

УДК 616.15-025.59

КУРЯТА О.В., д.м.н., професор, ФРОЛОВА Є.О., КЛЮЙКО В.М.
Дніпропетровська державна медична академія

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПІД ЧАС КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З ХХН I–II СТАДІЇ

Резюме. У статті розглядається проблема впливу порушеної функції нирок на розвиток кардіоваскулярних захворювань і збільшення серцево-судинної смертності. Наведені результати дослідження ефективності препарату Мілдронат і його впливу на функцію ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічною хворобою нирок I–II стадії з помірною протеїнурією.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, Мілдронат.

Неухильне зростання поширеності хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається в усіх країнах світу, тому профілактика розвитку й лікування цієї патології є однією з актуальних проблем сучасної медицини. В останні роки серйозна увага приділяється впливу порушеної функції нирок на розвиток кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) і збільшення серцево-судинної смертності при ХХН. У низці досліджень було доведено, що до значного погіршення прогнозу при серцево-судинній патології призводять підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), проте на стан нирок у кардіологічних хворих частіше за все звертають увагу тільки після приєднання хронічної ниркової недостатності.

Зниження ШКФ є прогностично несприятливим фактором при ішемічній хворобі серця (ІХС), тоді як серцево-судинні захворювання можуть призвести до порушення функції нирок чи посилити вже існуючі порушення. Це дало змогу говорити про кардіоренальний синдром (КРС), суть якого різні автори пояснюють неоднаково. В основі КРС лежить патофізіологічний стан, при якому поєднання дисфункції серця і нирок посилює недостатність кожного органа, що погіршує виживаність при цій чи іншій патології.

Доведено, що ХХН як самостійне захворювання маніфестує зниженням ШКФ і/або мікроальбумінурією і є незалежним фактором ризику КВЗ. Існує кілька пояснень цього факту. Вважають, що, з одного боку, ХХН призводить до системного пошкодження ендотелію судин, з іншого — захворювання нирок маніфестує тільки в разі вже розвинутого системного пошкодження судин.

Останнім часом зросла зацікавленість клініцистів у вивченні феномену дисфункції ендотелію. Ендотеліальна дисфункція є обов'язковим компонентом у патогенезі майже всіх серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз, артеріальну гіпертензію (АГ) й ІХС [4]. Ендотелій є органом-мішенню при АГ, він першим контактує з біологічно активними речовинами і першим пошкоджується. Водночас ендотелій реалізує

багато ланок патогенезу АГ, безпосередньо впливаючи на підвищення артеріального тиску (АТ).

Ендотелій бере участь у запальних реакціях й аутоімунних процесах, забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами, впливає на судинну проникність. У разі тривалої дії різних пошкоджувальних факторів (гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) відбувається поступове виснаження компенсаторної дилатуючої здатності судин, у зв'язку з чим у відповідь на звичайні стимули ендотелій відповідає вазоконстрикцією і проліферацією. У нормальному стані у відповідь на стимули в ендотеліальних клітинах посилюється синтез речовин, які викликають розслаблення лейоміоцитів судинної стінки. У першу чергу це оксид азоту (NO) і його деривати. У фізіологічних умовах NO постійно залучений до адаптації судинної системи до підвищених метаболічних потреб, фізичних навантажень. NO запобігає адгезії тромбоцитів і моноцитів, впливає на структуру судин, запобігає ремодельованню судин при різних патологічних станах.

АГ змінює морфологію і функції ендотелію, при цьому посилюється взаємодія тромбоцитів і моноцитів із клітинами ендотелію, підвищується окислювальний стрес у стінках судин, що призводить до зменшення ендотелійнезалежної вазодилатації.

Виходячи з вищенаведених даних, можна припустити, що адекватна терапія основного захворювання, стабілізація АТ і корекція порушень ендотеліальної функції можуть уповільнювати розвиток і прогресування хронічної ниркової недостатності.

Виділяють такі основні групи препаратів, здатних впливати на ендотеліальну дисфункцію: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, гіполіпідемічні препарати та ін. Застосування ІАПФ нівелює вазоконстрикторні ефекти, запобігає ремодельованню стінок судин або уповільнює його. Помітних морфофункціональних зрушень із боку ендотелію треба чекати приблизно після 3–6-місячного застосування ІАПФ.

За наявності гіперліпідемії між кров'ю й ендотелієм судини створюється своєрідний динамічний бар'єр із ліпопротеїнів, які, розташовуючись по периферії кров'яного потоку, служать перешкодою на шляху кисню від еритроцитів до судинного ендотелію і далі. Якщо ця перешкода для кисневої дифузії виявляється значущою, то судинний тонус підвищується, готовність до регіонарного судинного спазму зростає. Позитивний вплив гіполіпідемічних препаратів пов'язаний у першу чергу з тим, що зниження рівня холестерину та ліпопротеїнів низької щільності у крові приводить до поліпшення функції ендотелію, зменшення кількості адгезивних молекул, нормалізації згортальної системи крові й відновлення пригніченого при гіперхолестеринемії утворення NO.

Метаболічні препарати, які за своєю хімічною структурою є метаболітами організму або подібні до них, проявляють широкий спектр фармакологічної активності й мають незначну загальну токсичність. Мілдронат — конкурентний інгібітор 7-бутиробетайнгідроксилази, в основі дії якого лежить зменшення концентрації карнітину у клітинах. Крім того, він обмежує надходження до клітин жирних кислот і затримує їх внутрішньоклітинне накопичення, блокує надходження до мітохондрій ферментів, необхідних для бета-окислення, запобігаючи таким чином пошкодженню мітохондрій, викликаному ацетилкарнітином й ацетилкоензимом А, що зберігає можливість транспорту АТФ із мітохондрій, а також активізує гліколіз у клітинах. Нещодавно отримано результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSS II, результати якого підтверджують і значно доповнюють існуючі уявлення про Мілдронат як про коректор метаболізму, що сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження і поліпшенню якості життя хворих з ІХС. З урахуванням обмеженої кількості відповідних публікацій становить інтерес оцінка впливу метаболічної терапії на функцію ендотелію при ІХС у поєднанні з ХХН у разі помірної протеїнурії як доповнення до стандартної терапії.

Мета роботи — оцінити ефективність використання у складі комплексної терапії препарату Мілдронат (Grindex) і його вплив на функцію ендотелію у хворих на ІХС у поєднанні з ХХН I—II стадії з помірною протеїнурією.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 15 пацієнтів (6 жінок і 9 чоловіків) з діагнозом ІХС у поєднанні з ХХН I—II стадії (хронічний пієлонефрит і хронічний гломеруло-нефрит, сечовий варіант) із ШКФ більше ніж 60 мл/хв. Діагноз ІХС установлювали на підставі клінічного обстеження й інструментальних досліджень до наказу МОЗ України № 436. Діагноз ХХН і її стадію визначали згідно з діагностичними критеріями, прийнятими на II з'їзді нефрологів України 2005 року. Супутню АГ виявили у 14 (93,3 %) хворих. Середній вік пацієнтів становив $40,5 \pm 10,2$ року (18–63 роки). Тривалість ІХС становила $8,45 \pm 5,00$ року, ХХН — $6,65 \pm 3,00$ року. У

шести хворих в анамнезі був перенесений інфаркт міокарда, 12 страждали від стенокардії напруження II—III функціонального класу (ФК), 11 — від ХСН II—III ФК. Усіх пацієнтів розподілили на дві групи залежно від проявів ниркової патології: I група — 8 (53,3 %) пацієнтів із добовою протеїнурією до 1 г/добу і II група — 7 (46,3 %) хворих із протеїнурією від 1 до 3 г/добу. Пацієнтам призначали препарат метаболічної дії Мілдронат по 10 мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж 7 днів із переходом на прийом *per os* у дозі 1 мг/добу протягом 3 тижнів. Додатково до стандартної терапії основного захворювання призначали: ІАПФ — 73,3 %, сартани — 26,7 %, β -блокатори — 40 %, статини — 46,7 %, діуретики — 33,3 % хворих. Спостереження тривало 4 тижні.

До контрольної групи увійшли 10 пацієнтів з аналогічним діагнозом, яких порівнювали з групою спостереження за тривалістю захворювання, рівнем АТ, віком і обсягом лікування без використання Мілдронату.

Для обстеження пацієнтів застосовували клінічні, інструментальні й лабораторні методи дослідження. Усім хворим у перші дні перебування у стаціонарі і наприкінці спостереження проводили загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення добової протеїнурії, оцінювали рівень креатиніну в сироватці крові; розраховували ШКФ за формулою Cockcroft — Gault; проводили біохімічне дослідження крові (АЛТ, АСТ, білірубін, сечовина), щоденне вимірювання АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Функцію ендотелію визначали ультразвуковим методом за реакцією плечової артерії на реактивну гіперемію лінійним датчиком із частотою випромінювання 5–12 МГц за стандартною методикою. У ході дослідження діаметр плечової артерії вимірювали у стані спокою, потім навколо плеча накладали манжету, накачували її до тиску 200 мм рт.ст. і залишали на 3 хв. Після зняття манжети визначали діаметр плечової артерії. Оцінювали відношення зміни діаметра плечової артерії після проби з реактивною гіперемією до діаметра артерії у спокої, виражене у відсотках від початкового діаметра. Нормальною реакцією плечової артерії прийнято вважати її дилатацію на тлі реактивної гіперемії більше ніж на 10 % від початкового стану. Менше значення дилатації або вазоконстрикцію розцінювали як патологічну реакцію.

Критеріями виключення були: ХХН III–V стадії, виражений запальний процес на початку дослідження, супутній цукровий діабет.

Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнта, лабораторних показників, функціонального стану ендотелію, динаміки добової протеїнурії, рівня ШКФ, частоти виникнення побічних реакцій. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з розрахунком середньої арифметичної, оцінкою вірогідності відмінностей на підставі t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення

На початку дослідження підвищення рівня АТ відмічали в 6 (75 %) пацієнтів I групи: систолічний

(САТ) — $144,37 \pm 8,70$ мм рт.ст., діастолічний (ДАТ) — $98,125 \pm 7,210$ мм рт.ст.; у 7 (100 %) пацієнтів II групи: САТ — $150,71 \pm 7,40$ мм рт.ст., ДАТ — $97,14 \pm 8,17$ мм рт.ст. У групі контролю підвищення АТ спостерігали у 9 (90 %) хворих: САТ — $145,5 \pm 7,5$ мм рт.ст., ДАТ — $98,30 \pm 8,23$ мм рт.ст. Рівень протеїнуриї у I групі становив $0,36 \pm 0,06$ г/добу; у II — $1,67 \pm 0,45$ г/добу і в групі контролю — $1,08 \pm 0,24$ г/добу. Результати дослідження свідчать, що в усіх хворих з АГ була ендотеліальна дисфункція (табл. 1).

Збільшення діаметра плечової артерії (ПА) у фазу реактивної гіперемії в I групі становило 8,24 %, що трактували як незначну дисфункцію ендотелію, в одного пацієнта функція ендотелію не була порушена; у II групі зростання становило 6,89 % — помірна дисфункція ендотелію, у групі контролю — 7,74 %. Оцінка зростання діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії показала пряму залежність між ступенем порушення функції ендотелію і рівнем протеїнуриї у добовій сечі. Так, у II групі зростання ПА було на 19,6 % ($p < 0,05$) меншим порівняно з I групою. Використання під час терапії Мілдронату зумовило поліпшення як суб'єктивних, так і об'єктивних показників. Аналіз добової протеїнуриї наприкінці дослідження в цілому по групах показав її зменшення в I групі на 14,3 % ($p < 0,05$), в одного (12,5 %) пацієнта наприкінці дослідження добова протеїнурія не визначалася; у II групі добова протеїнурія зменшилася на 10,6 % ($p > 0,05$) і в групі контролю — на 10,3 % ($p > 0,05$). Спостерігалось поліпшення показників ендотеліальної функції:

у I групі ендотеліальна функція нормалізувалась у 3 (37,5 %) пацієнтів, значно покращилась (більше ніж на 15 %) у 3 (37,5 %), у цілому по групі ендотеліальна функція покращилась на 16,43 % ($p < 0,05$) порівняно з початковим станом. У II групі нормалізувалась в одного (14,3 %) пацієнта, значно покращилась у 3 (42,85 %), у цілому по групі — на 15,6 % ($p < 0,05$). У групі контролю ендотеліальна функція нормалізувалась у 2 (20 %) пацієнтів, значно покращилась у 3 (30 %) хворих, в інших спостерігалася тенденція до поліпшення; у цілому по групі відбулось поліпшення на 13,61 % ($p < 0,05$).

В усіх групах спостерігалася позитивна динаміка рівнів АТ і ЧСС. Істотних відмінностей у групах спостереження і групі контролю між впливом стандартної терапії і терапії з використанням Мілдронату на величину АТ і ЧСС не було (табл. 1).

Побічних ефектів під час використання препарату не відмічено. Наприкінці дослідження порівняно з початковим станом рівні АЛТ, АСТ, білірубину, гемоглобіну не зазнали значних змін, що свідчить про добру переносимість терапії (табл. 2).

Оцінка поліпшення функції ендотелію на тлі терапії з використанням препарату метаболічної дії Мілдронату показала пряму залежність між зменшенням рівня добової протеїнуриї й поліпшенням функції ендотелію. При цьому у групі з протеїнурією до 1 г/добу на тлі терапії ендотеліальна функція покращилась на 5,05 % більше, ніж у групі з протеїнурією від 1 до 3 г/добу і на 17,16 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Таблиця 1. Зміна інструментальних і лабораторних показників

Показник	I група (n = 8)		II група (n = 7)		Контрольна група (n = 10)	
	Початковий стан	Наприкінці лікування	Початковий стан	Наприкінці лікування	Початковий стан	Наприкінці лікування
Збільшення діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії, %	$8,24 \pm 0,45$	$9,86 \pm 0,34^*$	$6,89 \pm 0,32$	$8,17 \pm 0,61^*$	$7,74 \pm 1,21$	$8,96 \pm 1,19$
САТ, мм рт.ст.	$144,37 \pm 8,70$	$130,44 \pm 6,51^*$	$150,71 \pm 7,40$	$134,12 \pm 6,1^*$	$145,5 \pm 7,5$	$130,67 \pm 32,00^*$
ДАТ, мм рт.ст.	$98,12 \pm 7,21$	$86,34 \pm 5,70^*$	$97,14 \pm 8,17$	$86,12 \pm 5,34^*$	$98,30 \pm 8,23$	$85,53 \pm 6,70^*$
ЧСС	$92,32 \pm 6,10$	$84,70 \pm 3,24^*$	$95,11 \pm 6,76$	$86,30 \pm 4,81^*$	$94,59 \pm 31,00$	$84,72 \pm 15,00^*$
Протеїнурія, г/добу	$0,36 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,03^*$	$1,67 \pm 0,45$	$1,51 \pm 0,24$	$1,08 \pm 0,21$	$1,02 \pm 0,15$
ШКФ, мл/хв	$84,33 \pm 5,14$	$85,53 \pm 4,67$	$78,70 \pm 4,16$	$79,26 \pm 3,87$	$84,19 \pm 4,15$	$84,75 \pm 4,3$
Креатинін, мкмоль/л	$82,0 \pm 3,1$	$81,38 \pm 3,46$	$84,71 \pm 3,78$	$83,29 \pm 3,21$	$83,30 \pm 3,45$	$82,00 \pm 3,340$

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка функціонального стану печінки і рівня С-реактивного протеїну

Показник	I група (n = 8)		II група (n = 7)		Контрольна група (n = 10)	
	Початковий стан	Наприкінці лікування	Початковий стан	Наприкінці лікування	Початковий стан	Наприкінці лікування
Білірубін, ммоль/л	$17,2 \pm 3,4$	$18,3 \pm 3,1$	$16,5 \pm 4,8$	$16,70 \pm 3,31$	$17,45 \pm 4,60$	$17,8 \pm 2,2$
АЛТ, ммоль/л	$0,47 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,03$
АСТ, ммоль/л	$0,37 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,05$
СРП, мкмоль/л	$4,32 \pm 0,90$	$4,87 \pm 0,70$	$3,97 \pm 0,30$	$4,53 \pm 0,20$	$4,75 \pm 0,10$	$4,23 \pm 0,50$

Використання Мілдронату у складі комплексної терапії при поєднаній патології серця і нирок сприяло покращенню ФК стенокардії напруження у 10 хворих (83,3 %): у 3 пацієнтів II ФК перейшов у I.

Таким чином, використання метаболічного препарату Мілдронат (Grindex) у складі комплексної терапії хворих на ХХН I–II стадії впродовж 4 тижнів дає змогу посилити клінічний ефект і має добру переносимість.

Висновки

1. Використання препарату метаболічного ряду Мілдронат протягом 4 тижнів у складі комплексної

терапії хворих при поєднанні ІХС із ХХН I–II стадії дає змогу отримати додаткові позитивні ефекти у поліпшенні функціонального стану ендотелію судин і динаміці протеїнурії на тлі покращення ФК стенокардії напруження.

2. Потенціювання стандартної терапії ХХН без порушення функції фільтрації нирок Мілдронатом не викликає збільшення кількості побічних ефектів, що свідчить про добру переносимість препарату.

Список літератури знаходиться в редакції

Отримано 03.05.12 □

*Курята О.В., д.м.н., професор,
Фролова Е.О., Ключко В.М.
Днепропетровская государственная медицинская
академия*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ХБП I–II СТАДИИ

Резюме. В статье рассматривается проблема влияния нарушенной функции почек на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение сердечно-сосудистой смертности. Приведены результаты исследования эффективности препарата Милдронат и его влияния на функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек I–II стадии с умеренной протеинурией.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, Милдронат.

*Kuryata O.V., MD, professor,
Frolova Ye.O., Klyuyko V.M.
Dnipropetrovsk State Medical Academy, Ukraine*

EFFECTIVENESS OF METABOLIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH IHD COMBINED WITH CRD I–II STAGE

Summary. The paper deals with a problem of impact of impaired renal functioning on cardiovascular diseases development and increase in mortality caused by them. There have been considered the results of the study of Mildronat effectiveness and its effect on endothelium functioning in the patients with ischemic heart disease combined with chronic renal disease I–II stage with moderate proteinuria.

Key words: chronic renal disease, ischemic heart disease, Mildronat.