.

**Abstract.** The problem of treatment of patients suffering on cardiorenal syndrome with the presence of refractory edema syndrome is described in the article. Effectiveness and safety of adding xipamide to loop diuretic therapy in patients with chronic heart failure and secondary renal dysfunction have been investigated. The diuretic action of xipamid is due to suppressed reabsorption of sodium and chloride ions, as well as water in the initial part of the distal renal tubules, that leads to polyuria due to osmotically bound water. It is important that it's possible to use xipamide, regardless of the glomerular filtration rate value and tubular secretion rate, so it allows it to be used in most patients with chronic heart failure who are refractory to loops diuretic treatment.

*The aim of the study:* to evaluate the efficacy and safety of adding xipamide to complex drug therapy in patients with chronic heart failure and secondary renal dysfunction with refractory edema syndrome.

*Methods.* Enrollment of patients to the study was carried out at the therapeutic department of the Central Clinical Hospital of the Poltava District.

Patients were divided equally on the study group (receiving xipamide + loop diuretic) and control group (without xipamide treatment). All enrolled patients received guideline-based treatment of chronic heart failure, included treatment with aldosterone antagonists for patients with reduced left ventricle ejection fraction (these patients were also equally divided between groups).

As an experimental therapeutic tactic, xipamide was administered in a dose of 20 mg once daily followed by titration of up to 40 and 80 mg (depending on therapeutic effect and tolerability) in 7 days intervals.

*Results:* 28 patients were enrolled to the study. The average age was 62,43±6,37 years, gender: men – 16, and women – 12 people. The average duration of chronic heart failure was 5,32±1,16 years. As the main cause of chronic heart failure in 15 patients coronary arteries disease was diagnosed and 13 patients had dilated cardiomyopathy.

During treatment period the positive effects of combination therapy on the dynamics of water balance and the state of autonomic regulation were obtained. The combination of xipamide (with dose titration) to the loop diuretic resulted in a more pronounced diuretic effect beginning from the 1 day of treatment (more prominent positive changes in 24-hours fluid balance were observed). It was combined with a decrease in the severity of hypersympathetic state and normalization of autonomic regulation beginning from the day 10 of treatment. The proposed diuretic treatment included xipamide was not accompanied by clinically significant disorders of electrolytes metabolism.

*Conclusion:* xipamide is effective and safe in patients with type 2 cardiorenal syndrome for treatment of resistant edema syndrome by using in combination with loop diuretic.

**Key words:** cardiorenal syndrome, chronic heart failure, xipamide.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.*

*Стаття надійшла 22.07.2019 року*