

Барташевич Г.М., Смоленская О.Г.

## Клинический опыт применения блокатора ангиотензиновых рецепторов у пациентов с нарушением пуринового обмена и артериальной гипертензией

ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, г. Екатеринбург

Bartashevich G.M., Smolenskaya O.G.

### Cozaar and hyperuricemia

#### Резюме

Цель работы – провести клиническое исследование метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов в лечении пациентов с артериальной гипертензией и нарушением пуринового обмена (НПО). Настоящий анализ включал в себя в общей сложности 58 пациентов с гипертонией, ГУР и подагрой, которые были рандомизированы на ежедневный прием препаратов - лозартан 50 мг и периндоприл 5мг. АД было оценено за 6 месяцев после рандомизации и отслежены изменения уровня МК сыворотки крови, включая 6 месяцев лечения. За период наблюдения уровень АД не отличался в группах между лечением лозартаном и контрольной группы (периндоприл). С другой стороны, уровень МК сыворотки крови значительно уменьшился в группе, принимающих лозартан по сравнению с контрольной группой. Получены данные, указывающие на высокую эффективность препарата Козаар (Losartan) по снижению уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови у пациентов с гиперурикемией (ГУР) и подагрой в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Это позволяет повысить качество жизни пациентов и снизить кардиоваскулярный риск, а также снизить дозу аллопуринола у пациентов с подагрой.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, козаар, гиперурикемия, подагра

#### Summary

Objective: to examine clinic approbation Cozaar (Losartan, MERK SHARP & DOHME) in therapy of patients with hypertension, hyperuricemia and gout. The present analysis included a total of 58 patients with hypertension, hyperuricemia and gout who were randomly assigned to a daily regimen of a losartan 50 mg and perindopril 5mg. Blood pressures was evaluated at 6 months after randomization and changes in blood variables including serum uric acid were evaluated during 6 months treatment period. During follow-up blood pressure levels were not different between the losartan treatment and the control (perindopril) group. On the other hand, serum uric acid significantly decreased in the combination pill group compared with the control group. The received data indicate the high effectiveness of Cozaar being able to decrease serum uric acid levels of patients with hyperuricemia and gout with hypertension. It allows to raise the quality of life of patients and to lower the risk of cardiovascular events, to lower the dose of allopurinol by patients with gout.

**Key words:** hypertension, Cozaar, hyperuricemia, gout

#### Введение

В нескольких больших эпидемиологических исследованиях была выявлена взаимосвязь повышенного уровня МК сыворотки крови и риска развития сердечно-сосудистых осложнений как в общей популяции, так и у больных с АГ (NHANES I, LIFE, The Framingham Heart Study) [1-3]. Часть авторов предлагают считать ГУР независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1], однако другие говорят лишь о связи уровня МК с такими факторами риска как АГ, заболевание почек,

гиперхолестеринемия, длительное использование диуретиков [3]. В ряде работ отмечена более сильная независимая связь ГУР у женщин в сравнении с мужчинами [1,4], у представителей черной расы в сравнении с белой [1], а также у пациентов с АГ или застойной сердечной недостаточностью в сравнении с общей популяцией [5]. Есть данные, что ГУР связана с эндотелиальной дисфункцией [6], замедлением окислительного метаболизма (7), нарушением реологии крови [2]. Актуальной проблемой у пациентов с НПО является применение патогенетически

обоснованной и безопасной антигипертензивной терапии, обеспечивающей адекватный контроль АД в течение суток. У пациентов с подагрой необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры. Больные подагрой, страдающие артериальной гипертензией вследствие малосимптомности повышенного АД, высокой социальной активности, наличия суставного синдрома, отличаются низкой приверженностью к лечению. Аналогичную низкую приверженность к антигипертензивной терапии можно увидеть и у пациентов с бессимптомной ГУР.

Среди многочисленных требований к идеальному антигипертензивному препарату не последнее место занимает благоприятный профиль безопасности и метаболическая нейтральность. За исключением тиазидных диуретиков, которые вызывают ГУР и подагру, антигипертензивные препараты других классов оказывают слабое действие или совсем не влияют на метаболизм МК [8]. Было показано что ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов усиливают экскрецию МК, но этот умеренный эффект является клинически не значимым. Исключение составляет антагонист ангиотензина II – лозартан. Способность лозартана усиливать экскрецию МК впервые была описана в 1992 году [9]. Исследование LIFE показало уменьшение кардиоваскулярного риска у больных с АГ в сочетании с гиперурикемией [2].

Установлено, что подавляющее большинство пациентов с клиническими проявлениями подагры погибают от ССЗ, связанных с атеросклерозом, и только менее четверти – от ХПН. Около 70% пациентов с подагрой имеют более двух факторов риска развития ССЗ. ГУР выявляется примерно у 25% пациентов с АГ, тогда как гипертензия имеет место у 90% пациентов с подагрой [10]. Лечение этой категории пациентов имеет много проблем в связи со сложностью патогенеза заболевания, поражением почек при подагре и прямого патологического воздействия кристаллов МК на сосудистую стенку с развитием системного артериолосклероза.

**Цель исследования** - выяснить приоритеты в назначении метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов у пациентов с НПО, особенно у пациентов с гиперурикемией без клинических проявлений ИБС и низким комплаинсом, пациентов с подагрой и высоким кардиоваскулярным риском.

## Материалы и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия было включено 58 мужчин с НПО и АГ I-II степени, сосудистый риск 2-3. Средний возраст  $47,69 \pm 5,49$  лет. Всем пациентам проводилось исследование уровня МК сыворотки крови, определение уровня АД. МК сыворотки крови определялась колориметрическим ферментативным методом. Содержание МК в крови, превышающее  $0,42$  ммоль/л у мужчин расценивалось как НПО в 2 клинических вариантах – БГУ и подагра. Уровень АД определялся по методу Н.С. Короткова ручным методом в дневное время, в положе-

нии сидя. Диагноз АГ ставился согласно рекомендациям ВОЗ и ВНОК от 2008г [11].

Была предпринята попытка выяснить приоритеты в назначении метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов у пациентов с НПО. После двухнедельной отмены предшествующей антигипертензивной терапии пациенты методом конвертов были разделены на 2 группы:

1 группа – пациенты, принимающие лозартан (Козаар 50мг/сут, МНН - лозартан, Merck Sharp & Dohme). Доза препарата Козаар 50мг/сут выбрана у пациентов с АГ I-II ст со средней степенью риска.

2 группа – пациенты, принимающие ингибитор АПФ (Престариум 5мг/сут, МНН – периндоприл, Les Laboratoires Servier).

Критерии эффективности лечения больных: достижение целевых уровней АД и нормализация уровня МК. Целевым уровнем АД на фоне терапии считали АД  $< 140/90$  ммртст.

Контрольное исследование уровня МК сыворотки крови проводилось через 6 месяцев на фоне лечения антигипертензивными препаратами. Контроль АД проводили 1 раз в 2 недели на протяжении всего исследования. На протяжении всего исследования пациенты осуществляли самоконтроль АД.

После рандомизации группы больных были сопоставимы по уровню АД, показателям МК и средней дозе аллопуринола. В каждой группе были выделены подгруппы – бессимптомная ГУР и подагра.

## Результаты и обсуждение

За время исследования побочных эффектов антигипертензивных препаратов не было. Через 6 месяцев лечения препаратом Козаар 50мг/сут АД снизилось до целевого уровня у 66,60% пациентов с ГУР и у 54,50% больных с подагрой, (таб.1). Средний уровень МК сыворотки крови до начала терапии составил  $0,50 \pm 0,03$  ммоль/л в подгруппе пациентов с ГУР, к концу исследования  $0,39 \pm 0,02$  ммоль/л; у больных с подагрой также выявлено снижение уровня МК с  $0,55 \pm 0,08$  ммоль/л до  $0,42 \pm 0,05$  ммоль/л ( $P1-2 < 0,05$ ,  $P3-4 < 0,05$ ), что свидетельствует о способности лозартана усиливать экскрецию МК. В ходе исследования наблюдалось также снижение дозы аллопуринола у пациентов с подагрой за счет гипоурикемического эффекта лозартана (таб. 1).

На фоне проведенного лечения антигипертензивными препаратами отмечено достоверное снижение уровня АД в обеих подгруппах, (рис. 1). Процент достижения целевого уровня АД был выше у пациентов с ГУР – 66,6% . Положительная динамика САД у больных подагрой имела недостоверный характер в связи с торпидностью АД и сложностью достижения целевых уровней АД у этой категории больных. Снижение ДАД имело достоверный характер. В связи со значительным снижением МК у пациентов с подагрой появилась возможность уменьшить дозу аллопуринола с  $183,33 \pm 71,8$  мг/сут до  $150,00 \pm 52,2$  мг,  $p > 0,05$  с сохранением эффекта действия, что способствовало формированию большей приверженности к лечению АГ и подагры.

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей через 6 месяцев лечения препаратом Козаар 50мг/сут (Merck Sharp & Dohme)

Показатель	Пациенты с ГУР, n=18		Больные с подагрой, n=11		P <sub>1-2</sub> P <sub>3-4</sub>
	До лечения 1	6 мес лечения 2	До лечения 3	6 мес лечения 4	
САД (мм рт.ст.)	144,22 ± 4,0	135,9 ± 4,8	143,67 ± 7,4	137,08 ± 8,0	P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>3-4</sub> н.д.
ДАД (мм рт.ст.)	93,06 ± 1,7	86,28 ± 5,9	92,58 ± 7,9	87,4 ± 6,8	P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05
Целевой ДАД п (%)	-	12 (66,60%)	-	6 (54,5%)	P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05
Мочевая к-та (ммоль/л)	0,50 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0,55 ± 0,08	0,42 ± 0,05	P <sub>1-2</sub> < 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05
Аллопуринол (мг/сут)	-	-	190,9 ± 70,1	154,55 ± 52,2	P <sub>3-4</sub> н.д.

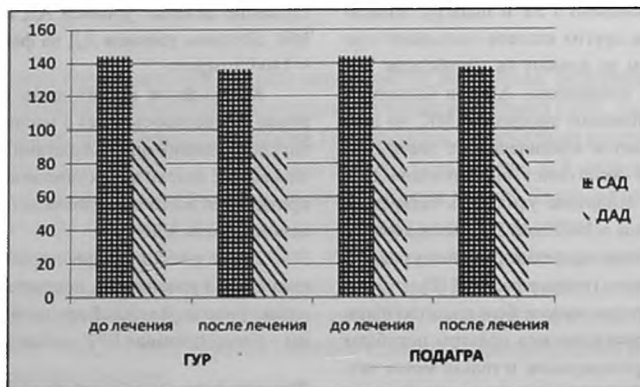


Рис. 1. Динамика уровня АД у больных 1 группы (Козаар 50мг/сут)

-Горизонтальная линия от 0 до 160 мм.рт.ст  
-сетка САД – систолическое артериальное давление  
-диагональ ДАД – диастолическое артериальное давление  
-двойные столбики (САД и ДАД) до и после лечения

При анализе клинико-лабораторных показателей у пациентов 2 группы через 6 месяцев лечения препаратом Престариум в дозе 5мг/сут выявлено снижение АД до целевого уровня у 60%, что несколько меньше в подгруппе пациентов с ГУР в сравнении с Козааром (66,60%). У больных с подагрой целевой уровень АД составил 54,5%, (таб.2). Уровень МК сыворотки крови у пациентов 2 группы не претерпел достоверных изменений, что соответствует отсутствию урикозурического действия у Престариума, (таб.2).

При анализе результатов лечения пациентов метаболически нейтральным антигипертензивным препаратом Престариум аналогично отмечено достижение целевого уровня АД в обеих подгруппах, причем более высокий процент целевого АД у пациентов с гиперурикемией (60%), что можно объяснить менее выраженными изменениями в сосудистой стенке на фоне ГУР в отличие от пациентов с подагрой, (рис. 2).

Метаболически нейтральные антигипертензивные препараты группы иАПФ не оказывают влияния на уровень МК сыворотки крови. У пациентов 2 группы

рекомендовано продолжение лечения подагры аллопуринолом в исходных дозах, что не способствовало повышению приверженности к лечению подагры и АД.

Увеличение числа пациентов с ГУР и подагрой сильно связано с экономическим развитием и образом жизни. Основными факторами, с которыми связан рост заболеваемости, являются повышение продолжительности жизни, использование диуретиков, низких доз аспирина, избыточный вес и ожирение, АГ и метаболический синдром, патология почек. Значительно изменилось пищевое поведение с преобладанием употребления мяса, морепродуктов, жирной пищи, пива, продуктов быстрого питания на фоне малоподвижного образа жизни с использованием средств передвижения и уменьшения доли физического труда. Воздействие на факторы, связанные с изменением образа жизни является одним из важных направлений в лечении НПО. Изменение пищевого поведения, увеличение физической активности, назначение метаболически нейтральных и снижающих уровень МК препаратов, повышение приверженности к лечению способствуют достоверному снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с НПО.

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей через 6 месяцев лечения препаратом Престариум 5мг/сут, (Les Laboratoires Servier).

Показатель	Пациенты с ГУР, n=18		Больные с подагрой, n=11		P <sub>1-2</sub> P <sub>3-4</sub>
	До лечения 1	6 мес лечения 2	До лечения 3	6 мес лечения 4	
САД (мм рт.ст.)	143,6 ± 3,2	135,9 ± 3,2	145,7 ± 4,4	138,8 ± 4,3	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
ДАД (мм рт.ст.)	94,3 ± 4,4	87,4 ± 4,8	92,25 ± 10,0	88,25 ± 6,4	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
Целевой САД п (%)	-	12 (60,0)	-	6 (54,50)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05
Мочевая к-та (ммоль/л)	0,51 ± 0,056	0,51 ± 0,054	0,53 ± 0,037	0,54 ± 0,042	P <sub>1-2</sub> н.д. P <sub>3-4</sub> н.д.
Аллопуринол (мг/сут)	-	-	183,33 ± 57,8	183,33 ± 57,8	P <sub>3-4</sub> н.д.

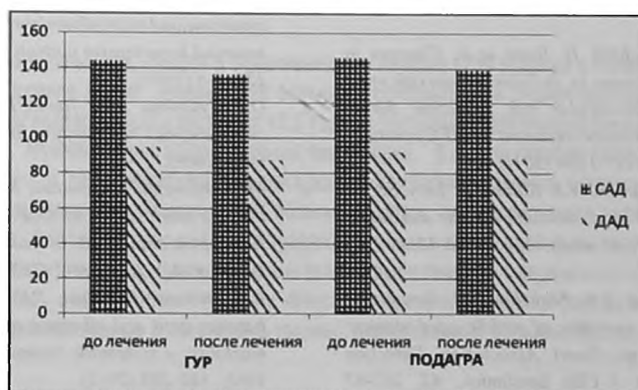


Рис. 2 Динамика уровня АД у больных 2 группы (Престариум 5мг/сут)

-Горизонтальная линия от 0 до 160 мм.рт.ст  
-сетка САД – систолическое артериальное давление  
-диагональ ДАД – диастолическое артериальное давление  
-двойные столбики (САД и ДАД) до и после лечения

Таким образом, можно считать, что прямой гипотензивный эффект исследуемых препаратов примерно одинаковый и удовлетворительный у пациентов с НПО. Назначение препарата Козаар у пациентов с ГУР позволяет не только снизить уровень АД, но и уровень МК сыворотки крови, что способствует снижению полипрагмазии и повышению качества жизни. Сочетание подагры и АГ делает лозартан препаратом выбора в лечении, также уменьшая медикаментозную нагрузку аллопуринолом. Признаком, который отличает Козаар от других антагонистов рецепторов ангиотензина II, является способность молекулы лозартана (но не его активных метаболитов) снижать уровень МК сыворотки крови путем влияния на реабсорбцию уратов в почечных проксимальных канальцах. У пациентов с АГ назначение лозартана вызывает устойчивое снижение уровня МК [12].

Все пациенты хорошо переносили лечение, никто из больных не прекратил прием препаратов за период наблюдения. В дальнейшем доза препаратов была увеличена в обеих группах для большего процента достижения целевых уровней АД менее 130/80 мм рт.ст. Выполненная работа еще раз подтверждает необходимость более тща-

тельного подхода к подбору антигипертензивной терапии у пациентов с НПО и низким комплайнсом, основываясь на принципах доказательной медицины с высокой актуальностью и в настоящее время.

## Выводы

1. Препараты Козаар 50мг/сут и Престариум 5мг/сут оказывают практически одинаковый гипотензивный эффект у пациентов с АГ и НПО.
2. Различия в достижении целевого уровня АД у пациентов с бессимптомной ГУР и подагрой можно объяснить более выраженными патоморфологическими изменениями в сосудистой стенке при клинической подагре.
3. Назначение лозартана (Козаар) у пациентов с ГУР позволяет не только снизить уровень АД, но и уровень МК сыворотки крови, что способствует снижению полипрагмазии и повышению качества жизни.
4. Сочетание подагры и АГ делает лозартан препаратом выбора в лечении, также уменьшая медикаментозную нагрузку аллопуринолом.

5. Проведенное исследование позволяет для пациентов с низким комплаинсом, без клинических проявлений ИБС (бессимптомная ГУР и подагра) уменьшить кардиоваскулярный риск и повысить качество жизни, приверженность к лечению с достоверным клиническим эффектом снижения уровня АД до целевых значений и снижением уровня МК сыворотки крови.

Таким образом, способность лозартана снижать содержание МК в сыворотке крови может быть особенно полезна при лечении пациентов, у которых одновремен-

но имеют место АГ и бессимптомная гиперурикемия, включая подагру.■

*Барташевич Г.М., ассистент кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Смоленская О.Г., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Барташевич Галина Михайловна, galinab@uralweb.ru*

## Литература:

1. D.S. Freedman, J. Fang, M.H. Alderman, Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA*, 283, 2404-10 (2000).
2. M.H. Olsen, K. Wachtell, H. Ibsen et al, Changes in subclinical organ damage vs. in Framingham risk score for assessing cardiovascular risk reduction during continued antihypertensive treatment: a LIFE substudy. *J Hypertens.*, 29(5), 997-1004 (2011).
3. B. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy, Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.*, 131, 7-13 (1999).
4. W. Levine, A.R. Dyer, R.B. Shekelle et al, Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol.*, 42, 257-67 (1989).
5. P.C. Grayson, S.Y. Kim, M. LaValley, Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res (Hoboken)*, Vol. 63,102-10 (2011).
6. P. Puddu, G.M. Puddu, E. Cravero, L. Vizioli, A. Muscari, Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol.*, 59, 235-42 (2012).
7. E. Rodilla, F. Perez - Lahiguera, I.A. Costa et al, Associated between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients. *Med. Clin. (Bars.)*, Vol. 132, 1-6 (2009).
8. О.Г. Пузанова, А.И. Таран, Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум. *Внутренняя медицина*, 3, 9-17 (2009).
9. M. Nakashima, T. Uematsu, K. Kosuge, Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.*, 42(3), 333-5 (1992).
10. K. Lotmann, X. Chen, P.K. Schädlich, Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol. Rep.*, 14(2), 195-203 (2012).
11. Е.Л. Насонова, В.А. Насонова, *Ревматология: национальное руководство*. ГЕОТАР – Медиа, 372-80 (2008).
12. P.M. Okin, L. Oikarinen, M. Viitasalo et al, LIFE Study Investigators. Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail.*, 13(4), 384-91 (2011).