

УДК 616.12-008.6+616.126-008.82]-085.272.4-06:616.61-78

©І. Р. Мисула<sup>1</sup>, О. Б. Сусла<sup>1</sup>, А. І. Гоженко<sup>2</sup>ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”<sup>1</sup>ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”<sup>2</sup>

## ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННОЮ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

ДИНАМІКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІНУ ГЛУТАМАТУ І МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННОЮ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ – Метою роботи стало визначення ефективності комбінованого застосування попередника оксиду азоту аргініну глутамату і цитопротектора мельдонію на характер структурно-функціональних змін серця в динаміці комплексного лікування хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному гемодіалізі. В дослідження було включено 38 (чоловіків – 22, вік  $(50,2 \pm 9,2)$  року, тривалість гемодіалізу  $(38,6 \pm 42,0)$  місяця) хворих на хронічну хворобу нирок V стадії з кальцифікацією клапанів серця та проведеною ехокардіографією. Основна група ( $n=20$ ) отримувала комплексне лікування, група порівняння ( $n=18$ ) знаходилась на базисній терапії. Встановлено, що включення в комплексну 12-місячну терапію комбінації аргініну глутамату і мельдонію забезпечує позитивний вплив на структурно-функціональний стан лівих і правих відділів міокарда – зменшує товщину стінок обох шлуночків, індекс маси міокарда лівого шлуночка, порожнину лівого передсердя, діаметри лівого і правого шлуночків, знижує середній тиск у легеневій артерії, покращує систолічну і, більшою мірою, діастолічну функцію лівого шлуночка, а також запобігає прогресуванню пошкодження аортального та мітрального клапанів. Базисне лікування попереджує прогресування патологічного ремоделювання серця та його функціональних порушень, але не запобігає прогресуванню клапанного пошкодження.

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АРГИНИНА ГЛУТАМАТА И МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ С КЛАПАННОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ – Целью работы стало определение эффективности комбинированного применения предшественника оксида азота аргинина глутамата и цитопротектора мельдония на характер структурно-функциональных изменений сердца в динамике комплексного лечения больных с клапанной кальцификацией на хроническом гемодиализе. В исследование были включены 38 (мужчин – 22, возраст  $(50,2 \pm 9,2)$  лет, продолжительность гемодиализа  $(38,6 \pm 42,0)$  месяца) больных на хроническую болезнь почек V стадии с кальцификацией клапанов сердца и проведенной эхокардиографией. Основная группа ( $n=20$ ) получала комплексное лечение, группа сравнения ( $n=18$ ) находилась на базисной терапии. Установлено, что включение в комплексную 12-месячную терапию комбинации аргинина глутамата и мельдония обеспечивает позитивное влияние на структурно-функциональное состояние левых и правых отделов миокарда – уменьшает толщину стенок обоих желудочков, индекс массы миокарда левого желудочка, полость левого предсердия, диаметры левого и правого желудочков, снижает среднее давление в легочной артерии, улучшает систолическую и, в большей степени, диастолическую функцию левого желудочка, а также предотвращает прогрессирование повреждения аортального и митрального клапанов. Базисное лечение предупреждает прогрессирования патологического ремоделирования сердца и его функциональных нарушений, но не предотвращает прогрессирование клапанного повреждения.

DYNAMICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART INDICES UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT

WITH INCLUSION OF ARGININE GLUTAMATE AND MELDONIUM IN PATIENTS WITH VALVE CALCIFICATION ON CHRONIC HEMODIALYSIS – The purpose of the paper was to determine the effectiveness of combine use of nitric oxide precursor arginine glutamate and meldonium cytoprotector on the character of the structural and functional changes of the heart in the dynamics of complex treatment of patients with valve calcification on chronic hemodialysis. The study included 38 (male, 22, age,  $(50,2 \pm 9,2)$  years, duration of hemodialysis,  $(38,6 \pm 42,0)$  months) of patients with chronic kidney disease of V stage with cardiac valve calcification and performed echocardiography. Main group ( $n=20$ ) received complex treatment, comparison group ( $n=18$ ) – was on the basic therapy. It was found that the inclusion in complex 12-months therapy combinations of arginine glutamate and meldonium provides a positive impact of the structural and functional state of the left and right parts of the myocardium – it reduces the wall thickness of both ventricles, left ventricular mass index, left atrial cavity, left and right ventricles diameters, reduces the mean pressure in the pulmonary artery, improves systolic and even more diastolic function of left ventricle, and prevents progression of damage to the aortic and mitral valves. Basic treatment prevents the progression of pathological cardiac remodeling and its functional disorders but not prevent progression of valve damage.

**Ключові слова:** хронічний гемодіаліз, кальцифікація клапанів серця, лівий шлуночок, прогресування клапанного пошкодження, діастолічна дисфункція, легенева гіпертензія, аргініну глутамат, мельдоній.

**Ключевые слова:** хронический гемодиализ, кальцификация клапанов сердца, левый желудочек, прогрессирующее клапанное повреждение, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, аргинина глутамат, мельдоний.

**Key words:** chronic hemodialysis, cardiac valve calcification, left ventricle, progression of valve damage, diastolic dysfunction, pulmonary hypertension, arginine glutamate, meldonium.

**ВСТУП** На сучасному етапі проблема лікування і профілактики серцево-судинних захворювань за хронічної хвороби нирок (ХХН) надзвичайно складна, актуальна та далека від свого задовільного вирішення [1]. Шляхи формування гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) як чинника розвитку серцевої недостатності (СН), інфаркту міокарда та раптової смерті, питання біохімічних, функціональних і структурних аспектів фібротичних змін міокарда та ремоделювання лівих і правих відділів серця у хворих на ХХН вивчено недостатньо, що ускладнює їх адекватну корекцію [1, 2]. Найбільш гостро постає проблема лікування структурно-функціональних змін серця при розвитку кальцифікації клапанів серця (ККС), оскільки остання на діалічному етапі хронічної дисфункції нирок асоціюється з клапанними та серцевими дисфункціями, гіпертрофією міокарда обох шлуночків, дилатацією передсердь і шлуночків, легеневою гіпертензією, частим розвитком ІХС, СН, ураженням периферичних судин тощо [2, 3]. Накопичений досвід щодо діагностики та лікування кардіовас-

кулярних захворювань та кісткових і мінеральних порушень за ХХН віднайшов своє відображення в практичних рекомендаціях KDOQI (2005) [4] і KDIGO (2009) [5]. Рекомендації експертів щодо лікування клапанної кальцифікації на діалізованому етапі ХХН, головним чином, зводяться до корекції порушеного фосфорно-кальцієвого обміну, що є не зовсім достатнім, оскільки застосування пропонованих засобів (кальциміметики тощо) не завжди ефективно, доступне та містить певні ризики [6], а повідомлення щодо терапевтичного впливу на характер регресу гіпертрофії ЛШ стосуються гемодіалізних (ГД) пацієнтів без ККС [7]. Більше того, враховуючи те, що одними з основних нетрадиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань і кардіоваскулярної кальцифікації за ХХН є запалення та оксидативний стрес (ОС) [8], а ендотелію, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), зокрема дефекту в системі оксиду азоту (NO), відводиться неабияка роль у пошкодженні клапанів серця, формуванні та прогресуванні патологічного ремоделювання частин серцевого м'яза, легеневої артерії (ЛА) [9, 10], зв'язок параметрів мінерального метаболізму й ендотеліальної функції [11, 12], виправданим за цих умов є пошук нових патогенетичних підходів до лікування і профілактики гіпертрофованого міокарда та клапанної кальцифікації. Вважається [13], що ендотелій, а саме система NO, є близькою до ідеалу мішенню та точкою для превентивних втручань і ефективної кардіопротекції. Важливо врахувати й те, що складна структурно-функціональна перебудова частин серця, особливо на тлі ККС, відбувається в умовах порушеного енергетичного метаболізму міокардіальних і ендотеліальних клітин [2].

Метою дослідження стало визначити ефективність комбінованого застосування попередника NO аргініну глутамату і цитопротектора мельдонію на характер структурно-функціональних змін серця в динаміці комплексного лікування хворих із ККС на хронічному ГД.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В основу клінічних досліджень лягли спостереження та лікування 38 (чоловіки/жінки – 22/16, вік (50,2±9,2) року, тривалість ГД (38,6±42,0) місяця) хворих на ХХН V стадії, які отримували ГД-лікування. Дослідження відкрите, паралельне, поздовжнє (проспективне). Пацієнтів із хронічним гломерулонефритом було 39,5 %, із хронічним пієлонефритом – 18,4 %, із діабетичною нефропатією – 26,3 %, із полікістозом нирок – 13,2 %, із гіпертензивною нефропатією – 2,6 %. Основними критеріями включення у дослідження були: наявність ККС, артеріальної гіпертензії (АГ), вік 19–74 роки, доза ГД Kt/V ≥ 1,2, лікування ГД понад 3 місяці, наявність інформованої згоди хворого, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів. Критеріями виключення із дослідження вважалися: відсутність ККС, АГ, декомпенсація серцевої діяльності (ХСН ІІБ–ІІІ ст., фракція викиду (ФВ) ЛШ ≤ 40 %), наявність критичного (тяжкого) аортального стенозу або тяжкої мітральної чи аортальної недостатності, які потребували хірургічного лікування, рівень гемоглобіну менше ніж 80 г/л, наявність хронічної ревматичної хвороби серця чи ревматизму в анамнезі, уроджених вад серця, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, порушення серцевого ритму та провідності,

які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора, тромбоз судин, онкологічні захворювання, психічні розлади, патологія щитоподібної залози, декомпенсовані ураження печінки, куріння, застосування інших препаратів метаболічної дії, обтяжений алергологічний анамнез, відмова хворого.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 р. № 280/44, на рекомендації Європейського товариства нефрологів з діагностики та лікування ХХН.

Усіх хворих поділили на дві групи. Критерієм, за яким відбувся розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексного лікування. Базисна терапія у групах хворих полягала у призначенні еналаприлу (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) в дозі 2,5–20 мг/д). При недостатньому гіпотензивному ефекті додатково призначали амлодипін (блокатор кальцієвих каналів (БКК) у дозі 5–10 мг/д, бісопролол (β-адреноблокатор) у дозі 5–10 мг/д). З метою корекції гіперпаратиреозу хворі отримували альфакальцидол, гіперфосфатемії – гіпофосфатну дієту та севеламеру гідрохлорид, анемії – препарати заліза та еритропоєтини. Перша (основна) група (n=20) додатково до базисної терапії отримувала аргініну глутамат (глутаргін, ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна) і мельдоній (мілдронат, АТ "Гріндекс", Латвія). Препарати призначали наступним чином:

- "Глутаргін" у дозі 4 г/д 3 рази на тиждень впродовж сеансу ГД шляхом безпосереднього уведення в ловушку діалізного апарату 10 мл 40 % концентрату, розчиненого в 400 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, в міждіалізні дні внутрішньо у дозі 3 г/д шляхом перорального застосування таблетованої форми аргініну глутамату – по 2 таблетки (0,75 г) 2 рази на день;
- "Мілдронат" у дозі 0,5 г/д в кінці сеансу ГД шляхом уведення 5 мл 10,0 % розчину в венозний порт кровопровідної магістралі, у міждіалізні дні внутрішньо у дозі 0,5 г/д шляхом перорального застосування капсул мельдонію – по 1 капсулі (0,25 г) 2 рази на день.

Комплексне лікування проводили курсами по 2 місяці з перервою на 2 місяці, впродовж якого хворі отримували базисну терапію. Друга (порівняння) група (n=18) отримувала лише базисне лікування.

Хворі обох груп були репрезентативні за демографічними, гендерними показниками, тривалістю ГД-лікування, нозологічною формою первинного захворювання, рівнем артеріального тиску (АТ), показником Kt/V, медикаментозною терапією, клінічними та ехокардіографічними (ЕхоКГ) показниками. Тривалість спостереження в обох групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клініко-лабораторний моніторинг хворих проводили тричі: до лікування, через 6 місяців лікування, через 12 місяців лікування. Термін дослідження є достатнім для оцінки ефективності. У процесі спостереження не було конфліктів та непорозумінь або відмови хворого від подальшої участі в дослідженні.

Кальцифікацію мітрального (МК), аортального клапанів (АК), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні показники серця вивчали шляхом виконання ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ дослідження на

ультразвукової системі "Aloka SSD 2000" (Японія) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ЕхоКГ-товариства [14]. Вимірювали діаметр кореня аорти, товщину міжшлуночнової перегородки (МШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) в діастолу, визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, діаметр лівого передсердя (ЛП), діаметр і товщину міокарда ПШ, середній тиск в ЛА. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention, індекс ММЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Визначали ФВ ЛШ. Систолічну дисфункцію діагностували при ФВ ЛШ  $\leq 40\%$ , діастолічну функцію ЛШ – за співвідношенням трансмітральних потоків у ранню (Е) і пізню (А) діастолу (Е/А).

ГД хворим виконували за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) на апаратах "Штучна нирка" фірми "Gambro" (Швеція) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт  $Kt/V$ ), розрахована за логарифмічною формулою (J. T. Daugirdas, 1993), складала не менше 1,25. Дослідження виконано із дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм "STATISTICA" (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – метод Фрідмана для порівняння залежних показників у трьох групах, Т-критерій Вілкоксона для порівняння залежних показників у двох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння незалежних показників у двох групах. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ). Обробку статистичної інформації проводив відділ системних статистичних досліджень університету, використовуючи відповідне ліцензійне програмне забезпечення.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати оцінки ефективності лікування щодо динаміки структурно-функціональних показників серця у досліджуваних групах хворих наведено в таблицях 1 і 2. Проведення тесту Фрідмана дозволило нам встановити значущі відмінності або тенденції до відмінностей практично за всіма ЕхоКГ-показниками у хворих основної групи, водночас динаміка зазначених

показників (за винятком ЗСЛШ, Е/А) в групі порівняння була незначною або відсутньою. Так, через 12 місяців терапії у хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, встановлено зменшення діаметра ЛП на 5,3 % ( $Z=3,010$ ,  $p=0,003$ ), ЛШ – на 3,5 % ( $Z=2,411$ ,  $p=0,016$ ), товщини МШП – на 4,8 % ( $Z=2,521$ ,  $p=0,012$ ), ЗСЛШ – на 7,7 % ( $Z=2,934$ ,  $p=0,003$ ), зниження ІММЛШ – на 14,6 % ( $Z=3,206$ ,  $p=0,001$ ), тенденцію до збільшення ФВ ЛШ – на 2,9 % ( $Z=1,937$ ,  $p=0,053$ ), збільшення Е/А – на 28,2 % ( $Z=3,120$ ,  $p=0,002$ ), а у хворих, які знаходились на базисній терапії, зареєстровано лише зменшення товщини ЗСЛШ – на 3,6 % ( $Z=2,201$ ,  $p=0,028$ ), тенденцію до зниження ІММЛШ – на 4,8 % ( $Z=1,804$ ,  $p=0,071$ ) та збільшення Е/А – на 9,5 % ( $Z=1,778$ ,  $p=0,075$ ). Динаміка діаметра аорти у згаданих вище групах до кінця періоду спостереження не змінилась.

Характер змін показників, які віддзеркалюють структурно-функціональний стан ПШ та ЛА, у ГД-хворих із ККС обох груп мав аналогічну спрямованість (табл. 1, 2). Через рік від початку лікування у хворих першої групи встановлено зменшення діаметра ПШ на 3,9 % ( $Z=2,079$ ,  $p=0,038$ ), товщини стінки ПШ – на 3,9 % ( $Z=1,836$ ,  $p=0,066$ ), зниження тиску в ЛА – на 9,3 % ( $Z=2,510$ ,  $p=0,012$ ), чого не відбулось у пацієнтів другої групи. Варто відзначити, що позитивний ефект комплексного лікування у хворих основної групи за Ехо- і доплер-ЕхоКГ-показниками спостерігався вже у 2-й термін дослідження: діаметр ЛП ( $Z=2,521$ ,  $p=0,012$ ), товщина стінки ПШ ( $Z=1,826$ ,  $p=0,068$ ), діаметр ЛШ ( $Z=2,380$ ,  $p=0,017$ ), товщина МШП ( $Z=1,775$ ,  $p=0,076$ ), ЗСЛШ ( $Z=2,521$ ,  $p=0,012$ ), ІММЛШ ( $Z=2,803$ ,  $p=0,005$ ), тиск у ЛА ( $Z=1,987$ ,  $p=0,047$ ), Е/А ( $Z=3,045$ ,  $p=0,002$ ).

Ступінь зниження гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ за рік у хворих, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, відносно пацієнтів, які знаходились на базисній терапії, була значущою ( $-33,1 \pm 32,6$ ) vs. ( $-10,7 \pm 23,8$ ) г/м<sup>2</sup>,  $Z=2,065$ ,  $p=0,039$ ), так само як і покращення діастолічної функції ЛШ за показником Е/А ( $0,24 \pm 0,24$ ) vs. ( $0,10 \pm 0,20$ ),  $Z=2,010$ ,  $p=0,044$ ). У 3-й термін спостереження величини діаметра ЛП ( $Z=1,987$ ,  $p=0,047$ ), ПШ ( $Z=1,674$ ,  $p=0,094$ ) та ФВ ЛШ ( $Z=2,008$ ,  $p=0,045$ ) першої і другої груп відрізнялись.

Дані літератури щодо ефективності антигіпертензивної терапії на процеси гіпертрофії міокарда ЛШ на

Таблиця 1. Показники ехокардіографії і доплерехокардіографії у гемодіалітичних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі базисної терапії ( $M \pm SD$ )

Показник	Період дослідження			Friedman ANOVA
	до лікування (n=18)	через 6 місяців (n=18)	через 12 місяців (n=18)	
Діаметр аорти, см	3,66±0,43	3,65±0,42	3,67±0,43	0,196
ЛП, см	4,57±0,66	4,54±0,64	4,51±0,69	0,565
Передня стінка ПШ, см	0,54±0,13	0,55±0,14	0,54±0,13	0,459
Діаметр ПШ, см	2,97±0,50	2,94±0,50	2,93±0,51	0,453
КДР, см	5,42±0,66	5,41±0,65	5,41±0,57	0,666
МШП, см	1,41±0,28	1,41±0,28	1,39±0,25	0,280
ЗСЛШ, см	1,37±0,28	1,34±0,27	1,32±0,24*	0,026
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	222,2±83,7	217,0±79,5	211,5±69,8	0,203
ФВ, %	52,9±8,8	53,4±8,5	53,4±7,6	0,553
Тиск у ЛА, мм рт.ст.	28,4±6,7	28,0±7,4	28,6±8,3	0,657
Е/А	0,95±0,43	0,98±0,39	1,04±0,35	0,058

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – зміни значущі порівняно з показником до лікування.

Таблиця 2. Показники ехокардіографії і доплерехокардіографії у гемодіалітичних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі комплексної терапії (M±SD)

Показник	Період дослідження			Friedman ANOVA
	до лікування (n=20)	через 6 місяців (n=20)	через 12 місяців (n=20)	
Діаметр аорти, см	3,52±0,38	3,50±0,37	3,48±0,36	0,102
ЛП, см	4,34±0,67	4,23±0,69*	4,11±0,55**#	0,005
Передня стінка ПШ, см	0,51±0,10	0,50±0,10	0,49±0,08	0,067
Діаметр ПШ, см	2,79±0,57	2,74±0,51	2,68±0,45*	0,036
КДР, см	5,42±0,65	5,35±0,62*	5,23±0,51*	0,022
МШП, см	1,45±0,29	1,42±0,29	1,38±0,25*	0,012
ЗСЛШ, см	1,42±0,24	1,36±0,22*	1,31±0,18**#	<0,001
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	227,2±68,1	211,7±58,6**	194,1±48,9**#	0,003
ФВ, %	56,3±8,9	56,7±7,9	58,0±7,3	0,092
Тиск у ЛА, мм рт.ст.	27,9±8,0	26,8±7,0*	25,3±6,4**#	0,010
Е/А	0,85±0,25	0,99±0,24**	1,09±0,34**#	<0,001

Примітки: 1) \* – p<0,05, \*\* – p<0,01 – зміни значущі порівняно з показниками до лікування;

2) # – p<0,05 – зміни значущі порівняно з даними попереднього терміну дослідження.

діалітичному етапі ХХН суперечливі [15, 16], стосуються ГД-пацієнтів без клапанної кальцифікації, а повідомлень про вплив лікування на динаміку правих відділів міокарда за цих умов ми не зустріли. Результати даного дослідження показали, що тривалий (не менше року) регулярний прийом антигіпертензивних засобів у хворих із ККС на хронічному ГД перешкоджає прогресуванню гіпертрофії міокарда обох шлуночків, дещо покращує діастолічну функцію ЛШ, що, безумовно, є позитивним, але не достатнім. Очевидно, що кардіопротективний ефект інгібіторів АПФ та дигідропіридинних БКК, окрім прямого гемодинамічного впливу (зниження АТ), зумовлений їх антифібротичними та антиатеросклеротичними властивостями, здатністю знижувати прояви ОС, хронічного запалення, покращувати ендотеліальну функцію судин тощо [2].

Спираючись на досягнення науки про ЕД як один із основних негемодинамічних факторів ремоделювання лівих і правих відділів міокарда, ЛА [17], накопичені експериментальні [18] та клінічні [10] дані щодо ролі дефекту в системі NO в механізмах клапанної кальцифікації, а також настанови KDIGO [2], що стосуються розробки нових шляхів (протизапальні засоби, ендотеліопротекція, регенеративна терапія) лікування і профілактики гіпертрофії ЛШ, СН тощо за ХХН, ми оцінили ефективність поєднаного застосування аргініну глютамату і мельдонію у складі комплексного лікування на характер структурно-функціональних змін серця у ГД-хворих із ККС і АГ. Включення зазначених засобів у дане дослідження є патогенетично обґрунтованим, базується на значному досвіді щодо значення L-аргініну та мельдонію у попередженні та лікуванні патології серцево-судинної системи.

На даний час у різних галузях медицини з використанням L-аргініну плануються, проводяться та закінчено 175 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, причому більшість із них присвячена вивченню ефективності останнього при кардіоваскулярних захворюваннях [13]. Результати метааналізу [19] показали, що пероральний прийом L-аргініну значуще покращував ендотеліалезу (опосередковану NO) вазодилатацію у хворих з патологією серця й судин або факторами їх ризику, що вказує на поступове відновлення функції ендотелію. Експериментально доведено [20], що за L-NAME-індукованого дефіциту NO, ефект

L-аргініну щодо динаміки гіпертрофованих кардіоміоцитів перевищував або ж був співставним із антигіпертензивними засобами з доказаною ендотеліотропною активністю (еналаприл, амлодипін, небіволол). Дослідження останніх років переконливо довели доцільність і безпечність застосування препаратів L-аргініну як попередника NO у вигляді монотерапії, так і в комплексному лікуванні при гіперхолестеринемії, ІХС, стенокардії, АГ, легеневої гіпертензії, хронічній СН, мультифокальному атеросклерозі, репаративній регенерації ендотелію тощо [13, 21]. Абсолютно чітко встановлено, що максимальний ефект від терапії L-аргініном очікується у хворих із зниженою концентрацією L-аргініну та високим вмістом асиметричного диметиларгініну (ADMA) в плазмі крові [13], що характерно для діалітичного етапу ХХН [22], причому останній корелює з ІММЛШ [23]. Механізм дії L-аргініну як препарату нового класу ендотеліопротекторів, головним чином, полягає в поставчанні субстрату для ендотелію; стимуляція вже виснаженого ендотелію інгібіторами АПФ, найімовірніше, не забезпечує бажаного синтезу базального NO та покращення вазомоторної функції судин. Терапевтичний потенціал L-аргініну досить широкий і реалізується у зниженні продукції вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів, зниженні активності ядерного фактора транскрипції капла В, пригніченні синтезу ADMA – ендогенного інгібітора NO, експресії молекул клітинної адгезії, зменшенні активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригніченні синтезу ендотеліну-1, перешкоджанні надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу [13].

Мельдоній – синтетичний аналог  $\gamma$ -бутиробетаїну. Мельдоній пригнічує  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксиразу, знижує синтез карнітину та транспорт довголанцюгових жирних кислот у мітохондріях, перешкоджає накопиченню в клітинах активованих форм недоокиснених жирних кислот – похідних ацилкарнітину та ацилкоферменту А. Мельдоній покращує окиснювальне фосфорилування, що зумовлює зниження продукції вільних радикалів, попереджує порушення транспортування АТФ, сприяє активації гліколізу без додаткового споживання кисню. Внаслідок зменшення концентрації карнітину відбувається посилений синтез  $\gamma$ -бутиробетаїну, який, у свою чергу, індукує утворення NO (через стимуляцію рецепторів до ацетилхоліну),

що зумовлює вазопротективний та антиоксидантний ефекти мельдонію [24, 25]. За останні роки доказова база щодо молекули мельдонію значно розширилась. У 2010–2011 рр. опубліковано результати трьох багатоцентрових досліджень, у яких було визначено ефективність та безпечність мельдонію – MILSS I, MILSS II, MI&CI. Результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSS II підтверджують і значно доповнюють існуючі уявлення про мельдоній як про коректор метаболізму, що сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження та поліпшенню якості життя хворих на ІХС [25]. Протиішемичний, протиатеросклеротичний, метаболічний та інші ефекти мельдонію, підтвержені в цілій низці експериментальних і клінічних досліджень [24–26] дозволяють використовувати останній у складі комплексної терапії стенокардії, інфаркту міокарда, АГ, хронічної СН, гострих і хронічних порушень кровообігу. Мельдоній підвищує ефективність медикаментозної терапії, зменшує розвиток ішемії міокарда, порушень ритму серця, сприяє покращенню загальної та локальної скоротливості міокарда, попереджує дилатацію ЛШ, позитивно впливає на параметри ліпідного обміну та ендотеліальну функцію. Нещодавні дослідження [27] переконливо довели, що за L-NAME-індукованого дефіциту NO комбінація цитопротекторів L-аргініну і мельдонію забезпечує максимальний ендотеліо- та кардіопротективний ефекти. Варто відзначити, що L-аргінін потенціює дію інгібіторів АПФ, БКК [20], що може відігравати суттєву роль у зменшенні гіпертрофії ЛШ, а мельдоній попереджує розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і деструктивних змін ендотелію судин [27]. Важливим є й те, що комплексна терапія, очевидно, сприяє зменшенню постнавантаження на міокард через зниження периферичного опору судин, покращення їх еластичності, відтак – більш швидкому регресу гіпертрофованого міокарда хворих першої групи щодо другої. Ефективність терапії мельдонієм щодо систолічної та попередження діастолічної дисфункції ЛШ у хворих із гемодинамічно незначущим аортальним стенозом загальної популяції наведено в [28]. Зниження тиску в ЛА, покращення показників ремоделювання ПШ у хворих, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, можна пояснити можливим пригніченням синтезу ендотеліну-1, посиленням продукції та біодоступності NO [29].

Особливо цікавими, на наш погляд, були результати, отримані в ході аналізу ефективності комплексної та базисної терапії на характер прогресування клапанного пошкодження у ГД-хворих із ККС. У групі хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, площа АК через рік не змінилась ( $2,49 \pm 0,53$ ) vs. ( $2,47 \pm 0,54$ )  $\text{cm}^2$ ,  $Z=1,572$ ,  $p=0,116$ ), тоді як у групі пацієнтів, які знаходились на базисній терапії, площа АК значуще зменшилась ( $2,39 \pm 0,55$ ) vs. ( $2,32 \pm 0,61$ )  $\text{cm}^2$ ,  $Z=3,059$ ,  $p=0,002$ ), що призвело до зростання максимальної швидкості кровотоку через АК з ( $2,13 \pm 0,59$ ) до ( $2,33 \pm 0,75$ ) м/с ( $Z=3,075$ ,  $p=0,002$ ) та градієнту тиску на АК з ( $19,4 \pm 9,7$ ) до ( $23,8 \pm 13,6$ ) мм рт.ст. ( $Z=3,075$ ,  $p=0,002$ ). Впродовж періоду дослідження зміна площі

АК у пацієнтів другої групи була ( $-0,075 \pm 0,069$ ) vs. ( $-0,016 \pm 0,040$ )  $\text{cm}^2/\text{рік}$  у хворих першої групи ( $Z=3,084$ ,  $p=0,002$ ), а зростання швидкості кровотоку через АК – ( $0,20 \pm 0,20$ ) vs. ( $0,05 \pm 0,14$ ) м/с на рік ( $Z=2,550$ ,  $p=0,011$ ) відповідно. Площа МК у хворих основної групи до кінця періоду спостереження значуще не змінилась: з ( $3,71 \pm 0,84$ ) до ( $3,68 \pm 0,88$ )  $\text{cm}^2$  ( $Z=1,750$ ,  $p=0,080$ ), тобто на ( $0,029 \pm 0,065$ )  $\text{cm}^2$ , а у пацієнтів групи порівняння – зменшилась на ( $0,121 \pm 0,082$ )  $\text{cm}^2$ , з ( $3,67 \pm 0,88$ ) до ( $3,55 \pm 0,93$ )  $\text{cm}^2$  ( $Z=3,464$ ,  $p<0,001$ ), причому через 12 місяців терапії зміна площі МК у досліджуваних групах хворих відрізнялась ( $Z=3,214$ ,  $p=0,001$ ). Результати даного відрізка дослідження свідчать про те, що базисна терапія впродовж року в ГД-хворих із ККС і АГ не запобігає прогресуванню пошкодження АК і МК, хоча, можливо, сповільняє темпи їх прогресування. Варто відзначити, що в доступній літературі є ряд повідомлень [30, 31] про ефективність інгібіторів АПФ та БКК на механізми клапанної кальцифікації, але у загальній популяції. Водночас експериментальні дані про профілактуючу роль L-аргініну в експресії кальцифікуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК [18] та можливу захисну роль NO для попередження кальцифікації останніх [32] підтверджують, встановлений нами вперше, позитивний ефект комплексного лікування щодо прогресування ККС у хворих із АГ на хронічному ГД.

Таким чином, поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію на тлі базисної терапії у хворих із клапанною кальцифікацією на діалізованому етапі ХХН може визначати характер структурно-функціональних перетворень серця, його клапанного апарату, що, в кінцевому підсумку, сприятиме якості та тривалості життя такої категорії хворих. Дане дослідження проводилось на обмеженій кількості хворих, в одному центрі, але попередні результати є обнадійливими. Тому, на нашу думку, необхідне проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень для остаточного з'ясування ефективності запропонованого методу корекції структурно-функціональних змін серця в комплексному лікуванні ГД-хворих із ККС і АГ. Враховуючи отримані результати дослідження SHARP [33], вважаємо за доцільне у перспективі за цих умов провести дослідження для порівняльної оцінки ефективності поєданого застосування аргініну глутамату і мельдонію та симвастатину й езетимібу.

**ВИСНОВКИ** 1. Включення в комплексну 12-місячну терапію комбінації аргініну глутамату і мельдонію у хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному ГД забезпечує позитивний вплив на структурно-функціональний стан лівих і правих відділів міокарда – зменшує товщину стінок обох шлуночків, ІММЛШ, порожнини ЛП, ЛШ, ПШ, знижує середній тиск у ЛА, покращує систолічну (ФВ) і, більшою мірою, діастолічну (Е/А) функцію ЛШ. Базисне лікування попереджує прогресування гіпертрофії ЛШ, його функціональних порушень, та призупиняє патологічне ремоделювання ПШ.

2. Комплексне лікування, на відміну від базисної терапії, запобігає прогресуванню пошкодження АК і МК у ГД-пацієнтів.

3. Необхідне проведення багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень для

остаточного з'ясування ефективності запропонованого методу корекції структурно-функціональних змін серця в комплексному лікуванні хворих із ККС на діалізу етапі ХХН.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / C. A. Herzog, R. W. Asinger, A. K. Berger [et al.]. – *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, № 6. – P. 572–586.
- Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М. О., Лапчинська І. І., Ташук В. К. та ін.]. – К. : ТОВ "Полиграф-плюс", 2010. – 224 с.
- Кальциноз клапанного апарату серця, ремоделювання лівого шлуночка і стан міокарда у хворих на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, М. І. Швед, О. Б. Сусла, Н. М. Білик // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, № 4. – С. 128–131.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, № 4 (Suppl. 3). – P. S1–S154.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). – *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76 (Suppl. 113). – P. S1–S130.
- Земченков А. Ю. Рекомендації по МКН-ХБП: преемственность, современное состояние и перспективы (вместо предисловия) / А. Ю. Земченков, Р. П. Герасимчук // *Нефрология и диализ.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 20–30.
- Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients / R. Yilmaz, B. Altun, S. Kahraman [et al.] // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 8. – P. 903–912.
- Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826–834.
- Коваленко В. Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. Ю. Титов // *Український кардіологічний журнал.* – 2010. – № 1. – С. 96–103.
- Гоженко А. І. Функціональна активність ендотелію у хворих із кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, О. Б. Сусла // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2009. – № 4. – С. 21–24.
- Asymmetrical dimethylarginine, vascular calcification and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616–622.
- Hyperphosphatemia directly affects endothelial function by down-regulating annexin II / G.S. Di Marco, M. Koenig, C. Stock [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant: Abstracts 49th ERA-EDTA Congress, May 24-27, 2012, Paris, France.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. II441.
- Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М. І. Лутай, В. В. Бугаєнко, О. І. Моїсеєнко [та ін.] // *Український кардіологічний журнал.* – 2011. – № 4. – С. 96–107.
- Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 1–23.
- Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients / R. Yilmaz, B. Altun, S. Kahraman [et al.] // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 8. – P. 903–912.
- Angiotensin II type 1 antagonist suppress left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in patients with end stage renal disease (ESRD) / Y. Shibasaki, T. Nishiue, H. Masaki [et al.] // *Nihon. Rinsho.* – 2002. – Vol. 60, № 10. – P. 1992–1998.
- Поддубный Д. А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярной патологической анкилозирующим спондилитом : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 "Внутренние болезни" / Д. А. Поддубный. – Саратов, 2008. – 26 с.
- Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile / E. Bertacco, R. Milloni, G. Arrigoni [et al.] // *J. Proteome. Res.* – 2010. – Vol. 9, № 11. – P. 5913–5921.
- Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 77–84.
- Покровская Т. Г. Комбинированная фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинина/NO при моделировании дефицита оксида азота : автореф. дисс. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / Т. Г. Покровская. – Курск, 2009. – 42 с.
- Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Е. Н. Щенявская [и др.] // *Сімейна медицина.* – 2010. – № 3. – С. 35–39.
- Martens C. R. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease / C. R. Martens, D. G. Edwards // *Card. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011. – doi: 10.4061/2011/267257.
- Relationship between serum asymmetric dimethylarginine and left ventricular structure and function in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis / M. Napora, A. Graczykowska, K. Prochyniewska [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012. – Vol. 122, № 5. – P. 226–234.
- Головач І. Ю. Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату: сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І. Ю. Головач, О. М. Авраменко // *Ліки України.* – 2011. – № 8. – С. 68–72.
- Милдронат в кардіологічній практиці – итоги, новые направления, перспективы / В. П. Михин, Ю. М. Поздняков, Ф. Е. Хлебодаров, О. Н. Кольцова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 95–102.
- Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR<sup>-/-</sup> mice / R. Viskersts, E. Liepinsh, L. Mateuszuk [et al.] // *Pharmacology.* – 2009. – Vol. 83, № 5. – P. 287–293.
- Артюшкова Е. В. Сравнительное исследование эндотелиопротективных и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазидина при моделировании дефицита оксида азота в эксперименте : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.06 "Фармакология, клиническая фармакология" / Е. В. Артюшкова. – Курск, 2011. – 22 с.
- Курята Л. В. Применение метаболической терапии как базового компонента в лечении ишемической болезни сердца при сформированном гемодинамически незначимом стенозе отверстия аорты на фоне хронической сердечной недостаточности / Л. В. Курята, И. Л. Караванская, Ю. С. Кушнир // *Лікарська справа.* – 2011. – № 7-8. – С. 51–58.
- Салахова Г. М. Основные аспекты патогенезу легеневої гіпертензії / Г. М. Салахова // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – 2011. – № 1. – С. 14–18.
- Скибчик В. А. Дегенеративний склероз аортального клапана та артеріальна гіпертензія: місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту / В. А. Скибчик, Ю. П. Мельник // *Ліки України.* – 2012. – № 3–4. – С. 71–73.
- Горохова С. Г. Кальциноз клапанов сердца – случайная находка или серьезный диагноз? / С. Г. Горохова, А. А. Аракелянц // *Терапевтический архив.* – 2005. – № 4. – С. 87–90.
- Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors / J.A. Kennedy, X. Hua, K. Mishra [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 602, № 1. – P. 28–35.
- The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial / C. Baigent, M. J. Landray, C. Reith [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377, № 9784. – P. 2181–2192.

Отримано 29.08.13