

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ
КАФЕДРА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ З
КУРСОМ ПРОПЕДЕВТИКИ

616.12 – 008.331.1 – 085 – 06:612.461.25 (043.3)

Масенко Анна Григорівна

ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

14.01.02 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:
Псарьова Валентина Григорівна
Доцент, кандидат медичних наук

Суми – 2012

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	10
1.1 Роль гіперурикемії у розвитку кардіоваскулярних захворювань.....	10
1.2 Патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії при гіперурикемії.....	13
1.3 Стратегії лікування хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією.....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	
2.1. Матеріали та методи дослідження.....	26
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	29
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	
3.1. Особливості клінічних показників та результатів лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів з нормоурикемією та підвищеним рівнем сечової кислоти у крові.....	32
3.2. Корекція рівнів артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та різним вмістом сечової кислоти в сироватці крові.....	39
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..	46
ВИСНОВКИ.....	49
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АО – абдомінальне ожиріння

АРА II – антагоністи ангіотензинових рецепторів II типу

АТ ср – середній артеріальний тиск

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГУ- гіперурикемія

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕКГ – електрокардіографія

ЕХО КС – ехокардіоскопія

ЗХС – загальний холестерин

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІІ - інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІР - інсулінорезистентність

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСО – кінцевий систолічний об'єм

КСР - кінцевий систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МС – метаболічний синдром

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

РААС – ренін ангіотензин альдостеронові система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СК – сечова кислота

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ТІН – тубуло-інтерстиційний нефрит

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФНО- α – фактор некрозу пухлин- α

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш поширеним хронічним захворюванням у світі і значною мірою визначає високу смертність та інвалідність від серцево-судинних і церебро-васкулярних захворювань [24].

В Україні, за даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ складає 29,3% серед міського населення та 36,8% серед сільського населення [9].

Безсимптомна гіперурикемія зустрічається у 25% хворих на АГ, у 75% хворих з важкою АГ і у половини хворих, що приймають ті азидні та тіазидоподібні діуретики, і є, як правило, наслідком порушеного кліренсу уратів нирками. В свою чергу, при постійній гіперурикемії розвиток АГ пов'язаний з розвитком прегломерулярної артеріопатії і тубулоінтерстиційним ураженням. Підвищення рівня сечової кислоти (СК) стимулює активацію ренін-ангіотензинової системи і погіршує дисфункцію ендотелія. СК також стимулює проліферацію гладеньком'язевих клітин судин шляхом активації ростових факторів, вазоконстрикторних та прозапальних молекул. Таким чином, СК є не тільки маркером, але й активним компонентом розвитку АГ. [16].

Доведено, що характер артеріального тиску чинить достовірний вплив на стан пуринового обміну (рівень СК в крові, її кліренс, активність ксантиноксидази). Дослідженнями Sundstorm J. та Feig D (2009 р.) встановлено зв'язок між гіперурикемією та гіпертензією, що спостерігався ще принаймні в 20 епідеміологічних і клінічних дослідженнях, що включали понад 100 тис. пацієнтів [5].

Показано, що в осіб, які традиційно належать до груп високого кардіоваскулярного ризику, рівень СК часто підвищений. Це може бути спричинено різними факторами. Будь-який патологічний стан, який призводить до надмірної продукції СК, зменшення її виведення нирками або до поєднання цих двох відхилень, спричиняє понаднормове підвищення СК у плазмі крові. Дані літератури підтверджують тісний зв'язок гіперурикемії з нирковими захворюваннями, ожирінням, АГ, порушеннями оваріальної функції, вуглеводного і жирового обмінів, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом.

У численних дослідженнях доведено, що підвищення рівня СК у плазмі крові може передувати появі АГ у практично здорових осіб. У разі наявності АГ підвищення концентрації СК у плазмі крові також вірогідно призводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинних подій. виявлено, що підвищений рівень СК в осіб з есенціальною гіпертензією асоціюється із більш швидким і вираженим вірогідним ураженням органів-мішеней, зокрема гіпертрофією лівого шлуночка, ущільненням стінок артерій (визначали ультразвукографічно за індексом маси лівого шлуночка і товщиною комплексу інтима-медіа) та мікроальбумінурією [2].

Важливою є роль СК як фактора ризику кардіоваскулярних подій у хворих на АГ, що підтверджується даними проспективних досліджень. Доведена роль СК і в розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка у хворих на АГ. Підвищення рівня СК в межах 0,39-0,65 ммоль/л значно і достовірно збільшувало кількість хворих з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) незалежно від індексу маси тіла (ІМТ), рівня креатиніну, наявності цукрового діабету чи дисліпідемії.

Ріст захворюваності на АГ та гіперурикемію з віком, більш ранній їх розвиток і часте поєднання, клінічна залежність цієї асоціації, подібність ризик-факторів – все це спонукає дослідників оцінити роль і місце гіперурикемії в кардіоваскулярному континумі [2,17,21].

Відповідно, необхідна розробка методів корекції безсимптомної гіперурикемії і доведення їх ефективності в рандомізованих проспективних дослідженнях.

Застосування оптимальних схем лікування АГ у хворих із супутніми захворюваннями дозволить більш ефективно контролювати артеріальний тиск і сприяти зменшенню частоти ускладнень захворювання та зниженню серцево-судинної летальності.

Своєчасне виявлення й адекватне лікування хворих із ГУ важливе ще й тому, що цей чинник є таким, що піддається корекції.

Мета: розробка диференційованих підходів до лікування хворих на АГ з гіперурикемією.

Задачі дослідження:

1. Оцінити ступінь метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію з нормо- та гіперурикемією.

2. Провести порівняльне вивчення порушень структурно-функціонального стану міокарду у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальним і підвищеним рівнем сечової кислоти.

3. Оцінити вплив різноманітних схем антигіпертензивної терапії на рівень сечової кислоти в крові та розробити диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих з нормальним та підвищеним рівнем сечової кислоти.

Об'єкт дослідження – артеріальна гіпертензія у хворих з нормо- та гіперурикемією.

Предмет дослідження – антигіпертензивна терапія у хворих на АГ з нормальним та підвищеним рівнем сечової кислоти.

Методи дослідження:

1. Клінічний аналіз крові.
2. Визначення глікемії натще та через 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту.

3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), загальних тригліцеридів (ТГ), коефіцієнту атерогенності (КА), сечової кислоти, креатиніну, амінотрансфераз.

4. Підрахунок індекса маси тіла (ІМТ)

5. Вимірювання артеріального тиску в динаміці

6. ЕКГ

7. Кількісна двомірна ЕхоКГ в динаміці.

Наукова новизна. Вивчено вплив антигіпертензивної терапії на рівень сечової кислоти та структурно-функціональний стан міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію з нормо- та гіперурикемією. Розроблено диференційовані схеми лікування в залежності від рівня сечової кислоти в

сироватці крові. Доведено урикозуричний ефект лозартана та позитивний вплив раміприла на структурно-функціональний стан міокарду.

Особистий внесок здобувача. Автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір та клінічне обстеження хворих в динаміці лікування різними схемами антигіпертензивної терапії. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Роль гіперурикемії у розвитку кардіоваскулярних захворювань.

СК являє собою заключне катаболічне гетероциклічне пуринове похідне, що утворюється шляхом окислення пуринів у людей. Унаслідок втрати активності ферменту печінкової урикази під час еволюції людини сечова кислота екскретується як така та надалі не метаболізується до діоксиду вуглецю та амонію. Основний механізм, що лежить в основі гіперурикемії, — це порушена ниркова екскреція уратів [8].

Взаємозв'язок між СК та кардіоваскулярними захворюваннями був поза увагою приблизно до середини 1950х та до початку 1960х років, коли така можливість знову почала обговорюватися [28, 25]. Протягом останніх десятиріч все більшу увагу дослідників привертає проблема поєднання АГ з порушеннями пуринового обміну. При цьому йде мова не стільки про хворих на подагру, як про значно більшу кількість осіб з так званими безсимптомними порушеннями пуринового обміну. До таких порушень відносять гіперурикемію (ГУ) і порушення екскреції СК нирками [15, 24]. Поширеність порушень екскреції СК з сечею вивчена вкрай недостатньо. Є одиничні роботи, що вказують на переважання в групах осіб з ГУ зниженого ниркового кліренса СК [18]. З того часу різні клінічні епідеміологічні дослідження повідомили про зв'язок між сироватковими рівнями СК та широким колом кардіоваскулярних розладів, що включає гіпертензію [28], метаболічний синдром [23], коронарне захворювання [20], цереброваскулярну хворобу [25], судинну деменцію [27], прееклампсію [26] та захворювання нирок [24, 28].

Тісний взаємозв'язок між ГУ та АГ достатньо чітко простежується у хворих з метаболічним синдромом (МС). Сама частота МС у осіб з ГУ дуже висока – більше 60%. Відомо, що одним з найбільш частих, практично обов'язкових, компонентів МС є АГ. Показано, що частота АГ при МС перевищує 80% [13, 19]. На теперішній час показано, що АГ у більшості випадків перебігає в поєднанні з цілою низкою метаболічних порушень, що включають абдомінальне ожиріння (АО), атерогенну дисліпопротеїнемію, зміни

вуглеводного обміну – від інсулінорезистентності (ІР) до порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу [16, 19].

Враховуючи те, що зв'язок між СК та кардіоваскулярними захворюваннями спостерігається не тільки при явній ГУ (яка визначається при концентрації понад 360 мкмоль/л, або 6 мг/дл, у жінок та понад 420 мкмоль/л, або 7 мг/дл, у чоловіків), але й при рівнях сечової кислоти, які розглядаються як такі, що знаходяться в нормальному або незначно підвищеному діапазоні (від 310 до 330 мкмоль/л, або 5,2 до 5,5 мг/дл) [8, 21], було сформульовано гіпотезу, згідно з якою ГУ може бути вагомим і незалежним фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертності від них [11]. З метою підтвердження цієї гіпотези впродовж останніх десятиріч було проведено ряд епідеміологічних та клінічних проспективних досліджень, у результаті яких у популяції дорослих осіб були отримані дані про значущість ГУ як незалежного чинника розвитку серцево-судинних захворювань і смертності в загальних популяціях [11], так і серед хворих на АГ, ішемічну хворобу серця (ІХС) та серцеву недостатність .

Згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями, виявлення наднормального рівня СК в плазмі крові (ГУ) становить у середньому 2-12% (до 25%) у світовій популяції [7]. Але серед осіб з АГ частота ГУ набагато вища за таку в загальній популяції. Так, у літературі наводяться дані про середню частоту ГУЕ у хворих на АГ – від 25 до 50 %. Найбільш високу частоту ГУ (понад 50%) відзначено у пацієнтів з АГ, які отримували лікування діуретиками. Дуже висока частота ГУ у хворих на тяжку АГ – до 75% [16].

Отримані дані дали можливість ряду авторів віднести ГУ до незалежних факторів серцевосудинного ризику [1].

Але в той час як ряд дослідників виявили незалежний взаємозв'язок підвищених концентрацій СК із підвищеним ризиком побічних кардіоваскулярних ускладнень [8], інші його не виявляли . Біологічні механізми, які пов'язують ГУ з ризиком кардіоваскулярного захворювання, існують, але прямі ефекти сечової кислоти на судинне русло залишаються контроверсійними . Більше того, деякі автори зазначають, що позитивний взаємозв'язок між СК та

кардіоваскулярними розладами може бути наслідком супутніх кардіоваскулярних захворювань, які спостерігаються в багатьох осіб із гіперурикемією, таких як діабет, дисліпідемія, гіпертензія та ожиріння [8].

Ряд ключових робіт привели до нового усвідомлення ролі сечової кислоти в патогенезі кардіоваскулярних хвороб, що триває й досі . Деякі дослідження, які мали контроль щодо множинних ризикфакторів, запропонували гіпотезу, що сечова кислота може бути незалежним ризикфактором як кардіоваскулярного , так і ниркового захворювання . Інші дослідження виявили, що підвищений рівень сечової кислоти передбачає розвиток гіпертензії , ожиріння , ниркового захворювання та діабету [8].

Кардіоваскулярні розлади та ризик-фактори, пов'язані з підвищеною СК [22]:

- Гіпертензія та прегіпертензія.
- Ренальне захворювання (включно зі зниженою швидкістю гломерулярної фільтрації та мікроальбумінурією).
- Метаболічний синдром (включно з абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності, інсулінорезистентністю, порушеною толерантністю до глюкози, підвищеним рівнем лептину).
- Обструктивне апное під час сну.
- Васкулярне захворювання (каротидної, периферичної, вінцевої артерії).
- Інсульт та судинна деменція.
- Прееклампсія.
- Маркери запалення (С-реактивний протеїн, інгібітор активатора плазміногену першого типу, розчинна молекула міжклітинної адгезії першого типу).
- Ендотеліальна дисфункція.
- Оксидативний стрес.
- Стать та раса (жінки в постменопаузі, чорношкірі).
- Демографічні фактори (перехід від сільських до міських умов проживання, «вестернізація» суспільства, імміграція до західних країн).

1.2 Патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії при гіперурикемії

Треба зазначити, що існує багато потенційних механізмів, які пов'язують СК з кардіоваскулярними захворюваннями. Хоча не всі особи з гіперурикемією мають клінічну подагру, незважаючи на здатність уратів сприяти запаленню, схоже, що сам прозапальний стан пов'язаний із гіперурикемією. Далі, на додаток до підвищених рівнів у атеросклеротичних бляшках, урати можуть сприяти проліферативним та прозапальним відповідям у культивованих васкулярних гладком'язових клітинах. Існує наукове спостереження, що сечова кислота може відігравати патогенетичну роль через васкулярні ефекти [8].

В теперішній час накопичена значна кількість даних, що свідчать про важливу роль порушення пуринового обміну в патогенезі АГ.

Докази, які пов'язують сечову кислоту та гіпертензію [22]:

- Підвищений рівень СК постійно передбачає розвиток гіпертензії.
- Підвищений рівень СК спостерігається у 25–60 % пацієнтів із нелікованою первинною гіпертензією і у близько 90 % підлітків із первинною гіпертензією, що розпочалася нещодавно.
- Підвищення рівня СК у гризунів має результатом гіпертензію з клінічними, гемодинамічними та гістологічними характеристиками гіпертензії.
- Зниження рівня СК інгібіторами ксантиноксидази знижує кров'яний тиск у підлітків із гіпертензією, що розпочалася нещодавно [8].

За однією з найбільш ранніх концепцій принципове місце в розвитку АГ при ГУ відводиться уратному ураженню нирок – уратній нефропатії.

До уратної нефропатії відносять: уратний нефролітіаз, хронічний тубулоінтерстиційний нефрит без конкрементів, обструкцію ниркових каналців уратами [12]. Обструкція ниркових каналців уратами може бути однією з причин оборотної гострої ниркової недостатності. За результатами клінічних спостережень хворих з масивною уратною обструкцією, при якій на фоні відповідної симптоматики (виникнення бурого кольору сечі, розвиток

олігоанурії, зниження швидкості клуб очкової фільтрації) виявляється підйом АТ, що важко усунути. АГ, що розвинулася в даному випадку має натрій-об'ємзалежний характер. При збереженні уратної обструкції у хворих виникало наростання дистрофічних змін епітелія каналців, і ниркова недостатність набувала характеру незворотної. Уратний нефролітіаз при його тривалому перебігу також приводить до хронічної ниркової недостатності. А, як відомо, для хронічної ниркової недостатності характерним є розвиток АГ [20].

Окреме місце в структурі ураження нирок при ГУ займає хронічний тубуло-інтерстиційний нефрит (ТІН) без конкрементів. Хронічний ТІН – це достатньо поширене ураження нирок. Приблизно у 30% осіб в популяції з надлишковою продукцією СК і гіперурикоземією розвивається уратне ураження нирок. Однак у зв'язку з малосимптомним перебігом хронічного ТІН він рідко діагностується. Разом з тим, саме хронічному ТІН відводиться значна роль в розвитку АГ. В цілому ряді досліджень показано, що хронічний ТІН характеризується стійкою АГ, часто з високими показниками артеріального тиску (АТ).

Ключове місце в ураженні нирок при таких процесах відводиться активації макрофагів, які постійно присутні в інтерстиційній тканині. Подібна активація макрофагів може відбуватися під впливом ряду впливів: бактеріального ендотоксина чи великої кількості неспецифічних факторів, до яких відносять і кристали СК, які чинять руйнівну дію механічного чи фізико-хімічного характеру на інтерстицій. В результаті цього активовані макрофаги експресують адгезивні молекули з групи $\beta 2$ – інтегринів і суперсімейства імуноглобулінів, що веде до посилення експресії ряду цитокінів і їх рецепторів (інтерлейкіна-1 (ІЛ), -6, -8, фактора некроза пухлин (ФНП- α), вивільненню хемотаксичних фракцій комплемента С3а та С5а. Вказані фактори володіють вираженими прозапальними властивостями в інтерстиції з наступним розвитком склеротичних процесів в ньому і зниженню його функціонуючої маси [4, 8]. Особливе місце в пошкодженні нирок відводиться в останній час одному з цитокінів – трансформуючому фактору роста – β . Виявлено, що підвищення утворення трансформуючого фактору роста – β при описаній активації

макрофагів при гіперурикозурії призводить до стимуляції проліферації фібробластів і прискорення склероза інтерстиція [10, 25]. Наводячи вказаний ланцюг прозапальних і профіброзуючих подій, необхідно відмітити, що самі кристали СК індукують синтез не тільки прозапальних, але й протизапальних медіаторів. До таких протизапальних медіаторів, що здатні пригнічувати викликане кристалами СК запалення, відносяться рецепторний антагоніст ІЛ-1, -10, а також трансформуючий фактор росту – β . Останнім часом встановлено, що трансформуючий фактор росту – β є ключовим фактором пригнічення мікрокристалічного запалення [10, 23]. Таким чином, підвищення утворення трансформуючого фактору росту – β , направлене на обмеження мікрокристалічного запалення, призводить до формування незворотних склеротичних процесів інтерстиційних клітин і втрати їх синтетичної функції. Іншим профіброгенним фактором, експресія якого активується при ТІН, є представник хемокінів – MCP-1 [12, 14]. Результатами подібних підтверджень є порушення функціонування ре абсорбційної системи у вихідному відділі петлі Генле, ріст чутливості рецепторів до антидіуретичного гормона і розвиток затримки натрія і води. Останнє призводить до збільшення об'єма циркулюючої крові, росту загального периферичного судинного опору, активації симпатичної нервової системи і формування АГ. Крім цього, описана можливість залучення в патологічний процес ниркового клубочка при ТІН: СК здатна безпосередньо викликати порушення функції ендотелія в судинах нирок, а профіброгенні фактори, що ініціюються внаслідок ТІН, поширюють свій вплив і на ниркові клубочки [3].

В літературі вже на протязі кількох років з'являються дані не просто про наявність АГ у хворих на хронічний ТІН, але й про те, що для них характерні прогностично неблагоприємні варіанти добового ритму АТ: з недостатнім зниженням АТ вночі чи з надлишковим підвищенням АТ в нічні години.

В останній час з'явилися нові дані про роль ГУ в патогенетичних механізмах АГ. Так, покаано, що ГУ асоціюється з вазоконстрикцією в нирках. Розвивається концепція про нефротоксичну дію ГУ, її роль в мікрovasкулярному ушкодженні нирок.

В ряді робіт виявлені підвищення експресії реніна та ангіотензину II в інтерстиції нирок, стимуляція утворення реніна в плазмі крові при ГУ, позитивна кореляція між ступенем ГУ і активністю реніна плазми крові у хворих на АГ. Є дані про активацію синтезу в нирках сильного вазоконстрикторного фактора ендотеліна-1, депресії ниркових систем фібриноліза (тканинної урокінази), активації місцевих систем гемо коагуляції (РАІ-I) на етапах формування ТІН в експерименті, що підтверджує роль останнього в розвитку АГ.

Цікаві дані про те, що у хворих з ГУ у разі розвитку АГ вмикаються механізми підтримки рівня ГУ і навіть її наростання внаслідок зниження екскреції уратів нирками, які не залежать від глобальних змін клуб очкової фільтрації. До причин такого зниження екскреції СК нирками при АГ відносять: пригнічення секреції уратів через систему транспорту обміну аніонів в каналцях внаслідок підвищення вмісту лактата в плазмі крові, підвищення реабсорбції натрія і води в проксимальних каналцях (виявлено, що реабсорбція СК, натрія і води відбувається за допомогою однієї і тієїж транспортної системи), а також ниркову ішемію. Таким чином, у взаємовідносинах між АГ та ГУ замикається певне зачароване коло: ГУ сприяє розвитку АГ, а, в свою чергу, АГ внаслідок характерного для неї порушення перешкоджає зниженню ступеня ГУ.

Наступним механізмом, завдяки якому ГУ може сприяти розвитку чи прогресуванню АГ, може бути порушення функції судинного ендотелія під дією СК [3].

Згідно з сучасними уявленнями, саме дисфункції ендотелію відводиться ініціальна роль у розвитку серцево-судинних захворювань: атеросклерозу, АГ, тромбозу, ішемії та порушення мікроциркуляції в різних органах тощо. Ендотеліальні клітини є не тільки напівпроникним бар'єром, вони регулюють функціональний стан судин різного калібру шляхом продукції багатьох аутокринних і паракринних факторів, таких як: оксид азоту (NO), аденозин, ендотелін, уротензин, молекули адгезії, простагландини та ін. Так, в нормальних умовах NO, який синтезується в ендотеліоцитах з амінокислоти

аргініну за допомогою NO-синтази, забезпечує релаксацію клітин гладких м'язів і вазодилатацію, блокує агрегацію тромбоцитів, адгезію лейкоцитів до стінки судини, а також розвиток гіперплазії і міграції клітин гладких м'язів судинної стінки. Саме зниженню вироблення NO ендотеліоцитами, як було показано *in vivo* та *in vitro* багатьма авторами, належить провідна роль у розвитку початкових стадій атеросклерозу, судинного спазму і тромбоутворення у пацієнтів з різноманітними факторами ризику, в т. ч. які входять до складу метаболічного синдрому.

Серед біохімічних факторів, що призводять до зниження продукції NO ендотеліальними клітинами – з одного боку, і з іншого – до прискорення його деградації, вагоме значення мають оксидативний стрес і накопичення надмірної кількості вільних радикалів. Таким чином, оксидативному стресу відводять ключову роль у розвитку ендотеліальної дисфункції. Крім того, на ранніх етапах утворення атеросклеротичної бляшки важливим також є процес окиснення під дією вільних радикалів кисню ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Окиснення ЛПНЩ сприяє більш легкому перетинанню ними ендотеліального шару і підвищеному накопиченню їх у ділянці медії, а також більш активному захопленню частинок ЛПНЩ фагоцитами із подальшою трансформацією фагоцитів у пінисті клітини і запуском низки патологічних процесів атерогенезу. Завдяки поглибленому вивченню факторів, які спричиняють виникнення дисфункції ендотелію, з'явилася реальна можливість профілактики і лікування серцево-судинних захворювань шляхом покращання функціонального і структурного стану ендотелію і попередження атеросклеротичного ураження судинної системи внаслідок усунення дії певних факторів ризику: підвищеного АТ, рівня холестерину, хронічної гіперглікемії, відмови від паління тощо [7].

Який же зв'язок між підвищенням рівня СК і розвитком ендотеліальної дисфункції? У дослідженнях, виконаних із застосуванням тесту реактивної гіперемії, виявлено чітку кореляцію між рівнем СК і вираженістю ендотеліозалежної вазодилатації. В осіб із серцевою недостатністю, дисфункцією ендотелію і, як правило, гіперурикемією виявлено зворотну

кореляцію між зниженням рівня ендотелійзалежної вазодилатації і концентрацією СК у плазмі крові. У той же час призначення гіпоурикемічного препарату алопуринолу сприяло відновленню функції ендотелію. Які умови утворення надмірної кількості СК у тканинах організму в осіб із факторами ризику розвитку серцево-судинної патології? Доведено, що при ішемії збільшується продукція аденозину ендотеліоцитами, який згодом метаболізується з утворенням СК. В осередку ішемії і під дією збільшеної кількості вільних радикалів кисню підвищується активність ксантиноксидази. Наслідком активації цього ферменту є локальне підвищення утворення СК із наступним зростанням її рівня у плазмі крові. Отже, ішемізація зумовлює як утворення субстрату для подальшого синтезу СК, так і активацію ферменту, що стимулює його перетворення у кінцевий продукт реакції. Під дією вільних радикалів кисню збільшується локальне утворення низки перекисних сполук, наприклад пероксинітриту, що призводить до ушкодження ендотелію. СК може зв'язувати пероксинітрит із наступним утворенням оксиду азоту і таким чином зменшувати опосередковане пероксинітритом ураження судин. Також доведено, що СК перешкоджає деградації супероксиддисмутази – одного з основних ферментів системи антиоксидантного захисту, який зв'язує супероксиданіон і вилучає його з реакції утворення перекису водню. Таким чином, можна було б розглядати СК як компенсаторний фактор, який посилює систему антиоксидантного захисту судинної стінки в осіб групи ризику. Останнім часом погляди на систему антиоксидантного захисту організму людини зазнали істотних змін. Відомо, що компоненти цієї системи, наприклад антиоксидантні вітаміни, у разі надходження в організм у надмірній нефізіологічній кількості можуть виступати вже як оксиданти і призводити до окиснення ліпідів мембран клітин, деструкції ДНК та ін. Виявлено, що при надмірній кількості СК у плазмі крові вона може призводити до посилення окиснення ЛПНЩ і таким чином сприяти атерогенезу в судинній стінці. Доведена також здатність СК стимулювати адгезію нейтрофільних лейкоцитів до ендотелію, а також їх дегранулювати, що має значення у розвитку місцевого запалення стінки судини на певних етапах утворення атеросклеротичної

бляшки, а також сприяти розвитку локального спазму. Здатність СК виявляти прозапальну дію підтверджується чіткою кореляцією її вмісту з рівнем маркерів системного запалення. Крім того, проникаючи до клітин гладких м'язів судинної стінки, СК стимулює їх проліферацію. У більшості досліджень також виявлена здатність СК до зростання агрегації тромбоцитів у відповідь на дію різноманітних стимуляторів агрегації, а відкладень уратів в атеросклеротичній бляшці – стимулювати дегрануляцію тромбоцитів. Цей ефект пов'язують із прямою дією СК, а також зі зниженням вивільнення NO ендотеліоцитами [7].

В ряді клінічних досліджень показана асоціація ГУ з ендотеліальною дисфункцією у вигляді тенденції до судинного спазму і значному погіршенні ендотелій залежної вазодилатації. В експериментальних дослідженнях визначено, що розчинна СК може взаємодіяти з судинним ендотелієм. Виявлено посилення при ГУ окислення ліпопротеїдів низької щільності і перекисного окислення ліпідів. Встановлено, що в ендотеліальних клітинах присутній фермент, що регулює рівень СК – ксантинооксидаза. Даний фермент, в свою чергу, бере участь в генерації вільних радикалів кисню, які є одними з потужних факторів ушкодження ендотелію. В інших дослідженнях виявлено, що СК викликає проліферацію гладкомязевих клітин, перш за все, опосередковано через активацію медіаторів запалення, факторів транскрипції та сигнальних молекул (мітогенами активована протеїнкіназа (МАПК), ядерний фактор κВ, гіперекспресію тромбоцитарного фактора росту і циклооксигенази-2. В серії експериментальних робіт показано розвиток атеросклеротичного ураження судин, АГ і ураження нирок при підвищенні рівня СК. Також виявлено підвищення концентрації СК і ксантинооксидази в судинах, уражених атеросклерозом [3].

Додатковим неблагоприємним проявом ГУ, який асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, є підвищення у хворих агрегаційної та адгезивної здатності тромбоцитів, підвищення рівня запальних медіаторів, індукція проліферації судинних гладкомязевих клітин *in vitro*. Хворі на АГ з ГУ мають в 3-5 раз більший ризик розвитку ішемічної хвороби серця чи

цереброваскулярних хвороб в порівнянні з пацієнтами з нормоурикемією. Дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонструвало зменшення кардіоваскулярного ризику у хворих з АГ і ГЛШ при медикаментозному зниженні вмісту СК в сироватці крові [3].

Серед сучасних уявлень про роль порушення пуринового обміну в розвитку АГ важливе місце відводиться патогенетичним взаємозв'язкам вказаних станів з МС.

Порушення пуринового обміну і, зокрема ГУ, дуже тісно асоціюється з АГ саме серед хворих МС. І серед хворих на подагру, і серед осіб з ГУ виявляється висока частота МС та ІР. Причому у хворих на подагру та ІР більш виражені і АГ і порушення ліпідного обміну. У цих пацієнтів відмічають більш високий рівень СК в крові і більш тяжкий перебіг подагри [13].

Разом з тим у взаємовідносинах ГУ з вуглеводним обміном і з вищеописаною ендотеліальною дисфункцією є нез'ясовані питання. Так, показано, що СК може пригнічувати секрецію інсуліна в підшлунковій залозі і попереджувати наростання ІР та гіперінсулінемії. Також є дані про антиоксидантні ефекти СК та її здатність таким чином чинити захисну дію на судинну стінку і проявляти антиатерогенні ефекти. Причини та механізми подібних протиріч на даний час вивчаються. Можливо, це ланки компенсаторних механізмів і так званого самолімітуючого патологічний процес механізма, який описується рядом авторів при подагрі.

Крім описаних механізмів впливу порушень пуринового обміну на розвиток АГ, необхідно відмітити ще, як мінімум, два, які також можуть робити внесок в формування і прогресування АГ. Мова йде про кореляцію ГУ з підвищенням рівня в крові гемоглобіну і еритремією, а також про асоціацію ГУ з гіпергомоцистеїнемією та з гіперренінемією. Причини таких асоціацій потребують вивчення, однак вірогідно, що вони зв'язані з патогенетичними механізмами МС [3, 8].

1.3 Стратегії лікування хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією.

ГУ – сильний та незалежний предиктор серцево-судинної і загальної смертності у хворих з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком (АГ, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, метаболічний синдром, цукровий діабет). Об'єм терапевтичного втручання при ГУ визначається її формою (безсимптомна ГУ чи маніфестна подагра), ступенем підвищення СК в крові, особливостями порушень ПО (перш за все величиною урикозурії), важкістю ураження нирок. Безсимптомна ГУ не потребує медикаментозної корекції, достатньо заходів, що направлені на модифікацію способу життя. Медикаментозне лікування показане всім хворим з уратною нефропатією. Хворим з ГУ показані гіпопуринова (гіпокалорійна) дієта та раціональна антигіпertenзивна терапія: відмова від препаратів, що підвищують вуглеводні одиниці (діуретики), рекомендовані препарати, які знижують ГУ, метаболічно нейтральні препарати, препарати, які здатні знизити інсулінорезистентність та ГУ, препарати для зниження маси тіла та ГУ. Необхідне досягнення стійкої нормотензії – зниження ІР, застосування гіполіпідемічних препаратів (здатні знизити ГУ), фібратів (урикозуричний ефект), статинів, інгібіторів ксантинооксидази (аллопуринол), препаратів з урикозуричним ефектом (пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, фенофібрат, лосартан) [28].

Важливого значення набуває метаболічна безпечність препаратів, що застосовуються для лікування АГ у хворих з ГУ. Під метаболічною нейтральністю препаратів розуміють вплив їх не тільки на ліпідний та вуглеводний обмін, але й на рівень СК. Крім того, адекватна гіпertenзивна терапія передбачає вибір препарату, що володіє можливістю додаткового зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції. Не всі препарати, що входять до стандартів лікування серцево-судинних захворювань, задовольняють ці вимоги у пацієнтів з ГУ. Так, діуретики вважаються засобами першого ряду для тривалої терапії хворих з АГ. Всі класи сечогінних препаратів протипоказані при гіперурикемії. Показано, що не існує безпечного класу діуретиків. Всі препарати даної групи

інгібують екскрецію СК, призводячи до ГУ, бета-адреноблокатори також не є препаратами вибору при АГ та ГУ, так як вони підвищують ІР, гіперінсулінемію, посилюючи ГУ [11, 22].

В теперішній час відомо, що метаболічно нейтральними препаратами, що забезпечують оптимальний контроль АТ, є антагоністи кальція дигідропіридинового ряду тривалої дії (амлодипін), інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ), блокатори АТ1-рецепторів ангіотензина II (лозартан). Серед вказаних груп препаратів особливе місце належить антагоністам кальція. Механізм дії пов'язаний з блокуванням повільних кальцієвих каналів і перешкоджанням внутрішньоклітинної гіперкальціємії, з розслабленням гладких м'язів і зниженням периферичного судинного опору. Період напіввиведення амлодипіна дорівнює 35-50 годин. В багато чисельних багато центрових дослідженнях (NORDIL, INSIGHT, VHAT, HOT, ALLHAT) показано зниження ризику СК на фоні терапії антагоністами кальція пролонгованої дії. Перевагою цих препаратів є можливість використання їх у пацієнтів з ГУ, так як вони не чинять негативний вплив на пуриновий обмін [4, 22, 26].

У хворих з подагричною нефропатією показані блокатори рецепторів ангіотензина II (БРАТ), оскільки вони володіють гіпоурикемічним ефектом. Найкращий ефект в відношенні зменшення рівня СК в крові дає лозартан (50-100 мг на добу), гірше подібний вплив на пуриновий обмін у валсартана (80-160 мг на добу), ірбесартана (150-300 мг на добу), кандесартана (8-16 мг на добу). Їх урикозурична дія супроводжується підвищенням екскреції оксипуринола. Препарати цієї групи підсилюють виведення уратів з сечею за рахунок зменшення їх реабсорбції в проксимальних каналцях нирок. Урикозуричний ефект зберігається й при їх спільному застосуванні з сечогінними засобами, завдяки чому вони попереджують підвищення рівня СК в крові, що викликається діуретиками. Індукована ангіотензином II продукція супероксида є результатом прямої стимуляції нікотинамідаденіннуклеотид-фосфатоксидази, що здійснюється через рецептори ангіотензина I типу, а у хворих з подагрюю вона блокується лозартаном [6, 27].

Крім гіпоурикемічного, лозартан надає і нефропротекторну дію, знижує рівень альдостерона, підвищує екскрецію натрія і в меншій мірі калія, викликає зворотній розвиток гіпертрофії міокарда і патологічного ремоделювання судин за рахунок гальмування гіперплазії гладком'язевого шару судин. При лікуванні лозартаном хворих з подагричною нефропатією може розвинутих персистуюче підвищення рівня креатиніна в крові, а у 1% хворих виникає гіперкаліємія. Необхідно підкреслити, що лозартан у хворих подагрою потенціює ефект гіпоурикемічних препаратів [22, 27].

Прямий механізм антигіпертензивної дії блокаторів ангіотензин – I-ангіотензинових рецепторів пов'язаний з ослабленим ефектом ангіотензина - II і ангіотензина-III, а також зі зменшенням секреції альдостерона, аргінін-вазопресина, ендотеліна і норадреналіна. При призначенні БРАТ досягається найбільш повне блокування негативних дій ангіотензина-II, оскільки ефективність препаратів цієї групи (на відміну від іАПФ) не залежить від можливостей альтернативного (хімазного та хімазоподібного) шляхів його утворення. В той час, завдяки високій вибірковості дії, відсутні здатності до накопичення брадикініна, БРАТ значно переважають при подагрі іАПФ по переносимості.

ІАПФ є класом антигіпертензивних препаратів, що володіють ренопротекторними властивостями в плані клубочків і каналні нирок, котрі доведені в експерименті на тваринах та в крупних проспективних підконтрольних дослідженнях. На фоні використання іАПФ в каналцях покращують «обробку» натрія, води і білка, за рахунок відновлення ре абсорбційної здатності, зниження внутрішньотубулярного тиску, внаслідок чого покращується процес фільтрації. Необхідно відмітити, що у деяких хворих на подагру іАПФ підвищують частоту побічних дій алопуринола (в першу чергу – в плані розвитку лейкопенії), погано поєднуються з нестероїдними протизапальними препаратами (похідними індолоцтової і арилпропіонової кислот), урикозуриками (пробенацидом) і проти діабетичними засобами [23].

Враховуючи метаболічну нейтральність або навіть позитивну дію іАПФ у відношенні вуглеводного і ліпідного обміну рекомендується використовувати

цю групу препаратів у хворих з ГУ. Необхідно відмітити, що як БРАТ, так і іАПФ володіють гіполіпідемічною дією, що може бути додатковим доказом на рахунок їх призначення хворим на ГУ. Комбіноване застосування БРАТ та іАПФ при подагричній нефропатії забезпечують більший ренопротекторний ефект.

Метаболічна нейтральність і органопротекторні властивості дозволяють розглянути комбіноване застосування іАПФ та антагоністів кальція як один з варіантів антигіпертензивної терапії хворих з «первинним метаболічним синдромом». Антагоністи кальція у деяких хворих з ГУ можуть володіти урикодепресивною дією. У таких хворих подібна комбінація не має негативного впливу на коагулогічні властивості крові, ліпідний та вуглеводний обмін. Відмічається, що блокатори повільних кальцієвих каналів з іАПФ при подагрі зменшують гіпертрофію і дилатацію лівих відділів серця, не впливають на активність симпатичної нервової системи, підвищують експресію інтерлейкіна-6 шляхом прямої активації відповідного гена-промотора в гладкомязевих клітинах, регулюючих процеси апоптоза, підвищують експресію матричної рибонуклеїнової кислоти оксид азотної синтетази, пригнічують «оксидантний стрес», перешкоджають міграції моноцитів в субендотеліальний шар судин, пригнічують агрегацію тромбоцитів. Бета-адреноблокатори першого покоління заборонялись для використання у хворих подагрою внаслідок здатності індукувати ГУ. В теперішній час бета-1-селективні блокатори є препаратом вибору у хворих з миготінням передсердь, над- і шлуночкової екстрасистолічної аритмії, які зустрічаються відповідно у 3,8% , 4,1% та 10,6% хворих з ГУ [22, 23].

Таким чином, ГУ є фактором ризику розвитку АГ, а в генезі останньої відіграють роль ниркові механізми, що пов'язані з нефропатією, ІР, судинними і гормональними розладами. Отже, на сьогодні роль ГУ у розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, зокрема у хворих на АГ, потребує подальшого вивчення і розробки ефективних раціональних методів лікування хворих на АГ з ГУ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Матеріали та методи дослідження

Робота виконана у Сумському державному університеті на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти з курсом пропедевтики

(завідуюча кафедрою професор, доктор медичних наук Приступа Л.Н.) у відділенні денного стаціонару комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №5» (КУ СМКЛ №5) та Сумської ЦРЛ під керівництвом доцента кафедри кандидата медичних наук Псарьової В.Г.

Для виконання мети дослідження усіх хворих розподілили на дві групи залежно від рівня СК у сироватці крові: основна група (І група) – пацієнти з АГ та ГУ і група порівняння (ІІ група) – із АГ та нормоурікемією. Критерієм ГУ вважали рівень СК у сироватці крові > 360 мкмоль/л у жінок та >420 мкмоль/л у чоловіків. Згідно з цими критеріями І групу становили 62 пацієнти із АГ та ГУ (30 чоловіків та 32 жінки), ІІ групу - 54 пацієнтів із АГ і нормальним вмістом СК у крові. (28 чоловіків та 26 жінок). І група хворих була розподілена на дві підгрупи (Іа та Іб), в залежності від призначених схем лікування. Іа підгрупа отримувала раміприл у дозі 5-10 мг/добу та амлодипін у дозі 5-10 мг/добу, Іб підгрупа - лозартан 50-100 мг/добу з амлодипіном 5-10 мг/добу. Термін спостереження - 6 місяців на фоні рекомендацій з гіпокалорійної та гіпопуринової дієти і дозованим фізичним навантаженням.

Групи були зіставні за віком, статтю і тривалістю АГ. Верифікація діагнозу в групах проводилася за допомогою даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеню АГ проводили згідно критеріями, рекомендованими у 2007 році Європейським товариством гіпертензії і Європейським товариством кардіологів.

Критерії виключення:

Інфаркт міокарду в анамнезі

Інфаркт головного мозку в анамнезі

Перенесені транзиторні ішемічні атаки

Цукровий діабет

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)

Новоутворення

Ожиріння 3 ступеня

Клапанні вади серця

Симптоматична артеріальна гіпертензія

Гострі запальні процеси

Стабільна стенокардія та СН високих градацій

Захворювання нирок, печінки, крові

Критерії включення

Пацієнти із АГ з ГУ, чоловічої та жіночої статі у віці до 60 років.

Методи дослідження

1. Клінічний аналіз крові.
2. Визначення глікемії натще та через 2 години після перорального глюкозотолерантного тесту.
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів СК, ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, ТГ, КА, креатиніну, амінотрансфераз.
4. Підрахунок ІМТ.
5. Вимірювання АТ в динаміці.
6. ЕКГ.
7. Кількісна двовірна ЕхоКГ в динаміці.

Для визначення наявності ожиріння, його ступеня і типу розподілу жирової тканини проводили антропометричні виміри: зріст, маса тіла, окружність талії. На підставі антропометричних вимірів розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст}^2 (\text{м}^2).$$

Абдомінальний тип ожиріння діагностували при окружності талії у чоловіків >102 см та у жінок >88 см згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008).

Дослідження ліпідного спектру крові, рівню АСТ, АЛТ, сечовини та сечової кислоти, креатиніну проводилися за допомогою діагностичних наборів Prestige 24sLQ PZ Cormay S.A. (Польща). Холестерин ЛПВП та ЛПНЩ вивчався ферментативним методом на аналізаторі «Corona» (Швеція), рівень ЗХС визначався за допомогою ферментного колориметричного методу з холестеролестеразою та холестеролоксидазою (CHOD/PAP), рівень ТГ –

колориметричним ферментним методом з гліцеролфосфатоксидазою, рівень креатиніну визначався модифікованим методом Яффе без осадження білку, рівень сечовини – кінетичним ферментним методом з уреазою та глутамат дегідрогеназою, рівень СК за допомогою ферментного колориметричного методу з уриказою та пероксидазою, рівні АЛАТ та АСАТ - оптимізованим і модифікованим методом, розробленим з урахуванням рекомендацій Міжнародної Федерації Клінічної Хімії, без піридоксальфосфату. Вміст глюкози у крові визначали ферментним методом на фотометрі – аналізатор «Humareader №2106» (Німеччина).

Морфофункціональні параметри серця та параметри центральної гемодинаміки вивчали за допомогою ехокардіографічного дослідження в В та М режимах за стандартною методикою. При Ммодальному режимі ехокардіографії вимірювали кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри (КДР та КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗС). Масу міокарду ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою $1,04 * [(МШП + ЗСЛШ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$, індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За рівень ГЛШ у нашому дослідженні був прийнятий критерій ІММЛШ, що перевищує 134 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок.

АТ визначали як середнє 3-х вимірювань АТ ручним сфігмоманометром в положенні сидячи після 5-хвилинного відпочинку. Протягом всього дослідження пацієнти здійснювали самоконтроль АТ. За критерій ефективності антигіпертензивної терапії приймали зниження ДАТ на 10% чи на 10 мм.рт.ст. та САТ – на 15 мм.рт.ст. від вихідного рівня. Цільовим рівнем АТ на фоні терапії вважали АТ $\leq 140/90$ мм.рт.ст.

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0» та програми «Microsoft Excel». Результати представлені як $M \pm m$, де М – середнє значення показника, m – медіана.

2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

Під динамічним спостереженням знаходилось 54 хворих з нормальним рівнем СК в крові та 62 хворих з ГУЕ. Діагноз встановлювався на основі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Первинно обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи - хворих з нормальним вмістом СК в сироватці крові та хворих з ГУ, 54 та 62 хворих відповідно. Усі хворі проходили курс стаціонарного лікування у відділенні денного стаціонару КУ СМКЛ №5 та Сумській ЦРЛ. Після виписки з лікувальної установи контроль за станом пацієнтів і лікуванням проводилися амбулаторно. Повторне обстеження проводилося через 6 місяців від первинного огляду хворих.

Сформовані групи були репрезентативні за віком та статтю. Середній вік хворих на момент первинного обстеження складав $51,5 \pm 6,54$ роки в групі хворих з нормальним вмістом СК в крові та $50,5 \pm 6,27$ роки у групі хворих з ГУ. У групі хворих з нормальним вмістом СК в крові було 28 чоловіків та 26 жінок, в групі хворих з ГУ - 30 чоловіків та 32 жінки (табл. 1). При включенні в дослідження, групи хворих з нормальним та підвищеним вмістом СК в крові були сформовані таким чином, що достовірної різниці між рівнями АТ та ЧСС в обох групах не було. Показники АТ в групі хворих з нормоурікемією склали: САТ $179,00 \pm 3,35$ мм. рт. ст., ДАТ $108,3 \pm 2,17$ мм.рт.ст., АТср $138,3 \pm 2,76$ мм.рт.ст. У групі хворих з ГУ АТ відповідно $178,8 \pm 2,46$ мм.рт.ст., $109,2 \pm 1,25$ мм.рт.ст., $138,56 \pm 1,94$ мм.рт.ст.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Показник	I група, n=62	II група, n=54
1	2	3
Чоловіків	30	28
Жінок	32	26
1	2	3
Середній вік	50,5	51,5
1 ФК ХСН	5	9
2 ФК ХСН	25	21
Середній зріст	168	176
Середня вага	84	72
ІМТ	33,5	29,5
ПШТ	1,91	1,87

ЧСС	71,5	70
САГ	163	165
ДАГ	103	100
АТср	128,56	128,3
Фактори ризику		
Тютюнопаління	15	17
Періодичне вживання алкоголю	15	14
Обтяжена спадковість	28	24
Особливості клінічних даних		
Загальна слабкість	23	21
Розлади сну	22	19
Головний біль	30	29
Периферичні набряки	0	0
Головокружіння	26	24
Особливості стилю життя		
Регулярні заняття спортом	4	6

При проведенні комплексного обстеження хворих була виявлена висока поширеність факторів ризику, зокрема тютюнопаління, обтяжена спадковість за АГ, підвищеного рівня СК, субклінічного ураження органів-мішеней (гіпертрофія міокарду ЛШ). Таким чином, хворі обох груп відносилися до групи високого ризику, що було обумовлено комбінацією трьох та більше факторів ризику та артеріального тиску в межах 160-179/100-109 мм. рт. ст.

У наш час загально визнано, що епідемія серцево-судинних захворювань значною мірою пов'язана зі способом життя і наявністю чинників ризику. При аналізі поширеності факторів ризику за групами хворих, було виявлено більшу їх поширеність у групі хворих з гіперурикемією, та хворих з надлишковою масою тіла. При вивченні стилю життя було виявлено, що лише невелика кількість пацієнтів регулярно займалася фізичною культурою та спортом, більшість пацієнтів страждала від гіподинамії.

Зважаючи на вищевикладене усім хворим були дані рекомендації щодо режиму фізичного навантаження та дієти, роздані відповідні методичні

рекомендації. Хворим було рекомендовано припинити тютюнопаління, зменшити ІМТ до нормального рівня, зменшити вживання алкогольних напоїв, підвищити фізичну активність, скоротити вживання солі, збільшити вживання фруктів та овочів, знизити вживання жирів, зокрема насичених.

Усі лікарські засоби призначалися хворим після забору крові для проведення досліджень та обстеження ЕхоКГ. Контроль ефективності лікування проводили аналізуючи динаміку клінічних проявів, біохімічних та інструментальних показників.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Особливості клінічних показників та результатів лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів з нормоурикемією та підвищеним рівнем сечової кислоти у крові.

Пацієнти обстежених груп істотно відрізнялися за своїми конституційними характеристиками. Так, у пацієнтів з АГ та ГУ порівняно із особами із АГ з нормальним вмістом СК у крові, виявлялися достовірно вищі значення маси тіла, ІМТ та окружності талії (табл.2).

Таблиця 2

Антропометричні показники обстеження пацієнтів

Показник	I група, n=62	II група, n= 54
Зріст, см	170,2±1,20	169,6±1,10

Маса тіла, кг	93,7±1,8*	84±2,13
ІМТ, кг/м ²	33,5±0,62*	29,5±0,69
Окружність талії, см	102,4±1,27*	96,4±1,73

*-достовірність різниці між показниками у пацієнтів із ГУЕ та без такої (p<0,05).

За показниками зросту обидві групи пацієнтів достовірно не відрізнялися. Показники маси тіла у групі пацієнтів з АГ та гіперурикемією були вищими, ніж у групі пацієнтів з АГ та нормоурикемією (93,7 та 84 кг відповідно). ІМТ у пацієнтів з ГУЕ був вищим (33,5 кг/м²), ніж у пацієнтів з нормальним вмістом сечової кислоти в крові – 29,5 кг/м². Показники окружності талії були вищими у групі пацієнтів з ГУЕ (102,4 см) в порівнянні з пацієнтами з нормоурикемією (96,4 см).

Рис.1. Антропометричні показники обстежених пацієнтів.

Групи хворих суттєво відрізнялися за частотою виявленості та ступенем вираженості надмірної маси тіла. Так, у групі пацієнтів із АГ та ГУЕ встановлена достовірно вища частота хворих з ожирінням І та ІІ ступеня порівняно з такою серед пацієнтів з АГ та нормальним вмістом СК у крові. (табл. 3). Водночас група пацієнтів із АГ з нормальним вмістом СК у крові характеризувалася достовірно більшою часткою осіб з нормальною масою тіла та переживанням учасників із надлишковою масою тіла. Відзначимо, що у всіх хворих з ожирінням тип останнього був абдомінальним.

Таблиця 3

Частота (%) надмірної маси тіла та ожиріння у пацієнтів із артеріальною гіпертензією з гіперурикемією та з нормальним вмістом сечової кислоти у крові (M±m)

Показник	I група, n=62, %	II група, n=54, %
Нормальна маса тіла	3,9±0,08	13,9±0,12
Надмірна маса тіла	32±0,10	39,5±0,04
Ожиріння І ст.	46,8±0,12	36,1±0,23

Ожиріння II ст.	17,3±0,05*	10,6±0,14
-----------------	------------	-----------

*-достовірність різниці між показниками у пацієнтів із ГУ та без такої ($p < 0,05$).

Групи пацієнтів, хворих на АГ з нормо- та гіперурикемією за показниками глюкози натще особливо не відрізнялися. Після проведення глюкозотолерантного тесту більш високі показники рівня глюкози в крові були у пацієнтів, хворих на АГ з ГУ (6,92 ммоль/л), порівняно з хворими без ГУ (6,2 ммоль/л).

Пацієнти із АГ залежно від наявності або відсутності ГУ істотно відрізнялися за своїми метаболічними показниками. Встановлено, що у пацієнтів із АГ з ГУ частота порушеної толерантності до глюкози (7,96 %, $p < 0,05$) була достовірно вища за таку у пацієнтів із АГ з нормальним вмістом СК, в якій не виявлено випадків порушеної толерантності до глюкози. При аналізі частоти порушеної глікемії натще у групах пацієнтів із АГ з ГУ і без неї достовірної різниці не виявлено.

Таким чином, вивчення різниці між абсолютними показниками вуглеводного обміну дозволило встановити такі закономірності. Вміст глюкози в сироватці крові через 2 год, після навантаження глюкозою в рамках перорального глюкозотолерантного тесту у пацієнтів із АГ з ГУ був достовірно вищий за такий у пацієнтів із АГ з нормальним вмістом СК у крові (табл. 4). При цьому вміст глюкози у сироватці крові натще в обох групах достовірно не відрізнявся.

Обстежені групи пацієнтів із АГ з ГУ і без такої мали суттєві відмінності і в показниках ліпідного обміну (табл. 4). У пацієнтів з ГУ були значно вищі показники ТГ та ХС ЛПДНЩ (2,31±0,193 ммоль/л та 1,05±0,102 ммоль/л відповідно), в той час, коли у пацієнтів з нормоурикемією ці показники становили 1,85±0,212 та 0,84±0,127 ммоль/л відповідно (рис. 2).

Загальна частота дисліпідемій у пацієнтів із АГ з ГУ (86,54%) була достовірно вища за таку у пацієнтів з АГ та без ГУ (72,09, $p < 0,05$).

При аналізі середнього рівня показників ліпідного обміну у групах хворих встановлено достовірно вищий рівень у сироватці крові ТГ і нижчі рівні ХС ЛПВЩ у пацієнтів із АГ в поєднанні з ГУ, на відміну від пацієнтів із АГ з нормальним вмістом СК у крові (рис. 2).

Показники вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів із АГ в поєднанні з ГУЕ і у хворих з нормальним вмістом СК у крові (M±m)

Показник	I група, n=62	II група, n=54
Глюкоза натще, ммоль/л	5,51±0,132	5,43±0,132
Глюкоза через 2 год. після перорального глюкозотолерантного тесту, ммоль/л	6,92±0,132	6,2±0,132*
ЗХ, ммоль/л	6,07±0,118	5,82±0,148
ТГ, ммоль/л	2,31±0,193	1,85±0,212*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,86±0,051	0,95±0,049
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,16±0,176	4,03±0,156
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,05±0,102	0,84±0,127*

*-достовірність різниці між показниками у пацієнтів із ГУ та без такої (p<0,05).

Рис. 2. Показники ліпідного обміну у пацієнтів із артеріальною гіпертензією в поєднанні з гіперурикемією і у хворих з нормальним вмістом сечової кислоти у крові

За рівнями систолічного та діастолічного артеріального тиску, та частотою серцевих скорочень обидві групи пацієнтів достовірно не відрізнялися (табл. 5). Показники АГ в групі хворих з нормоурикемією складали: САГ 179,00±3,35 мм. рт. ст., ДАГ 108,3±2,17 мм.рт.ст. У групі хворих з ГУ АГ становив відповідно 178,8±2,46 мм.рт.ст., 109,2±1,25 мм.рт.ст. (рис. 3).

Показники систолічного, діастолічного тиску, частота серцевих скорочень у хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією та у хворих із нормальним вмістом сечової кислоти у крові (M±m)

Показники	I група, n=62	II група, n=54
САТ, мм.рт.ст.	178,8±2,46	179,00±3,35
ДАТ, мм.рт.ст.	109,2±1,25	108,3±2,17
ЧСС, уд/хв	70,40±0,92	70,70±0,78

Рис. 3. Рівні систолічного, діастолічного тиску, частота серцевих скорочень у хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією та у хворих із нормальними рівнями сечової кислоти у крові.

Встановлено, що групи хворих на АГ з ГУ і з нормальним вмістом сечової кислоти у крові статистично достовірно не відрізнялися за рівнями систолічного (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та частотою серцевих скорочень(ЧСС) (рис. 3).

У групі пацієнтів хворих на АГ з ГУ показник ММЛШ становив 233,62 г, у групі пацієнтів з нормоурикемією – 217,59 г. Також дані групи пацієнтів відрізнялися за показником ІММЛШ. У пацієнтів хворих на АГ з ГУ він становив 129,98 г/м, у пацієнтів з нормальним вмістом СК у крові - 121,55 г/м². За показниками фракції викиду дані групи пацієнтів достовірно не відрізнялися (58 та 59% в групах з ГУ та без такої відповідно) (табл. 6).

Таблиця 6

Морфофункціональні параметри серця у хворих на артеріальну гіпертензію із гіперурикемією і нормальними рівнями сечової кислоти у сироватці крові (M±m)

Показники	I група, n=62	II група, n=54
ЛШ, см	3,58±0,04	3,48±0,07

КСР, см	3,84±0,10	3,58±0,10
КДР, см	5,34±0,06	5,29±0,05
ТМШП, см	1,24±0,02	1,22±0,02
ТЗСЛШ, см	1,22±0,01	1,22±0,02
ФВ, %	58,53±0,81	59,68±1,56
Аорта, см	4,95±0,18	3,15±0,03
ММЛШ, г	233,62±6,63	217,59±4,42*
ІММЛШ, г/м ²	129,28±4,95	121,55±7,14

* - достовірність різниці між показниками в групах хворих з гіперурикемією та без такої $p < 0,05$.

Аналіз отриманих даних свідчить про достовірне підвищення в групі хворих на АГ у поєднанні з ГУ показника ММЛШ порівняно з таким у хворих на АГ із нормальними рівнями СК у крові (рис. 4). Разом із тим частота ГЛШ у хворих з АГ та ГУ (89,9%) і у хворих з АГ із нормальними рівнями СК у крові (79,2%) статистично не відрізнялися.

Рис. 4. Морфофункціональні параметри серця у хворих на артеріальну гіпертензію із гіперурикемією і нормальними рівнями сечової кислоти у сироватці крові.

Середні показники швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію із гіперурикемією і нормальними рівнями сечової кислоти у сироватці крові були в межах норми та статистично не відрізнялися. Достовірної різниці в частоті порушень функціонального стану нирок залежно від наявності чи відсутності ГУ не виявлено. У пацієнтів на АГ з ГУ ШКФ складала 108,7 мл/хв., у пацієнтів з АГ та нормоурикемією 100,51 мл/хв. (табл. 7).

Таблиця 7

Показники швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію із гіперурикемією і нормальними рівнями сечової кислоти у сироватці крові (М±m)

Показники	I група, n=62	II група, n=54
ШКФ, мл/хв	108,7±5,59	100,51±5,49

3.2. Корекція рівнів артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в залежності від рівня сечової кислоти у крові.

З огляду на останні рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії найчастіше пацієнти з другим та вище ступенем підвищення артеріального тиску потребують комбінованої антигіпертензивної терапії [5].

Успішна боротьба з АГ є однією з складових ефективності лікування ГУ уцілому [6] і має відповідати загальним вимогам до антигіпертензивної терапії: початок лікування з мінімальних доз одного препарату, використання препаратів тривалої дії для досягнення добового ефекту при одноразовому прийомі, при незадовільному ефекті перехід на препарати іншого класу після попереднього збільшення дози першого засобу, використання оптимальних комбінацій препаратів для досягнення максимального ефекту і мінімізації небажаних проявів. Крім того, антигіпертензивні засоби, що застосовуються при ГУ, мають чинити позитивний вплив на стан пуринового та ліпідного обмінів, чутливість тканин до інсуліну і не мати негативного впливу на наявну нефропатію. У хворих на АГ та ГУ необхідно враховувати зв'язок складних метаболічних процесів, щоб не збільшувати ризик терапевтично-індукованої подагри. Важливого значення набуває метаболічна безпечність препаратів, що застосовуються для лікування АГ у хворих на ГУ. Під метаболічною нейтральністю препаратів розуміють вплив їх не тільки на ліпідний та вуглеводний обмін, але й на рівень сечової кислоти. Крім того, адекватна гіпотензивна терапія має на увазі вибір препарату, що володіє можливістю додаткового зниження ризику серцево-судинних ускладнень, зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції. Далеко не всі препарати, що входять до стандартів лікування серцево-судинних захворювань, задовольняють ці вимоги у пацієнтів, що страждають на ГУ. Так, діуретики вважаються засобами першого ряду для тривалої терапії хворих на АГ. Всі класи сечогінних препаратів протипоказні при ГУ. Показано, що не існує безпечного класу діуретиків. Всі препарати даної групи інгібують екскрецію сечової кислоти, призводячи до ГУ, бета-адреноблокатори також не є препаратами вибору при сполученні АГ та ГУ, так як вони збільшують інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, підвищуючи ГУ.

На даний час відомо, що метаболічно нейтральним препаратами, що забезпечують оптимальний контроль АТ, є антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії (амлодипін), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II (лозартан). Серед вказаних груп препаратів особливе місце належить антагоністам кальцію. Механізм дії пов'язаний з блокуванням повільних кальцієвих каналів, з розслабленням гладеньких м'язів і зниженням периферичного судинного опору. В багато чисельних багато центрових дослідженнях показано зниження ризику серцево-судинних ускладнень на фоні терапії антагоністами кальцію пролонгованої дії. Перевагою препаратів є можливість використання їх у пацієнтів з метаболічним синдромом, так як вони не чинять негативного впливу на вуглеводний, ліпідний та пуриновий обміни. У хворих на ГУ показані БРАТ, оскільки вони володіють чітким гіпоурикемічним ефектом, за рахунок зменшення реабсорбції уратів в проксимальних канальцях нирок.

62 особи на АГ з ГУ були розподілені на дві підгрупи (Ia та Ib), в залежності від призначеної антигіпертензивної терапії. Ia підгрупа отримувала раміприл у дозі 5-10 мг/добу та амлодипін у дозі 5-10 мг/добу, Ib підгрупа - лозартан 50-100 мг/добу з амлодипіном 5-10 мг/добу. Термін спостереження - 6 місяців на фоні рекомендацій з гіпокалорійної та гіпопуринової дієти і дозованим фізичним навантаженням.

Після проведення динамічного спостереження за групами пацієнтів з АГ та ГУ, які отримували антигіпертензивну терапію за різними схемами було виявлено, що більш виражене зниження рівня СК у крові отримали у пацієнтів з групи, яка приймала комбінацію препаратів лозартан та амлодипін (табл. 8). Показники СК у крові в цій групі хворих до лікування склали $492,3 \pm 17,9$ мкмоль/л, після 6 місяців терапії комбінацією лозартан+амлодипін - $365,3 \pm 16,3$ мкмоль/л. У пацієнтів, що приймали комбінацію препаратів раміприл+амлодипін також спостерігалось зниження рівня сечової кислоти у крові, але менш виражене, ніж в іншій підгрупі (показники СК у крові до та після лікування відповідно $487,4 \pm 19,9$ мкмоль/л та $431 \pm 18,6$ мкмоль/л (рис. 5).

Динаміка показників рівнів сечової кислоти у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів. (M±m)

	Іа підгрупа, n=30		Іб підгрупа, n=32	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сечова кислота, мкмоль/л	487,4±19,9	431±18,6	492,3±17,9	365,3±16,3*

Примітка: * - достовірність різниці між показниками в підгрупах хворих $p < 0,05$.

Рис. 5. Динаміка показників рівнів сечової кислоти у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів.

Рівні артеріального тиску після 6-тимісячної антигіпертензивної терапії у підгрупі хворих, що приймали комбінацію препаратів раміприл+амлодипін складала до лікування: САТ - 180,5±2,05 мм.рт.ст, ДАТ - 110,5±1,13 мм.рт.ст., після лікування: САТ - 140±2,67 мм.рт.ст, ДАТ - 89±3,14 мм.рт.ст. (табл. 9).

Динаміка показників систолічного та діастолічного тиску у хворих з артеріальну гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів. (M±m)

	Іа підгрупа, n=30 (раміприл+амлодипін)		Іб підгрупа, n=32 (лозартан+амлодипін)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ, мм рт. ст.	180,5±2,05	140±2,67*	176,5±3,25	132,6±5,01*
ДАТ, мм рт. ст.	110,5±1,13	89±3,14*	98,5±2,61	82,5±3,14*

Примітка: * - достовірність різниці між показниками в підгрупах хворих $p < 0,05$.

Рис. 6. Динаміка показників систолічного та діастолічного тиску у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів (Ia підгрупа).

Рівні артеріального тиску після 6-тимісячної антигіпертензивної терапії у підгрупі хворих, що приймали комбінацію препаратів лозартан+амлодипін складала до лікування: САТ - $176,5 \pm 3,25$ мм.рт.ст, ДАТ - $98,5 \pm 2,61$ мм.рт.ст., після лікування: САТ - $132,6 \pm 5,01$ мм.рт.ст, ДАТ - $82,5 \pm 3,14$ мм.рт.ст. (табл. 9).

Рис. 7. Динаміка показників систолічного та діастолічного тиску у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів (Iб підгрупа).

Під впливом обох комбінацій антигіпертензивних препаратів (лозартан+амлодипін, раміприл+амлодипін) отриманий вагомий гіпотензивний ефект в підгрупах пацієнтів хворих на АГ з нормо- та гіперурикемією з досягненням цільових показників АГ (рис. 6, 7).

Таблиця 10

Динаміка показників морфофункціонального стану міокарду у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів. (M±m)

	Ia підгрупа, n=30 (раміприл+амлодипін)		Iб підгрупа, n=32 (лозартан+амлодипін)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5
ЛП, см	$3,68 \pm 0,04$	$3,38 \pm 0,05$	$3,48 \pm 0,04$	$3,40 \pm 0,05$
КСР, см	$3,94 \pm 0,20$	$3,15 \pm 0,10$	$3,73 \pm 0,15$	$3,44 \pm 0,12$
КДР, см	$5,34 \pm 0,06$	$5,17 \pm 0,03$	$5,35 \pm 0,02$	$5,25 \pm 0,02$
1	2	3	4	5
ТМШП, см	$1,34 \pm 0,03$	$1,24 \pm 0,01$	$1,32 \pm 0,03$	$1,30 \pm 0,01$
ТЗСЛШ, см	$1,32 \pm 0,01$	$1,22 \pm 0,01$	$1,36 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,02$
ФВ, %	$58,63 \pm 0,91$	$60,43 \pm 0,71$	$58,53 \pm 0,72$	$61,23 \pm 0,32$
ММЛШ, г	$234,72 \pm 6,53$	$221,56 \pm 4,52$	$233,54 \pm 3,55$	$229 \pm 3,65$
ІММЛШ, г/м ²	$129,38 \pm 4,85$	$117,38 \pm 3,58^*$	$129,33 \pm 3,21$	$120,5 \pm 3,68$

Примітка: * - достовірність різниці між показниками в підгрупах хворих $p < 0,05$.

При аналізі динаміки ехокардіографічних показників виявлено, що в першій групі позитивна динаміка морфофункціонального стану міокарду була більш вираженою, ніж в другій групі (табл. 10). Спостерігалось більш виражене зниження ММЛШ у групі пацієнтів, що приймали комбінацію препаратів раміприл+амлодипін, в порівнянні з пацієнтами, що приймали лозартан+амлодипін (зниження показників до $221,56 \pm 4,52$ та $229 \pm 3,65$ г. відповідно.).

Показники ФВ, ММЛШ та ІММЛШ у підгрупі пацієнтів, що приймали комбінацію препаратів раміприл+амлодипін до лікування складала відповідно $58,63 \pm 0,91\%$, $234,72 \pm 6,53$ г, $129,38 \pm 4,85$ г/м², після лікування: ФВ з тенденцією до збільшення, показник ММЛШ знизився до $221,56 \pm 4,52$ г., ІММЛШ - $117,38 \pm 3,58$ г/м² (рис. 8).

Рис. 8. Динаміка показників морфофункціонального стану міокарду у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів (Іа підгрупа).

Показники ФВ, ММЛШ та ІММЛШ у підгрупі пацієнтів, що приймали комбінацію препаратів лозартан+амлодипін до лікування складала відповідно $58,53 \pm 0,72\%$, $233,54 \pm 3,55$ г, $120,5 \pm 3,68$ г/м², після лікування: ФВ з тенденцією до збільшення, показник ММЛШ знизився до $229 \pm 3,65$ г., ІММЛШ - $120,5 \pm 3,68$ г/м², що свідчить про більш виражений вплив комбінації раміприл+амлодипін на морфофункціональні показники серця, а комбінації лозартан+амлодипін – на рівень сечової кислоти в сироватці крові (рис. 9).

Рис. 9. Динаміка показників морфофункціонального стану міокарду у хворих з артеріальною гіпертензією із гіперурикемією до та після лікування різними комбінаціями препаратів (Іб підгрупа).

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями, виявлення наднормального рівня СК в плазмі крові (гіперурикемії) становить у середньому 2-12% (до 25%) у світовій популяції. Показано, що в осіб, які традиційно належать до груп високого кардіоваскулярного ризику, рівень СК часто підвищений. Це може бути спричинено різними факторами. Будь-який патологічний стан, який призводить до надмірної продукції СК, зменшення її виведення нирками або до поєднання цих двох відхилень, спричиняє понаднормове підвищення СК у плазмі крові. Кілька епідеміологічних досліджень було присвячено з'ясуванню зв'язку між високим рівнем СК у плазмі крові і підвищенням ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. У більшості з них виявлено зв'язок між гіперурикемією і ризиком виникнення серцево-судинних подій – інсульту, інфаркту міокарда, а також хронічної ниркової або серцевої недостатності.

У разі наявності АГ підвищення концентрації СК у плазмі крові також вірогідно призводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинних подій. В одному з останніх досліджень виявлено, що підвищений рівень СК в осіб з есенціальною гіпертензією асоціюється із більш швидким і вираженим вірогідним ураженням органів-мішеней, зокрема гіпертрофією лівого шлуночка, ущільненням стінок артерій (визначали ультрасонографічно за індексом маси лівого шлуночка і товщиною комплексу інтима-медіа) та мікроальбумінурією. Нині ще немає одностайної думки експертів про необхідність лікування «асимптомної» гіперурикемії. Проте накопичений об'єм даних про тісний зв'язок гіперурикемії і серцево-судинних ускладнень зумовлює необхідність корекції цього впливового фактора ризику кардіоваскулярних захворювань. Своєчасне виявлення й адекватне лікування хворих із гіперурикемією важливе

ще й тому, що цей чинник є модифікованим, тобто таким, який піддається корекції. Лікування при гіперурикемії полягає у відновленні балансу між продукцією СК та її виведенням. До нефармакологічних методів, які доповнюють, але не замінюють базисне лікування гіперурикемії, належать заходи щодо зменшення маси тіла, дотримання низькопуринової дієти (стіл № 6 та 6е за Певзнером), обмеження вживання алкоголю (особливо пива і вина, які містять молібден, що є кофактором ксантиноксидази), фіто-, бальнео-, фізіотерапія.

У плані оптимізації антигіпертензивної терапії хворих на АГ з ГУ велику увагу привертають дані про те, що деякі препарати здатні позитивно впливати на рівень ГУ. Так, вже протягом багатьох років показане підвищення виділення СК нирками під впливом блокаторів рецепторів ангіотензину. У зв'язку з цим було вирішено провести порівняльну характеристику впливу деяких гіпертензивних засобів на рівні сечової кислоти у хворих з артеріальною гіпертензією, що супроводжувалась гіперурикемією. Після аналізу клінічних показників та результатів лабораторно-інструментальних досліджень у групі пацієнтів з АГ та ГУ хворі були перерозподілені на підгрупи за призначеними лікувальними схемами. Хворим першої підгрупи було призначено інгібітор АПФ раміприл у дозі 5-10 мг. Хворим другої підгрупи було призначено блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан у дозі 50-100 мг (середня доза 75 мг). Хворим обох підгруп було призначено амлодипін у дозі 5-10 мг. Також хворим обох груп було призначено аторвастатин у дозі 20 мг щоденно о 18-00 та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг один раз на добу. Термін спостереження - 6 місяців на фоні рекомендацій з гіпокалорійної та гіпопуринової дієти і дозованим фізичним навантаженням.

Після 6 місяців терапії в обох групах достовірно було встановлено зниження показників артеріального тиску. У Іа підгрупі САТ $140 \pm 2,67$ мм рт.ст., ДАТ - $89 \pm 3,14$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), у Іб - САТ $132,6 \pm 5,01$ мм рт.ст., ДАТ - $82,5 \pm 3,14$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Рівні СК у крові у Іа та Іб підгрупах знизились відповідно до $431 \pm 18,6$ мкмоль/л та $365,3 \pm 16,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Було відмічено, що в підгрупі хворих, яким був призначений раміприл спостерігалась тенденція до зменшення маси міокарда лівого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка і тенденція до збільшення фракції викиду, що свідчить про позитивний вплив іАПФ на гіпертрофію міокарда лівого шлуночка.

У підгрупі хворих, яким був призначений блокатор рецепторів ангіотензину лозартан спостерігалось значне зниження рівня сечової кислоти у крові з тенденцією до підвищення урикозурії, та менш значимий вплив на показники морфофункціонального стану серця.

ВИСНОВКИ.

1. Встановлено, що у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією з гіперурикемією, так і у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та нормальним рівнем сечової кислоти у крові були виражені порушення ліпідного обміну, більш значимі в групі пацієнтів з гіперурикемією. Так у пацієнтів з гіперурикемією показники холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів становили ($4,16 \pm 0,176$ ммоль/л та $2,31 \pm 0,193$ ммоль/л відповідно), в той час, коли у пацієнтів з нормоурикемією ці показники становили $4,03 \pm 0,156$ та $1,85 \pm 0,212$ ммоль/л відповідно.

2. При вивченні показників вуглеводного метаболізму виявлено достовірне підвищення частоти порушеної толерантності до глюкози у пацієнтів із артеріальною гіпертензією з гіперурикемією порівняно з пацієнтами із артеріальною гіпертензією з нормальним рівнем сечової кислоти у крові. Після проведення глюкозотолерантного тесту більш високі показники рівня глюкози в крові були у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією ($6,92$ ммоль/л), порівняно з хворими без гіперурикемії ($6,2$ ммоль/л).

3. Під впливом обох комбінацій антигіпертензивних препаратів (лозартан+амлодипін, раміприл+амлодипін) досягнуто цільових показників артеріального тиску.

4. У хворих Іа підгрупи на фоні прийому раміприлу з амлодипіном відмічено більш виражений позитивний вплив на морфофункціональні параметри серця, що супроводжувалось зменшенням індексу маси міокарду лівого шлуночка на $9,3\%$ порівняно з вихідним показником.

5. Комбінація амлодипіна з лозартаном показала більш виражений вплив на рівень сечової кислоти, показник якої достовірно зменшився порівняно з вихідним у Іб підгрупі (на $25,8\%$). У підгрупі Іа, пацієнти якої приймали амлодипін та раміприл, зменшення рівня сечової кислоти відбулося на $11,6\%$, що практично вдвічі менше за показник Іб підгрупи.

Практичні рекомендації

Під впливом обох комбінацій антигіпертензивних препаратів отриманий вагомий гіпотензивний ефект в обох підгрупах, причому у хворих Іа підгрупи на фоні приймання раміприлу з амлодипіном спостерігався більш виражений позитивний вплив на гіпертрофію міокарда лівого шлуночка, а в Іб підгрупі – на зниження рівня сечової кислоти, що дає можливість рекомендувати поєднану терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторами рецепторів ангіотензину II в комбінації з амлодипіном у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з гіперурикемією.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми, 2012 р.)

Опубліковано тези:

1. «Вплив антигіпертензивної терапії на рівень сечової кислоти у хворих на артеріальну гіпертензію та гіперурикемію» // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини». – Суми-2011. – С. – 92.

2. «Вплив антигіпертензивної терапії на рівень сечової кислоти у хворих на артеріальну гіпертензію та гіперурикемію» // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів присвяченої 20-річчю заснування медичного інституту. – Суми-2012. – С. - 121.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Здоров'я України. — 2009. - №8 — С. 46-48.
2. Бритов А.Н., Елисеев Н.А., Деев А.Д., Балкаров И.М. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии. // Терапевтический архив. — 2006. - №5. — С. 41-45.
3. Взаємоз'язок гіперурикемії з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / Коваль С.М., Божко В.В., Замазій А.Є, Резнік Л.А. // Артеріальна гіпертензія. — 2009. — № 6. — С. 25-29.
4. Гіперурикемія та сумарний ризик ускладнень у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (за даними клінічного дослідження) /Коваль С.М., Божко В.В., Пенькова М.Ю, Резнік Л.А. // Український ревматологічний журнал. — 2010. - №4. — С. 42-48.
5. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. - №7 (2).
6. Казимирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. // Киев. — 2009. — 626 с.
7. Коваленко В.Н., Нескучай Е.Г., Яковенко А.Ю. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом // Украинский кардиологический журнал. — 2006. - №4. — С. 98-105.
8. Коваль С.Н., Божко В.В., Мисниченко О.В. Нарушение пуринового обмена и артериальная гипертензия // Український ревматологічний журнал. — 2009. — № 4(38). — С. 75-80.
9. Кравчун П.Г., Ольховський Д.В., Кравчун П.П. Терапія хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією, метаболічним синдромом і хронічною серцевою недостатністю // Здоров'я України. — 2008. - №3. — С. 52-53.

10. Лебедева М.В., Балкаров И.М., Шовская Т.Н. Уратная нефропатия – причина обратной почечной недостаточности у молодого больного. // Терапевтический архив. 2006. - №5. – С. 69-71.

11. Мороз Г.З. Подагра: сучасні підходи до діагностики та лікування. // Therapia. – 2010. – №7-8 (49). – С. 12-17.

12. Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих із супутніми захворюваннями внутрішніх органів. / Коваль С.М., Снігурська І.О., Масляєва Л.В., та ін. // Артериальная гипертензия. – 2010. - № 6(14).

13. Паньків В.І. Гіперурикемія у хворих з високим серцево-судинним ризиком і шляхи її корекції. // Здоров'я України. - 2007. - №10/1 . - С. 66-67.

14. **Порушення пуринового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію: епідеміологічні, клінічні та патогенетичні аспекти: Мат-ли Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (в рамках виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні)», Київ, 17–19 травня 2010 р. / Коваль С.М. // Український кардіологічний журнал. — 2010. — Додаток 1. — С. 75-80.**

15. *Пузанова О.Г., к.м.н. Таран А.И.* Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум // Лікарю-практику . – 2009. - №3(15).

16. Ребров А.П., Магдеева Н.А. Артериальная гипертензия у больных подагрой: возможности лечения. // Кардиология. Клинические исследования. – 2008. - №4.

17. . Рудченко В.М. Гіперурикемія, подагра та артеріальна гіпертензія – клініко-експериментальні паралелі, важливі в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини). // Здоров'я України. – 2010. - №4(12). – С. 33-35.

18. Руюткина Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможности лозартана // Кардиология. — 2006. — № 4. — С. 89-94.

19. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Баринов Э.Ф. Подагрическая нефропатия. // Донецк. – 2006. – 222 с.
20. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 3. — С. 23-29.
21. Синяченко О.В. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии у больных подагрой // <http://m-l.com.ua/?aid=494>.
22. Ярына Н.А., Герасименко Ж.М., Стратегия терапии основных заболеваний внутренних органов // Новости медицины и фармации. – 2010. - № 18(341).
23. Gertler M.M., Garn S.M., Levine S.A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease // Ann. Intern. Med. — 1951. — 34. — 14211431.
24. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // N. Engl. J. Med. — 2008. — 359.
25. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents // Circulation. — 2007. — 115. 26. Schretlen D.J., Inscore A.B., Vannorsdall T.D. et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults // Neurology. — 2007. — 69.
27. Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level // Am. J. Kidney. Dis. — 2006. — 47.
28. Talaat K.M., ElSheikh A.R. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease // Am. J. Nephrol. — 2007. — 27.