

О.В. Курята, д.м.н., професор, Є.О. Фролова, В.М. Ключко, Дніпропетровська державна медична академія

Ефективність метаболічної терапії під час комплексного лікування хворих на ІХС у поєднанні з ХХН I-II стадії

Неухильне зростання розповсюдженості хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається в усіх країнах світу, тому профілактика розвитку і лікування цієї патології є однією з актуальних проблем сучасної медицини. В останні роки серйозна увага надається 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 всього 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, у разі якого 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 чинником ризику КВЗ. Існує кілька пояснень цього факту. Вважають, що, з одного боку, ХХН призводить до системного пошкодження ендотелію судин, з іншого — що захворювання нирок маніфестує тільки у разі вже розвиненого системного пошкодження судин.

Останнім часом зросла зацікавленість клініцистів до вивчення феномена

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 піддається контакту 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 чинниками, впливає на судинну проникливість. У разі тривалої дії різних пошкоджувальних чинників (гіпоксії, інтоксикації, запалення, гемодинамічного перевантаження) відбувається поступове виснаження компенсаторної ділатуючої 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 ремоделюванню судин при різних патологічних станах.

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

Виходячи з вищевведених 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 або уповільнює ремоделювання стінок судин. Помітніших морфофункціональних зрушень з 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 з ліпопротеїнів, які, розташовуючись по периферії кров'яного потоку, слугують 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 росте. 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-бутиробетайгидроксилази, 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 з мітохондрій, а також активізує гліколіз у клітинах. Нещодавно отримано результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSS II, результати якого



О.В. Курята

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 представляє 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 Мідронат (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 І-ІІ стадії (хронічний пієло-нефрит і хронічний гломерулонефрит, сечовий варіант) зі ШКФ більше 60 мл/хв. Діагноз ІХС визначали на підставі клінічного обстеження й інструментальних досліджень до наказу МОЗ України № 436. Діагноз ХХН I і II 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 $8,45 \pm 5$ років, ХХН – $6,65 \pm 3$ роки. У шести хворих в анамнезі був перенесений інфаркт міокарда, 12 страждали на стенокардію напруження II-III функціонального класу (ФК), 11 – ХСН II-III ФК. Усіх пацієнтів розподілили на дві групи залежно від проявів ниркової патології: I група – 8 (53,3%) пацієнтів з добовою протеїнурією до 1 г і II група – 7 (46,3%) хворих з протеїнурією від 1 до 3 г/добу. Пацієнтам призначали препарат метаболічної дії Мілдронат по 10 мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж 7 днів з 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 співставляли з групою спостереження за тривалістю захворювання, рівнем АТ, віком і обсягом лікування без використання Мілдронату.

Для обстеження пацієнтів використовували клінічні, інструментальні й лабораторні методи дослідження. Усім хворим у перші дні перебування у стаціонарі й припиненні 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 з частотою вимірювання 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

МИЛДРОНАТ® GX

мельдония фосфат

Второе дыхание вашего организма!

✓ Новая форма выпуска мельдония:
в таблетках 500 мг!

✓ Расширены показания к применению:

Защита клеток от ишемического повреждения при

- стенокардии
- инфаркте миокарда
- хронической сердечной недостаточности
- **заболеваниях периферических артерий**
- нарушениях мозгового кровообращения

**Удобство применения – всего 2 таблетки в сутки
однократно**

Доступная стоимость курса лечения

**доказанная эффективная
суточная доза**

1г

PROPHARMA

За дополнительной информацией обращайтесь в
ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма»,
Киев, ул. Котельникова, 1, оф. 97
Дистрибьютор ООО «Фармацевтическая компания «МАКСИМА»

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 більш 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, оцінки лабораторних показників, функціонального стану ендотелію, динаміки добової протеїнурії, рівня ШКФ, частоти виникнення побічних реакцій. Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики з розрахунком середньої арифметичної, оцінкою достовірності відмінностей на підставі t-критерію Ст'юдента.

Результати й обговорення

На початку дослідження підвищення рівня АТ відмічали у 6 (75%) пацієнтів I групи: систолічний (САТ) – 144,37±8,7 мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) – 98,125±7,21 мм рт. ст.; у 7 (100%) пацієнтів II групи: САТ – 150,71±7,4 мм рт. ст., ДАТ – 97,14±8,17 мм рт. ст. У групі контролю підвищення АТ спостерігали у 9 (90%) хворих: САТ – 145,5±7,5 мм рт. ст., ДАТ – 98,3±8,23 мм рт. ст. Рівень протеїнурії у I групі становив 0,36±0,06 г/добу, у II – 1,67±0,45 г/добу і в групі контролю – 1,08±0,24 г/добу. Результати дослідження свідчать, що в усіх хворих з АГ була ендотеліальна дисфункція (табл. 1).

(37,5%) пацієнтів, значно покращилась (більш 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 протеїнурії 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.

Використання Мілдронату у складі комплексної терапії при поєднаній патології

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
Зростання діаметра ПА у фазу реактивної гіперемії, %	8,24±0,45	9,86±0,34*	6,89±0,32	8,17±0,61*	7,74±1,21	8,96±1,19
САТ, мм рт. ст.	144,37±8,7	130,44±6,51*	150,71±7,4	134,12±6,1*	145,5±7,5	130,67±32*
ДАТ, мм рт. ст.	98,12±7,21	86,34±5,7*	97,14±8,17	86,12±5,34*	98,3±8,23	85,53±6,7*
ЧСС	92,32±6,1	84,7±3,24*	95,11±6,76	86,3±4,81*	94,59±31	84,72±15*
Протеїнурія, г/добу	0,36±0,02	0,27±0,03*	1,67±0,45	1,51±0,24	1,08±0,21	1,02±0,15
ШКФ, мл/хв	84,33±5,14	85,53±4,67	78,7±4,16	79,26±3,87	84,19±4,15	84,75±4,3
Креатинін, мкмоль/л	82±3,1	81,38±3,46	84,71±3,78	83,29±3,21	83,3±3,45	82±3,34

* 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±3,4	18,3±3,1	16,5±4,8	16,7±3,31	17,45±4,6	17,8±2,2
АЛТ, ммоль/л	0,47±0,04	0,44±0,05	0,45±0,08	0,44±0,05	0,48±0,02	0,46±0,03
АСТ, ммоль/л	0,37±0,06	0,38±0,03	0,38±0,03	0,38±0,06	0,37±0,04	0,38±0,05
СРП, мкмоль/л	4,32±0,9	4,87±0,7	3,97±0,3	4,53±0,2	4,75±0,1	4,23±0,5

Зростання діаметра плечової артерії (ПА) у фазу реактивної гіперемії у 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 протеїнурії у добовій сечі. Так, у II групі зростання ПА було на 19,6% (p<0,05) менше порівняно з I групою. Використання під час терапії Мілдронату зумовило поліпшення як суб'єктивних, так і об'єктивних показників. Аналіз приросту добової протеїнурії наприкінці дослідження в цілому по групах показав його 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

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

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 одержати 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. 3

Е.О. Крахмалова, д.м.н., заведующая отделом кардиопульмонологии Института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

Эхокардиография в диагностике легочной гипертензии

Легочная гипертензия (ЛГ) – одна из самых сложных кардиологических проблем, что обусловлено отсутствием четкого алгоритма диагностики и лечения, убедительной доказательной базой и эффективными подходами к терапии (ESC, 2009). В последние годы в мире возрос интерес к этой проблеме, подтверждением чему служит целый ряд документов, направленных на консолидацию сил врачей различных специальностей и выработку единого подхода к диагностике и лечению этого тяжелейшего недуга (ACCF/ANA, ACCF/ANA, ESC, 2009).

ЛГ – патологическое состояние, в основе которого лежит повышение сопротивления току крови в малом круге кровообращения на любом из его участков. Основной диагностический критерий ЛГ – среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) на уровне ≥25 мм рт. ст. в покое при условии, что оно измерено при катетеризации сердца. Повышение этого показателя до уровня >30 мм рт. ст. при нагрузке в клинической практике не должно использоваться в качестве критерия для диагностики ЛГ, поскольку даже у здоровых людей при нагрузке могут быть гораздо более высокие уровни ДЛА. В норме ДЛА_{ср} составляет 14±3 мм рт. ст. в покое (не более 20 мм рт. ст.). Клиническое значение повышения ДЛА_{ср} в рамках 21–24 мм рт. ст. в настоящее время не определено – этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В настоящее время общепризнанной является классификация ЛГ, принятая в 2008 г. в г. Дана-Поинт (Калифорния, США) на Всемирном симпозиуме по ЛГ, согласно которой выделяют пять основных групп ЛГ:

- легочная артериальная гипертензия;
- ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- ЛГ вследствие заболеваний легких и /или гипоксии;
- хроническая тромбоэмболическая ЛГ;
- ЛГ вследствие невыясненных многофакторных механизмов.

Эксперты Европейского общества кардиологов (2009) подчеркивают, что ЛГ – патофизиологическое и гемодинамическое состояние, а не клинический диагноз. В качестве клинического диагноза можно рассматривать только ее особую форму – идиопатическую (наследственную) легочную артериальную гипертензию, остальные группы ЛГ являются вторичными состояниями при различных заболеваниях и патологических нарушениях.

Актуальной задачей является своевременная диагностика синдрома ЛГ, а также информирование об этой патологии широкого круга специалистов, поскольку она может осложнять различные заболевания.

Европейское общество кардиологов (2009) рекомендует алгоритм диагностики ЛГ, в котором используются как неинвазивные (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография, спирография, компьютерная томография высокого разрешения), так и инвазивные методы диагностики (вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких, ангиопульмонография, катетеризация правых



Е.О. Крахмалова

отделов сердца с определением давления в сосудах малого круга кровообращения). Целесообразность использования каждого из диагностических методов прежде всего обусловлена этиологией ЛГ.

Каковы же место и роль эхокардиографии (ЭхоКГ) в данном процессе? Ультразвуковое исследование сердца позволяет решить главную задачу и определить дальнейшую терапевтическую тактику, то есть установить, на каком уровне отмечено поражение: либо это артерии малого круга кровообращения и речь идет о прекапиллярной ЛГ, либо это посткапиллярная ЛГ с первичным повышением давления в левых отделах сердца и легочных венах.

Американский консенсус и Европейские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ предлагают рассматривать ЭхоКГ как метод скрининга для верификации данной патологии.

ЭхоКГ позволяет объяснить причину повышения давления в правых отделах сердца (выявляет предсердные и желудочковые шунты, врожденные аномалии, клапанные поражения, тромбоэмболию легочной артерии, хроническую сердечную недостаточность и пр.), оценить степень гипертензии малого круга, определить структурно-функциональные нарушения со стороны правого желудочка (ПЖ) при ЛГ.

Несомненно, золотым стандартом диагностики и топической диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца, и эксперты ESC и американских обществ в лечебной деятельности рекомендуют опираться именно на этот метод. Однако, как показывает практика, прибегнуть к катетеризации сердца не всегда возможно не столько с технической точки зрения, сколько с психологической. Вопрос целесообразности

Продолжение на стр. 70.