

УДК 616.124.2-02:616.12-008.331.1-06:616.153.455-008.61-08

М.В. ГРЕБЕНИК, д. мед. н., професор; О.І. КОЦЮБА

/ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»/

Особливості корекції діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з гіперурикемією

Резюме

Було проведено порівняння впливу комбінованої антигіпертензивної терапії із застосуванням лізиноприлу або вальсартану на діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) залежно від рівня урикемії. Обстежено 118 хворих з ГХ II стадії та артеріальною гіпертензією (АГ) 2–3-го ступеня, з яких 69 пацієнтів із супутньою безсимптомною гіперурикемією (ГУЕ) увійшли до основної групи, а 49 хворих з нормоурикемією – до групи порівняння. Було встановлено пряму кореляцію між показником ДДЛШ E/E' та рівнем сечової кислоти (СК), що свідчить про те, що у пацієнтів з АГ коморбідність з ГУЕ частіше поєднується з порушенням діастолічної функції ЛШ. При цьому рівень сечової кислоти при псевдонормальному типі ДДЛШ був вищим, ніж при релаксаційному типі. Через 6 місяців у групі вальсартану було виявлено більш значне покращення ДДЛШ як у групі з нормо-, так і з гіперурикемією. Порівнюючи динаміку рівня сечової кислоти після проведеного лікування, було виявлено, що вона була більш виражена в групі пацієнтів, які приймали вальсартан, порівняно з групою лізиноприлу.

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

Актуальність проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) зумовлена її поширеністю серед населення, що становить 34,4% дорослого населення України (за даними 2014 року) [1, 3], 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) з порушенням процесів релаксації гіпертрофованого міокарда [12, 15]. Тому однією з важливих проблем антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу (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) [10, 11]. У деяких сучасних епідеміологічних дослідженнях було встановлено взаємозв'язок між підвищенням рівня СК крові та ризиком розвитку серцево-судинних подій як у загальній популяції, так і особливо серед хворих на АГ, ішемічну хворобу серця (ІХС) та СН [2, 4, 5, 13, 14]. В результаті проведених досліджень ряд авторів відносить ГУЕ до незалежних фак-

торів серцево-судинного ризику. З'ясувалося, що серед хворих на ГХ поширеність ГУЕ значно вище, ніж у загальній популяції [7, 8], і частота самої АГ також значно вище серед хворих на подагру і безсимптомну ГУЕ, ніж у загальній популяції [4]. Виявилось, що антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРА II) лозартан знижує рівень ГУЕ у пацієнтів з ГХ [6, 9], хоча ще є дуже обмежена кількість даних щодо впливу інших АРА II або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) на рівень СК.

Мета дослідження: вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії із застосуванням лізиноприлу або вальсартану на діастолічну дисфункцію лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з гіперурикемією.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 118 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з АГ 2–3-го ступеня. До дослідження не включали хворих з ІХС, вторинними АГ, СН III–IV функціонального класу (ФК) за NYHA. Вік обстежених хворих був у межах 37–74 роки (в середньому 54,6±1,8 року), серед них було 65 (55,1%) чоловіків і 53 (44,9%) жінки. До контрольної групи включено 20 практично

здорових людей аналогічних віку і статі. У 43 (36,4%) пацієнтів було діагностовано 2-й ступінь АГ, у 75 (63,5%) хворих – 3-й ступінь АГ. Тривалість ГХ становила від 5 до 18 років (в середньому $12,5 \pm 1,2$ року). У 36 (30,5%) пацієнтів визначено I ФК СН (відповідно до класифікації NYHA), у 72 (69,5%) – II ФК СН (NYHA). У 32 (27,1%) обстежених хворих діастолічна функція була збережена, а у 86 (72,9%) – діагностовано ДДЛШ. Серед хворих із ДДЛШ у 65 (75,6%) пацієнтів було встановлено I тип ДДЛШ (релаксаційний), а у 21 (24,4%) – II тип ДДЛШ (псевдонормальний).

Всім хворим проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження при первинному огляді та через 6 місяців лікування.

Всім пацієнтам рівень СК в крові визначали імуноферментним методом. Визначення стану діастолічної функції ЛШ проводили за даними доплер-ЕхоКГ (E, A, E/A, E', E/E', IVRT, Tdec), динаміку АТ – за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ).

Обстежені хворі на ГХ були розподілені на дві групи: 69 (68,5%) пацієнтів із супутньою безсимптомною гіперурикемією увійшли до основної групи і 49 (31,5%) з нормоурикемією (СК ≤ 360 мкмоль/л) – до групи порівняння. Медикаментозне лікування обстежених пацієнтів проводили згідно з Українським уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012). Всі пацієнти отримували комбіновану антигіпертензивну терапію, яка включала блокатор β -адренорецепторів бісопролол у добовій дозі 5–10 мг та ІАПФ лізиноприл в добовій дозі 20–40 мг (35 пацієнтів з основної групи і 25 – із групи порівняння) або АРА II вальсартан в добовій дозі 160–320 мг (34 хворих з основної групи і 24 – із групи порівняння).

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

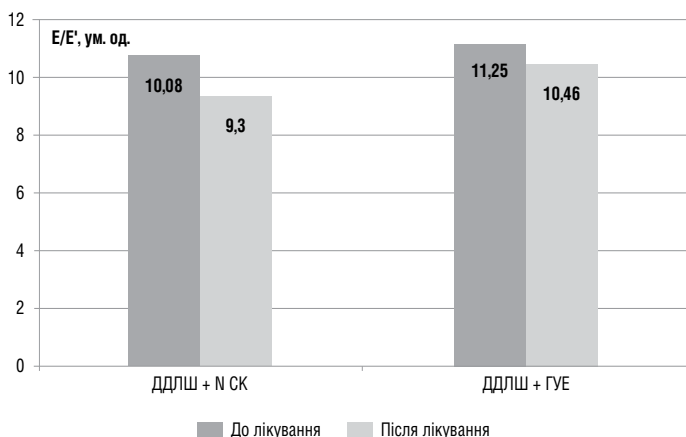


Рис. 1. Динаміка E/E' у хворих на гіпертонічну хворобу з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка при комбінованій антигіпертензивній терапії із застосуванням лізиноприлу

Результати та їх обговорення

У хворих на ГХ основної групи ДДЛШ була діагностована у 59 (85,4%) пацієнтів, а в групі порівняння – у 27 (55,1%). Ці дані свідчать про те, що ГУЕ частіше зустрічається у хворих на ГХ з ДДЛШ.

У хворих на ГХ із групи порівняння рівень СК був у межах норми, при цьому середнє значення показника СК у хворих на ГХ з ДДЛШ було вище на 8,9% ($p < 0,05$), ніж у хворих зі 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 в основній групі виявлено у пацієнтів з II типом ДДЛШ – ($393,6 \pm 3,2$) мкмоль/л, що дещо перевищувало – на 4,1% ($p > 0,05$) – цей показник у хворих з I типом ДДЛШ і було достовірно вище – на 12,7% ($p < 0,05$), – ніж у пацієнтів цієї групи зі збереженою діастолічною функцією ЛШ.

У основної групи хворих на ГХ виявлено пряму кореляцію між показником ДДЛШ E/E' і рівнем СК ($r = 0,43$, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів з АГ коморбідність з ГУЕ частіше поєднується з порушеннями діастолічної функції ЛШ, а найвищий рівень СК спостерігався при псевдонормальному типі ДДЛШ.

Через 6 місяців після проведеного лікування було відзначено позитивний антигіпертензивний ефект комбінованої терапії у 81,7% пацієнтів, які приймали лізиноприл, і у 82,8% пацієнтів, які приймали вальсартан. У 33,4% хворих із групи лізиноприлу і у 34,5% хворих із 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 даних препаратів.

Аналізуючи стан діастолічної функції ЛШ, можна констатувати покращення її показників практично у всіх хворих з ГХ після проведеної комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням лізиноприлу або вальсартану. Було виявлено, що у паці-

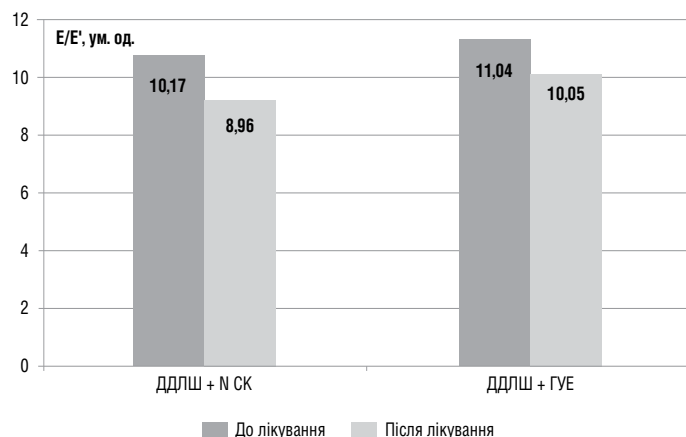


Рис. 2. Динаміка E/E' у хворих на гіпертонічну хворобу з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка при комбінованій антигіпертензивній терапії із застосуванням вальсартану

ентів зі збереженою діастолічною функцією ЛШ після застосування як лізиноприлу, так і вальсартану показники співвідношення E/E' істотно не змінювалися. У хворих із ДДАЛШ, які в складі комбінованої антигіпертензивної терапії приймали лізиноприл, було відзначено покращення показників діастолічної функції ЛШ. Виявлено достовірне зниження E/E' на 10,4% ($p < 0,05$) у хворих з нормоурикемією (рис. 1), що зумовлено, ймовірно, підвищенням E' , хоча у хворих з ГУЕ зниження E/E' було незначним – на 4,3% ($p > 0,05$).

Після проведеного комбінованого лікування з використанням вальсартану у пацієнтів з ДДАЛШ і нормоурикемією 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 (рис. 2). Це свідчить про більш виражений позитивний вплив вальсартану на ДДАЛШ, ніж лізиноприлу, через 6 місяців лікування.

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

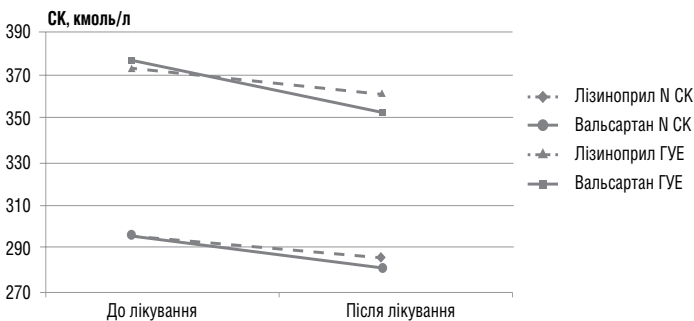


Рис. 3. Динаміка показників сечової кислоти у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованому антигіпертензивному лікуванні із включенням лізиноприлу або вальсартану

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 значиме зниження рівня СК – на 9,8% ($p < 0,05$) (див. рис. 3). Таким чином, при порівнянні динаміки 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, що відноситься до цієї самої групи, має значну гіпоурикемічну дію (до 15–25%), що пов'язана з інгібуючим впливом на реабсорбцію СК в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирок і не залежить від блокади РААС [6, 9]. Вивчення патогенетичних механізмів позитивного впливу вальсартану на зменшення ГУЕ та імовірність їх зв'язку з блокадою РААС потребує подальших досліджень.

Висновки

1. У хворих на ГХ виявлено пряму кореляцію рівня СК зі станом діастолічної функції ЛШ. Рівень СК був достовірно вищим у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ порівняно з пацієнтами, у яких діастолічна функція була збережена, при цьому найвищий рівень СК був у групі хворих із псевдонормальним типом ДДАЛШ.
2. У пацієнтів з ГХ, які протягом 6 місяців у складі комбінованої антигіпертензивної терапії приймали АРА II вальсартан, виявлено більш суттєве покращення діастолічної дисфункції ЛШ порівняно з хворими, які приймали ІАПФ лізиноприл.
3. Більш значиму ефективність щодо зниження рівня СК у хворих на ГХ з коморбідною гіперурикемією було виявлено при застосуванні вальсартану порівняно з лізиноприлом.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. – К.: Морион, 2009. – 376 с.
2. Більченко О.В. Корекція гіперурикемії як фактора ризику серцево-судинної захворюваності і смертності: Методичні рекомендації. – Київ, 2009. – 22 с.
3. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник. – Київ, 2015. – 354 с.
4. Коваль С.М. Порухення пуринового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію: епідеміологічні, клінічні та патогенетичні аспекти // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 75–80.
5. Паньків В.І., Зуєв К.О. Гіперурикемія у хворих із високим серцево-судинним ризиком і шляхи її корекції // Здоров'я України. Медична газета. – 2007. – №10/1 – С. 66–67.
6. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Горбась І.М. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA // Артериальная гипертензия. – 2012. – №5 (25). – С. 7–12.
7. Свінціцький А.С., Козак Н.П., Микичак М.З. Вплив гіперурикемії на стан серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію (огляд літератури) // Практикуючий лікар. – 2013. – №4. – С. 70–72.
8. Современное представление о роли мочевой кислоты в развитии гипертонической болезни / О.В. Половиткина, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.Н. Титов // Терапевтический архив. – 2011. – №8. – С. 38–41.
9. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – d8190.
10. 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.
11. Franse L.V., Pahon M., di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 1149–1154.
12. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – P. 856–863.
13. Martinez A., Gonzalez A., Cerda C. et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure // Rev. Med. Chil. – 2004. – Vol. 132 (9). – P. 1031–1036.
14. Pinelli M., Bindi M., Filardo F.P. et al. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure // Recent. Prog. Med. – 2007. – Vol. 98 (12). – P. 619–623.
15. Ritzman D.W., Little W.C. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 743–745.

Резюме

Особенности коррекции диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью с гиперурикемией

М.В. Гребеник, О.И. Коцюба

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»/

Было проведено сравнение влияния комбинированной антигипертензивной терапии с применением лизиноприла или вальсартана на диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) у больных гипертонической болезнью в зависимости от уровня урикемии. Обследовано 118 больных со II стадией гипертонической болезни с артериальной гипертензией (АГ) 2–3-й степени, из которых 69 пациентов с сопутствующей бессимптомной гиперурикемией (ГУЕ) составили основную группу, а 49 больных с нормоурикемией – группу сравнения. Была установлена прямая корреляция между показателем ДДЛЖ E/E' и уровнем мочевины, что свидетельствует о том, что у пациентов с АГ коморбидность с гиперурикемией чаще сочетается с нарушениями диастолической функции левого желудочка. При этом уровень мочевины 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 мочевины после проведенного лечения было выявлено, что она была более выражена у пациентов, которые получали вальсартан по сравнению с лизиноприлом.

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

Summary

Correction particularities of left ventricular diastolic dysfunction in patients with essential arterial hypertension with hyperuricemia

M.V. Hrebenyk, O.I. Kotsyuba

Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky

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. 118 patients with the second stage and 2 and 3 degrees of arterial hypertension (AH) were observed, 69 patients among them had concomitant symptom-free hyperuricemia (basic group) and 49 had normal uric acid (UA) blood level (comparing group). 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. In the same time, the UA level in patients with pseudonormal type of LVDD was higher than in patients with relaxation type. In valsartan group after the 6 months treatment the more significant improvement of the LVDD was determined in both normo- and hyperuricemia patients. The effect of valsartan on the decreasing of hyperuricemia level was found to be more marked than that of lisinopril.

Key words: arterial hypertension, left ventricle diastolic dysfunction, hyperuricemia, lisinopril, valsartan