

УДК 616.12-008.331.1-085.22:616.153.857

*Д.К. Милославський, І.О. Снігурська, О.В. Мисниченко, М.Ю. Пенькова,
В.В. Божко, О.М. Щенявська*

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

ЕФЕКТИВНІСТЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ З ВАЗОДИЛАТУЮЧОЮ ДІЄЮ У ОСІБ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

Вивчені особливості загальноклінічних показників гемодинаміки у спокої і при фізичному навантаженні, параметрів добового моніторингу артеріального тиску, морфофункціональні дані, характер ремоделювання серця і судин у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю гіперурикемії. Встановлена порівнянна дозозалежна ефективність β-адреноблокаторів з вазодилатуючою дією – небівололу і карведилолу у обстежених хворих. Обидва препарати вірогідно знижували інтегральні денно-нічні показники АТ, покращували морфофункціональні показники, були метаболічно нейтральними, помірно зменшували концентрацію сечової кислоти в крові хворих.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, метаболічні порушення, гіперурикемія, добове моніторування артеріального тиску, морфофункціональні показники, ремоделювання серця і судин.*

Останнім часом незалежним фактором розвитку кардіоваскулярних ускладнень у осіб з гіпертонічною хворобою (ГХ) вважають поєднання порушень пуринового обміну, навіть безсимптомної гіперурикемії, з вже існуючими проявами метаболічного синдрому (МС) [1–5]. Наявність гіперурикемії у цієї категорії хворих асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, інсулінорезистентністю, ранніми порушеннями ліпідно-вуглеводного обміну, несприятливими клініко-гемодинамічними зрушеннями, які обумовлюють негативний перебіг захворювання [6–11]. Все це створює значні труднощі в нормалізації не тільки артеріального тиску (АТ), а й низки гемодинамічних і метаболічних параметрів у цих хворих в ході довгострокової медикаментозної моно- та комбінованої терапії [12]. При цьому призначення тіазидоподібних діуретиків, які можуть погіршувати пуриновий обмін, хворим з гіперурикемією слід уникати. Даних щодо урикозуричної дії препаратів з групи сартанів, статинів, фібратів, метформіну неба-

гато [7, 8, 13, 14]. Бета-адреноблокатори (β-АБ) виявляють сприятливі ефекти, насамперед зменшують прояви симпатикотонії і частоту серцевих скорочень (ЧСС). У той же час деякі з них, переважно неселективні, можуть викликати небажані зміни в ліпідному і вуглеводному обміні у цієї категорії пацієнтів. За даними доказової медицини (FRAMINGHAM STUDY, SENIORS, LIFE), метаболічно нейтральними вважають високо-селективні β-АБ останніх генерацій з вазодилатуючими та NO-вивільнюючими здібностями [15]. Але до кінця не з'ясовані особливості впливу цих препаратів на гемодинамічний профіль, ліпідно-вуглеводний гомеостаз та пуриновий обмін у хворих на ГХ з метаболічними порушеннями, не розроблені підходи до диференційованого призначення препаратів у цієї категорії хворих.

Метою дослідження було вивчення ефективності впливу деяких препаратів із групи β-АБ з вазодилатуючими здібностями у вигляді монотерапії на загальноклінічні параметри гемодинаміки, типи добового профілю АТ,

© Д.К. Милославський, І.О. Снігурська, О.В. Мисниченко та ін., 2013

характер ремоделювання серця і судин у хворих на ГХ на тлі МС в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії.

Матеріал і методи. В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої було проведено вивчення вихідних загальноклінічних показників гемодинаміки в спокої та при фізичному навантаженні, показників добового профілю АТ, структурно-функціональних параметрів серця і судин у 58 хворих на ГХ II стадії, 2-го – 3-го ступеня (згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, 2011) в поєднанні з МС, який був діагностований відповідно до АТР III (2001) та IDF (2005) рекомендацій, та встановлення характеру їх змін після 12-тижневого лікування різними препаратами групи β -АБ з вазодилатуючими здібностями у вигляді антигіпертензивної монотерапії. Серед обстежених хворих було 48 чоловіків (54,4 %) і 41 жінка (45,6 %). Вік обстежених коливався в діапазоні 35–65 років, середній вік становив ($46,6 \pm 3,84$) року. Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

Серед хворих на ГХ з МС був 31 чоловік (51,1 %) і 27 жінок (48,9 %). У 55 з них (96,6 %) була виявлена обтяжена спадковість ГХ; надлишкова маса тіла і абдомінальне ожиріння (АО) виявлені у 79,6 та 20,4 % обстежених відповідно, дисліпідемія – у 98,9 % хворих.

Усі обстежені хворі на ГХ з МС в залежності від рівня сечової кислоти у сироватці крові були розподілені на дві групи: хворі на ГХ з МС і наявністю гіперурикемії ($n=25$) та хворі на ГХ з МС без гіперурикемії ($n=33$). Обидві групи були схожі за статтю, віком та тривалістю АГ.

Протягом 12 тижнів використовували наступні режими антигіпертензивної монотерапії: призначення високоселективного β -АБ з NO-вивільнюючими здібностями – небіволлолу в стартовій дозі 5 мг; призначення α - β -АБ з вазодилатуючими властивостями – карведилолу в стартовій дозі 25 мг двічі на добу.

Терапію небіволлолом отримували 26 пацієнтів (12 хворих з гіперурикемією, 14 – без гіперурикемії), карведилолом – 32 пацієнти (13 хворих з гіперурикемією і 19 – без гіпер-

урикемії). В умовах медикаментозного лікування хворим на ГХ з МС та порушеннями пуринового обміну проводили титрування і підбір оптимальних доз антигіпертензивних препаратів. Так, при неефективності терапії після 4 тижнів лікування дозу препаратів збільшували вдвічі. Препарати призначали вранці протягом 12 тижнів. За цільовий АТ вважали нижчий, ніж 140 та 90 мм рт. ст.

Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. В динаміці монотерапії кардіоселективним β -АБ з NO-вивільнюючими властивостями – небіволлолом та α - β -АБ з вазодилатуючими здібностями – карведилолом у хворих на ГХ з МС незалежно від наявності гіперурикемії відмічалось поліпшення самопочуття, зменшилися скарги на головний біль, запаморочення, серцебиття, загальну слабкість, підвищену стомлюваність, дискомфорт і біль в ділянці серця. Препарати добре переносилися хворими.

Монотерапія небіволлолом у дозі 5 мг приводила до досягнення цільових АТ у 61 та 65 % хворих, у дозі 10 мг – у 67 та 71 % хворих в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії відповідно. Призначення карведилолу в дозі 25 мг 2 рази на добу приводило до досягнення цільових рівнів АТ у 62 та 66 % хворих, в дозі 50 мг 2 рази на добу – у 70 та 76 % хворих в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії відповідно. Середні дози небіволлолу на добу щодо досягнення цільових рівнів АТ для хворих на ГХ з МС без гіперурикемії та з її наявністю становили ($6,1 \pm 0,9$) та ($8,9 \pm 1,3$) мг 1 раз на добу відповідно. Для карведилолу аналогічні цифри становили ($28,7 \pm 2,4$) та ($37,9 \pm 3,2$) мг 2 рази на добу відповідно. Отже, монотерапія вказаними антигіпертензивними засобами у хворих на ГХ з МС і гіперурикемією є дозозалежною та потребує більш високих (на 50–75 %) середніх доз препаратів щодо досягнення цільових рівнів АТ.

При аналізі вихідних загальноклінічних показників гемодинаміки встановлено, що групи хворих на ГХ з МС та гіперурикемією і на ГХ з МС без гіперурикемії статистично достовірно не відрізнялися за рівнями систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) та ЧСС ($p > 0,05$). Так, в групі хворих на ГХ з МС та гіперурикемією в цілому показник САТ

становив ($164,0 \pm 3,4$) мм рт. ст., ДАТ – ($97,2 \pm 2,5$) мм рт. ст., ЧСС – ($78,7 \pm 0,8$) уд./хв, а в групі хворих на ГХ з МС без гіперурикемії САТ становив ($158,7 \pm 2,4$) мм рт. ст., ДАТ – ($92,3 \pm 1,3$) мм рт. ст., ЧСС – ($74,4 \pm 0,9$) уд./хв ($p > 0,05$). Отже, хворі на ГХ з МС і наявністю гіперурикемії хоча вірогідно не відрізняються за загальноклінічними показниками гемодинаміки від хворих на ГХ з МС та без гіперурикемії, однак за наявності цього варіанта порушення пуринового обміну існує тенденція до зростання ДАТ і ЧСС ($p > 0,05$).

Після 12-тижневої монотерапії антигіпертензивними препаратами з групи β -АБ у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією в цілому зареєстровано зниження офісного тиску – САТ від ($168,9 \pm 4,6$) до ($138,1 \pm 2,4$) мм рт. ст., ДАТ від ($99,5 \pm 5,1$) до ($82,9 \pm 7,6$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). У хворих на ГХ з МС без гіперурикемії зрушення САТ, ДАТ та ЧСС також мали вірогідний характер ($p < 0,001$) Крім цього, на тлі призначення небівололу у осіб на ГХ з МС та гіперурикемією, крім вірогідного зниження САТ і ДАТ, спостерігалось й більш суттєве зниження ЧСС, ніж у осіб, які отримували карведилол: з ($88,2 \pm 6,1$) до ($72,6 \pm 5,8$) s^{-1} і з ($86,1 \pm 5,2$) до ($74,5 \pm 4,9$) s^{-1} відповідно ($p < 0,05$). Дані щодо змін загальноклінічних показників у хворих на ГХ з МС в залежності від наявності та відсутності гіперурикемії в динаміці терапії різними препаратами з групи β -АБ наведено в табл. 1.

З метою вивчення реакції кардіореспіраторної системи організму на дозоване фізичне навантаження, встановлення таких проявів ІХС, як стенокардія напруги та її функціонального класу, хворим на ГХ з МС і наявністю та відсутністю гіперурикемії виконували ступінчастозростаючу пробу з ДФН у вигляді велоергометрії (ВЕМ) на приладі «SECA Cardiotest». Проба з ДФН була проведена 47 хворим на ГХ з МС, у тому числі 24 особам з гіперурикемією та 23 – без гіперурикемії. Десяти хворим проба проведена не була у зв'язку з протипоказаннями до її виконання.

В залежності від відповіді на ДФН хворі розподілилися на дві підгрупи: 24 особи з негативною відповіддю на ДФН та 22 особи з позитивною відповіддю на ДФН. При цьому кількість осіб з наявністю та відсутністю гіперурикемії була однаковою в обох підгрупах. При аналізі показників ВЕМ-проби у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією відмічались знижена толерантність до ФН (48,7 %), гіпертонічна реакція на ДФН (86,5 %), уповільнення відновлювання ЧСС після ДФН (64,9 %), поява скарг (43,1 %) або припинення ВЕМ у зв'язку з досягненням субмаксимальної ЧСС (71,4 %). У хворих на ГХ з МС без гіперурикемії ці негативні зрушення реєструвались у меншій кількості хворих. Так, відмічались знижена толерантність до ФН (27,5 %), гіпертонічна реакція на

Таблиця 1. Загальноклінічні показники гемодинаміки у хворих на ГХ з МС в динаміці терапії β -АБ з вазодилатуючою дією в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії (ГУЕ) ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=15)	Небіволол (n=26)		Карведилол (n=32)	
		з ГУЕ (n=12)	без ГУЕ (n=14)	з ГУЕ (n=13)	без ГУЕ (n=19)
САТ, мм рт. ст.					
до	122,3±4,5	162,7±4,5*	159,8±4,3*	164,5±4,6*	157,4±6,1*
після		132,6±9,1 [#]	133,1±3,8 [#]	133,9±5,8 [#]	136,1±4,7 [#]
ДАТ, мм рт. ст.					
до	80,9±3,6	106,1±5,7*	99,8±4,7*	101,2±3,8*	97,8±4,6*
після		84,2±5,9 [#]	85,5±4,1 [#]	83,3±4,6 [#]	80,1±4,9 [#]
ЧСС, уд./хв					
до	66,5±2,8	75,1±3,8*	76,0±3,3*	72,3±4,4*	74,1±3,8*
після		68,6±4,4 [#]	70,1±4,2 [#]	67,6±5,2 [#]	68,5±4,6 [#]

Примітка. $p < 0,05$; * достовірно порівняно з контролем; [#] достовірно порівняно з показниками до лікування.

Тут і в табл. 2.

ДФН (58,9 %), уповільнення відновлювання ЧСС після ДФН (43,8 %), поява скарг (12,3 %) або припинення ВЕМ у зв'язку з досягненням субмаксимальної ЧСС (36,7 %). Таким чином, гіперурикемія може асоціюватися з погіршенням відповіді на ДФН у хворих на ГХ з МС.

Після 12-тижневого антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ з МС за наявності гіперурикемії серед осіб, які отримували такі β -АБ, як небіволлол і карведилол, значно покращувалися показники відновлення ЧСС після припинення проби. Лікування небіволлолом в меншій мірі, ніж лікування карведилолом, зменшувало гіпертензивну відповідь на ДФН і функціональний клас стенокардії при позитивній пробі, однак із-за наявності NO-вивільнюючих властивостей препарат приводив до вірогідного збільшення часу роботи та толерантності до ДФН ($p < 0,05$). У 58,7 % хворих з гіперурикемією за наявності ІХС після лікування карведилолом спостерігалось зменшення функціонального класу стенокардії, що свідчить про значний кардіопротективний ефект цього препарату, що слід пов'язувати з його α - β -блокуючою дією.

Отримані результати ВЕМ можна трактувати у хворих на ГХ з МС за наявності гіперурикемії як прихований дисбаланс в провідних нейрогуморальних системах – симпатoadреналовій і реніновій (САС, РАС), що регулюють САТ, ДАТ та ЧСС, який у цих пацієнтів більш рельєфно виявляється в умовах проби з ДФН, та можна спостерігати позитивні зміни в показниках проби в умовах курсового призначення β -АБ з вазодилатуючою дією.

За даними ДМАТ, у обстежених хворих на ГХ з МС та гіперурикемією виявлені несприятливі типи добового профілю АТ, які асоціюються з «нічною гіпертензією» (79,8 %): «non-dipper» у 53,6 % осіб, «night-peakers» у 26,2 %, «over-dipper» у 12,4 % хворих, добовий профіль «dipper» зареєстровано лише у 7,6 % хворих цієї групи. Серед хворих на ГХ з МС без гіперурикемії «нічну гіпертензію» мали 53,4 %, у тому числі тип «non-dipper» – 35,9 %, «night-peakers» – 17,1 % хворих, профіль «dipper» – 19,2 %, що можна розглядати як більш сприятливу ситуацію.

Аналізуючи дані ДМАТ у динаміці лікування, слід відзначити, що на тлі терапії небіволлолом у осіб на ГХ з МС в цілому вірогідно збільшилися перепади «день – ніч», знизилася середньодобова варіабельність САТ і варіабельність САТ у денний час. Препарат у цієї категорії хворих зменшував швидкість ранкового підйому САТ з $(10,3 \pm 0,8)$ до $(7,8 \pm 1,1)$ мм рт. ст./год ($p < 0,05$), ДАТ – з $(6,7 \pm 0,4)$ до $(4,6 \pm 0,8)$ мм рт. ст./год. ($p < 0,05$), що пояснюється його позитивним впливом на активність провідних нейрогуморальних систем, які беруть участь у формуванні варіабельності АТ. Небіволол у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією також зменшував відсоток хворих з добовим профілем АТ «non-dipper» ($-21,4$ %) і також значно знижував «навантаження гіпертензивними величинами» в ранковій годині доби. Ці зміни асоціювалися з відновленням нормального добового ритму функціонування симпатичної нервової системи у хворих на ГХ з метаболічними порушеннями, у тому числі з проявами гіперурикемії. Лікування карведилолом привело до статистично значущого зменшення показників «навантаження тиском» у хворих на ГХ з МС в цілому – індекс часу (ІЧ) САТ (24) зменшився на $(32,8 \pm 11,1)$ % ($p < 0,01$), ІЧ ДАТ (24) зменшився на $(25,2 \pm 9,4)$ % ($p < 0,001$). На тлі лікування препаратом у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією спостерігалось зменшення відсотка хворих з «нічною» гіпертензією ($-10,7$ %) і несприятливими добовими профілями АТ. Дані щодо змін показників ДМАТ у хворих на ГХ з МС в залежності від наявності та відсутності гіперурикемії в динаміці монотерапії β -АБ з вазодилатуючою дією наведено в табл. 2.

Наявність «нічної гіпертензії» у хворих на ГХ, за даними ДМАТ, асоціюється з більшою частотою уражень органів-мішеней, у тому числі субклінічних. Більш важкий перебіг і несприятливий прогноз у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією, можливо, пов'язаний з порушеннями циркадного ритму АТ, активацією гуморальних і метаболічних чинників. Терапія β -АБ з вазодилатуючою дією у цієї категорії хворих може покращувати показники ДМАТ і диференційовано впливати на них в залежності від характеристик препарату.

Вивчення геометрії серця і структурно-функціональних характеристик міокарда по-

Таблиця 2. Показники добового профілю АТ у хворих на ГХ з МС в динаміці терапії β -АБ з вазодилатуючою дією в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії (ГУЕ) ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Небіволол		Карведилол	
		з ГУЕ	без ГУЕ	з ГУЕ	без ГУЕ
САТ (24), мм рт. ст.					
до	131,2 \pm 8,1	162,3 \pm 5,3*	155,5 \pm 4,9*	162,8 \pm 4,7*	156,3 \pm 4,6*
після		136,8 \pm 6,4 [#]	134,5 \pm 5,3 [#]	137,6 \pm 5,4 [#]	131,5 \pm 5,9 [#]
ДАТ (24), мм рт. ст.					
до	84,1 \pm 3,5	100,7 \pm 3,8*	95,3 \pm 3,7*	98,9 \pm 3,6*	91,2 \pm 3,5*
після		86,1 \pm 4,2 [#]	84,2 \pm 4,1 [#]	83,7 \pm 4,3 [#]	79,3 \pm 4,5 [#]
ЧСС (24), с ⁻¹					
до	68,7 \pm 3,9	75,2 \pm 3,4*	72,3 \pm 2,5	74,8 \pm 2,8*	71,3 \pm 2,6
після		68,8 \pm 3,8	66,5 \pm 4,1	68,1 \pm 3,6	64,9 \pm 3,4
САТ (д), мм рт. ст.					
до	135,0 \pm 7,2	168,5 \pm 3,1*	165,3 \pm 2,6*	167,7 \pm 2,5*	164,3 \pm 3,9*
після		136,3 \pm 3,5 [#]	135,4 \pm 3,2 [#]	137,4 \pm 3,6 [#]	133,7 \pm 3,2 [#]
ДАТ (д), мм рт. ст.					
до	84,4 \pm 4,3	103,7 \pm 1,5*	98,8 \pm 1,9*	104,6 \pm 1,4*	97,4 \pm 1,7*
після		83,4 \pm 2,6 [#]	83,8 \pm 2,7 [#]	86,4 \pm 2,1 [#]	82,3 \pm 2,4 [#]
ЧСС (д), с ⁻¹					
до	66,3 \pm 2,8	77,3 \pm 2,9*	73,9 \pm 2,8*	75,9 \pm 3,1*	75,3 \pm 2,5*
після		67,5 \pm 2,8	64,5 \pm 3,1	68,8 \pm 2,7	72,5 \pm 3,3
САТ (н), мм рт. ст.					
до	118,7 \pm 6,5	157,4 \pm 3,3*	149,5 \pm 4,6*	155,3 \pm 3,6*	147,6 \pm 3,9*
після		126,3 \pm 3,9 [#]	125,8 \pm 5,1 [#]	123,4 \pm 3,1 [#]	124,2 \pm 4,3 [#]
ДАТ (н), мм рт. ст.					
до	76,5 \pm 1,7	92,3 \pm 1,7*	93,1 \pm 1,5*	93,6 \pm 1,8*	89,1 \pm 1,6*
після		79,2 \pm 2,3	80,3 \pm 1,3	81,9 \pm 2,4	79,3 \pm 2,3
ЧСС (н), с ⁻¹					
до	72,8 \pm 1,9	60,5 \pm 1,4*	61,7 \pm 1,9*	60,5 \pm 1,6*	61,7 \pm 2,3*
після		63,5 \pm 2,8	62,5 \pm 2,6	63,3 \pm 2,1	63,2 \pm 2,5

казало, що 66,1 % пацієнтів на ГХ з МС та гіперурикемією мали концентричний тип ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) та ранні ознаки діастолічної дисфункції; у 33,9 % таких хворих ремоделювання серця відбувалося за ексцентричним типом і асоціювалося з ознаками систолічної та діастолічної дисфункції. Такі зміни геометрії серця слід вважати предиктором формування серцевої недостатності у цієї категорії хворих. У хворих на ГХ з МС без гіперурикемії переважав концентричний тип ремоделювання – 58,7 %, ексцентричний тип зустрічався у 24,6 % хворих. При вивченні частоти типів ГЛШ окремо у чоловіків і жінок в залежності від наявності чи відсутності гіперурикемії достовірної різниці встановлено не було ($p > 0,05$).

Аналіз змін морфофункціональних параметрів серця в групах хворих на ГХ з МС в залежності від наявності та відсутності гіперурикемії свідчив про достовірне підвищення у них в цілому та за наявності гіперурикемії такого прогностично вагомому показника прогресування захворювання, як маса міокарда ЛШ (ММЛШ). Так, ММЛШ у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією становила (233,52 \pm 6,63) г проти (217,49 \pm 4,42) г у хворих на ГХ з МС без гіперурикемії ($p < 0,05$). За даними ультразвукового дослідження, у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією були більш високі значення товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) на 21,6 % ($p < 0,01$), міжшлуночкової перегородки (ТМШП) на 26,7 % ($p < 0,01$), діаметра лівого передсердя (ЛП) на 12,1 %

($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічною групою хворих на ГХ без гіперурикемії. Також хворі на ГХ з МС та гіперурикемією мали більші кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний розміри (КСР, КДР) в порівнянні з групою без гіперурикемії ($p < 0,01$). Фракція викиду (ФВ), яка характеризує насосну функцію міокарда, у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією була нижчою, ніж у групі без гіперурикемії ($p < 0,01$). Отримані дані відображають несприятливу перебудову геометрії та функції серця у осіб на ГХ з МС та гіперурикемією в напрямку раннього формування концентричної ГЛШ і погіршення контрактильних здібностей ЛШ.

У динаміці 12-тижневого антигіпертензивного лікування карведилолом і небівололом у хворих на ГХ з МС в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії встановлено ($p > 0,05$) деяке покращення морфофункціональних показників серця. Так, вірогідне підвищення ФВ спостерігалось у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією, які отримували β -АБ з NO-вивільнюючими здібностями – небіволол. При призначенні α - β -АБ карведилолу у хворих на ГХ з МС без ГУЕ спостерігалось помірне зменшення КСР і КДР ЛШ ($p > 0,05$). Дані щодо змін морфофункціональних показників серця у хворих на ГХ з МС в динаміці терапії β -АБ з вазодилатуючою дією в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії наведено в табл. 3.

Отримані нами дані свідчать про помірне покращення скорочувальної та насосної функ-

ціонності серця у хворих на ГХ з МС в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії встановлено ($p > 0,05$) деяке покращення морфофункціональних показників серця. Так, вірогідне підвищення ФВ спостерігалось у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією, які отримували β -АБ з NO-вивільнюючими здібностями – небіволол. При призначенні α - β -АБ карведилолу у хворих на ГХ з МС без ГУЕ спостерігалось помірне зменшення КСР і КДР ЛШ ($p > 0,05$). Дані щодо змін морфофункціональних показників серця у хворих на ГХ з МС в динаміці терапії β -АБ з вазодилатуючою дією в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Морфофункціональні показники серця у хворих на ГХ з МС в динаміці терапії β -АБ з вазодилатуючою дією в залежності від наявності або відсутності гіперурикемії (ГУЕ) ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=10)	Небіволол (n=26)		Карведилол (n=32)	
		з ГУЕ (n=12)	без ГУЕ (n=14)	з ГУЕ (n=13)	без ГУЕ (n=19)
КСР ЛШ, см					
до	3,11 \pm 0,11	3,65 \pm 0,17*	3,55 \pm 0,21* ^v	3,65 \pm 0,16*	3,61 \pm 0,18 ^v
після		3,59 \pm 0,18	134,5 \pm 5,3 [#]	3,63 \pm 0,15	3,58 \pm 0,14
КДР ЛШ, см					
до	5,06 \pm 0,12	5,64 \pm 0,15*	5,56 \pm 0,28* ^v	5,61 \pm 0,19	5,54 \pm 0,26
після		5,57 \pm 0,16	5,47 \pm 0,23	5,59 \pm 0,15	5,45 \pm 0,18 [#]
ЛШ, см					
до	3,12 \pm 0,06	3,75 \pm 0,19*	3,56 \pm 0,25*	3,69 \pm 0,16*	3,58 \pm 0,14*
після		3,68 \pm 0,17 [#]	3,49 \pm 0,21	3,59 \pm 0,19 [#]	3,51 \pm 0,21
ФВ, %					
до	68,0 \pm 0,9	52 \pm 1,4*	56 \pm 1,9*	54 \pm 1,3*	55 \pm 1,9*
після		57 \pm 1,7	60 \pm 2,1	58 \pm 1,8	61 \pm 1,7 [#]
ТЗСЛШ, см					
до	0,97 \pm 0,06	1,15 \pm 0,09*	1,14 \pm 0,11*	1,18 \pm 0,12*	1,13 \pm 0,10*
після		1,08 \pm 0,08	1,09 \pm 0,10	1,12 \pm 0,09	1,07 \pm 0,11
ТМШП, см					
до	0,92 \pm 0,12	1,20 \pm 0,14*	1,21 \pm 0,10*	1,19 \pm 0,13*	1,17 \pm 0,12*
після		1,18 \pm 0,18	1,15 \pm 0,11	1,14 \pm 0,15	1,11 \pm 0,16
ММЛШ, г					
до	91,0 \pm 5,0	225 \pm 17*	215 \pm 16* ^v	224 \pm 17*	219 \pm 18* ^v
після		219 \pm 21	211 \pm 18	216 \pm 21	212 \pm 20
ІММЛШ, г/м ²					
до	76,0 \pm 3,0	124 \pm 6*	121 \pm 8	125 \pm 6*	123 \pm 7*
після		118 \pm 9	116 \pm 7	121 \pm 8	117 \pm 8 [#]

Примітка. $p < 0,05$; *достовірно порівняно з контролем; [#] достовірно порівняно з показниками до лікування; ^v порівняно з показниками хворих на ГХ з МС при відсутності ГУЕ.

ції серця у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією в динаміці терапії β -АБ з вазодилатуючою дією, але змін в геометрії серця після курсового лікування не спостерігалось у зв'язку з коротким терміном спостереження.

При дослідженні трансмітрального кровотоку було встановлено, що приєднання гіперурикемії до ГХ на тлі МС призводило до раннього і більш вираженого порушення діастолічної функції ЛШ. Так, показник відношення Е/А в групі хворих на ГХ з МС без гіперурикемії склав $1,03 \pm 0,11$; з гіперурикемією – $0,89 \pm 0,09$ ($p < 0,001$); час ізвольомічного розслаблення ЛШ – $(91,3 \pm 3,9)$ і $(86,9 \pm 3,8)$ мс ($p > 0,05$). Крім того, у осіб з поєднанням ГХ, МС та гіперурикемії, на відміну від пацієнтів без порушення пуринового обміну, спостерігалось більш значне структурне ураження судинної стінки. Відбувалося потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) до $(0,87 \pm 0,038)$ мм для лівої та $(0,89 \pm 0,041)$ мм для правої проти $(0,73 \pm 0,037)$ мм для лівої ($p > 0,05$) і $(0,75 \pm 0,035)$ мм для правої ЗСА відповідно ($p > 0,01$). Антигіпертензивна терапія карведилолом сприяла покращенню трансмітрального кровотоку у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією і підвищенню співвідношення Е/А з $0,89 \pm 0,07$ до $1,02 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), терапія небівололом позитивно впливала на стан діастолічної функції ЛШ – з $0,91 \pm 0,06$ до $0,99 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). Впродовж 12 тижнів монотерапії вірогідних змін товщини КІМ не спостерігалось: $(0,87 \pm 0,038)$ і $(0,83 \pm 0,032)$ мм при терапії небівололом ($p > 0,05$) та $(0,88 \pm 0,027)$ і $(0,81 \pm 0,025)$ мм при терапії карведилолом. Позитивних змін в показниках КІМ ЗСА можна очікувати лише після 6–12 місяців лікування.

Слід відзначити, що терапія β -АБ з вазодилатуючою дією була метаболічно нейтральною. Курсове лікування карведилолом і небівололом у хворих на ГХ з МС і гіперурикемією не викликало негативних змін в показниках розгорнутого ліпідного спектра, рівнях глюкози натще та після прийому 75 г глюкози, концентрація сечової кислота зменшувалася на 7, 9 і 8, 6 % відповідно.

Таким чином, в умовах ВЕМ-проби у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією виявлялися більш високі рівні САТ, ДАТ та ЧСС, ніж у спокої, у порівнянні з хворими без гіперурикемії. За даними ДМАТ, хворі на ГХ з МС

та гіперурикемією характеризуються підвищеною частотою несприятливих типів добового профілю АТ – «non-dipper» і «night-reakers». За даними ультразвукового дослідження серця, хворі на ГХ з МС та гіперурикемією характеризуються більш високою ММЛШ та частотою концентричної ГЛШ, раннім ремоделюванням серця і судин, виникненням ознак діастолічної дисфункції, ніж хворі без гіперурикемії. В ході дослідження у хворих на ГХ з МС та гіперурикемією була встановлена порівнянна гемодинамічна ефективність двох варіантів 12-тижневої монотерапії високоселективними β -АБ – α - β -АБ карведилолом та β -АБ з NO-активуючою дією – небівололом. Обидва препарати вірогідно знижували інтегральні денно-нічні показники АТ, покращували морфофункціональні показники хворих. Препарати не погіршували метаболічних показників у обстежених хворих, помірно зменшували прояви гіперурикемії. Терапія карведилолом у обстежених пацієнтів за наявності гіперурикемії була більш доцільною при документованій ІХС за умов навантажувального теста та при наявності ознак діастолічної дисфункції. Призначення небівололу у цієї категорії хворих було більш перспективним при швидкому підйомі АТ в ранкові часи за даними ДМАТ, при концентричній ГЛШ, обтяженому спадковому анамнезі щодо ГХ, ЦД 2-го типу, ХОЗЛ. Крім того, небіволол, на відміну від карведилолу, мав «гладкий» денний і нічний профіль ДМАТ завдяки одноразовому прийому препарату та його фармакологічним властивостям.

Сприятливі ефекти та метаболічна нейтральність β -АБ з вазодилатуючою дією дозволяють вважати їх за препарати, що швидко стабілізують гемодинамічний профіль хворих на ГХ з проявами МС, у тому числі з безсимптомною гіперурикемією. Недоліком призначення цих препаратів у хворих з порушенням пуринового обміну у вигляді монотерапії є вищі середньодобові дози, ніж у пацієнтів без гіперурикемії. При тривалому лікуванні слід комбінувати вказані високоселективні β -АБ з іншими метаболічно нейтральними препаратами «першої» лінії – антагоністами кальцію тривалої дії, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністами рецепторів ангіотензину II в оптимальних дозах.

Висновки

1. В гемодинамічному плані хворі на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом та гіперурикемією в порівнянні з особами без порушення пуринового обміну характеризуються значною гіпертензивною відповіддю за умов проби з дозованим фізичним навантаженням, високою частотою «нічної гіпертензії» за даними добового моніторингу артеріального тиску, швидким розвитком концентричної гіпертрофії лівого шлуночка, раннім формуванням ознак діастолічної дисфункції, ремоделюванням судин каротидного басейну.

2. Встановлена порівнянна гемодинамічна ефективність у середньодобових дозах двох варіантів 12-тижневої монотерапії високоселективними β -АБ – α - β -АБ карведилолом та β -АБ з NO-активуючою дією небіволлолом у хворих на ГХ з МС та гіперури-

кемією. Карведилол і небіволлол вірогідно знижували інтегральні денно-нічні показники АТ, покращували морфофункціональні показники хворих.

3. За отриманими даними терапія карведилолом була більш доцільною при документованій ішемічній хворобі серця за умов навантажувального тесту і за наявності ознак діастолічної дисфункції. Небіволлол мав більш «гладкий» денний і нічний профіль ДМАТ і був ефективним при швидкому підйомі артеріального тиску в ранкові часи та концентричній гіпертрофії лівого шлуночка.

4. Курсова терапія карведилолом і небіволлолом у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом та гіперурикемією не викликала негативних змін в показниках ліпідного спектра, рівнях глюкози натще та після перорального тесту толерантності до глюкози і зменшувала концентрацію сечової кислоти в крові.

Список літератури

1. Особливості клінічного перебігу та диференційовані підходи до лікування артеріальної гіпертензії у хворих з супутніми захворюваннями внутрішніх органів / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Л.В. Масляєва [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6 (14). – С. 74–82.
2. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R.J. Johnson, Duk-Hee Kang, D. Feig [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1183–1190.
3. Казимирко В.К. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко. – К., 2009. – 626 с.
4. Поворознюк В.В. Гіперурикемія та подагра в людей різного віку та статі / В.В. Поворознюк, Г.С. Дубецька // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 1 (01). <http://www.mif-ua.com/archive/article/16195>
5. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2006. – Vol. 65. – P. 1312–1324.
6. Бильченко А.В. Коррекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности : Метод. рекомендации / А.В. Бильченко. – К., 2010. – 22 с.
7. Мороз Г.З. Подагра: сучасні підходи до діагностики та лікування / Г.З. Мороз // Therapia. – 2010. – № 7–8 (49). – С. 12–17.
8. Паньків В.І. Гіперурикемія у хворих із високим серцево-судинним ризиком і шляхи її корекції / В.І. Паньків, К.О. Зуєв // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1. – С. 66–67.
9. Кобалава Ж.Д. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 3. – С. 9–13.
10. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия : Обзоры и лекции / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 24–32.
11. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertension. – 2008. – Vol. 26 (2). – P. 269–275.

12. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии : документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. – Донецк: ТД «Заславский», 2010. – 79 с.

13. Руюткіна Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможности лозартана / Л.А. Руюткіна // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 89–94.

14. Smith D.H. Dose-response characteristics of olmesartan medoxomil and other angiotensin II receptor blocker // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2007. – Vol. 7. – P. 347–356.

15. Шилова А.М. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилова, М.В. Мельник, А.Ш. Авшалумов // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 2–7.

Д.К. Милославский, И.А. Снегурская, О.В. Мысниченко, М.Ю. Пенькова, В.В. Божко, Е.Н. Щенявская

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Изучены особенности общеклинических показателей гемодинамики в покое и при физической нагрузке, параметров суточного мониторинга АД, морфофункциональные данные, характер ремоделирования сердца и сосудов у больных ГБ с наличием гиперурикемии. Установлена сопоставимая дозозависимая эффективность β -адреноблокаторов с вазодилатирующим действием – небиволола и карведилола у обследованных больных. Оба препарата достоверно снижали интегральные показатели артериального давления в дневное и ночное время, улучшали морфофункциональные параметры, были метаболически нейтральными, умеренно уменьшали концентрацию мочевой кислоты в крови больных.

Ключевые слова: гипертензивная болезнь, метаболические нарушения, гиперурикемия, суточное мониторирование артериального давления, морфофункциональные показатели, ремоделирование сердца и сосудов.

D.K. Miloslavsky, I.A. Snegurskaya, O.V. Mysnichenko, M.Y. Pen'kova, V.V. Bozko, E.N. Schenjavskaia
BETA-BLOCKERS WITH VAZODILATED ACTION EFFECTIVENESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH HYPERURICEMIA

The features of general clinical haemodynamic parameters in calm conditions and physical loading, the parameters of blood pressure daily monitoring, morphofunctional data, the character of heart and vessels remodelling in hypertensive patients with the presence of hyperuricemia. The high doses depending efficiency of β -blockers with vazodilatated action – carvedilol and nebivolol was examined. Both drugs significantly reduced blood pressure's integrated day-night values, improved morphofunctional parameters were metabolically neutral, moderately reduced the uric acid concentration in patients.

Key words: hypertension, metabolic disorders, hyperuricemia, blood pressure monitoring, morphological and functional parameters, heart and vascular remodelling.

Поступила 04.10.13