

ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ МЕЛЬДОНІУ ДИГІДРАТУ ТА КАНЕФРОНУ Н НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.Р. Лучко

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ МЕЛЬДОНИУ ДИГИДРАТА И КАНЕФРОНА Н НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.Р. Лучко

ГБУЗ “Ивано-Франковский национальный медицинский университет”

EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT WITH INCLUSION OF MELDONIUM DIGIDRATUM AND CANEPHRON N ON INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AND HYPERTENSION

O.R. Luchko

SHEE “Ivano-Frankivsk National Medical University”

Резюме. Встановлено активацію системної запальної відповіді у 120 хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) з артеріальною гіпертензією (АГ). Проведений аналіз показників системного запалення [С-реактивного протеїну – СРП, розчинної молекули міжклітинної адгезії – ММА-1, інтерлейкіну-1 – ІЛ-1, інтерлейкіну-6 – ІЛ-6, фактору некрозу пухлин-альфа – ФНП-а] в динаміці лікування. Отримані результати свідчать про те, що базова терапія ХПН і АГ недостатньо сприяє зменшенню проявів синдрому системної запальної відповіді. Тому, доцільним є долучення до комплексної антигіпертензивної терапії мельдонію дигідрату і канефрону Н, які інгібують активність системного запалення та є ефективними й безпечними при тривалому застосуванні.

Ключові слова: *хронічний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія, системне запалення, мельдоній дигідрат, Канефрон Н.*

Резюме. Установлено активацию системного воспалительного ответа у 120 больных хроническим пиелонефритом (ХПН) с артериальной гипертензией (АГ). Проведенный анализ показателей системного воспаления [С-реактивного протеина – СРП, растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 – ММА-1, интерлейкина-1 – ИЛ-1, интерлейкина-6 – ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-альфа – ФНО-а] в динамике лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что базовая терапия ХПН и АГ недостаточно способствует уменьшению проявлений синдрома системного воспалительного ответа. Поэтому, целесообразным является приобщение к комплексной антигипертензивной терапии мельдонию дигидрата и Канефрона Н, которые ингибируют активность системного воспаления и являются эффективными и безопасными при длительном применении.

Ключевые слова: *хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, системное воспаление, мельдоний дигидрат, Канефрон Н.*

Summary: Activation of the systemic inflammatory response in 120 patients with chronic pyelonephritis (CPN), and arterial hypertension (HPT) was established. The analysis of indicators of systemic inflammation [C-reactive protein – CRP, soluble intercellular adhesion molecule-1 – sICAM-1, interleukin-1 – IL-1, interleukin-6 – IL-6 and tumor necrosis factor-alpha – TNF-a] in dynamics treatment was carried out. The results indicate that the basic therapy CPN and HPT reduces insufficiently manifestations of systemic inflammatory response syndrome. Therefore, it is appropriate to add to the complex antihypertensive therapy meldonium digidratum and Canephron N that inhibit the activity of systemic inflammation and are effective and safe for prolonged use.

Keywords: *chronic pyelonephritis, hypertension, systemic inflammation, Meldonium digidratum, Canephron N.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що хронічному пієлонефриту (ХПН) та артеріальній гіпертензії (АГ) притаманні ознаки активації системного запалення, що проявляється підвищенням вмісту в крові його маркерів [С-реактивного протеїну – СРП, молекули міжклітинної адгезії-1 – ММА-1, інтерлейкіну-1β – ІЛ-1β, інтерлейкіну-6 – ІЛ-6, фактору некрозу пухлин-α – ФНП- та ін.] [6, 9]. Тому одним із перспективних напрямків лікування та прогнозування перебігу ХПН з АГ є вивчення впливу комплексної терапії на інтенсивність системного запалення. Але, спираючись на дані доказової медицини, можна вважати, що антигіпертензивне лікування не впливає на всі важливі патогенетичні ланки розвитку патології судин, частково і на системне неспецифічне запалення [3, 5]. Тому пошук нових медикаментозних препаратів, які б потенціювали базову терапію коморбідної патології, є перспективним для практичної медицини.

В 2010-2011 роках опубліковано результати трьох багаточентрових досліджень (MILSSI, MILSSII, MI&CI), у яких доведена ефективність і безпечність мельдонію дигідрату для перорального застосування [4]. Відзначено, що прийом

мельдонію дигідрату в комплексі з гіпотензивними препаратами у хворих на АГ II ступеня дозволяє прискорити нормалізацію артеріального тиску, покращити добовий профіль гіпертензії, зменшити прояви ендотеліальної дисфункції, поліпшити систоло-діастолічну функцію лівого шлуночка, сповільнити його ремоделювання, зменшити прояви гіпертензивної ангіопатії, знизити врешті-решт інтенсивність вільнорадикальних процесів [7, 8]. Попри це все залишається не вивченим питання щодо впливу мельдонію дигідрату в складі комплексної антигіпертензивної терапії на основні показники системного запалення.

Відносно недавно з'явився на фармацевтичному ринку України комбінований рослинний препарат «Канефрон Н», який з успіхом застосовується у терапії загострень пієлонефриту і протирецидивній терапії. До його складу входить трава золототисячника (Herba Centaurii), коріння лобистка звичайного (Radix Levistici), листя розмарину (Folia Rosmarini). Саме завдяки останньому Канефрон Н має проти-запальну дію, яка пригнічує синтез медіаторів запалення і сповільнює їх вивільнення й активацію. Тому застосування канефрону Н у хворих на коморбідну патологію, а саме ХПН і АГ, на наш погляд, є доцільним.

Мета дослідження: дослідити ефективність антигіпертензивного лікування із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н у хворих на хронічний піелонефрит з артеріальною гіпертензією на основі вивчення їх впливу на системне запалення.

Матеріали і методи

В основу клінічних досліджень лягли спостереження та лікування 120 хворих на ХПН з АГ, серед яких було 69 (57,5%) чоловіків та 51 (42,5%) жінка віком 56,74±5,94 років.

Основними критеріями включення хворих у дослідження були наявність ХХН I-II стадії та артеріальної гіпертензії II стадії II ступеня, письмова згода хворого. Критеріями виключення з дослідження були аномалії розвитку нирок, хронічна ниркова недостатність, відмова від дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралася на Протоколи надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію та хронічний піелонефрит, затверджені наказом МОЗ України від 12.12.2004р. №593, наказом МОЗ України від 03.07.2006р. №436, рекомендації Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства нефрологів з діагностики та лікування хронічної хвороби нирок.

Всіх хворих розподілили на чотири групи. Критерієм, за яким відбувався розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексного антигіпертензивного лікування.

Базова терапія (БТ) ХПН у всіх групах полягала у призначенні фторхінолонів і протизапальних засобів, а БТ АГ – фіксованої низькодозової комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) периндоприлу аргінін 2 мг та діуретика тiazидового ряду індапаміду 0,625 мг ("НОЛІПРЕЛ", Servier, Франція), амлодипіну 5-10 мг на добу ("АМПЛОДИПІН", Київмедпрепарат", Україна) і аторвастатину 10 мг на добу. Першу групу хворих склали 30 хворих, котрі отримували БТ ХПН і АГ, другу – 30 хворих, котрі отримували на тлі БТ синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат ("МЕТАМАКС", Дарниця, Україна) у дозі 500 мг на добу 10 днів шляхом внутрішньовенного уведення по 5 мл 10,0% розчину з подальшим переходом на пероральний прийом; третю – 30 хворих, котрі отримували на тлі БТ нефропротектор природного походження канефрон Н ("КАНЕФРОН Н", Bionorica, Німеччина) по 50 крапель або 2 драже 3 рази на день всередину, четверту групу – 30 хворих, котрі отримували на тлі БТ мельдоній дигідрат і канефрон Н. Комплексне лікування проводили протягом 1 місяця з перервою на 6 місяців, упродовж якого хворі отримували лише комплексну антигіпертензивну терапію.

Всі хворі були репрезентативні за демографічними, гендерними особливостями, стадіями хронічної хвороби нирок і АГ, швидкістю клубочкової фільтрації, медикаментозною терапією.

Тривалість спостереження у всіх групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клінічно-лабораторний моніторинг хворих проводили чотири рази: до лікування, через 10 днів, 1 та 12 місяців лікування.

Інтенсивність системного запалення оцінювали за рівнями СРП, ФНП-а, ІЛ-1β та ІЛ-6 плазми крові, які досліджували імуноферментним методом з використанням тест-систем

ЗАО "Вектор-Бест" (Росія). Вміст розчинної молекули міжклітинної адгезії -1 визначали за допомогою набору фірми «Bender Medsystems» (Австрія). За норму взяли результати обстежень 20 практично здорових людей.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010, стандартного пакету програми "Statistica 8.0 for Windows" ("Stat Soft", США). Результати представлені у вигляді середнього значення (M) та середньої помилки (m). Вірогідність відмінності між залежними та незалежними варіантами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали за 0,05.

Результати та їх обговорення

У всіх хворих на ХПН з АГ до лікування встановлено активацію системної запальної відповіді за збільшеними рівнями СРП, ММА-1, ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-а (табл. 1). За значеннями показників системного запалення групи хворих суттєво не відрізнялися і були порівнюваними.

Призначення фіксованої низькодозової комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну сприяло достовірному зниженню СРП вже на 10 день лікування (на 29,6%,

Таблиця 1. Показники системного запалення у хворих на ХПН з АГ в динаміці лікування

Групи	Період дослідж.	СРП, мг/л	ММА-1, нг/мл	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ФНП-α, пг/мл
I група (n=30) БТ ХПН і АГ	до лік.	7,44±0,69	525,19±76,32	33,38±3,47	32,54±3,41	17,05±2,97
	через 10 дн. лік.	5,24±0,82*	379,14±28,12*	21,59±2,49**	21,39±2,16**	10,55±1,11*
	через 1 міс. лік.	5,23±0,94	374,55±31,11*	18,64±2,02***	17,93±2,04***	10,31±1,07*
	через 12 міс. лік.	6,16±0,92	380,09±28,76*	19,89±2,53**	18,01±2,01***	10,32±1,34*
II група (n=30) БТ ХПН і АГ + Мельдоній дигідрат	до лік.	7,21±0,68	541,09±70,96	34,67±3,66	33,76±2,96	15,68±2,39
	через 10 дн. лік.	5,03±0,71*	382,34±52,05*	20,19±2,92**	21,31±1,62***	9,13±1,07*
	через 1 міс. лік.	4,95±0,45**	334,21±24,07**	18,72±2,34***	18,75±2,32***	8,67±0,85**
	через 12 міс. лік.	5,11±0,51*	335,75±43,33*	18,80±2,11***	17,91±2,41***	8,62±0,91**
III група (n=30) БТ ХПН і АГ + Канефрон Н	до лік.	6,96±1,17	493,19±53,42	29,78±3,31	28,26±2,49	16,63±2,35
	через 10 дн. лік.	4,88±0,30*	354,12±41,08*	18,84±2,17**	18,24±2,54**	10,82±1,61*
	через 1 міс. лік.	4,84±0,36*	351,87±42,23*	17,92±2,65**	16,51±2,01***	9,98±1,32*
	через 12 міс. лік.	5,33±0,47	352,06±41,09*	17,76±2,32**	15,53±2,18***	9,97±1,43*
IV група (n=30) БТ ХПН і АГ + Мельдоній дигідрат + Канефрон Н	до лік.	7,57±1,34	502,34±49,87	35,64±3,78	32,11±2,73	16,39±2,15
	через 10 дн. лік.	4,91±0,42*	334,16±35,04**	21,05±2,49**	19,23±2,16***	9,04±1,43**
	через 1 міс. лік.	4,37±0,33**	304,47±28,15**	19,17±2,23***	17,48±2,39***	8,86±1,04**
	через 12 міс. лік.	4,40±0,29**	301,14±29,74**	19,14±2,27***	17,01±2,37***	8,29±1,54**

Примітки. СРП – С-реактивний протеїн, ММА-1 – розчинна молекула міжклітинної адгезії-1, ІЛ-1β – інтерлейкін-1β, ІЛ-6 – інтерлейкін-6, ФНП-α – фактор некрозу пухлин-альфа, * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – зміни значимі порівняно з показниками до лікування

$p < 0,05$). Але варто відзначити, що в хворих цієї групи у процесі лікування через 1 та 12 місяців реєстрували недовісні зміни СРП ($p > 0,05$), що спонукало нас до додаткового призначення препаратів потенціювання базового лікування. Прийом мельдонію дигідрату (II група) призвів до зниження рівня СРП на 31,35% ($p < 0,01$) і 29,13% ($p < 0,05$), канефрону Н (III група) – на 30,45% ($p < 0,05$) і 23,41% ($p > 0,05$), а їх поєднання на 42,27% ($p < 0,01$) і 41,88% ($p < 0,01$) через 1 та 12 місяців лікування відповідно.

У хворих, які приймали в складі комплексної терапії тільки мельдоній, концентрація ММА-1 зменшилася на 38,23% ($p < 0,01$) та 37,95% ($p < 0,05$) через 1 і 12 місяців лікування відповідно. Подібна динаміка, але в меншій мірі, відстежувалася і у хворих, які приймали на тлі БТ канефрон Н. Але найкращий результат продемонстровано у хворих, які приймали як мельдоній, так і канефрон Н (IV група) – ММА-1 зменшилася на 39,39% ($p < 0,01$) і 40,05% ($p < 0,01$) відповідно.

Поєднання мельдонію дигідрату та канефрону Н в складі комплексної антигіпертензивної терапії сприяло зниженню і рівнів прозапальних цитокінів. Так, вміст ІЛ-1 β та ІЛ-6 через 1 та 12 місяців спостереження зменшилися на 46,21% ($p < 0,001$) і 46,30% ($p < 0,001$) та 45,56% ($p < 0,001$) і 47,03% ($p < 0,001$) відповідно.

Позитивна динаміка відзначалася і щодо вмісту ФНП- α в сироватці крові на тлі лікування. Так, його зменшення та наближення до нормального показника практично здорових людей найбільш виражено спостерігалось у хворих, які приймали комбінацію мельдонію дигідрату та канефрону Н (IV група). Через 1 і 12 місяців такого лікування його рівень зменшився в нижчу сторону на 45,94% ($p < 0,01$) та 49,72% ($p < 0,01$) відповідно.

Таким чином, антигіпертензивне лікування хворих на ХПН з АГ з включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н інгібує активність системного запалення.

Про те, що ІАПФ мають протизапальні властивості свідчать також субдослідження PERTINENT проекту EUROPA [10]. За даними Батушкіна В.В. (2008) призначення периндоприлу в комплексній терапії хворих на АГ позитивно впливало на динаміку СРП та інші прозапальні цитокіни протягом 6 міс лікування [1]. Також протизапальна активність периндоприлу у хворих на АГ продемонстрована і в дослідженні Madej A. (2009), що стосувалося 67 хворих на АГ. При цьому автор спостерігав зниження концентрації в крові прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1 β , ФНП- α , хемокіну MCP-1, а також підвищення рівня протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 [11].

У дослідженні Візира В.А. (2011), що включала 70 хворих на АГ II-III стадії, лікування амлодипіном призвело до зниження в крові рівня трансформуючого фактора росту – β_1 та ІЛ-6 [2]. Разом з тим Міщенко Л.А. з співавт. (2012) не спостерігали впливу амлодипіну на рівень СРП у хворих на АГ. Аналогічні результати спостереження були виявлені в дослідженні Farah R. з співавт. (2008) [6].

Висновки

1. Долучення до базової терапії хронічного пієлонефриту та артеріальної гіпертензії комбінації мельдонію дигідрату та канефрону Н потенціє зниження інтенсивності

системного запалення за позитивною динамікою С-реактивного протеїну, молекули міжклітинної адгезії-1, інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- α .

2. Застосування мельдонію дигідрату та канефрону Н в комплексному лікуванні хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією доцільне, ефективне і безпечне при тривалому застосуванні.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення ефективності поєданого застосування мельдонію дигідрату та канефрону Н в корекції порушень функціонального стану нирок у хворих на хронічний пієлонефрит та артеріальну гіпертензію.

Література

1. Батушкін В.В. Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки та рівнів прозапальних цитокінів у післяінфарктний період у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією при тривалому лікуванні інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретиком / В.В. Батушкін // Укр кард. журнал. – 11. – 2008. – <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/292>.
2. Візир В.А. Порівняльна оцінка впливу карведілолу та амлодипіну на гемодинамічні та нейроімунологічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу / В.А. Візир, І.М. Волошина // Буковинський медичний вісник. – №4 (60). – 2011. – С.18-23.
3. Гоженко А.І. Вплив комбінації аргініну глутамату і мельдонію на хронічне запалення та функцію ендотелію у хворих із кальцифікацією клапанів серця на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / А.І. Гоженко, О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко // Буковинський медичний вісник. – №3 (63). – 2012. – С.83-88.
4. Дзерве В.Я. Динаміка толерантності к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В.Я. Дзерве, Ю.М. Поздняков // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №1. – С.46-55.
5. Зміни цитокінового гомеостазу та їх корекція у хворих на артеріальну гіпертензію з ремоделюванням серця та серцевою недостатністю / О.В. Ушаков, Т.О. Кожанова, І.Я. Горянська [та ін.] // Укр.мед.часопис – №3 (89). – 2012. – С.124-127.
6. Міщенко А.Л. Вплив антигіпертензивних препаратів на прозапальні і метаболічні фактори серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу / А.Л. Міщенко, Є.П. Свіщенко, В.Б. Безродний // Галицький лікарський вісник. – №4 (19). – 2012. – С.55-58.
7. Соломенчук Т.М. Сучасна міокардіальна цитопротекція при ішемічній хворобі серця: раціональний вибір лікарського засобу / Т.М. Соломенчук, Х.В. Сегемен-Бодак // Сучасні препарати та технології. – 2011. – №4 (80). – С.56-61.
8. Хлебодаров Ф.Е. Перспективи применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Росс. кардиол. журн. – 2010. – №4. – С.158-168.
9. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 7(4). – С.3-10.
10. ACE inhibition with perindopril and endothelial. Results of a substudy of EUROPA study: PERTINENT / C.A. Ceconi, K. Fox, W.J. Remme [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol.73. – P.237-246.
11. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines / Madej A., Buldak L., Basiak M. [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – Vol. 47. – 2009. – P.686-694.

Одержано 04.02.2013 року.