

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.124.2-02:616.12-008.331.1-06:616.153.455-008.61-08
DOI 10.11603/2415-8798.2016.3.6959

©М. В. Гребеник, О. І. Коцюба

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ – У пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) з нормо- та гіперурикемією ми провели дослідження впливу комбінованої антигіпертензивної терапії з включенням ІАПФ лізиноприлу або АРА ІІ вальсартану на діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ). Було обстежено 137 пацієнтів із ГХ ІІ стадії з 2–3 ступенями АГ: 74 хворих були з безсимптомною гіперурикемією (ГУЕ) (основна група) та 63 – з нормальними показниками рівня сечової кислоти (СК) (група порівняння). Було встановлено пряму кореляцію між показником ДДЛШ E/E' та рівнем сечової кислоти (СК), що свідчить про те, що у пацієнтів із АГ коморбідність із ГУЕ частіше поєднується із порушенням діастолічної функції ЛШ. При цьому рівень СК при псевдонормальному типі ДДЛШ був вищим, ніж при релаксацийному типі у групі контролю здорових осіб. Через 6 місяців у групі вальсартану було виявлено більш значне поліпшення ДДЛШ як в групі з нормо-, так і з гіперурикемією. Порівнюючи динаміку СК після проведеного лікування, було виявлено, що вона достовірно знижувалась у групі пацієнтів, які приймали вальсартан, порівняно з групою лізиноприлу, в якій не було виявлено достовірної різниці рівня СК у динаміці лікування.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ – Было проведено сравнение влияния комбинированной антигипертензивной терапии с применением лизиноприла или вальсартана на диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от уровня урикемии. Обследовано 137 больных со II стадией гипертонической болезни с 2–3 степенями артериальной гипертензии (АГ), из которых 74 пациента с сопутствующей бессимптомной гиперурикемией (ГУЕ) составили основную группу, а 63 больных с нормоурикемией – группу сравнения. Была установлена прямая корреляция между показателем ДДЛЖ E/E' и уровнем мочево́й кислоты (МК), что свидетельствует о том, что у пациентов с АГ коморбидность с гиперурикемией чаще сочетается с нарушениями диастолической функции ЛЖ. При этом уровень МК при псевдонормальном типе ДДЛЖ был выше, чем при релаксационном типе. Через 6 месяцев в группе вальсартана было выявлено более значительное улучшение ДДЛЖ как в группе с нормо-, так и с гиперурикемией. При сравнении динамики показателей МК после проведенного лечения было выявлено, что она была более выражена у пациентов, которые получали вальсартан по сравнению с лизиноприлом.

THE OPTIMIZING TREATMENT OF THE DIASTOLIC HEART FAILURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS IN THE SIMULTANEITY-HYPERURICEMIA – The effect of the combined antihypertensive treatment with Lisinopril or Valsartan on the left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) was compared in hypertensive patients depending on the uric acid level. 137 patients with the second stage and 2 and 3 degrees of arterial hypertension (AH) were observed, 74 patients among them had concomitant symptom – free hyperuricemia (basic group) and 63 had normal uric acid (UA) blood level (comparing group). The LVDD was determined in 84.8 % of patients with the increased UA level, and in 53.9 % of normouricemia patients. The direct correlation between

the LVDD index E/E' and UA level was determined, which proves the more often association of hyperuricemia and left ventricle diastolic function disturbances in hypertensive patients. Besides we determined, that the UA level was on 12.7 % ($p < 0.05$) higher in patients with LVDD than in patients with the preserved ejection fraction. In the same time, the UA level in patients with pseudonormal type of LVDD was higher than in patients with relaxation type. After the 6 months treatment the antihypertensive effect of the combined therapy, including Lisinopril was achieved in 81.7 % patients, and including Valsartan – in 82.8 % of observed patients. In Valsartan group after the 6 months treatment the more significant improvement of the LVDD was determined in both normo- and hyperuricemia patients. In hyperuricemia patients treated with Valsartan the E/E' decreased on 9.5 % comparing with initial index. This can be the evidence of more significant approving effect of valsartan on the LVDD in comparison with lisinopril. The effect of Valsartan on the decreasing of hyperuricemia level was found to be more marked than that of Lisinopril.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба; діастолічна дисфункція лівого шлуночка; гіперурикемія; лізиноприл; вальсартан.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; диастолическая дисфункция левого желудочка; гиперурикемия; лизиноприл; вальсартан.

Key words: arterial hypertension; left ventricle diastolic dysfunction; hyperuricemia; Lisinopril; Valsartan.

ВСТУП Актуальність проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) зумовлена її поширеністю серед населення, яка складає 34,4 % дорослого населення України (2014 р.) [1], а також необхідністю адекватного лікування з метою попередження ускладнень. Тривалий перебіг АГ супроводжується розвитком хронічної серцевої недостатності (СН), яка тривалий час проявляється саме діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ) із порушенням процесів релаксації гіпертрофованого міокарда [1, 7]. Тому однією з важливих проблем антигіпертензивної терапії у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) є особливості її впливу саме на ДДЛШ і на перебіг діастолічної СН.

В останні роки все більше уваги у хворих на ГХ, особливо старшого віку, приділяється такому коморбідному патологічному стану як гіперурикемія (ГУЕ), при якій рівень сечової кислоти (СК) становить більше 360 мкмоль/л (EULAR, 2006) [2, 3]. У деяких сучасних епідеміологічних дослідженнях було встановлено взаємозв'язок між підвищенням рівня СК у крові й ризиком розвитку серцево-судинних подій як в загальній популяції, так і особливо серед хворих на АГ, ІХС та СН. У результаті проведених досліджень ряд авторів відносять ГУЕ до незалежних факторів ризику ускладнень і смертності у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком [2, 4, 5]. З'ясувалося, що серед хворих на ГХ поширеність ГУЕ значно вище, ніж у загальній популяції [3, 4], і частота самої АГ також значно вище серед хворих на подагру і безсимптомну ГУЕ, ніж у загальній популяції [4]. Виявилось, що антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ (АРА ІІ) лозартан знижує рівень ГУЕ у пацієнтів з ГХ [6, 7], хоча ще є дуже обмежена кількість даних

про вплив інших АРА II або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) на рівень СК.

Метою дослідження було вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії із застосуванням лізиноприлу або вальсартану на діастолічну дисфункцію лівого шлуночка і рівень СК у пацієнтів із гіпертонічною хворобою з гіперурикемією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 137 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії з 2–3 ступенями АГ. У дослідження не включали хворих з ІХС, вторинними АГ, СН III–IV ФК (NYHA). Вік обстежених хворих становив 37–74 роки (в середньому $(54,6 \pm 1,8)$ року), серед них було 75 чоловіків (54,7 %) і 62 жінки (45,3 %). До контрольної групи включено 20 практично здорових людей такого ж віку та статі. У 49 пацієнтів (35,7 %) було діагностовано 2 ступінь АГ і у 88 хворих (64,3 %) – 3 ступінь АГ. Тривалість ГХ складала від 6 до 20 років (у середньому $(12,5 \pm 1,2)$ року). В 41 пацієнта (29,9 %) визначено I функціональний клас (ФК) СН (відповідно до класифікації NYHA), у 96 хворих (70,1 %) – II ФК СН (NYHA). У 38 (27,7 %) обстежених хворих діастолічна функція була збережена, а у 99 хворих (72,3 %) діагностовано ДДЛШ. Серед хворих із ДДЛШ у 75 пацієнтів (75,7 %) було встановлено релаксаційний тип ДДЛШ, а у 24 (24,3 %) – псевдонормальний тип ДДЛШ.

Усім хворим проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження при первинному огляді та через 6 місяців лікування. Всім пацієнтам рівень СК у крові визначали імуноферментним методом. Визначення стану діастолічної функції ЛШ проводили за даними доплер-ЕхоКГ (Е, А, Е/А, Е', Е/Е', IVRT, Tdec), АТ – за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ).

Обстежені хворі на ГХ увійшли до двох груп: 74 пацієнти (54,1 %) із супутньою безсимптомною гіперурикемією – до основної групи і 63 хворих (45,9 %) з нормоурикемією – до групи порівняння. Медикаментозне лікування обстежених пацієнтів проводили згідно з Українським уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія" (2012 р.). Усі пацієнти отримували комбіновану антигіпертензивну терапію, яка включала β -адреноблокатор «Бісопролол» у добовій дозі 5–10 мг та ІАПФ «Лізиноприл» в добовій дозі 20–40 мг (38 пацієнтам з основної групи і 32 пацієнтам з групи порівняння) або АРА II «Вальсартан» у добовій дозі 160–320 мг (36 хворим з основної групи і 31 хворому з групи порівняння).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою статистичних програм SPSS Statistica 6.0 і Microsoft Excel. Для визначення достовірності результатів при правильному розподілі даних використовували критерій Стьюдента (t), а при неправильному – Вілсона–Манна–Уїтні. При проведенні статистичного аналізу використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ГХ основної групи ДДЛШ було діагностовано в 84,8 % випадків (84 пацієнти), а в групі порівняння – у 53,9 % (34 пацієнти). Ці дані свідчать про те, що ГУЕ частіше зустрічається у хворих на ГХ з ДДЛШ.

У хворих на ГХ з групи порівняння рівень СК був у межах норми, при цьому середнє значення показника СК у пацієнтів із ГХ з ДДЛШ було вище на 8,9 % ($p < 0,05$), ніж у хворих із збереженою діастолічною функцією ЛШ.

В основній групі хворих на ГХ з ГУЕ рівень СК у пацієнтів з ДДЛШ становив $(384,6 \pm 5,1)$ мкмоль/л, що на 43,7 % ($p < 0,01$) вище, ніж у контрольній групі. Згідно з отриманими даними, найбільше значення СК у основній групі виявлено у пацієнтів із псевдонормальним типом ДДЛШ – $(393,6 \pm 3,2)$ мкмоль/л, що дещо перевищувало – на 4,1 % ($p > 0,05$) цей показник у хворих з релаксаційним типом ДДЛШ, і було достовірно вище – на 12,7 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів цієї групи зі збереженою діастолічною функцією ЛШ.

Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів з АГ корторбідність з ГУЕ частіше поєднується із порушеннями діастолічної функції ЛШ, а найвищий рівень СК спостерігався при псевдонормальному типі ДДЛШ. Підтвердженням є і виявлена пряма кореляція між показником ДДЛШ Е/Е' і рівнем СК ($r = 0,43$, $p < 0,05$) в основній групі хворих на ГХ.

Через 6 місяців після проведеного лікування було відзначено достатній антигіпертензивний ефект комбінованої терапії у 81,7 % пацієнтів, які приймали лізиноприл, і у 82,8 % хворих, які отримували вальсартан. У 33,4 % хворих із групи лізиноприлу і у 34,5 % пацієнтів з групи вальсартану показники ДМАТ нормалізувалися. Показники середньодобового АТ у хворих, які в складі комбінованої терапії приймали лізиноприл або вальсартан, знизилися відповідно на 12,8 і 14,3 %, що свідчить про адекватну і подібну антигіпертензивну ефективність цих препаратів.

Було проведено аналіз динаміки вмісту СК у крові хворих на ГХ із нормоурикемією при використанні у складі комбінованої антигіпертензивної терапії лізиноприлу або вальсартану (рис. 1). Як у групі лізиноприлу, так і в групі вальсартану через 6 місяців лікування відзначено тільки тенденцію до зниження концентрації СК – відповідно на 3,6 і на 4,8 % ($p > 0,05$), тобто достовірних змін рівнів СК під впливом цих антигіпертензивних препаратів у крові хворих на ГХ при нормоурикемії не було виявлено.

В результаті проведеного дослідження виявилось, що у хворих із підвищеним вмістом СК, які приймали лізиноприл, зниження концентрації СК не було достовірним, а при використанні вальсартану було виявлено значне зменшення рівня СК на 9,8 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Таким чином, порівнюючи динаміку показників СК після проведеного лікування через 6 місяців, виявлено, що вона була більш виражена у пацієнтів, які отримували АРА II вальсартан. Відомо, що препарат "Лозартан" з цієї ж групи володіє значною гіпоурикемічною дією (до 15–25 %), що пов'язана з інгібуючим впливом на реабсорбцію СК в епітеліальних клітинах проксимальних канальців нирок і не залежить від блокади РААС [6, 9].

Аналізуючи стан діастолічної функції ЛШ, можна констатувати поліпшення її показників практично у всіх хворих на ГХ після проведеної комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням лізиноприлу або вальсартану. Було виявлено, що у пацієнтів із збереженою діастолічною функцією ЛШ після застосування як лізиноприлу, так і вальсартану, показники співвідношення Е/Е' достовірно не змінювалися. У хворих із ДДЛШ, які в складі комбінованої антигіпертензивної терапії приймали лізиноприл, було відзначено поліпшення показників діастолічної функції ЛШ. Виявлено достовірне зниження Е/Е' на 10,4 % ($p < 0,05$) у хворих із нормоурикемією, що зумовлено, ймовірно, підвищенням Е', хоча у хворих із ГУЕ зменшення Е/Е' було незначним – на 4,3 % ($p > 0,05$) (рис. 2).

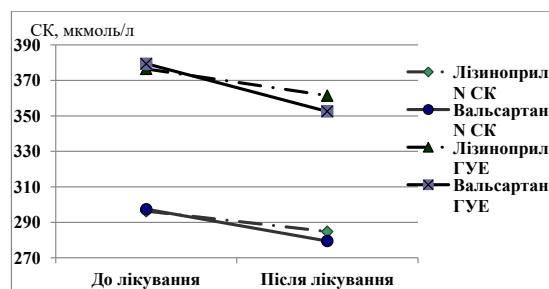


Рис. 1. Динаміка показників СК у хворих на ГХ при комбінованій антигіпертензивній терапії з включенням лізиноприлу або вальсартану.

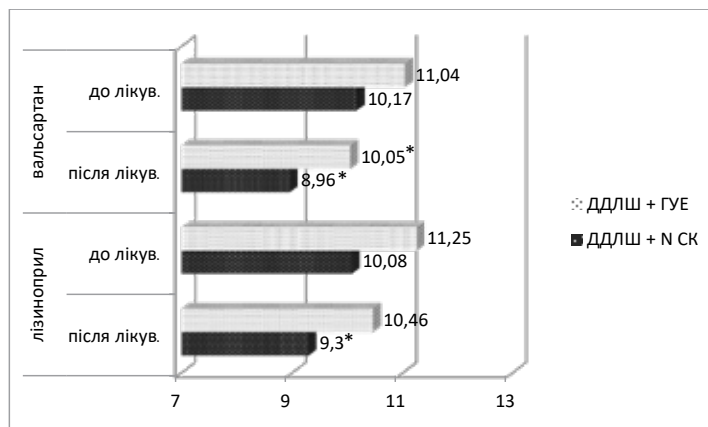


Рис. 2. Динаміка E/E' у хворих на ГХ із ДДЛШ при комбінованій антигіпертензивній терапії із застосуванням лізіноприлу або вальсартану.

Після проведеного комбінованого лікування з використанням вальсартану в пацієнтів із ДДЛШ з нормоурікемією відзначено підвищення E' на 8,9 % ($p < 0,05$), при цьому показник E/E' знизився на 12,4 % ($p < 0,05$). Відзначимо, що і у хворих з ГУЕ, які лікувалися вальсартаном, E/E' також достовірно зменшився на 9,5 % порівняно з вихідним показником. Це свідчить про більш виражений позитивний вплив вальсартану на ДДЛШ, ніж лізіноприлу, через 6 місяців лікування.

ВИСНОВКИ 1. Рівень СК був достовірно вищим у хворих на ГХ з діастолічною дисфункцією ЛШ, порівняно з пацієнтами із збереженою діастолічною функцією. Найвищий рівень СК був у групі хворих із псевдонормальним типом діастолічної дисфункції ЛШ. У хворих на ГХ із супутньою ГУЕ виявлено пряму кореляцію рівня СК з показником діастолічної дисфункції ЛШ E/E'.

2. Значне зниження рівня СК було у хворих на ГХ основної групи з безсимптомною ГУЕ при застосуванні вальсартану, в групі лізіноприлу зниження концентрації СК не було достовірним.

3. Більш суттєву корекцію діастолічної дисфункції ЛШ виявлено у пацієнтів з ГХ, які протягом 6 місяців у складі комбінованої антигіпертензивної терапії приймали вальсартан, порівняно з хворими, які приймали лізіноприл.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2015. – 354 с.

2. Коваль С. М. Порушення пуринового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію: епідеміологічні, клінічні та патогенетичні аспекти / С. М. Коваль // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 75–80.

3. Свищенко Е. П. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродная, И. М. Горбась // Артериальная гипертензия. – № 5 (25). – 2012. – С. 7–12.

4. Свінціцький А. С. Вплив гіперурикемії на стан серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію: огляд літератури / А. С. Свінціцький, Н. П. Козак, М. З. Микичак // Практикуючий лікар. – 2013. – № 4. – С. 70–72.

5. Choi H. K. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H. K. Choi, L. C. Soriano, Y. Zhang // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. d8190.

6. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 1301–1311.

7. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure / G. C. Kane, B. L. Karon, D. W. Mahoney [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – P. 856–863.

8. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure / M. Pinelli, M. Bindi, F. P. Filardo [et al.] // Recent. Prog. Med. – 2007. Vol. 98(12). – P. 619–623.

Отримано 07.07.16