

УДК 616.12-008.46 - 036.12 – 085 + 616.61

Л. Г. ВОРОНКОВ, Г. Є. ДУДНИК, А. С. СОЛОНОВИЧ, А. В. ЛЯШЕНКО

/ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна/

Динаміка ендотеліозалежної вазодилатаційної відповіді та показників функції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном

Резюме

На сьогодні при лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) велику увагу приділяють наявності ниркової дисфункції, оскільки вона може значно вплинути на прогноз, перебіг, можливість використання медикаментозних препаратів, рекомендованих для базової терапії хворих з ХСН. Зважаючи на актуальність цієї проблеми ми застосували інноваційний лікарський препарат Капікор, що впливає на вазодилатаційну функцію ендотелію. Це комбінація мельдонію з гамма-бутиробетаїном, що була додана до стандартної схеми лікування хворих з ХСН зі зниженою фракцією викиду протягом 4 тижнів. Після курсу лікування спостерігали достовірне покращення показників функції нирок на фоні поліпшення ендотеліозалежної вазодилатаційної відповіді при відсутності впливу на загальні гемодинамічні показники.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ниркова дисфункція, ендотеліозалежна вазодилатація, препарат Капікор

Дисфункція нирок (ДН) – поширений коморбідний стан при хронічній серцевій недостатності (ХСН) [1, 2]. За різними даними, поширеність ДН серед хворих на ХСН складає 30–50 % [1, 3]. Зв'язок між серцем та нирками, згідно з сучасними уявленнями, є взаємопотенціюючим. Патологічна нейрогуморальна активація на фоні серцевої недостатності через дисбаланс автономної регуляції нирок, оксидантний стрес, прозапальні реакції, виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) призводить до ушкодження каналців, клубочків та мезангію нирок, а згодом – до їх незворотних структурно-функціональних змін [4, 5]. Тяжкій ХСН на фоні критичного зниження серцевого викиду за рахунок довготривалої гіперперфузії нирок притаманне збільшення ренальної дисфункції [5, 6].

На розвиток ренальної дисфункції може суттєво впливати супутня патологія – артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД). Добре відомий зв'язок АГ з порушенням функції нирок, який пояснюють виникненням стабільної внутрішньоклубочкової гіпертензії, збільшенням проникності базальної мембрани, активацією ренін-ангіотензинової системи (РАС), хронічною вазоконстрикцією, проліферацією мезангію [7, 8]. При ЦД на фоні гіперглікемії, яка призводить до порушення мікроциркуляції, активації запалення, збільшення проліферації мезангію, спостерігається втрата кількості нефронів, що функціонують [9–11]. Основні клінічні передумови і патофізіологічні чинники ДН при ХСН наведені у таблиці 1.

Загальноприйнятим критерієм ниркової дисфункції є величина розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м². Ренальна дисфункція має суттєвий негативний вплив на клінічний прогноз пацієнтів з ХСН [12, 13]. За даними Hilledge і спі-

вавт., зниження ШКФ у хворих з тяжкою ХСН і ФВ ЛШ < 35 % є більш вагомим предиктором загальної і серцево-судинної смертності, ніж фракція викиду лівого шлуночка і ФК за NYHA [14]. Ризик смер-

Таблиця 1. Типові клінічні передумови та патофізіологічні чинники, залучені у формування ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності [2]

Клінічні передумови	Патофізіологічні чинники
Передіснуюча / супутня АГ	<p>Підвищення внутрішньоклубочкового тиску Активация РАС</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • хронічна постгломерулярна артеріальна вазоконстрикція, ушкодження клубочків • прозапальна активація, оксидантний стрес • ендотеліальна дисфункція • гломерулосклероз, проліферація мезангію
Супутній цукровий діабет	<p>Інсулінорезистентність / гіперглікемія Активация РАС, САС</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • ендотеліальна дисфункція • прозапальна активація, оксидантний стрес • мікрovasкулярне ушкодження • порушення автономної регуляції нирок • гломерулосклероз, проліферація мезангію
Насосна недостатність серця	<p>Венозний застій Активация РАС, САС</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • погіршений венозний відтік, постгломерулярна артеріолоконстрикція • ушкодження каналців та клубочків • прозапальна активація, оксидантний стрес • ендотеліальна дисфункція • порушення автономної регуляції нирок

Примітка. САС – симпатoadреналова система, РАС – ренін-альдостеронова система.

ті у пацієнтів з ХСН і ШКФ <44 мл/хв був у 3 рази вищий, ніж в аналогічній групі хворих з ШКФ >76 мл/хв [15]. Більше того, комбінований ризик смерті чи настання кардіоваскулярних ускладнень є пропорційним до ступеня зниження ШКФ [16].

На сьогодні накопичилось багато даних, що вказують на роль порушення функції ендотелію при ХСН [17–19]. Наразі ендотелій розглядають як орган внутрішньої секреції, що виконує важливі функції, зокрема регулювання тонуусу судин, контроль хемоаттрактивних, імунзапальних і репаративних процесів [20, 21]. Ендотеліальну дисфункцію (ЕД), як системний феномен, вважають одним із основних чинників патогенезу атеросклерозу, серцевої недостатності, стенокардії [22–26]. Ступінь ЕД, який оцінюють за допомогою проби з реактивною гіперемією (потікзалежна вазодилатація), добре корелює з прогнозом серцево-судинних подій при АГ, ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда, ХСН [27–30].

Встановлено, що ЕД відіграє значну роль у формуванні ураження нирок та погіршення їх функції. ЕД є компонентом пошкодження судинної стінки, що призводить до зменшення кровотоку в клубочках нефронів через збільшення резистентності приносячої та вносячої артерій, зниження ультрафільтрації, і відповідно, до зменшення ШКФ. Оксидантний стрес, який спостерігають на всіх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН), відіграє додаткову роль у прогресуванні ЕД при ХХН [31, 32]. Важливим чинником поглиблення ЕД при ХХН є зниження синтезу оксиду азоту (NO), що, в свою чергу, може бути зумовлено дефіцитом L-аргініну, порушенням виведення з організму інгібіторів NO-синтази, інгібувальним впливом альдостерону та прозапальних цитокинів на експресію NO-синтази [33, 34]. У результаті ушкодження функції ендотелію нирок спостерігають мікротромбоутворення та посилення проліферативних процесів з порушенням ниркової мікрореології [10]. Зміна реологічних характеристик крові призводить до компенсаторного посилення напруги зсуву в мікросудинному руслі нефронів, що функціонують, та порушує їх трофіку, що, у свою чергу, може призводити до хронічної ішемії і розвитку гломерулярного та тубулоінтерстиціального фіброзу [35–38].

Одним із проявів та критеріїв ниркової дисфункції є мікроальбумінурія (МАУ). Цей маркер відображає підвищення гемодинамічного навантаження на клубочки та свідчить про специфічне порушення проникності їх мембран [7]. Наявність та вираженість МАУ є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень, у тому числі смертності, у пацієнтів з АГ, високим серцево-судинним ризиком та ХСН [40–44]. Наявність МАУ, як правило, корелює з ознаками ЕД, в тому числі розглядається як маркер ЕД [45].

Вищенаведене свідчить, що у пацієнтів з ХСН ЕД є спільною важливою патофізіологічною ланкою прогресування як ХСН, так і ниркової дисфункції, що пов'язана з клінічним прогнозом.

У стандартній схемі лікування хворих з ХСН використовують сучасні кардіоваскулярні засоби з доведеною здатністю покращувати функцію ендотелію. До них належать блокатори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, бета-блокатори III покоління з вазоактивними властивостями [46–49]. Втім, навіть на фоні прийому максимально переносимих доз препаратів вищезазначених класів, ендотеліальна функція залишається зниженою й зазвичай не сягає нормальних значень [50, 51].

З огляду на вищезазначене можна стверджувати, що пошук нових фармакологічних препаратів, що чинять терапевтичний вплив на стан ендотеліальної функції, є актуальним і перспективним напрямком у лікуванні таких пацієнтів. Нові можливості у коригуванні функції ендотелію з'явилися після оприлюднення досліджень, в яких була продемонстрована здатність раніше відомого серцево-судинного засобу мельдонію покращувати ендотелій-опосередковану вазодилатаційну відповідь у пацієнтів з ІХС та ХСН [50, 52]. З'ясовано, що цей ефект пов'язаний зі стимуляцією мускаринових рецепторів ендотеліоцитів складними ефірами гамма-бутиробетаїну (ГББ) при підвищенні концентрації останнього, при блокуванні мельдонієм карнітину. Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення інноваційної лікарської форми, спрямованої на посилення даного механізму, у вигляді комбінації мельдонію з екзогенним ГББ (препарат Капікор) [53].

Мета дослідження – вивчення динаміки ендотелійзалежної вазодилатаційної відповіді та показників функції нирок у пацієнтів з ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з ГББ.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 24 пацієнти зі стабільною ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (ФВ <40 %) II–IV класів за NYHA. Середній вік хворих складав 60±1,7 років. Серед них 17 осіб мали ІХС, 5 осіб – дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП). Супутня артеріальна гіпертензія була в 19 осіб, персистуюча або постійна фібриляція передсердь (ФП) – у 14 осіб, цукровий діабет – у 5 пацієнтів (табл. 2).

Критеріями включення у дослідження були: 1) вік хворих від 18 до 75 років; 2) клінічно маніфестована ХСН, зумовлена ІХС (в тому числі у поєднанні з АГ) або ДКМП; 3) ФВ ЛШ <40 %; 4) II–IV ФК за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA).

Критеріями виключення були: 1) вік хворих понад 75 років; 2) ФВ ЛШ >40 %; 3) ШКФ ≤30 мл/хв/1,73 м²; 4) гостра форма ІХС;

Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів та структура базової фармакотерапії

Показники	N	%
Кількість хворих	24	100
Чоловіки	22	91,7
ІХС, у т. ч. у поєднанні з АГ	17	70,8
Цукровий діабет	5	20,8
II ФК за NYHA	11	45,8
III–IV ФК за NYHA	13	54,2
Фібриляція передсердь	14	58,3
iАПФ або БРА	18	75
Бета-блокатор	22	91,7
Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів	19	79,2
Діуретик	21	87,5

Примітки: ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; NYHA – функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця; iАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

5) гострі інфекційні захворювання; 6) гострі та хронічні захворювання сечовивідних шляхів; 7) незадовільна прихильність до лікування.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, були виконані рутинна ЕКГ у 12 відведеннях та стандартна ехокардіографія, вимірювали рівні офісного артеріального тиску і частоту серцевих скорочень. У кожного хворого визначали рівень ШКФ за допомогою рівняння СКД-EPI. Концентрацію креатиніну визначали кінетичним методом Яффе без депротеїнізації [54]. Визначення концентрації сечовини проводили уреазним методом. Для визначення азоту сечовини був застосований відповідний коефіцієнт перерахунку: сечовина (ммоль/л) / 0,467 = азот сечовини (ммоль/л). [55] Визначення мікроальбумінурії сечі проводили за допомогою імунологічного (турбодиметричного) методу [56, 57]. УЗ-діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії проводили за допомогою проби Целемайера – Соренсена [58]. Статистичну обробку інформації проводили за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0. Для опису якісних ознак були використані абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіана, верхній та нижній квартилі. Достовірність різниці показників перевіряли за допомогою критерію Уїлкоксона. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Фіксовану комбінацію мельдонію з ГББ (препарат Капікор виробництва компанії ОЛФА, 1 капсула якого містить мельдонію дигідрату 180 мг і гамма-бутиробетатіну дигідрату 60 мг) призначали у дозі 2 капсули 3 рази на добу (кожні 8 годин) протягом 4 тижнів. Впродовж цього терміну всі пацієнти продовжували отримувати зазначене у таблиці 2 базове лікування без змін режимів прийому та доз препаратів. Базові дослідження та УЗ-діагностику проводили перед приєднанням комбінації мельдонію з ГББ і на 28 день прийому даного препарату.

Результати та їх обговорення

4-тижневий прийом комбінації 360 мг мельдонію та 120 мг ГББ 3 рази на добу не виявив достовірного впливу на рівні ЧСС та систолічного артеріального тиску у хворих. Натомість, у кінці курсу лікування спостерігали істотне покращення вазодилатаційної функції ендотелію (рис. 1), що одночасно супроводжувалося відповідною позитивною динамікою рівня креатиніну та ШКФ. Рівень сечової кислоти у плазмі крові хворих достовірно не змінився. Також спостерігали зменшення рівня добової МАУ (рис. 2), з відповідною динамікою співвідношення альбуміну до креатиніну сечі (табл. 3). За результатами аналізу виявлено також достовірне зменшення рівня азоту сечовини у плазмі крові пацієнтів.

У результаті виконаного нами дослідження встановлено, що прийом комбінації мельдонію з ГББ (препарат Капікор) супроводжувався покращенням ендотеліозалежної вазодилатаційної відповіді (ЕЗВД) плечової артерії у хворих з ХСН. Зазначений результат збігається з даними попередніх пілотних досліджень й підтверджує здатність фіксованої комбінації мельдонію з ГББ покращувати порушену функцію ендотелію [51]. Одночасно на фоні поліпшення ЕЗВД було відмічено зменшення рівня креатиніну плазми крові і зростання ШКФ, що є свідченням покращення фільтраційної здатності нирок. Також спостерігали зменшення рівня азоту сечовини у плазмі крові, що може відображати покращен-

ня не тільки клубочкової фільтрації, а й функції канальців нефронів [59]. Останній результат може відігравати потенційну клінічну роль, оскільки зазначений показник має прогностичну цінність як предиктор смертності при ХСН [60]. Цікавим з клінічного погляду також є отримане нами суттєве зменшення добової МАУ у хворих з ХСН

Таблиця 3. Показники гемодинаміки та функції нирок і потікзалежної вазодилатації пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ до та після 4-тижневого лікування комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетатіном

Показники	Вихідні, n=24, Me, [LQ, UQ]	Через 4 тижні, n=24, Me, [LQ, UQ]	P
САТ, мм рт. ст.	115 [110; 120]	112,5 [110; 120]	0,873
ЧСС, уд./хв	73,5 [68,5; 82]	75,5 [70; 83,5]	0,739
Креатинін, мкмоль/л	102,5 [90,5; 127,5]	93,5 [80,5; 112]	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	67,5 [52,5; 82,5]	75,5 [59,5; 89,9]	0,001
Сечова кислота, мкмоль/л	415,5 [330; 480]	399 [335,5; 467]	0,345
Мікроальбумінурія, мг/24 години	115 [63,7; 207,5]	72 [49,7; 120]	<0,001
Співвідношення альбумін/креатин, мг/ммоль/л	13,6 [10,5; 18,6]	11,7 [10,8; 16,6]	0,007
Азот сечовини, ммоль/л	2,75 [2,31; 3,31]	2,29 [2,05; 2,95]	0,001
ПЗВД, %	5,4 [3,22; 7,85]	8,6 [5,62; 11,01]	<0,001

Примітки: ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ПЗВД – потікзалежна вазодилатація.

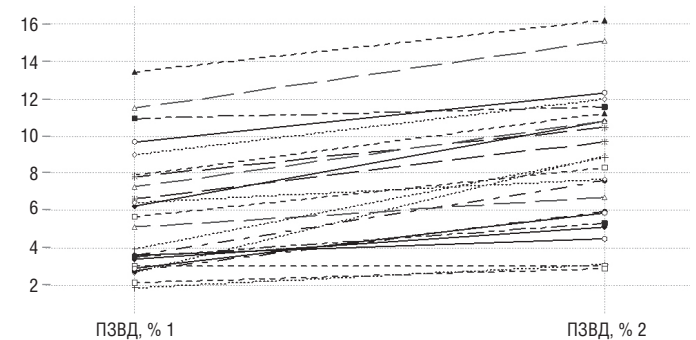


Рис. 1. Індивідуальна динаміка потікзалежної вазодилатації на фоні прийому комбінації мельдонію з гамма-бутиробетатіном

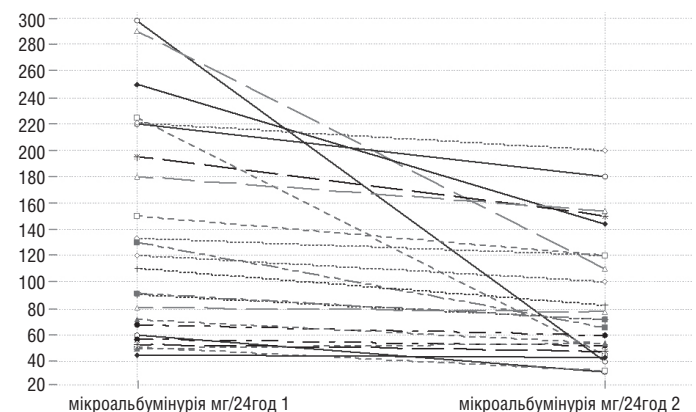


Рис. 2. Індивідуальна динаміка мікроальбумінурії на фоні прийому комбінації мельдонію з гамма-бутиробетатіном

на фоні комбінованого лікування мельдонієм з ГББ. Цей результат може відображати зменшення проникності гломерулярного фільтра, складовою якого є, як відомо, шар капілярного ендотелію [61]. Це підтверджується зменшенням співвідношення альбуміну до креатиніну в пацієнтів, які отримували лікування зазначеним препаратом. Відомо, що покращення функції ниркового ендотелію сприяє підтриманню судинного гомеостазу, зменшенню агрегаційної здатності тромбоцитів, покращенню мікроциркуляції, зменшенню локального гемодинамічного навантаження та відновленню функції базальної мембрани, яка в нормі є непроникною для білків [61]. У пацієнтів з ХСН наявність МАУ асоціюється з вищим рівнем смертності від серцево-судинних захворювань, госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу або смерті з будь-якої причини [62]. Тому регрес МАУ на фоні прийому комбінації мельдонію з ГББ може мати прогностомодулюючий потенціал, що вимагає відповідних подальших досліджень.

Висновки

Приєднання до стандартної схеми фармакотерапії пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ комбінації мельдонію 360 мг з ГББ 120 мг та наступний її прийом у зазначеному режимі впродовж 4 тижнів покращує вазодилататорну функцію ендотелію за відсутності статистично значущого впливу на рівень систолічного артеріального тиску та ЧСС.

У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ зазначене лікування супроводжується покращенням показників ниркової функції у вигляді статистично достовірного зниження рівня креатиніну крові, зростання ШКФ, зменшення рівня азоту сечовини та добової мікроальбумінурії.

Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічних досліджень для вивчення впливу фіксованої комбінації мельдонію з ГББ на клінічний прогноз пацієнтів з ХСН та супутньою ренальною дисфункцією.

Список використаної літератури

1. Воронков Л. Г. Коронарогенна серцева недостатність: терапевтичні аспекти / Л. Г. Воронков // Здоров'я України. – 2014. – № 24 (349). – С. 27.
2. Воронков Л. Г. Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності / Л. Г. Воронков, Г. Є. Дудник // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 2. – С. 25–29.
3. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis / J. G. Cleland, V. Carubelli, T. Castiello [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2012. – Vol. 17. – P. 133–149.
4. Green D. Renal dysfunction / D. Green, P. A. Kalra / in: Oxford textbook of Heart Failure. Ed.: Mg Donagh T. A., Gardner R. S., Clark A., Dargie H. J. – Oxford Univ. Press, 2011. – P. 304–312.
5. Damman K. The kidney in heart failure: an update / K. Damman, J. M. Testani // Europ. Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 1437–1444.
6. Ljungman S. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function / S. Ljungman, J. H. Laragh, R. J. Cody // Drugs. – 1990. – Vol. 39. – P. 10–21.
7. Сіренко Ю. М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегічні підходи до лікування / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. М. Граніч // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 4. – С. 9–17.
8. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study / J. M. Lazarus, J. J. Bourgoingie, V. M. Buckalew [et al.] // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 641–650.
9. Williams B. Factors regulating the expression of vascular permeability, vascular endothelial growth factor by human vascular tissues / B. Williams // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40. – P. 118–20.
10. Shestakova M. V. The role of the tissue renin-angiotensinaldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications / M. V. Shestakova // Diabetes mellitus. – 2010. – Vol. 3. – P. 14–19.
11. Semidotskaya Zh. D. The indices of endothelin-1 and fibronectin in patients with diabetic nephropathy / Zh. D. Semidotskaya, L. A. Pererva // Ukr. Ter. journal. – 2004. – Vol. 1. – P. 66–68.
12. The impact of impaired renal function on mortality in patients with acutely decompensated chronic heart failure / A. V. Perez, K. Otawa, A. V. Zimmermann [et al.] // Europ. Heart J. – 2010. – Vol. 12. – P. 122–128.
13. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / G. L. Smith, J. H. Lichtman, M. B. Bracken [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47 (10). – P. 1987–1996.
14. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure / H. L. Hillege, A. R. Girbers, P. J. de Kam [et al.] // Circulation. – 2000. – № 102. – P. 203–210.
15. Influence of progressive renal function in chronic heart failure / A. P. Maxwell [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2002. – Vol. 4. – P. 125–130.
16. A combined-biomarker approach to clinical phenotyping renal dysfunction in heart failure / J. Testani, K. Damman, M. A. Brisko [et al.] // J. Card. Fail. – 2014. – Vol. 20. – P. 912–919.
17. Katz S. D. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S. D. Katz, K. Hrynsewich, S. Yrljak // Circulation. – 2005. – Vol. 111 (3). – P. 310–314.
18. Воронков Л. Г. Ендотеліальна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л. Г. Воронков, І. А. Шкурат, Є. М. Бесага // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 6. – С. 23–30.
19. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure / J. R. Berrozueta, A. Guera-Ruiz, M. T. Garsia-Unzueta [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2010. – Vol. 12. – P. 477–483.
20. Remzi M. The Endotelium / M. Remzi, S. Onder, 1999. – P. 55.
21. Беленков Ю. Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 101–104.
22. Vane J. Regulatory function of the vascular endothelium / J. Vane, E. Enggard, R. Batting // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 32. – P. 27–36.
23. Дисфункція ендотелію: причини, механізми, фармакологічна корекція / под ред. І. Н. Петрищева. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 184.
24. Onder R. M. The Endotelium / R. M. Onder, B. Barutcuoglu, 2006. – P. 149.
25. A contemporary view on endothelial function in heart failure / E. Shantsila, B. J. Wrigley, A. D. Blann [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2012. – Vol. 14. – P. 873–881.
26. Digital assesment of endotelian function and ischemic heart disease in woman / Y. Matsuzawa, S. Sugiyama, K. Sugamura [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1688–1696.
27. Fisher D. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization or death / D. Fisher // Europ. Heart J. – 2005. – Vol. 2. – P. 65–69.
28. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women / R. Rossi, A. Nuzzo, G. Origliani, M. G. Modena // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51 (10). – P. 997–1002.
29. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Я. М. Лутай [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 2013. – № 4 (додаток). – С. 165–166.
30. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutierrez, A. J. Flammer, L. O. Lerman [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 3175–3181.
31. Luis A. Asymmetric Dimethylarginine, Endothelial Dysfunction and Renal Disease / A. Luis, A. Fernando // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol. 13. – P. 11290–11296.
32. Christopher R. Peripheral Vascular Dysfunction in Chronic Kidney Disease / R. Christopher, S. Martens, G. David // Cardiology Research and Practice. – 2011. – № 1. – P. 26–29.
33. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure / M. Annuk, M. Zilmer, L. Lind [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – № 12. – P. 2747–2750.
34. Суховершин П. А. Метаболизм аргинина и его метилированных аналогов в физиологических условиях и при остром повреждении почек у крыс : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Суховершин Роман Александрович. – Новосибирск, 2012. – С. 3–4.
35. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease / D. H. Kang, J. Kanellis, C. Hugo [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 806–816.
36. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / О. В. Комарова, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 23–26.
37. Кудрякова А. С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек: автореф. дисс на соискание ученой степени канд. мед. наук / Кудрякова Алина Сергеевна. – Москва, 2013. – С. 3.
38. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И. Н. Бобкова,

- И. В. Чеботарева, В. В. Рамеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 92–96.
39. National Kidney Foundation. Kidney disease Outcomes Quality Initiative K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertension agents in chronic kidney disease. – 2004. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 1–290.
 40. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 253–259.
 41. For the LIFE study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlöf, R. Devereux, S. Kjeldsen [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
 42. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients / V. D. Walrma, F. W. Asselbergs, H. T. Plokker [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11. – P. 602–606.
 43. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance C. E. Jackson, S. D. Solomon, H. C. Gerstein [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 543–550.
 44. Prevalence and prognostic value of urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial / S. Masson, R. Latini, V. Milani [et al.] // *Circ. Heart. Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 65–72.
 45. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction / C. D. Stehouwer [et al.] // *Hoorn study*. – 2004 – P. 3–30.
 46. Bauersachs J. Endothelial dysfunction in heart failure / J. Bauersachs, J. D. Widder // *Pharmacol Rep.* – 2008. – Vol. 60. – P. 119–126.
 47. Ignaro L. J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker / L. J. Ignaro // *Blood Pressure*. – 2004. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 2–16.
 48. Воронков Л. Г. Зміни магістрального периферичного кровотоку та потік-залежної вазодилаторної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Л. Г. Воронков, І. А. Шкурат, Є. М. Бесара // *Укр. кард. журнал*. – 2006. – № 1. – С. 48–51.
 49. Feuerstein G. Z. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure / G. Z. Feuerstein, G. Poste, R. R. Ruffolo // *Drugs Today*. – 1995. – Vol. 31, Suppl. F. – P. 1–23.
 50. Воронков Л. Г. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование / Л. Г. Воронков, И. А. Шкурат, Е. А. Луцак // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2008. – № 2. – С. 38–40.
 51. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини / Л. Г. Воронков, І. Д. Мазур, М. П. Ільницька, Л. С. Вайда // *Кровообіг та гемостаз*. – 2015. – № 2. – С. 5–6.
 52. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / А. В. Шабалин, Ю. И. Рагино, С. А. Любимцева [и др.] // *Рациональная фармакотерапия*. – 2006. – № 3. – С. 32–36.
 53. Сьвякте Н. І. Роль індукції NO в механізмі діяння цитопротектора Капикора – оригінального регулятора ендотеліальної функції / Н. І. Сьвякте, М. Я. Дзінтаре, І. Я. Калвицьш // *Медичні перспективи*. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С. 1–7.
 54. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement / G. L. Myers, G. Miller, J. Coresh [et al.] // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52. – P. 5–18.
 55. Zima T. Laboratorna diagnostika / T. Zima – Galen, 2002.
 56. Tietz N. W. Clinical guide to laboratory tests / N. W. Tietz – 2nd ed. – Saunders Co., 1991.
 57. Medcalf E. A. Rapid, robust method for measuring low concentration of albumin in urine / E. A. Medcalf, D. J. Newmann, E. D. Gorman // *Clin. Chem.* – 1999. – № 3. – P. 446–449.
 58. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction / D. S. Celermajer, R. E. Sorensen, C. Bull [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol 24 (6). – P. 1468–1474.
 59. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure / J. M. Testani, T. P. Cappola, C. M. Brensinger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 375–382.
 60. Predictors of postdischarge outcomes from information acquired shortly after admission for acute heart failure: a report from the Placebo-Controlled Randomized Study of the selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofiline for patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function (PROTECT) Study / J. G. Cleland, K. Chiswell, J. R. Teerlink [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2014 – Vol. 7 – P. 76–87.
 61. Нефрологія : руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. – 2-е издание. – М.: Медицина, 2000.
 62. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance / C. E. Jackson, S. D. Solomon, H. C. Gerstein [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374 – P. 543–550.

Резюме

Динамика эндотелийзависимого вазодилаторного ответа и показателей функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения фиксированной комбинацией мeldonium с гамма-бутиробетанином

Л. Г. Воронков, Г. Е. Дудник, А. С. Солонович, А. В. Лященко

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, Украина

На сегодня при лечении пациентов с ХСН большое внимание уделяют почечной дисфункции, поскольку она может значительно влиять на прогноз, течение, возможность использования медикаментозных препаратов, рекомендованных для базовой терапии больных ХСН. Учитывая актуальность этой проблемы нами был применен инновационный лекарственный препарат Капикор, влияющий на вазодилаторную функцию эндотелия. Это комбинация мeldonium с гамма-бутиробетанином, которая была добавлена к стандартной схеме лечения больных с ХСН со сниженной фракцией выброса в течение 4 недель. После курса лечения наблюдали достоверное улучшение показателей функции почек на фоне улучшения эндотелийзависимого вазодилаторного ответа при отсутствии влияния на общие гемодинамические показатели.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, почечная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация, препарат Капикор

Summary

Dynamics of endothelium-dependent vasodilator response and renal function in patients with chronic heart failure when treated with fixed-combination meldonium with gamma-butirobetaine

L. G. Voronkov, A. E. Dudnik, A. S. Solonovych, A. V. Liaschenko

SI «M. D. Strazhesko Institute of cardiology», MAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Nowadays, great attention is paid to the presence of renal dysfunction in the treatment of patients with CHF, as this can significantly affect the prognosis and the possibility of using therapy recommended for basic treatment of patients with CHF. Taking into account the relevance of problem, we used a combination of meldonium with gamma-butyrobetaine (Capicor), which affects the vasodilating function of the endothelium, which was added to the standard treatment for patients with CHF with a reduced ejection fraction for 4 weeks. After the course of treatment, there was a significant improvement in renal function on the background of improving endothelium-dependent vasodilator response. In the same time there was not noted influence on general hemodynamic indexes.

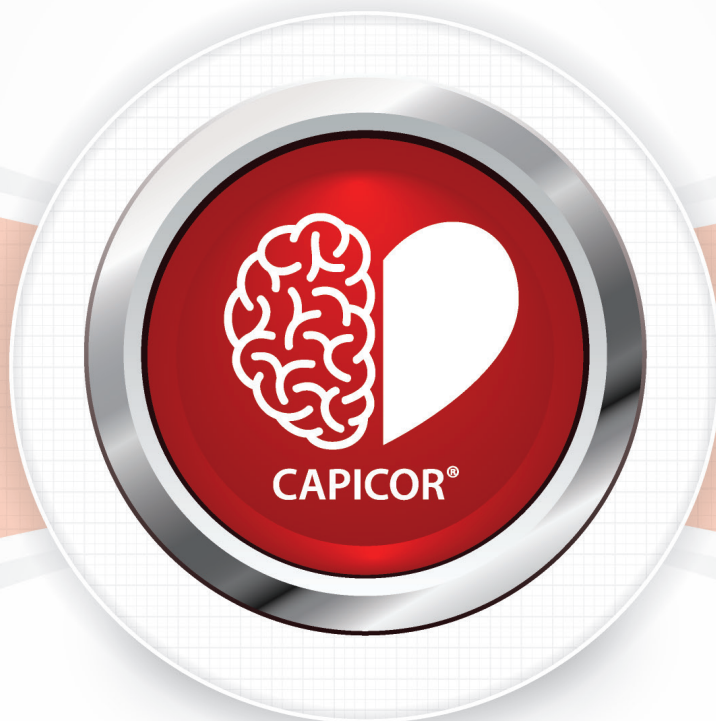
Key words: chronic heart failure, renal dysfunction, endothelium dependent vasodilatation, Capicor

КАПІКОР®

180 мг мельдонію дигідрат
60 мг γ-бутиробетаїну дигідрат
капсули №20, №60



**Інноваційний комбінований цереброкардіоваскулярний препарат,
що максимально швидко активує NO-залежні ефекти,
забезпечує швидкий, стійкий антиішемічний ефект,
оптимізацію енергозабезпечення та відновлення функції ендотелію**



**Швидка, стійка вазодилатація -
активація біосинтезу оксиду азоту**



**Ангіопротекція -
відновлення функції ендотелію**



**Оптимізація енергозабезпечення -
зменшення споживання кисню,
активація виробництва АТФ**



Р.С. №UA\12399\01\01 від 16.11.12
Виробник АТ "Олайнфарм".

Матеріал призначений для спеціалістів.

Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБЮЦІЯ
тел.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua