

Вплив рекомендованої терапії хворих із хронічною серцевою недостатністю на обмін ксантинів

Мета роботи — оцінити вплив рекомендованої терапії хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) на обмін ксантинів.

Матеріали та методи. Обстежено 41 хворого на ХСН I, IIА, IIБ та III стадій, I–IV ФК за NYHA, віком від 49 до 89 років. Залежно від наявності або відсутності супутньої хронічної хвороби нирок (ХХН) хворих розділили на групи: основна — 31 пацієнт із ХСН і супутньою ХХН II–V стадії, група порівняння — 10 хворих на ХСН без ХХН. Оцінка обміну ксантинів проводилася шляхом визначення рівнів сечової кислоти сироватки крові біохімічним методом (ферментативний колориметричний тест).

Результати та обговорення. У хворих, які отримували діуретики, концентрація сечової кислоти в сироватці крові склала ($412,5 \pm 109,8$) мкмоль/л до лікування і ($431,2 \pm 110,1$) мкмоль/л після лікування, що підтверджує негативний вплив діуретичної терапії на обмін ксантинів. Суттєвого зниження рівня сечової кислоти сироватки крові у хворих, які у складі комплексної терапії приймали β -адреноблокатори, виявлено не було: (399 ± 151) мкмоль/л до лікування та (391 ± 148) мкмоль/л після лікування. У групі пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, середній рівень сечової кислоти склав ($443,4 \pm 98,1$) мкмоль/л до лікування і ($421,9 \pm 84,5$) мкмоль/л після лікування, у той час як у групі хворих, що приймали лосартан, — ($389,2 \pm 98,5$) мкмоль/л до лікування та ($340,4 \pm 81,8$) мкмоль/л після лікування. Зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові хворих на ХСН і ХХН із безсимптомною гіперурикемією під впливом терапії лосартаном залежало від вихідного рівня сечової кислоти ($r = 0,46$).

Висновки. Ефект проведеної терапії на обмін ксантинів був більш виражений у хворих без супутньої ХХН. Зниження рівня сечової кислоти більшою мірою відбувалося під впливом терапії лосартаном, що збігається з даними інших авторів і підтверджує його гіпоурикемічний ефект, зумовлений, найімовірніше, унікальною властивістю молекули цієї речовини.

Ключові слова:

терапія, хронічна серцева недостатність, обмін ксантинів, сечова кислота сироватки крові.

Підвищені рівні сечової кислоти — важливий незалежний маркер смертності хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) від усіх причин, при цьому передбачається, що вони є наслідком порушення активності ксантиноксидази [3]. Змінам метаболізму ксантинів надається особлива увага в механізмі розвитку оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, системного запалення як важливих ланок патогенезу ХСН [4]. Крім того, вважається, що зв'язок сироваткової концентрації сечової кислоти із серцево-судинною захворюваністю значно сильніший у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [5]. Тому останніми роками гіперурикемію зараховують до достовірних маркерів порушення кардіоренальних взаємин. Однак роль порушень обміну ксантинів у хворих із поєднанням ХСН та хронічної хвороби нирок (ХХН) залишається мало вивченою до теперішнього часу.



М.В. Коломієць

Харківська медична академія післядипломної освіти

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Коломієць
Марина Володимирівна**
аспірант кафедри терапії
та нефрології

61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58
E-mail: kolomiec.mv@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
22 листопада 2013 р.

Аналіз літературних даних дає змогу зробити висновок про необхідність своєчасного виявлення та адекватного лікування безсимптомної гіперурикемії у хворих на ХСН та ХХН з метою запобігання прогресуванню цієї патології, поліпшення якості життя хворих, зниження рівня смертності [7]. Основні препарати в лікуванні хворих на ХСН — діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або сартани, β-адреноблокатори [1]. Існує думка, що застосування блокаторів рецепторів ангіотензину (окрім лосартану), а також діуретиків, β-адреноблокаторів та інгібіторів АПФ призводить до підвищення рівнів сечової кислоти [2].

Мета роботи — оцінити вплив рекомендованої терапії хворих із хронічною серцевою недостатністю на обмін ксантинів.

Матеріали та методи

Обстежено 41 хворого на ХСН I, II, III та III стадій, I–IV функціональний клас (ФК) за NYHA, віком від 49 до 89 років, серед яких 58,5 % жінок і 41,5 % чоловіків. Залежно від наявності або відсутності супутньої ХХН хворих розділили на групи: основна — 31 пацієнт із ХСН і супутньою ХХН II–V стадії, група порівняння — 10 хворих на ХСН без ХХН. У діагностичному процесі використовувалися стандартні методи опитування та обстеження хворих з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Оцінку обміну ксантинів здійснювали шляхом визначення рівнів сечової кислоти сироватки крові біохімічним методом (ферментативний колориметричний тест).

Як діуретичну терапію обстежувані хворі в різних комбінаціях отримували: фуросемід, торасемід, гідрохлортiazид, індапамід і спіронолактон. З інгібіторів АПФ застосовувалися лізиноприл, раміприл, периндоприл і еналаприл, із β-адреноблокаторів — бисопролол та карведилол.

Результати та обговорення

Під час порівняння середнього рівня сечової кислоти в крові хворих, які отримували діуретики, із групою пацієнтів, котрі їх не отримували, виявлено, що він склав $(421,9 \pm 110)$ і $(387,6 \pm 107,5)$ мкмоль/л відповідно. Водночас у хворих, які отримували діуретики, концентрація сечової кислоти в сироватці крові становила $(421,9 \pm 110)$ мкмоль/л до лікування і $(431,2 \pm 110,1)$ мкмоль/л після лікування. Ці дані підтверджують негативний вплив діуретичної терапії на обмін ксантинів, що також показано в раніше проведених дослідженнях [6].

Порівнявши групи хворих, які у складі комплексної терапії ХСН отримували β-адреноблокатори, із групою пацієнтів, котрі їх не отримували, ми виявили, що середній рівень сечової кислоти в крові у них склав (399 ± 151) і $(429,8 \pm 96,5)$ мкмоль/л відповідно. Однак суттєвого зниження рівня сечової кислоти сироватки крові у хворих, які у складі комплексної терапії приймали β-адреноблокатори, виявлено не було: (399 ± 151) мкмоль/л до лікування і (391 ± 148) мкмоль/л після лікування, у той час як у групі хворих, котрі не отримували β-адреноблокатори, це зниження було більш значуще — $(429,8 \pm 96,5)$ мкмоль/л до лікування і $(404,3 \pm 85,9)$ мкмоль/л після лікування.

Аналізуючи дані про вплив застосування хворими інгібіторів АПФ і сартанів (зокрема лосартану) на рівень сечової кислоти сироватки крові, отримали такі результати: у групі пацієнтів, які у складі комплексної терапії приймали інгібітори АПФ, середній рівень сечової кислоти склав $(443,4 \pm 98,1)$ мкмоль/л до лікування і $(421,9 \pm 84,5)$ мкмоль/л після лікування, тимчасом як у групі хворих, що приймали лосартан, — $(389,2 \pm 98,5)$ мкмоль/л до лікування і $(340,4 \pm 81,8)$ мкмоль/л після лікування.

Також ми порівняли вплив рекомендованої терапії при ХСН на обмін ксантинів хворих обох груп — основної (ХСН із ХХН) і групи порівняння (ХСН без ХХН). Так, середній рівень сечової кислоти сироватки крові пацієнтів, які у складі комплексної терапії приймали діуретики, становив $(414,3 \pm 111,3)$ мкмоль/л до лікування і $(442,8 \pm 115,9)$ мкмоль/л після лікування в основній групі обстежуваних хворих і $(402,2 \pm 91,2)$ мкмоль/л до та $(424,8 \pm 104,9)$ мкмоль/л після лікування у хворих групи порівняння.

У групі хворих на ХСН з ХХН, які приймали β-адреноблокатори, концентрація сечової кислоти сироватки крові склала $(422,7 \pm 143)$ мкмоль/л до лікування і $(416,8 \pm 140,3)$ мкмоль/л після лікування, у той час як у групі пацієнтів із ХСН без ХХН — $(320 \pm 138,7)$ і $(312 \pm 134,8)$ мкмоль/л відповідно.

Під час порівняння динаміки рівнів сечової кислоти сироватки крові у пацієнтів обох груп, які застосовували інгібітори АПФ, виявлено, що у хворих на ХСН з ХХН він становив $(462,4 \pm 159,2)$ мкмоль/л до лікування і $(449,3 \pm 156,8)$ мкмоль/л після лікування, а в пацієнтів із ХСН без ХХН — $(439,4 \pm 76,7)$ і $(422,5 \pm 74,5)$ мкмоль/л відповідно.

Що ж стосується впливу терапії лосартаном на обмін ксантинів, то в групі хворих на ХСН з ХХН концентрація сечової кислоти сироватки крові знизилася з $(428,9 \pm 86,1)$ до $(410,8 \pm 84,3)$ мкмоль/л,

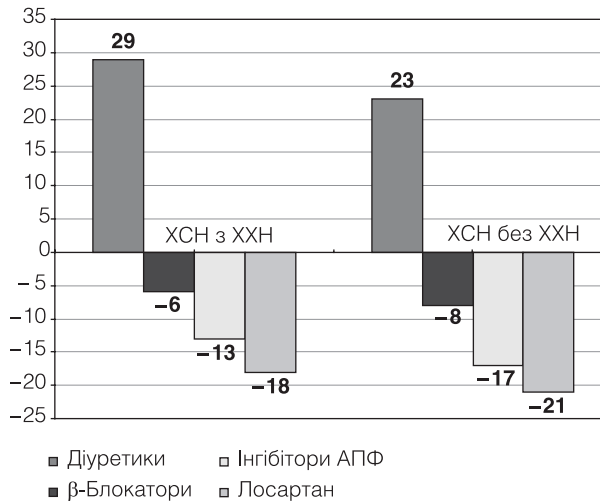


Рис. 1. Вплив проведеної терапії на рівень сечової кислоти сироватки крові в групах обстежуваних хворих

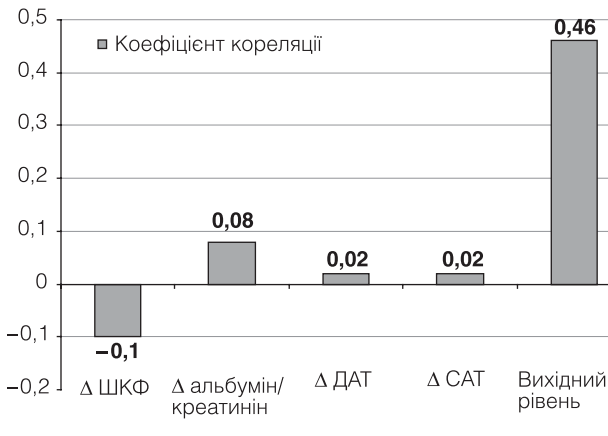


Рис. 2. Взаємозв'язок змін сечової кислоти з вихідним рівнем, зміною артеріального тиску, МАУ і ШКФ

а в групі хворих на ХСН без ХХН — із $(412,1 \pm 106,3)$ до $(391,6 \pm 98,6)$ мкмоль/л. Отримані дані наведено на рис. 1.

Також відзначено, що зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові хворих на ХСН і ХХН із безсимптомною гіперурикемією під впливом терапії лосартаном залежало від вихідного рівня сечової кислоти ($r = 0,46$). Тому для підтвердження гіпотези про те, що ці зміни від-

бувалися незалежно від динаміки цифр артеріального тиску, рівнів мікроальбумінурії (МАУ) і показників ШКФ, ми досліджували кореляційну залежність між цими показниками. Так, не виявлено кореляційного зв'язку між зміною концентрації сечової кислоти в сироватці крові хворих, які отримували лосартан, і змінами рівнів систолічного й діастолічного артеріального тиску ($r = 0,02$), а також МАУ ($r = 0,08$). Суттєвого впливу лосартану на ШКФ виявлено не було, однак зазначено, що зміна рівня сечової кислоти крові практично не залежала від динаміки ШКФ ($r = -0,1$) у ході терапії лосартаном (рис. 2).

Висновки

Таким чином, зниження рівня сечової кислоти в ході нашого дослідження більшою мірою відбувалося під впливом терапії лосартаном, що збігається з даними інших авторів і підтверджує його гіпоурикемічний ефект, зумовлений, найімовірніше, унікальною властивістю молекули цієї речовини. У хворих, які отримували інгібітори АПФ, рівень сечової кислоти крові знизився лише на 4,8 % порівняно з 12,5 % у пацієнтів, що приймали лосартан. Не виявлено істотного впливу на обмін ксантинів прийому β-адреноблокаторів. Що ж стосується впливу діуретичної терапії на порушення обміну ксантинів, то вона посилює ці порушення, що виявляється підвищенням рівнів сечової кислоти крові. Однак, враховуючи необхідність застосування діуретиків у хворих на хронічну серцеву недостатність, рекомендований ретельний підбір дози діуретика, а також його поєднання із прийомом лосартану. Крім того, ефект проведеної терапії на обмін ксантинів був більш виражений у хворих без супутньої хронічної хвороби нирок.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на отримані дані, занадто рано виносити клінічні рекомендації щодо переваг застосування тих чи тих груп препаратів у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією і високим кардіоваскулярним ризиком. Необхідні нові проспективні дослідження для розробки методів корекції гіперурикемії і доведення їх ефективності в запобіганні прогресуванню кардіоренальної патології.

Список літератури

1. Асоціація кардіологів України. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. 2012 р.
2. Cerezo C., Ruilope L.M. Uric Acid and Cardiovascular Risk Considered: an Update // E-journal of the ESC.— 2012.— Vol. 10, N 21.

3. Doehner W., Landmesser U. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options // Semin. Nephrol.— 2011.— Sep.— Vol. 31 (5)— P. 433—440.
4. Kanbay M., Segal M., Afsar B. et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease // Heart.— 2013.— Vol. 99.— P. 759—766.
5. Neri L., Rocca Rey L.A., Lentini K.L. et al. Joint association of

- hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider // *Am. J. Kidney Dis.*— 2011, Sep.— Vol. 58 (3).— P. 398—408.
6. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics // *Semin Nephrol.*— 2011, Nov.— Vol. 31 (6).— P. 542—552.
7. Tamariz L., Harzand A., Palacio A. et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis // *Congest Heart Fail.*— 2011.— Vol. 17.— P. 25—30.

М.В. Коломиец

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Влияние рекомендованной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью на обмен ксантинов

Цель работы — оценить влияние рекомендованной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на обмен ксантинов.

Материалы и методы. Обследовано 41 больного с ХСН I, IIА, IIВ и III стадий, I–IV ФК по NYHA, в возрасте от 49 до 89 лет. В зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) больные были разделены на группы: основная — 31 пациент с ХСН и сопутствующей ХБП II–V стадии, группа сравнения — 10 больных с ХСН без ХБП. Оценка обмена ксантинов проводилась путем определения уровня мочевой кислоты сыворотки крови биохимическим методом (ферментативный колориметрический тест).

Результаты и обсуждение. У больных, получавших диуретики, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составила ($412,5 \pm 109,8$) мкмоль/л до лечения и ($431,2 \pm 110,1$) мкмоль/л после лечения, что подтверждает негативное влияние диуретической терапии на обмен ксантинов. Существенного снижения уровня мочевой кислоты сыворотки крови у больных, в составе комплексной терапии получавших β -адреноблокаторы, обнаружено не было: (399 ± 151) мкмоль/л до лечения и (391 ± 148) мкмоль/л после лечения. В группе больных, получавших ингибиторы АПФ, средний уровень мочевой кислоты составил ($443,4 \pm 98,1$) мкмоль/л до лечения и ($421,9 \pm 84,5$) мкмоль/л после лечения, в то время как в группе больных, принимавших лосартан, — ($389,2 \pm 98,5$) мкмоль/л до лечения и ($340,4 \pm 81,8$) мкмоль/л после лечения. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови больных с ХСН и ХБП с бессимптомной гиперурикемией под влиянием терапии лосартаном зависело от исходного уровня мочевой кислоты ($r = 0,46$).

Выводы. Эффект проводимой терапии на обмен ксантинов был более выражен у больных без сопутствующей ХБП. Снижение уровня мочевой кислоты в большей степени происходило под влиянием терапии лосартаном, что совпадает с данными других авторов и подтверждает его гипоурикемический эффект, который, вероятнее всего, обусловлен уникальным свойством молекулы данного вещества.

Ключевые слова: терапия, хроническая сердечная недостаточность, обмен ксантинов, мочевая кислота сыворотки крови.

M.V. Kolomiets

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The impact of the recommended therapy for chronic heart failure on the xanthine metabolism

Objective. The aim of this study was to evaluate the impact of the recommended therapy for chronic heart failure (CHF) on the xanthine metabolism.

Materials and methods. The examinations have been performed on 41 patients with a diagnosis of CHF I, IIА, IIВ and III stages, I–IV NYHA class at the age of 49 to 89 years old. Patients were divided into 2 groups, depending on the presence or absence of concomitant chronic kidney disease CKD: the basic group consisted of 31 patients with CHF with CKD II–V st., and the comparison group involved 10 patients with CHF without CKD. Enzymatic colorimetric test was used to evaluate the xanthine metabolism and determine the serum uric acid level.

Results and discussion. The serum levels of uric acid in patients treated with diuretics was (412.5 ± 109.8) $\mu\text{mol/L}$ before and (431.2 ± 110.1) $\mu\text{mol/L}$ after the treatment. This confirms the negative effect of diuretic therapy on the xanthine metabolism. There was no significant reduction in serum uric acid levels in patients treated with beta-blockers: (399 ± 151) $\mu\text{mol/L}$ before and (391 ± 148) $\mu\text{mol/L}$ after treatment. In patients treated with ACE inhibitors, the average level of uric acid was (443.4 ± 98.1) $\mu\text{mol/L}$ before treatment and (421.9 ± 84.5) $\mu\text{mol/L}$ after treatment, while in patients treated with losartan — (389.2 ± 98.5) $\mu\text{mol/L}$ before and (340.4 ± 81.8) $\mu\text{mol/L}$ after treatment. A decrease in serum uric acid concentration under the losartan therapy in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia depended on the initial level of uric acid ($r = 0.46$).

Conclusions. The effect of the therapy on the xanthine metabolism was more significant in patients without CKD. The reductions in serum uric acid level was marked mainly during the losartan therapy. This coincides with the data of other authors and confirms losartan uricosuric effect, which is likely due to the unique property of a molecule of the substance.

Key words: therapy, chronic heart failure, xanthine metabolism, uric acid of blood serum.