

УДК 616.12-008.46-036.12+616.124.2-008.64+616.61-008.6

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.95100>

# Корекція дисфункції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Г.Є. Дудник, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, корекція ниркової функції, мельдоній, ендотеліальна функція

Хронічна серцева недостатність (ХСН) на тлі коморбідної патології належить до актуальних проблем сучасної медицини. Дисфункція нирок (ДН) – одна з найбільш значущих супутніх патологій при ХСН, частота якої коливається від 32 до 66 % [16, 34]. Її наявність реєструють при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) [24]. Поєднання патології серця і нирок розглядають у рамках кардіоренального континууму [33] та обговорюють у контексті спільних факторів патогенезу і поєданого впливу на прогресування ХСН та медикаментозну терапію. Наявність ДН асоційована з гіршим прогнозом у цієї категорії хворих і, за окремими даними, має більшу прогностичну цінність, ніж величина фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [20, 27]. За сучасними уявленнями, ізольоване зниження серцевого викиду не може пояснити ДН у більшості хворих із ХСН [31], і при ХСН має поліетіологічний характер [2]. Добре відомий внесок у розвиток ДН такої попередньої супутньої патології, як артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет. Загальновідомий зв'язок АГ з порушенням функції нирок, який пояснюється виникненням стабільної внутрішньоклубочкової гіпертензії, збільшенням проникності базальної мембрани, активацією ренін-ангіотензинової системи, хронічною вазоконстрикцією, проліферацією мезангію [9, 25]. При цукровому діабеті на тлі гіперглікемії, яка призводить до порушення мікроциркуляції, акти-

вації запалення, збільшення проліферації мезангію, спостерігається втрата кількості нефронів, що функціонують [32]. При ХСН патологічна нейрогуморальна активація, через дисбаланс автономної регуляції нирок, оксидантний стрес, прозапальні реакції, і, насамперед, через виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) призводить до ушкодження каналців, клубочків та мезангію нирок, а в подальшому – до їх незворотних структурно-функціональних змін [15, 19].

ЕД відіграє істотну роль у серцево-нирковій взаємодії. Відомо, що ЕД є характерною ознакою ХСН як ішемічного, так і ідіопатичного генезу та відіграє самостійну патогенетичну роль. Уперше зв'язок між ХСН зі зниженою ФВЛШ та ЕД і виживанням був досліджений D. Fisher та співавторами [18]. Під час аналізу виживання хворих протягом 45,7 міс залежно від величини приросту плечової артерії, виявлено що нижчі його значення асоційовані зі значуще менш сприятливим прогнозом життя, ніж у хворих з більшим показником. ЕД має самостійну патогенетичну роль у прогресуванні ХСН; зокрема предиктором гіршого виживання протягом 12 міс є величина приросту плечової артерії менше 6,8 % [1]. Є дані, що ЕД бере участь у формуванні ураження нирок та погіршенні їх функції [12]. Важливий чинник поглиблення ЕД при ураженні нирок – зниження синтезу NO, яке своєю чергою може бути зумовлено дефіцитом L-аргініну, порушенням виведення з організму

Дудник Ганна Євгенівна, мол. наук. співр. відділу серцевої недостатності  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. E-mail: dudnikanya77@gmail.com

інгібіторів NO-синтази, пригнічувального впливу альдостерону та прозапальних цитокінів на експресію NO-синтази [10]. У результаті ушкодження функції ендотелію нирок спостерігається мікротромбоутворення та посилення проліферативних процесів з порушенням ниркової мікрореології [32]. Зміна реологічних характеристик крові чинить компенсаторне посилення напруги зсуву в мікросудинному руслі нефронів, що функціонують, та порушує їх трофіку. Своєю чергою це може призводити до їх хронічної ішемії і розвитку гломерулярного та тубулоінтерстиціального фіброзу [5, 6, 23].

Ще одним інформативним показником функції нирок вважають мікроальбумінурію (МАУ). Вказаний маркер відображає підвищення проникності клубочкових мембран, зміни транспортних процесів у проксимальних канальцях, підвищення гемодинамічного навантаження на клубочок, наявність системної та ренальної ЕД, запалення [29, 38]. Метааналіз, який охопив понад 1,5 млн спостережень, показав, що ризики загальної і серцево-судинної смертності істотно відрізняються залежно від рівня екскреції альбуміну із сечею в будь-якому діапазоні ШКФ [26]. У літературі знаходимо дані про збільшений рівень МАУ в пацієнтів із ХСН [37]. Так, С.Е. Jackson та співавтори вивчали МАУ у 2310 хворих із ХСН у дослідженні CHARM. Поширеність МАУ була однаковою у хворих зі збереженою та зниженою ФВЛШ, і збільшення рівня МАУ асоціювалося зі збільшеним рівнем смертності від серцево-судинних захворювань, госпіталізацій, пов'язаних із декомпенсацією серцевої недостатності, або смерті від будь якої причини [22]. Отже, фізіологічне і клінічне значення цього маркера ширше. Наявність МАУ, як правило, корелює з ознаками ЕД і зокрема розглядається як маркер ЕД [36].

Таким чином, порушена ендотеліальна функція є спільною патогенетичною ланкою розвитку та прогресування ХСН і ДН, що тісно пов'язана з клінічним прогнозом у цієї когорти хворих, а її корекція вбачається корисною з позицій прогресування зазначених станів.

У стандартній схемі лікування хворих із ХСН використовують сучасні кардіоваскулярні засоби з доведеною здатністю покращувати ЕД. До них належать блокатори ренін-ангіотензинової системи, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, бета-адреноблокатори III покоління, з вазоактивними властивостями [4, 17, 21]. Утім

навіть на тлі прийому максимально переносних доз вищезазначених класів препаратів ендотеліальна функція залишається зниженою й зазвичай не сягає нормальних значень [3].

Враховуючи зазначене, вбачається, що пошук нових фармакологічних препаратів, які здатні поліпшувати стан ендотеліальної функції, є актуальним і перспективним напрямком у лікуванні таких пацієнтів. Нові можливості коригування порушеної ЕД з'явилися після досліджень, в яких було продемонстровано здатність раніше відомого серцево-судинного засобу мельдонію поліпшувати ендотелій-опосередковану вазодилататорну відповідь у пацієнтів з ІХС та ХСН [3, 11]. В основі реалізації механізму дії мельдонію лежить блокування утворення карнітину з підвищенням концентрації гамма-бутиробетаїну (ГББ), який своєю чергою через мускаринові (ацетилхолінові) рецептори ендотеліоцитів і стимулювання NO-синтази сприяє утворенню NO [8]. Однак ефективна кількість ГББ утворюється протягом тривалого часу (близько 10 днів). При додаванні до мельдонію екзогенного ГББ ефект стимулювання продукції ендотелієм NO виникає швидко, тобто починається практично одразу після введення препарату. Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення нової лікарської форми, спрямованої на посилення цього механізму, у вигляді комбінації мельдонію з екзогенним ГББ [3].

Мета роботи – вивчити й оцінити корекцію показників функції нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

## Матеріал і методи

Обстежено 24 пацієнтів зі стабільною ХСН та зниженою (< 40 %) ФВЛШ, II–IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Серед них 17 осіб мали ІХС, 5 осіб – дилататорну кардіоміопатію. Супутню артеріальну гіпертензію відзначено в 19 осіб, персистентну або постійну ФП у 14 осіб, цукровий діабет – у 5 пацієнтів. Середній вік хворих – (60,0±1,7) року.

Критеріями залучення в дослідження були вік хворих 18–75 років; клінічно маніфестована ХСН, зумовлена ІХС (зокрема в поєднанні з АГ)

або дилатаційною кардіоміопатією; 3) ФВЛШ < 40 %; 4) II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA.

Критеріями вилучення слугували вік понад 75 років; ФВЛШ > 40 %; ШКФ  $\leq 30$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>); гострі форми ІХС; гострі інфекційні захворювання; гострі та хронічні захворювання сечовивідних шляхів; незадовільна прихильність до лікування.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, виконано 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 формули СКД-ЕРІ [24]. Концентрацію креатиніну визначали кінетичним методом Яффе без депротеїнізації [30], концентрацію сечовини – уреазним методом. Для визначення рівня азоту сечовини був застосований відповідний коефіцієнт перерахунку: сечовина (ммоль/л) × 0,467 = азот сечовини (ммоль/л) [39]. Рівень мікроальбумінурії сечі визначали за допомогою імунологічного (турбодиметричного) методу [28]. Ультразвукову діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії (потокозалежної вазодилатації – ПЗВД) проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією в модифікації Целемайера – Соренсена [13].

Фіксовану комбінацію мельдонію з ГББ («Капікор» виробництва «Олфа»), 1 капсула якого містить мельдонію дигідрату – 180 мг і гамма-бутиробетайну дигідрату – 60 мг) призначали в дозі 2 таблетки тричі на добу (кожні 8 год) протягом 4 тиж. Кожен із пацієнтів продовжував отримувати зазначене стандартне лікування без змін. Базові дослідження та УЗ-діагностику проводили перед приєднанням комбінації мельдонію з ГББ та на 28-му добу прийому препарату.

Статистичну обробку інформації здійснено за допомогою пакета прикладних програм Statistica v. 6.0. Для опису якісних ознак використовували абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіану, верхній та нижній квартилі. Статистичну значущість різниці показників перевіряли за допомогою критерію Манна – Уїтні, для якісних показників – за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона з побудовою таблиць спряження. Різницю вважали статистично значущою при  $P < 0,05$ .

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів та структура базової фармакотерапії

Показник	Частота виявлення (n=24)
Чоловіки	22 (91,7 %)
ІХС, зокрема в поєднанні з АГ	17 (70,8 %)
Цукровий діабет	5 (20,8 %)
II ФК NYHA	11 (45,8 %)
III–IV ФК NYHA	13 (54,2 %)
Фібриляція передсердь	14 (58,3 %)
ІАПФ або БРА	18 (75 %)
Бета-адреноблокатор	22 (91,7 %)
Антагоніст мінералкортикоїдних рецепторів	19 (79,2 %)
Діуретик	21 (87,5 %)

**Примітка.** ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

## Результати та їх обговорення

Клінічну характеристику пацієнтів представлено в табл. 1.

На тлі 4-тижневого прийому комбінації 360 мг мельдонію та 120 мг ГББ тричі на добу в пацієнтів відзначено статистично значуще поліпшення за рівнями креатиніну та ШКФ. Водночас рівні сечової кислоти у плазмі крові хворих статистично значуще не змінилися. Також не зафіксовано статистично значущого впливу на частоту скорочень серця (ЧСС) і рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих. Виявлено статистично значуще зменшення рівня добової МАУ, що підтверджувалося статистично значущою відмінністю відношення альбумін/креатинін у сечі (табл. 2). За результатами аналізу рівня азоту сечовини плазми крові пацієнтів також виявлено статистично значуще зменшення. Наприкінці лікування спостерігали статистично значуще поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію (див. табл. 2).

У проведеному дослідженні на тлі прийому комбінації мельдонію з ГББ відзначено зменшення рівнів креатиніну плазми крові і, відповідно, збільшення ШКФ, що може відобразити поліпшення фільтраційної здатності нирок. Зазначені зміни зафіксовано разом з поліпшенням ендотелійзалежної вазодилатаційної відповіді плечової артерії у хворих із ХСН. Такий результат підтверджує дані про здатність фіксованої комбінації мельдонію з ГББ поліпшувати

Таблиця 2

Показники гемодинаміки та функції нирок і потокозалежної вазодилатації в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ до лікування та через 4 тиж застосування комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном, медіана (верхній; нижній квартилі)

Показник	До лікування (n=24)	Через 4 тиж (n=24)
САТ, мм рт. ст.	115 (110; 120)	112,5 (110; 120)
ЧСС за 1 хв	73,5 (68,5; 82)	75,5 (70; 83,5)
Креатинін, мкмоль/л	102,5 (90,5; 127,5)	93,5 (80,5; 112)*
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	67,5 (52,5; 82,5)	75,5 (59,5; 89,9)*
Сечова кислота, мкмоль/л	415,5 (330; 480)	399 (335,5; 467)
Мікроальбумінурія, мг/24 год	115 (63,7; 207,5)	72 (49,7; 120)*
Аальбумін/креатинін у сечі, мг/ммоль/л	13,6 (10,5; 18,6)	11,7 (10,8; 16,6)**
Азот сечовини, ммоль/л	2,75 (2,31; 3,31)	2,29 (2,05; 2,95)*
ПЗВД, %	5,4 (3,22; 7,85)	8,6 (5,62; 11,01)*

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування: \*  $P < 0,001$ ; \*\*  $P = 0,007$ .

порушену функцію ендотелію [3]. Важливим із клінічної точки зору вбачається отримане нами суттєве зменшення добової МАУ у хворих із ХСН. Такий результат може свідчити про зменшення проникності гломерулярного фільтра, який, як відомо, складається із шару ендотелію капілярів, базальної мембрани, з одного боку, та подоцитів капсули, з другого [7]. Це підтверджується зменшенням відношення альбумін/креатинін у сечі пацієнтів, що лікувалися зазначеним препаратом. Покращення функції ниркового ендотелію сприяє підтриманню судинного гемостазу, зменшенню агрегаційної здатності тромбоцитів, покращенню мікроциркуляції, зменшенню локального гемодинамічного навантаження та відновленню функції базальної мембрани, яка в нормі є непроникною для білків [7]. Враховуючи зв'язок підвищеного рівня МАУ зі смертністю та частотою госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, її регрес на тлі застосування комбінації мельдонію з ГББ може мати прогноз-модулювальний потенціал, що вимагає відповідних подальших досліджень. Виявлене зменшення рівня азоту сечовини плазми крові, яке відображає покращення не тільки клубочкової фільтрації, а й функції каналців нефронів [36], може відігравати потенційну клінічну роль, оскільки зазначений показник має прогностичну цінність, виступаючи предиктором смертності при ХСН [14].

Обмеженнями виконаного нами пілотного дослідження є його неплацебоконтрольований характер та відносно невелика вибірка пацієнтів, що обґрунтовує доцільність проведення в подальшому відповідно спланованих більш масштабних випробувань такого підходу.

## Висновки

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка приєднання до стандартної схеми фармакотерапії мельдонію в дозі 360 мг з гамма-бутиробетайном у дозі 120 мг супроводжувалося поліпшенням показників ниркової функції: статистично значущим зниженням рівня креатиніну крові, зростанням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням рівнів азоту сечовини та добової мікроальбунурії.

Зазначене лікування поліпшує вазодилатативну функцію ендотелію за відсутності статистично значущого впливу на рівень систолічного артеріального тиску та частоту скорочень серця.

Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічних досліджень вивчення впливу комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном на клінічний прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – А.Л.; збір та обробка матеріалу – Г.Д., А.С.; написання тексту, статистичне опрацювання даних – Г.Д.*

## Література

1. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Ендотеліозалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 23–30.
2. Воронков Л.Г., Дудник Г.Є. Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності // Серцева недостатність. – 2017. – № 2. – С. 25–29.
3. Воронков Л.Г., Мазур І.Д., Ільницька М.Р., Вайда Л.С. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок

- превентивної судинної медицини // Кровообіг та гемостаз.– 2015.– № 1–2.– С. 5–6.
4. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Зміни магістрального периферичного кровотоку та потік-залежної вазодилаторної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн.– 2006.– № 1.– С. 48–51.
  5. Комарова О.В., Смирнов І.Е., Кучеренко А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей // Рос. педиатр. журн.– 2012.– № 5.– С. 23–26.
  6. Кудрякова А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек: Автореф. ...дис.. канд. мед. н.– М., 2013.– С. 3.
  7. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой.– М.: Медицина, 2000.– 2-е издание.
  8. Саяяксте Н.И., Дзингаре М.Я., Калвиньш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции // Медичні перспективи.– 2012.– Т. XVII. 2.– С. 1–7.
  9. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Граніч В.М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегічні підходи до лікування // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 4.– С. 9–17.
  10. Суховершин Р.А. Метаболизм аргинина и его метилированных аналогов в физиологических условиях и при остром повреждении почек у крыс: Автореф. ...дис.. канд. мед. н. – М., 2012.– С. 3–4.
  11. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия.– 2006.– № 3.– С. 32–36.
  12. Annuk M., Zilmer M., Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol.– 2001.– Vol. 12.– P. 2747–2750.
  13. Celermajer D.S., Sorensen R.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol.– 1994.– Vol. 24.– P. 1468–1474.
  14. Cleland J.G., Chiswell K., Teerlink J.R. et al. 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 // Circ. Heart Fail.– 2014.– Vol. 7.– P. 76–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
  15. Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 1437–1444.
  16. Damman K., Valente M.A., Voors A.A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 455–469. doi.org/10.1093/eurheartj/eh386.
  17. Feuerstein G.Z., Poste G., Ruffolo R.R. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure // Drugs Today.– 1995.– Vol. 31 (Suppl. F).– P. 1–23. doi: 10.1186/1472-6793-3-6.
  18. Fisher D., Rossa S., Landmesser U. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization or death // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 65–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehi001.
  19. Green D., Kalra P.A. Renal dysfunction // Oxford textbook of Heart Failure / T.A. Mg Donagh, R.S. Gardner, A. Clark, H.J. Dargie.– Oxford Univ. Press, 2011.– P. 304–312.
  20. Hillege H.L., Girbers A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 203–210. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.
  21. Ignaro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation beta-blocker // Blood Pressure.– 2004.– Vol. 13 (Suppl. 1).– P. 2–16. doi: 10.1345/aph.1G708.
  22. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C. et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance // Lancet.– 2009.– № 374 – P. 543–550.
  23. Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease // J. Amer. Soc. Nephrol.– 2002.– Vol. 13.– P. 806–816.
  24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO (2012) Clinical Practice Disease. Kidney inter., Suppl. 1-150.
  25. Lazarus J.M., Bourgoingie J.J. Buckalew V. M. et al. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study // Hypertension.– 1997.– Vol. 29.– P. 641–650.
  26. Levey A.S. A new question to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. 2009.– Vol. 15.– P. 604–612.
  27. Maxwell A.P. et al. Influence of progressive renal function in chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure.– 2002.– Vol. 4.– P. 125–130. doi: 10.6061/clinics/2013(03)R01.
  28. Medcalf E.A., Newmann D.J., Gorman E.D. Rapid, robust method for measuring low concentration of albumin in urine // Clin. Chem.– 1999.– № 3.– P. 446–449.
  29. Metra M., Gotter G., Gheorghiu M. et al. The role of the kidney in heart failure // Heart Failure.– 2012.– Vol. 33.– P. 2135–2142. doi: 10.1093/eurheartj/ehs205.
  30. Myers G.L., Greg Miller W., Coresh J. et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement // Clin. Chem.– 2006.– Vol. 52.– P. 5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144.
  31. Nochia A., Hasselbland V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2008.– Vol. 51 (13).– P. 1268–1274.
  32. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-dosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications // Diabetes mellitus.– 2010 – Vol. 3.– P. 14–19. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122215.
  33. Silverberg D.S. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need of cooperation between cardiologists and nephrologists // Int. Urol. Nephrol.– 2006 – Vol. 38.– P. 295–310.
  34. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 47 (10).– P. 1987–1996. doi: 10.1016/j.ccl.2010.04.004.
  35. Stehouwer C.D. et al. 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 // Kidn. Int. Suppl.– 2004.– Vol. 92.– P. 42–44. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.09211.x.
  36. Testani J.M., Cappola T.P., Brensing C.M. et al. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58.– P. 375–382. doi: [10.1016/j.jacc.2011.01.052.
  37. Wal R.M.A., Asselbergs F.W., Plokker H.W.T. et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients // J. Card. Fail.– 2005.– Vol. 11.– P. 602–606.
  38. Wayne D. Mechanisms of microalbuminuria // Pathology.– 2010.– Vol. 42 – P. 19. doi: 10.3109/00313021003600606.
  39. Zima T. // Laboratorna diagnostika.– Galen, 2002.– P. 25–28.

## Коррекция дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

А.Е. Дудник, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко

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

**Цель работы** – изучить и оценить коррекцию показателей функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на фоне лечения фиксированной комбинацией мельдония с гамма-бутиробетаином.

**Материал и методы.** Обследовано 24 пациента со стабильной ХСН и сниженной (< 40 %) ФВЛЖ II–IV функционального класса по NYHA. Среди них 17 лиц имели ишемическую болезнь сердца, 5 – дилатационную кардиомиопатию. Всем пациентам проводили общеклинические обследования, определяли уровни креатинина, азота мочевины, мочевой кислоты, уровень суточной микроальбуминурии (МАУ), рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы СКД-EPI. Ультразвуковую диагностику вазодилатирующей функции эндотелия плечевой артерии проводили с помощью пробы с реактивной гиперемией. На фоне стандартного лечения пациенты получали фиксированную комбинацию мельдония с гамма-бутиробетаином (ГББ) в дозе 2 таблетки 3 раза в сутки (каждые 8 ч) в течение 4 нед.

**Результаты.** На фоне 4-недельного приема комбинации 360 мг мельдония и 120 мг ГББ три раза в сутки у пациентов отмечено статистически значимое улучшение уровней креатинина и СКФ. Уровни мочевой кислоты плазмы крови больных статистически значимо не изменились. Не зафиксировано существенного влияния на частоту сокращений сердца (ЧСС) и уровень систолического артериального давления у больных. Выявлено статистически значимое снижение уровней суточной МАУ, азота мочевины плазмы крови. Наблюдали существенное статистически значимое улучшение вазодилатирующей функции эндотелия.

**Выводы.** У пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ присоединение к стандартной схеме фармакотерапии мельдония 360 мг с ГББ 120 мг сопровождается улучшением показателей функции почек в виде статистически значимого снижения уровня креатинина крови, увеличения СКФ, уменьшения уровня азота мочевины и суточной МАУ. Указанное лечение улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия при отсутствии статистически значимого влияния на уровень систолического артериального давления и ЧСС. Полученные данные обосновывают целесообразность клинических исследований изучения влияния комбинации мельдония с ГББ на клинический прогноз пациентов с ХСН и сопутствующей почечной дисфункцией.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, коррекция функции почек, мельдоний, эндотелиальная функция.

## Correction of renal dysfunction in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

G.E. Dudnik, A.S. Solonovich, A.V. Liashenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to study the possibilities of correction of renal function parameters in patients with CHF and reduced LV EF on the background of treatment with a fixed combination of meldonium with gamma buterobetaine.

**Material and methods.** A total of 24 patients with stable CHF and reduced left ventricular ejection fraction (EF < 40 %), II–IV NYHA classes were examined. Among them, 17 people had CHD, 5 people – dilated cardiomyopathy. All patients underwent general clinical examination, determination of levels of creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, microalbuminuria, GFR using the formula CKD-EPI. Ultrasound diagnosis of the vasodilating function of the brachial artery endothelium was performed using a test with reactive hyperemia. Against the background of standard treatment, patients received a fixed combination of meldonium with gamma-butyrobetaine (GBB) at a dose of 2 tablets 3 times a day (every 8 h) for 4 weeks.

**Results.** Against the background of a 4-week intake of a combination of 360 mg of meldonium and 120 mg of GBB three times a day, patients had a statistically significant improvement in creatinine and GFR. Uric acid levels in the blood plasma of patients did not significantly change. There was no significant effect on the level of heart rate and systolic blood pressure. The levels of daily MAU significantly decreased, as well as blood urea nitrogen. There was a statistically significant improvement in vasodilator function of the endothelium.

**Conclusions.** In stable patients with CHF and reduced LV EF, addition of meldonium 360 mg with GBB 120 mg to the standard pharmacotherapy is accompanied by improvement of renal function shown by significant reduction of blood creatinine, increase of GFR, decrease of blood urea nitrogen and daily MAU. This treatment improves vasodilator endothelial function.

**Key words:** chronic heart failure, correction of renal function, meldonium, endothelial function.