

Терапевтична ефективність мельдонію дигідрату та канефрону Н у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом

Н.М.Середюк, О.Р.Лучко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
Івано-Франківськ, Україна

Метою даної роботи було підвищення терапевтичної ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з хронічним пієлонефритом (ХПН). Досліджували клінічні особливості перебігу зазначеної коморбідної патології, товщину інтимо-медіального комплексу (ТІМК), швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), плече-гомільковий судинний індекс (САVI) та вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові у 80 хворих на АГ з ХПН. Встановлено, що цільовий рівень артеріального тиску наприкінці терміну спостереження досягли 80,0% хворих на АГ з ХПН, які отримували мельдоній дигідрат та канефрон Н на тлі базової терапії. Така динаміка супроводжувалася значним поліпшенням суб'єктивного й об'єктивного стану пацієнтів, достовірним зниженням ТІМК, ШППХ, плече-гомількового судинного індексу та вмісту ЕТ-1 в крові.

Ключові слова: мельдоній дигідрат, канефрон Н, артеріальна гіпертензія, хронічний пієлонефрит.

ВСТУП

Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ) — це не тільки підвищення артеріального тиску (АТ), але й зміна судин артеріального русла із майже незворотними змінами співвідношення величини просвіту судини і товщини її стінки, розростанням сполучнотканинних структур і ураженням ендотелію з послідовною втратою регуляторних функцій [1, 2]. Ці процеси розвиваються швидше і є більш вираженими на тлі супутньої хронічної хвороби нирок (ХНН), зокрема хронічного пієлонефриту (ХПН).

Ураження артеріальних судин є підґрунтям для розвитку дисфункції й структурних змін в інших важливих органах-мішенях [3]. Тому особливо важливим є питання своєчасної діагностики і лікування ураження судин на доклінічній стадії такого коморбідного стану.

Профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на максимальну ангіопротекцію, є найбільш виправданою перспективною стратегією зниження серцево-судинного ризику у хворих на АГ з ХПН [5].

Відомо, що пряма ангіопротекторна ефективність притаманна інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторам кальцієвих каналів і статинам. Це підтверджено великою чисельністю рандомізованих досліджень [4]. Проте в літературі дуже мало зустрічається інформації щодо вивчення терапевтичної ефективності мельдонію дигідрату та канефрону Н у лікуванні таких хворих.

Метою дослідження було підвищення терапевтичної ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом із використанням мельдонію дигідрату і канефрону Н.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження включено 80 хворих (44 чоловіки та 36 жінок у віці від 35 до 70 років, 58 [45; 68] років) на АГ II ступеня з ХПН. Тривалість АГ становила 8 [5; 15], а ХПН — 5 [3; 7] років. У 42 (52,5%) хворих на АГ з ХПН встановлено ХНН I стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — 115,1 [95, 5; 118, 5] мл/хв. x 1,73м²), у 38 (47,5%) — ХНН II стадії (ШКФ — 82,5 [75, 5; 88,0] мл/хв. x 1,73м²).

Основними критеріями включення хворих у дослідження були наявність АГ II стадії II ступеня та ХПН, письмова згода хворого. Критеріями

ми виключення з дослідження були вторинна артеріальна гіпертензія, супутня ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), хронічна ниркова недостатність, діабетична нефропатія та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Для вивчення терапевтичної ефективності досліджуваних препаратів хворих на АГ з ХПН рандомізували наступним чином. 1 групу склали 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували базову терапію обох складових коморбідного стану; 2 групу – 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували на тлі базової терапії синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат («Метамакс», Дарниця, Україна) в дозі 500 мг на добу впродовж 10 днів шляхом внутрішньовенного введення (5 мл 10,0% розчин) з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 750 мг на добу протягом 1 місяця. До 3 групи увійшли 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували на тлі базової терапії нефропротектор природного походження канефрон Н («Канефрон Н», Біонорика, Німеччина) по 50 крапель або 2 драже 3 рази на добу всередину протягом місяця; до 4 групи – 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували на тлі базової терапії поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н.

Базова терапія АГ полягала у призначенні фіксованої низькодозової комбінації іАПФ периндоприлу аргінін 2 мг, діуретика тіазидового ряду індапаміду 0,625 мг («Ноліпрел аргінін», «Серв'є», Франція/Ірландія), амплодипіну 5 мг на добу («Амплодипін», «Київмедпрепарат», Україна) та аторвастатину 10 мг на добу («Лівостор», Київський вітамінний завод, Україна), а базова терапія ХПН – протирецидивного лікування (антибактеріальні і антигістамінні препарати).

Комплексну терапію хворі на АГ з ХПН отримували упродовж одного місяця. Повторний курс запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців.

Тривалість спостереження у всіх групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клінічно-лабораторний моніторинг хворих проводили чотири рази: до лікування, через 1, 6 та 12 місяців лікування.

Оцінку терапевтичної ефективності проводили за ступенем зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів (<130/80 мм рт.ст.), суб'єктивними й об'єктивними ознаками перебігу АГ з ХПН, динамікою субклінічних ознак ураження судин.

Значення товщини інтимо-медійного комплексу (ТІМК) визначали методом доплерографії по задній стінці загальної сонної артерії з обох сторін з використанням датчика 7,5 МГц на приладі «Logiq 500» (Kranzbuhler, Німеччина). Вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили методом комп'ютерної реографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій. Відтак вираховували плече-гомільковий судинний індекс (CAVI, cardio-ankle vascular index) за наступною формулою (K.Shirai та ін., 2011): $CAVI=2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2/\Delta P$, де PWV – швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізку «плече-гомілка», Ps – систолічний артеріальний тиск крові, Pd – діастолічний артеріальний тиск крові, ΔP – пульсовий тиск крові, ρ – в'язкість крові.

Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) в крові визначали імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010, стандартного пакета програми «Statistica 8.0 for Windows» («Stat Soft», США). Результати наведені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка [25; 75%]. Для порівняння показників трьох і більше залежних груп застосовували критерій Фрідмана (Friedman's Test).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час нашого дослідження у всіх хворих на АГ з ХПН констатовано підвищення рівнів САТ, ДАТ і ПАТ в середньому до 170 [165; 170], 100 [95; 100] і 70 [70; 75] мм рт.ст. відповідно. Аналіз результатів проведеного лікування свідчив про позитивну антигіпертензивну динаміку (нормалізація рівнів АТ) у хворих всіх груп, яка утримувалася протягом усього терміну спостереження. Проте при оцінці цільових значень АТ наприкінці терміну дослідження встановлено його досягнення у 12 (60,0%), 15 (75,0%), 13 (65,0%) та 16 (80,0%) хворих 1, 2, 3 та 4 групи відповідно.

Найпоширенішими скаргами до початку лікування серед хворих на АГ з ХПН були біль голови (97,5%), астено-вегетативний синдром (96,3%) мерехтіння комах перед очима (72,5%), запаморочення (67,5%) та шум у вухах (62,5%). З меншою частотою зустрічалися важкість у поперековій ділянці (11,3%), пастозність повік (8,8%) та дизурія (7,5%). Періодичне серцебиття, біль у ділянці серця та відчуття нестачі

ТАБЛИЦЯ 1

Динаміка показників субклінічних ознак ураження судин у хворих на АГ з ХПН на тлі лікування, Me [25,75%]

Показник	Групи хворих	Період дослідження			
		До лік.	Через 1 міс. лік.	Через 6 міс. лік.	Через 12 міс. лік.
ТІМК, мм	1	0,97 [0,93; 1,02]	0,95 [0,91; 0,98]	0,94 [0,92; 0,97]*	0,93 [0,88; 0,95]*
	2	0,97 [0,93; 0,98]	0,90 [0,86; 0,93]*	0,90 [0,88; 0,94]*	0,86 [0,84; 0,91]**
	3	0,97 [0,90; 1,0]	0,95 [0,87; 0,98]	0,95 [0,88; 0,97]*	0,90 [0,84; 0,95]*
	4	0,97 [0,94; 0,98]	0,88 [0,85; 0,92]*	0,88 [0,86; 0,94]*	0,83 [0,81; 0,88]**
ШППХ, м/с	1	13,8 [13,1; 14,2]	12,9 [12,1; 13,6]*	12,8 [12,2; 13,7]*	11,5 [11,1; 12,1]*
	2	14,1 [13,5; 14,6]	12,3 [11,7; 12,9]*	12,2 [11,6; 12,7]*	10,8 [10,5; 12,0]**
	3	13,7 [12,9; 14,4]	12,7 [11,5; 13,5]*	12,5 [11,3; 12,9]*	11,4 [11,0; 11,7]*
	4	14,0 [13,4; 14,7]	12,1 [11,4; 13,1]*	11,8 [11,8; 12,9]*	10,4 [9,6; 11,0]**
САVI, од.	1	9,8 [9,1; 10,4]	9,1 [8,5; 9,8]*	9,0 [8,5; 9,9]*	8,8 [8,4; 9,4]*
	2	9,9 [9,2; 10,5]	8,6 [8,3; 9,6]*	8,5 [8,1; 9,5]*	8,0 [7,8; 8,9]**
	3	9,9 [9,1; 10,6]	9,1 [8,6; 9,9]*	8,9 [8,4; 9,4]*	8,6 [8,1; 9,5]*
	4	10,2 [9,7; 10,8]	8,4 [8,0; 9,1]*	8,2 [7,7; 8,9]*	7,9 [7,5; 8,6]**
ЕТ-1, пг/мл	1	9,25 [8,75; 9,95]	8,27 [8,05; 9,01]*	8,04 [7,77; 8,94]*	7,12 [6,96; 8,21]*
	2	10,05 [9,51; 10,96]	8,17 [7,84; 9,12]*	8,01 [7,53; 8,92]*	6,98 [6,14; 7,95]**
	3	9,86 [9,15; 10,47]	8,44 [8,02; 9,55]*	8,26 [8,05; 9,61]*	7,35 [6,98; 8,47]**
	4	10,32 [9,74; 11,02]	8,15 [7,96; 9,57]*	7,64 [7,2; 8,91]**	6,20 [6,01; 7,34]**

Примітки: * – достовірність відмінностей порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$) (ранговий дисперсійний аналіз Friedman's ANOVA); ** – достовірність відмінностей порівняно з показниками попереднього терміну дослідження ($p < 0,05$); ТІМК – товщина інтимо-медіального комплексу; ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі; САVI – плече-гомільковий судинний індекс; ЕТ-1 – ендотелін-1.

чі повітря відзначались у незначної кількості (13,8%) хворих.

При об'єктивному дослідженні слід відзначити такі часті фізикальні особливості, як акцент ІІ тону над аортою (90,0%), систолічний шум на а. carotis communis (87,5%) та гіпертрофією лівого шлуночка (93,8%). При пальпації збільшення нирок не було знайдено, та лише у 2 (2,5%) осіб спостерігався позитивний симптом Пастернацького.

У динаміці лікування спостерігали значні зміни частоти та вираженості суб'єктивних ознак захворювання: у хворих значно зменшилися та зникли епізоди болю голови (19,2%), мерехтіння комах перед очима (10,3%), запаморочення (7,4%) та шум у вухах (6,0%). Рідшими та менш інтенсивними стали кардіалгія та серцебиття. Спостерігалось і поліпшення об'єктивного стану: зменшення акценту ІІ тону над аортою (54,2%), систолічного шуму на а. carotis communis (43,7%), регресія гіпертрофії ЛШ (65,3%) та симптому Пастернацького.

Однією із суттєвих ознак, що відображає субклінічні ознаки ураження судин, є ТІМК. Через місяць після застосування мельдонію дигідрату та його поєднання з канефроном Н на тлі БТ ТІМК зменшилася на 7,2% ($p < 0,05$) та 9,3% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Через 6 місяців та 12 місяців відзначалося достовірне зменшення ТІМК у хворих всіх груп. Найбільш виражена позитивна динаміка (зменшення на 14,4%, $p < 0,05$) вкінці терміну дослідження була присутня у хворих 4 групи.

У хворих на АГ з ХПН, які отримували мельдоній дигідрат та його поєднання з канефроном Н, через місяць лікування відзначається виражене, вірогідно значиме зниження ШППХ на 12,8% і 13,6% ($p < 0,05$), а САVI – на 13,1% і 17,6% ($p < 0,05$) відповідно. Протягом усього терміну дослідження позитивна динаміка утримувалася, і через 12 місяців лікування хворих 2 і 4 груп спостерігалось зниження ШППХ на 23,4% і 25,7% ($p < 0,05$), а плече-гомількового судинного індексу – на 19,2% і 22,5% ($p < 0,05$) відповідно.

Відтак і змінювався під впливом лікування вміст ЕТ-1 в крові хворих на АГ з ХПН. Через 1 місяць лікування у хворих 2 та 4 груп він зменшився на 18,7% і 21,0% ($p < 0,05$) відповідно. Більш значно (на 39,9%, $p < 0,05$) цей показник зменшився через 12 місяців спостереження після комплексного прийому мельдонію дигідрату та канефрому Н.

Таким чином, комплексне антигіпертензивне лікування хворих на АГ з ХПН з включенням мельдонію дигідрату та канефрому Н

дозволяє досягти цільові рівні АТ у більшості хворих на АГ з ХПН та поліпшити перебіг і прогноз цієї коморбідності шляхом поліпшення пружно-еластичних властивостей судинної стінки.

ВИСНОВКИ

1. Застосування мельдонію дигідрату та канефрону Н у комплексі з антигіпертензивною та протирецидивною терапією дозволяє досягти цільові рівні артеріального тиску у більшості хворих (80,0%) на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом та суттєво поліпшує клінічний перебіг такого коморбідного стану.

2. Мельдоній дигідрат та канефрон Н потенціюють зниження показників субклінічних ознак ураження судин за позитивною динамікою товщини інтимо-медійного комплексу загальної сонної артерії, швидкості поширення пульсової хвилі, плече-гомількового судинного індексу та вмісту ендотеліну-1 в крові.

Тривале застосування поєднання мельдонію дигідрату та канефрону Н у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом доцільне, безпечне і достатньо ефективно.

Перспективи подальших досліджень включають вивчення ефективності поєданого застосування мельдонію дигідрату та канефрону Н в корекції порушень функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адзериho И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И.Э.Адзериho // Медицинские новости. — 2010. — №10. — С. 24-30.
2. Визир В.А. Прогностическое значение васкулярного ремоделирования, ассоциированного с атеросклерозом и атеротромбозом / В.А.Визир, А.Е.Березин // Артериальная гипертензия. — 2011. — №6. — С. 20-27.
3. Клименко М.О. Атеросклероз як запалення / М.О.Клименко, Ю.О.Атаман // Експеримент. та клініч. медицина. — 2007. — №4. — С. 4-12.
4. Коррекция поражений сосудистого русла при артериальной гипертонии с акцентом на периндоприл / Ю.Н.Беленков, Е.В.Привалова, Ю.А.Данилогорская и др. // Росс. кардиол. журнал. — 2012. — №3. — С. 85-87.
5. Соломенчук Т.М. Стратегія ангіопротекції при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного ризику / Т.М.Соломенчук / Укр. мед. часопис. — 2012. — №4 (90). — С. 103-106.

Н.Н.Середюк, О.Р.Лучко. Терапевтическая эффективность мельдония дигидрата и канефрона Н в лечении больных артериальной гипертензией с хроническим пиелонефритом. Ивано-Франковск, Украина.

Ключевые слова: мельдоний дигидрат, канефрон Н, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия.

Целью данной работы было повышение терапевтической эффективности лечения больных артериальной гипертензией (АГ) с хроническим пиелонефритом (ХПН). Исследовали клинические особенности течения указанной коморбидной патологии, толщину интима-медийного комплекса (ТИМК), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), плече-голенной сосудистый индекс (САVI) и содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови у 80 больных АГ с ХПН. Установлено, что целевой уровень артериального давления в конце срока наблюдения достигли 80,0% больных АГ с ХПН, получавших мельдоний дигидрат и канефрон Н на фоне базовой терапии. Такая динамика сопровождалась значительным улучшением субъективного и объективного состояния пациентов, достоверным снижением ТИМК, СРПВ, плече-голеностопного сосудистого индекса и содержания ЭТ-1 в крови.

N.N.Seredyuk, O.R.Luchko. Therapeutic efficacy of meldonium digidratum and canephron H in the treatment of hypertensive patients with chronic pyelonephritis. Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Key words: Meldonium digidratum, canephron N, hypertension, chronic pyelonephritis.

The aim of this work was to improve the therapeutic efficacy of treatment of hypertensive patients with chronic pyelonephritis (CPN). We investigated the clinical features of this comorbid diseases, thickness intima-media complex (TIMC), velocity of the pulse wave (VPW), cardio-ankle vascular index and content of endothelin-1 (ET-1) levels in 80 hypertensive patients with CPN. It was found that the target blood pressure at the end of the observation period had reached 80,0% of hypertensive patients with CPN who received meldonium digidratum and Canephron N against baseline therapy. This dynamic was accompanied by a significant improvement of subjective and objective status of the patients, a significant decrease TIMC, VPW, cardio-ankle vascular index and content of ET-1 in blood.

Надійшла до редакції 11.08.2013 р.