

**С. Й. Липовецька**

Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## Особливості порушень кардіогемодинаміки, ритму серця, ліпідного й пуринового обміну, показників системного запалення та ефективність їх корекції у хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурикемією

**Вступ.** Гіперурикемія та її роль у патогенезі серцево-судинних захворювань сьогодні є предметом багатьох досліджень. Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, гіперурикемію розглядають у межах метаболічного синдрому [2, 6, 9, 12]. Підвищений рівень сечової кислоти (СК) вважають незалежним предиктором смерті хворих на ішемічну хворобу серця та виникнення серцевої недостатності (СН) після інфаркту міокарда (ІМ) [7, 13, 14]. У серії великих епідеміологічних досліджень (NHANES I, Honolulu Heart study, MONICA/CORA Cohort Study, PIUMA, SHEP, Syst-China та ін.) констатовано, що гіперурикемія асоціюється з виникненням серцево-судинних захворювань як у загальній популяції, так і у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком [5, 11, 15].

Поки що остаточно не визначено роль гіперурикемії в наростанні важкості післяінфарктного ремоделювання серця, виникненні аритмій, СН, не з'ясовано ефект від лікування гіпоурикемічними засобами. У дослідженні LIFE показано, що зниження рівня СК більше корелювало з кращими віддаленими результатами в пацієнтів, які лікувалися лосартаном, ніж у тих, які вживали атенолол [10]. Окрім цього, метааналіз семи рандомізованих досліджень (TRACE, SOLVD, ValHeFT, CHARM та ін.) продемонстрував, що лікування як інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), так і антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА II) сприяло зменшенню ризику виникнення фібриляції передсердь (ФП) і раптової серцевої смерті завдяки корекції ремоделювання серця [3, 8].

Важливою передумовою зменшення аритмогенезу є комплексна корекція системних процесів атерогенезу. Наявність комбінованих дисліпідемій, гіпертригліцеридемії в поєднанні з гіперурикемією є підставою для додаткового призначення фібратів [1, 4].

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості порушень кардіогемодинаміки, ритму серця, ліпідного, пуринового обміну, вивчити показники системного запалення та ефективність їх корекції у хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурикемією.

**Матеріали й методи дослідження.** У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю гіперурикемії обстежено 147 хворих на післяінфарктний кардіосклероз (ПК) (106 чоловіків і 41 жінка віком  $59,2 \pm 0,8$  року), які лікувалися в кардіологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Попередньо від них отримано письмову згоду на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Діагноз визначали на підставі оцінки анамнезу (перенесеного раніше ІМ), клінічних ознак, показників ЕКГ, включаючи ретроспективний аналіз, ехокардіоскопії та відсутності біохімічних маркерів некрозу міокарда відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2010), наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «кардіологія»,

рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування хронічної СН (2016), артеріальних гіпертензій (2013), дисліпідемій (2016).

Критерії виключення хворих із дослідження такі: гострий коронарний синдром упродовж останніх трьох місяців, післяінфарктний кардіосклероз упродовж перших шести місяців, важка ниркова і печінкова недостатність, загострення хронічних і наявність гострих запальних захворювань, вторинні артеріальні гіпертензії, гемодинамічно значні клапанні вади серця, СН IV функціонального класу.

Після попередньої стратифікації за наявністю порушень пуринового обміну пацієнтів поділено на дві групи. До першої включено 106 хворих, у яких ПШК поєднувався із гіперурикемією ( $0,59 \pm 0,06$ ) ммоль/л, а до другої – 41 хворий без ознак підвищення понад допустиму норму в крові рівня СК – ( $0,32 \pm 0,05$ ) ммоль/л. Проведено порівняльну оцінку чинників ризику атеросклерозу, анамнезу хвороби, порушень кардіогемодинаміки, ритму серця, ліпідного обміну, показників системного запалення залежно від наявності порушень пуринового обміну.

Для з'ясування ефективності корекції лікування хворих на ПШК, асоційований із гіперурикемією, їх стратифіковано на чотири групи. До першої включено 30 пацієнтів, яким проводили стандартне лікування згідно з наказом № 436 МОЗ від 03.07.2006 р., до другої – 25 пацієнтів, яким замість ІАПФ призначали епросартан дозою 600,0 мг на добу, до третьої – 25 хворих, яким додатково до стандартного лікування призначали фенофібрат дозою 200,0 мг на добу, до четвертої – 26 пацієнтів, яким додатково до стандартного лікування призначали комбінацію епросартану та фенофібрату. Пацієнти всіх груп були порівнявані за віком, статтю, рівнем метаболічних розладів, характером післяінфарктних змін. Усі клінічні обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження виконували до лікування та через шість місяців. Ефективність лікування оцінювали за ступенем нормалізації клінічних ознак, процесів ремоделювання серця, аритмогенезу, атерогенезу з оцінюванням ліпідного обміну, маркерів системного запалення та метаболізму сечової кислоти.

Для визначення особливостей порушень кардіогемодинаміки усім хворим проводили ехокардіоскопію за стандартною методикою апаратом Aloka SSD-2000. Масу міокарда (ММ) лівого шлуночка (ЛШ) обчислювали за формулою Penn Convention. За допомогою доплерівського методу визначали максимальну швидкість потоків раннього (Е) та пізнього (А) наповнення, їх співвідношення Е/А, час сповільнення ранньодіастолічного наповнення (DecT), час ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT).

Порушення ритму серця оцінювали під час холтеровського моніторування ЕКГ, яке виконували на апараті «Кардіотехніка-04». Визначали тривалість інтервалу Q-T, його дисперсію (Q-Td) та коригований Q-T (Q-Tc). Варіабельність ритму серця (BPC) вивчали на основі аналізу часових (SDANN, SDNN, SD-

NNidx, RMSSD, pNN50 %) і спектральних (VLF, LF, HF, nHF) показників.

Особливості ліпідного та пуринового обміну досліджували шляхом визначення рівня загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), СК – фотометричним методом, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНГ) – за формулою W. T. Friedwald. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А. Н. Клімова.

У хворих визначали маркери системного запалення – С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) – методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем ТОВ «Укрмедсервіс» ТОВ «УкрмедДон» (Україна).

Статистичний аналіз результатів лабораторно-інструментальних обстежень проводили методом варіаційної статистики за Стьюдентом, рангової кореляції – за Ч. Е. Спірменом. Статистично достовірною вважали різницю, якщо  $p < 0,05$ . Кореляцію параметричних критеріїв визначали методом лінійної регресії. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непарний t-тест і парний t-тест для оцінки змін лабораторно-інструментальних показників під впливом лікування. Статистичне опрацювання цифрового матеріалу виконували за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.0 для Windows.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Важливим етапом клінічного обстеження пацієнтів на ПШК є порівняльний аналіз чинників ризику та їх стратифікація залежно від наявності порушень пуринового обміну. Такі модифіковані чинники ризику атеросклерозу, як дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія (АГ), достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів з гіперурикемією ( $p < 0,01$ ). Відповідно до критеріїв IDF метаболічний синдром виявляли у 8,3 разу частіше у хворих із підвищеним рівнем СК, ніж із нормальним (відповідно у 60,5 і 7,3 %). У таблиці представлено кореляційний зв'язок рівня СК із чинниками ризику атеросклерозу.

#### Кореляційний зв'язок рівня сечової кислоти з чинниками ризику атеросклерозу

Показник	<i>r</i>	<i>p</i>
Вік, роки	0,09	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	0,36	<0,01
Обвід талії, см	0,50	<0,01
Індекс талія/стегно, од.	0,14	>0,05
Систолічний артеріальний тиск (АТ), мм рт. ст.	0,25	<0,01
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	0,09	>0,05
Гіперглікемія, ммоль/л	0,22	<0,05
ЗХС, ммоль/л	0,40	<0,01
ХС ЛПВГ, ммоль/л	- 0,46	<0,01
ТГ, ммоль/л	0,47	<0,01
ХС ЛПНГ, ммоль/л	0,40	<0,01
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,50	<0,01
КА, од.	0,58	<0,01

У пацієнтів із гіперурикемією, порівняно з хворими з нормальним рівнем СК, в анамнезі переважав ІМ із зубцем Q (61,3 % проти 17,1 %) переважно передньої локалізації (53,8 % проти 28,6 %), у тому числі повторні. Виражені порушення гемодинаміки та виникнення СН II Б стадії у 4,6 рази частіше спостерігали серед пацієнтів із гіперурикемією.

Дослідження функціонального стану міокарда у пацієнтів із підвищеним рівнем СК, порівняно з хворими з нормоурикемією показало достовірне збільшення кінцеводіастолічного розміру (КДР) ЛШ на 11,6 %, товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) – на 22,9 %, товщини задньої стінки (ТЗС ЛШ) – на 20,3 %, ММ ЛШ – на 37,7 %, індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) – на 33,3 % ( $p < 0,01$ ). Зі збільшенням рівня урикемії зростає ІММ ЛШ (рис. 1).

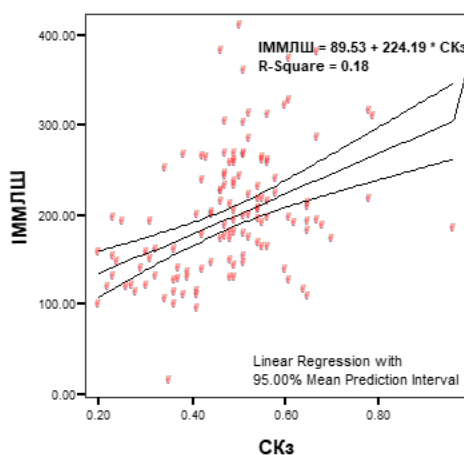


Рис. 1. Лінійний зв'язок рівня сечової кислоти з індексом маси міокарда лівого шлуночка у хворих на післяінфарктний кардіосклероз.

На основі аналізу типів ремоделювання ЛШ у пацієнтів із гіперурикемією з'ясовано, що переважала концентрична (56,6 %) і ексцентрична (40,6 %) гіпертрофія. Натомість у хворих із нормоурикемією ці порушення геометрії зафіксовано лише відповідно в 26,8 та 31,7 % випадків.

У пацієнтів із гіперурикемією, порівняно з хворими з нормоурикемією, частіше спостерігали діастолічну дисфункцію ЛШ (85,8 % проти 36,6 %): за релаксацийним типом (19,8 % проти 9,7 %), псевдонормальним (67,0 % проти 26,8 %). Рестриктивний тип виявлено лише у хворих із підвищеним рівнем СК (13,2 %). Систолічну дисфункцію діагностовано в 15 (14,2 %) пацієнтів із гіперурикемією та у 5 (12,2 %) – з нормоурикемією. Визначено позитивний достовірний зв'язок рівня СК з розмірами лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка, ТМШП, КДР ЛШ, ММ ЛШ, ІММ ЛШ ( $r = 0,30-0,49$ ,  $p < 0,01$ ), ТЗС ЛШ ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ), а також із показниками діастолічної функції: E, DTE ( $r = 0,26-0,61$ ,  $p < 0,01$ ), E/A ( $r = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз порушень ритму не показав суттєвої різниці між частотою реєстрації суправентрикулярних аритмій (ФП, суправентрикулярних екстрасистол (СЕС)) у хворих із підвищеним і нормальним рівнем СК. Натомість

виявлено відмінності серед шлуночкових порушень ритму. У пацієнтів із гіперурикемією достовірно (у 2,5 разу) частіше реєстрували шлуночкові екстрасистолі (ШЕС) II–IV класу за B. Lown – M. Wolf та порушення провідності в системі В. Гіса – Я. Пуркінє.

У пацієнтів із підвищеним рівнем СК виявлено достовірно більшу (на 42,8 мс) дисперсію інтервалу Q-T, порівняно з хворими з нормоурикемією ( $p < 0,05$ ). Оцінка добових ритмів Q-T показала, що вночі тривалість інтервалу більша, ніж удень, на 20,8 мс, а Q-Td – на 20,0 мс. Визначено кореляційний взаємозв'язок між значенням Q-Tc і епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

Оцінка ВРС у пацієнтів з ПК показала, що всі часові показники були зниженими, порівняно з контрольною групою (SDNN – на 40,1 %, SDANN – на 24,3 %), незалежно від наявності порушень пуринового обміну ( $p < 0,05$ ). Проте у хворих із великовогнищевим ураженням міокарда часові показники були ще меншими та критично низькими – у хворих, у яких сформувалася аневризма ЛШ, ускладнена СН II Б стадії ( $p < 0,01$ ). Із погіршенням клінічного стану пацієнтів достовірно зростала середньодобова частота скорочень серця (ЧСС), що безпосередньо свідчило про зростання гіперсимпатикотонії. Проте збільшення симпатoadреналових впливів не спричиняло підвищення спектра LF, а навпаки, супроводжувалося його зниженням.

Ліпідний спектр крові хворих із гіперурикемією характеризувався достовірно більшими показниками ЗХС на 20,9 %, ТГ – на 38,1 %, ХС ЛПНГ – на 31,8 % та нижчим рівнем ХС ЛПВГ – на 32,8 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем СК. У них переважали комбінована дисліпідемія (67,9 % проти 2,4 %) та гіпертригліцеридемія (6,6 % проти 2,4 %).

Водночас у пацієнтів із гіперурикемією виявлено суттєве підвищення маркерів системного запалення, зокрема, СРБ – на 71,4 %, ІЛ-1 – на 49,9 %, ФНП- $\alpha$  – на 76,2 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з хворими з нормоурикемією, а також кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем СК і СРБ ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,01$ ), ІЛ-1 ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ). Окрім цього, показано, що зі збільшенням рівня СК відповідно зростали показники СРБ, ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , що підтверджує роль гіперурикемії в системній запальній відповіді (рис. 2–4).

Стандартне лікування сприяло покращенню в 46,7 % пацієнтів першої групи переважно за рахунок зменшення проявів СН. Цільових рівнів АТ вдалося досягнути лише в 36,8 % пацієнтів. Через 6 місяців виявлено достовірне зменшення ММ ЛШ на 10,9 г та ІММ ЛШ на 9,5 г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення гіпертрофії ЛШ. Зменшення ММ ЛШ безпосередньо зумовлене зменшенням ТМШП на 3,5 % і ТЗС ЛШ на 5,6 % ( $p < 0,05$ ). Проте відносна товщина стінки не змінилася, що також свідчить про переважання концентричної гіпертрофії в цієї категорії пацієнтів. Фракція викиду (ФВ) ЛШ також не зазнала суттєвих змін.

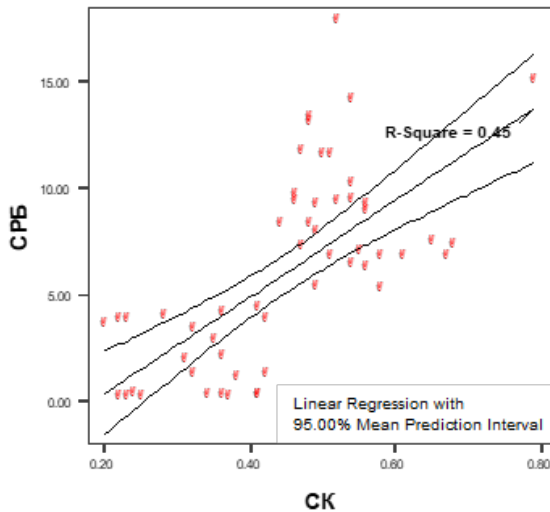


Рис. 2. Лінійний зв'язок рівня сечової кислоти з умістом С-реактивного білка у хворих на післяінфарктний кардіосклероз.

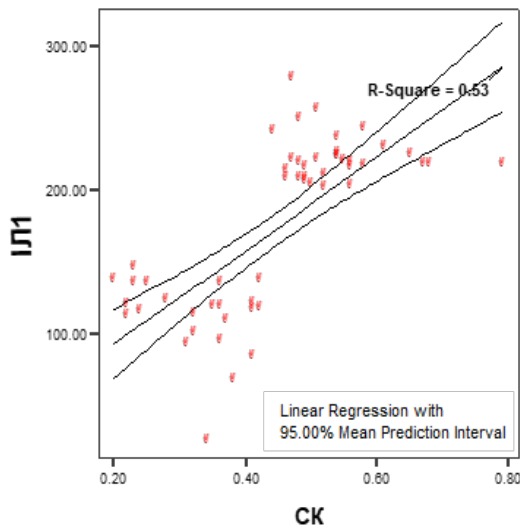


Рис. 3. Лінійний зв'язок рівня сечової кислоти з умістом інтерлейкіну-1 у хворих на післяінфарктний кардіосклероз.

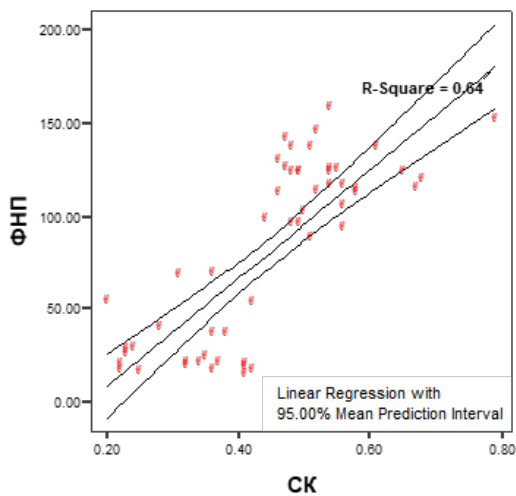


Рис. 4. Лінійний зв'язок рівня сечової кислоти з умістом фактора некрозу пухлини -α у хворих на післяінфарктний кардіосклероз.

За результатами спектрального аналізу ВРС, у більшості хворих утримувалася гіперсимпатикотонія. У 53,3 % пацієнтів SDNN сягав рівня менше 100 мс. Окрім цього, у них реєстрували ШЕС високих градацій, не виявлено суттєвої динаміки тривалості інтервалу Q-T.

Стандартне лікування забезпечувало корекцію дисліпидемії за рахунок зниження рівня більшості атерогенних фракцій ліпідів, окрім ТГ та СК, але не було достатнього зростання ХС ЛПВГ. Наявність гіпертригліцеридемії та гіперурикемії є негативними чинниками, які не дають змоги забезпечувати адекватний баланс у метаболізмі пуринів і ліпідів.

Включення до лікувального комплексу епросартану через шість місяців сприяло покращенню клінічного стану в 80,0 % пацієнтів другої групи за рахунок зменшення проявів СН та адекватної корекції АГ. Цільових рівнів АТ досягнуто в 60,0 % пацієнтів. Зменшилися ММ ЛШ – на 15,6 г, ІММ ЛШ – на 10,5 г/м<sup>2</sup>, зростала ФВ ЛШ – на 3,7 % ( $p < 0,01$ ), а також знизилася швидкість Е – на 13,0 см/с (14,1 %) та зростала швидкість А – на 18,1 см/с (23,6 %) ( $p < 0,01$ ). Співвідношення Е/А зменшилося на 0,32 од. (26,4 %) ( $p < 0,01$ ), ДеСТ збільшився на 3,5 мс (1,8 %) ( $p < 0,05$ ). Ці зміни свідчать про покращення діастолічного наповнення ЛШ, а отже, й про корекцію діастолічної дисфункції.

Середня ЧСС знизилася на 13,1 % удень і на 19,7 % уночі, що супроводжувалося зростанням циркадного індексу. Загальна кількість ШЕС зменшилася на 73,7 % ( $p < 0,01$ ), частота епізодів парних ШЕС – на 84,4 % ( $p < 0,05$ ), СЕС – на 70,6 % ( $p < 0,01$ ), парних СЕС – на 70,2 % ( $p < 0,01$ ), групових – на 41,4 % ( $p < 0,05$ ). Одночасно спостерігали достовірне зростання SDNN на 12,5 %, SDNNidx – на 22,1 %, SDANN – на 10,6 %, рNN50 % – на 24,0 %, pHF – на 18,0 % та зменшення VLF – на 21,8 %, LF – на 15,2 % ( $p < 0,01$ ).

Відзначено позитивну динаміку змін тривалості інтервалу Q-T, зокрема, середня тривалість Q-T достовірно зменшилася на 2,6 мс ( $p < 0,05$ ), максимальна – на 8,4 мс ( $p < 0,01$ ), середня Q-Tc – на 3,0 мс ( $p < 0,05$ ), максимальна – на 11,2 мс, Q-Td – на 15,2 мс ( $p < 0,01$ ).

Динаміка клінічних проявів захворювання, показників кардіогемодинаміки, ХМ ЕКГ і рівня АТ у пацієнтів третьої групи, яким у комплекс лікування включали фенофібрат, була подібна до динаміки у пацієнтів першої групи, які отримували стандартне лікування. Проте спостерігали достовірне покращення стану ліпідного і пуринового обміну: вміст у сироватці крові ЗХС зменшився на 26,6 %, ТГ – на 39,4 %, ХС ЛПНГ – на 38,4 %, ХС ЛПДНГ – на 39,6 %, КА – на 60,2 %, а рівень ХС ЛПВГ зріс на 30,1 % ( $p < 0,01$ ). Рівень СК зменшився на 37,0 % ( $p < 0,01$ ). Уміст СРБ у сироватці крові зменшився на 76,3 %, ІЛ-1 – на 46,4 %, ФНП-α – на 56,3 % ( $p < 0,01$ ). Кореляційний аналіз не виявив зв'язку між зниженням рівня атерогенних фракцій ліпідів і СРБ ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,5$ ), ФНП-α ( $r = -0,015$ ,  $p = 0,2$ ), ІЛ-1 ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,2$ ), що свідчить

про незалежність ліпідознижувального і протизапального ефекту фенофібрату.

Включення комбінації епросартану і фенофібрату до лікувального комплексу сприяло покращенню клінічного стану у 88,5 % досліджуваних четвертої групи за рахунок зменшення проявів аритмічного синдрому, СН та адекватної корекції АГ. Цільових рівнів АТ досягнуто у 85,7 % пацієнтів. Найвиразніше зменшилася гіпертрофія ЛШ (на 14,3 г/м<sup>2</sup> (6,6 %)), а також достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилися розміри ЛП (на 8,0 %) в четвертій групі. Відзначено зростання ФВ ЛШ на 6,2 % ( $p < 0,01$ ). За наявності рестриктивних показників наповнення ЛШ до лікування епросартан сприяв покращенню діастолічного наповнення шлуночків серця з переходом у псевдонормальний тип трансмітрального потоку ( $p < 0,01$ ). Псевдонормалізація супроводжувалася покращенням показників внутрішньосерцевої гемодинаміки з переходом у тип порушеного розслаблення ЛШ ( $p < 0,01$ ).

Зменшилася середня ЧСС на 11,3 % удень та на 12,2 % уночі, що супроводжувалося нормалізацією циркадного індексу. Загальна кількість ШЕС зменшилася на 66,4 % ( $p < 0,01$ ), досягнуто повного усунення епізодів шлуночкової тахікардії, поліморфної екстрасистоїї, загальна кількість ранніх і парних екстрасистол зменшилася на 94,1 %. Окрім цього, зменшилася загальна кількість СЕС на 74,2 % ( $p < 0,01$ ), парних – на 67,2 % ( $p < 0,01$ ), групових – на 50,9 % ( $p < 0,05$ ). Нових пароксизмів ФП та суправентрикулярної тахікардії у пацієнтів цієї групи не виявлено. Середня тривалість інтервалу Q-T достовірно зменшилася на 9,3 мс ( $p < 0,05$ ), максимальна Q-Tс – на 16,5 мс ( $p < 0,01$ ), Q-Td – на 17,0 мс ( $p < 0,01$ ). Водночас суттєво підвищилася ВРС, а також нормалізувався вегетативний баланс за рахунок збільшення парасимпатичних впливів і зменшення симпатичних. Так, SDNN збільшився на 19,7 %, SDANN – на 29,1 %, pNN50 % – на 26,9 % ( $p < 0,01$ ), RMSSD – на 18,8 % ( $p < 0,05$ ). VLF і LF зменшилися відповідно на 29,6 і 23,2 %, HF і nHF зросли на 14,8 і 25,1 % ( $p < 0,01$ ).

Під впливом лікування досягнуто стійкого ліпідознижувального, гіпоурікемічного та плейотропного ефекту. Вміст ЗХС у сироватці крові знизився на 21,1 %, ТГ – на 44,2 %, ХС ЛПНГ – на 30,1 %, ХС ЛПДНГ – на 43,8 %, КА – на 54,6 %, СК – на 37,5 %, рівень ХС ЛПВГ підвищився на 30,7 % ( $p < 0,01$ ). Зменшився вміст СРБ на 71,2 %, ФНП- $\alpha$  – на 69,0 %, ІЛ-1 – на 47,1 % ( $p < 0,01$ ).

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що епросартан і фенофібрат, додані до стандартного лікувального комплексу, ефективно коригують системні процеси атерогенезу, які лежать в основі наростання важкості ішемічної хвороби серця, шляхом корекції комбінованої дисліпідемії, гіперурікемії, зменшення проявів системного запалення. Тривала блокада ренін-ангіотензинової і симпатоадреналової систем сприяє зменшенню проявів патологічного післяінфарктного ремоделювання, аритмогенезу та адекватно коригує супутню АГ.

## Висновки.

У пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом, асоційованим із гіперурікемією, переважають великовогнищеві, повторні інфаркти міокарда, ускладнені виникненням післяінфарктних аневризм і серцевої недостатності, та коморбідні артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння; метаболічний синдром є у 60,5 % випадків.

Гіперурікемія асоціюється з наростанням важкості патологічного післяінфарктного ремоделювання серця, яке виявляється достовірним збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка ((220,9  $\pm$  6,9) г/м<sup>2</sup>) та порушенням його геометрії за типом концентричної (56,6 %) і ексцентричної (40,6 %) гіпертрофії з формуванням діастолічної дисфункції за релаксаційним типом у 19,8 %, за псевдонормальним – у 67,0 % та рестриктивним – у 13,2 % пацієнтів. Між підвищеним рівнем сечової кислоти, показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та діастолічної функції є достовірний кореляційний взаємозв'язок ( $r = 0,4-0,6$ ,  $p < 0,01$ ).

У хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурікемією, є неоднорідність процесів шлуночкової реполяризації (дисперсія Q-T більше 70 мс), загальний вегетативний дисбаланс із перевагою гіперсимпатикотонії та зниженням часових показників варіабельності серцевого ритму (SDNN менше 100 мс). Водночас у них достовірно (у 2,5 рази) частіше реєструються шлуночкова екстрасистоїї II–IV класу за В. Lown – М. Wolf та порушення провідності в системі В. Гіса – Я. Пуркінє, порівняно з хворими з нормоурікемією.

У хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурікемією, у 70,9 % випадків є комбіновані дисліпідемії з гіпертригліцеридемією, низьким рівнем ліпопротеїдів високої щільності та високим коефіцієнтом атерогенності, поєднаних із підвищеною активністю маркерів системного запалення. Між підвищеним рівнем сечової кислоти і С-реактивним білком ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ), фактором некрозу пухлин  $\alpha$  ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,01$ ), інтерлейкіном-1 ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ) є тісний кореляційний зв'язок.

Застосування епросартану, включеного у стандартний лікувальний комплекс, сприяє достовірному зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка (індекс маси міокарда зменшився на 14,3 г/м<sup>2</sup>) та зростанню його фракції викиду з (46,2  $\pm$  1,2) до (52,4  $\pm$  1,1) %, нормалізації циркадного індексу, частоти скорочень серця, зменшенню загальної кількості шлуночкових екстрасистол на 66,4 %, повному усуненню епізодів шлуночкової тахікардії, поліморфної екстрасистоїї, зменшенню тривалості коригованого інтервалу Q-T і його дисперсії на 21,1 % та підвищенню варіабельності ритму серця, у 85,7 % хворих – досягненню цільових рівнів артеріального тиску та нормалізації добового профілю.

Включення у лікувальний комплекс фенофібрату у хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурікемією, забезпечує стійкий гіпо-

урикемічний, гіполіпідемічний та плейотропний ефект, що виявляється зниженням рівня загального холестерину – на 21,1 %, тригліцеридів – на 44,2 %, ліпопротеїдів низької щільності – на 30,1 %, сечової кислоти – на 37,5 %, С-реактивного білка – на 71,2 %, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  – на 69,0 %, інтерлейкіну-1 – на 47,1 % та зростанням ліпопротеїдів високої щільності – на 30,7 %.

Однотимчасне включення у лікувальний комплекс епросартану та фенофібрату у хворих на післяінфаркт-

ний кардіосклероз, асоційований із гіперурикемією, є адекватним засобом для досягнення цільових рівнів артеріального тиску, запобігання патологічному ремоделюванню серця та наростанню важкості систоло-діастолічної дисфункції міокарда, за рахунок чого достовірно покращуються параметри варіабельності ритму серця і зменшується частота небезпечних для життя аритмій, а також корекції дисліпідемії, гіперурикемії й активності системного запалення.

### Список літератури

1. Anand K, Mooss An, Hee TT. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006;152(2):217-222. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.01.007>
2. Bove M, Cicero AF, Veronesi M. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:23-28. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S115080>
3. Dutta A, Henley W, Pilling LC, Wallace RB, Melzer D. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:319-326. <https://doi.org/10.1111/jgs.12149>
4. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65:1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>
5. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;49:298-303. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6>
6. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:19520. <https://doi.org/10.1038/srep19520>
7. Liu GZ, Hou TT, Yuan Y, Hang PZ, Zhao JJ, Sun L et al. Fenofibrate inhibits atrial metabolic remodeling in atrial fibrillation through PPAR $\alpha$ /sirtuin 1/PGC $\alpha$  pathway. *Br J Pharmacol*. 2016;173(6):1095-1109. <https://doi.org/10.1111/bph.13438>
8. Maharani N, Kuwabara M, Hisatome I. Hyperuricemia and Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016;57(4):395-399. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-192>
9. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Monte AD, Townsend DM, Ramazzina E et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. *Biomed Pharmacother*. 2017;86:590-594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.104>
10. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruipérez JA, Valdes M. Hyperuricemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2006;9:518-524. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.09.001>
11. Petersen TS, Madsen TV, Jespersen JB, Larsen A, Schmidt EB, Christensen JH. Uric acid in patients with angiographically documented coronary heart disease. *Acta Cardiol*. 2006;61(5):525-529. <https://doi.org/10.2143/AC.61.5.2017767>
12. Petrella RJ, Gill DP, Berrou JP. Effect of eprosartan-based antihypertensive therapy on coronary heart disease risk assessed by Framingham methodology in Canadian patients with diabetes: results of the POWER survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:173-180. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S79221>
13. Savarese G, Ferri C, Trimarco B, Rosano G, DelleGrottaglie S, Losco T et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:707-714. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.03.001>
14. Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N, Caterson ID, Van Gaal L, James WP et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PLoS One*. 2013;8:e59121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059121>
15. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, Eriksen BO, Løchen ML, Zykova S et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromso Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:115. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-115>

Стаття надійшла до редакції журналу 25 квітня 2017 р.

## Особливості порушень кардіогемодинаміки, ритму серця, ліпідного й пуринового обміну, показників системного запалення та ефективність їх корекції у хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурикемією

С. Й. Липовецька

**Вступ.** Гіперурикемія та її роль у патогенезі серцево-судинних захворювань є предметом багатьох досліджень. Підвищений рівень сечової кислоти (СК) вважають незалежним предиктором смерті хворих на ішемічну хворобу серця та виникнення серцевої недостатності після інфаркту міокарда.

**Мета.** З'ясувати особливості порушень кардіогемодинаміки, ритму серця, ліпідного, пуринового обміну, вивчити показники системного запалення та ефективність їх корекції у хворих на післяінфарктний кардіосклероз, асоційований із гіперурикемією.

**Матеріали й методи.** У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю гіперурикемії обстежено 147 хворих на післяінфарктний кардіосклероз (ПІК) (106 чоловіків і 41 жінка віком  $59,2 \pm 0,8$  року), яким проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження відповідно до чинних протоколів і рекомендацій.

**Результати.** З'ясовано, що гіперурикемія погіршує перебіг хвороби, посилюючи процеси пізнього постінфарктного ремоделювання серця й атерогенезу, за наявності яких зростає ризик виникнення складних порушень ритму та провідності. Між підвищеним рівнем СК і показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та діастолічної функції ( $r = 0,4-0,6$ ,  $p < 0,01$ ), а також С-реактивним білком ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ), фактором некрозу пухлин  $\alpha$  ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,01$ ), інтерлейкіном-1 ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,01$ ) виявлено тісний кореляційний зв'язок.

Завдяки включенню епросартану та фенофібрата до лікувального комплексу вдалося досягнути цільових рівнів артеріального тиску у 85,7 % хворих.

**Висновки.** Включення епросартану та фенофібрата до лікувального комплексу є адекватним засобом для досягнення цільових рівнів артеріального тиску у більшості хворих, корекції дисліпідемії, гіперурикемії й активності системного запалення, уникнення ремоделювання серця та наростання важкості систоло-діастолічної дисфункції міокарда, внаслідок чого достовірно покращуються параметри варіабельності серцевого ритму й зменшується частота життєво небезпечних аритмій.

**Ключові слова:** післяінфарктний кардіосклероз, гіперурикемія, дисліпідемія, прозапальні біомаркери, аритмії, систоло-діастолічна дисфункція, епросартан, фенофібрат.

## Disturbances of Cardiohaemodynamics, Heart Rhythm, Lipid, Purine Metabolism and Systemic Inflammation and Efficiency of Their Correction in Patients with Postinfarction Cardiosclerosis, Associated with Hyperuricemia

S. Lypovetska

**Introduction.** The role of serum uric acid (SUA) in the process of atherosclerosis and atherothrombosis is controversial. Epidemiological studies have recently shown that SUA may be a risk factor for cardiovascular diseases and a negative prognostic marker for mortality in subjects with pre-existing heart failure.

**Aim.** To study out disturbances of cardiohaemodynamics, heart rhythm, lipid, purine metabolism and systemic inflammation and efficiency of their correction in patients with postinfarction cardiosclerosis, associated with hyperuricemia.

**Materials and methods.** 147 patients, ( $59.2 \pm 0.8$ ) years old, with postinfarction cardiosclerosis were included in this study. They were divided into 2 groups depending on presence of hyperuricemia. The I group included 106 patients with high SUA ( $0.59 \pm 0.06$ ) mmol/l and II group - 41 patients with normal level of SUA ( $0.32 \pm 0.05$ ) mmol/l. Comparable evaluation of cardiohaemodynamics, heart rhythm disturbances, lipid and purine metabolism's violation and systemic inflammation were performed.

According to program of treatment patients with high SUA, were divided in 4 groups: I - 30 patients, whom standard treatment was prescribed, II - 25 patients, who received eprosartan 600 mg instead of ACE-inhibitor, III - 25 patients, whom fenofibrate 200 mg additionally was given, IV - 26 patients, who received combination of eprosartan and fenofibrate. Echo, Holter ECG monitoring, markers of systemic inflammation (C reactive protein (CRP), Interleukin 1 (IL1), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )), lipidiogram were assessed before treatment and after 6 months.

**Results.** Elevated SUA level was associated with progression of postinfarction heart remodeling: increasing of left ventricle mass index (LVMI ( $220.9 \pm 6.9$ ) g/m<sup>2</sup>) and violation of its geometry, particularly, concentric hypertrophy (56.6 %), eccentric hypertrophy (40.6 %) with diastolic dysfunction. SUA levels correlated significantly with mitral A wave velocity ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.01$ ), E wave deceleration time ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.01$ ), E/A ratio ( $r = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ). Heterogeneity of ventricular repolarization, decrease of time indexes of heart rate variability, as well as high grade premature ventricular complexes were observed in these patients. The correlation between elevated levels of CRP and SUA ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.01$ ), TNF  $\alpha$  ( $r = 0.8$ ,  $p < 0.01$ ), IL-1 ( $r = 0.7$ ,  $p < 0.01$ ) were found, confirming the direct role of SUA in inflammation. Complex treatment with eprosartan provided significant regress of left ventricle hypertrophy (LVMI was decreased to 14.3 g/m<sup>2</sup> and increasing of ejection fraction from ( $46.2 \pm 1,2$ ) to ( $52.4 \pm 1,1$ ) %), normalization of circadian index, heart rate, complete recovery from ventricular tachycardia, reduced quantity of ventricular premature beats on 64.0 %, reduced duration of Q-T and its dispersion on 21.1 % and increased heart rate variability. Target levels of blood pressure were achieved in 85.7 % patients. Usage of fenofibrate provided reduction of total cholesterol by 21.1 %, triglycerides - 44.2 %, low density lipoprotein - 30.1 %, SUA - 37.5 %, CRP - 71.2 %, TNF  $\alpha$  - 69.0 %, IL-1 - 47.1 % and an increase of high density lipoprotein - 30.7 %.

**Conclusions.** The combined therapy with eprosartan and fenofibrate is an adequate means for hypertension control, correction of dislipidemia, hyperuricemia and inflammation, prevention of heart remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis, associated with hyperuricemia. It was associated with improvement of heart rate variability indexes as well as with decrease of incidence of life-threatening arrhythmias.

**Keywords:** postinfarction cardiosclerosis, hyperuricemia, dislipidemia, inflammatory biomarkers, arrhythmias, systolic and diastolic dysfunction, eprosartan, fenofibrate.