

Вопросы практического здравоохранения



© ЯХОНТОВ Д. А., ОРЛОВЕЦКАЯ Е. В.

УДК 616.12 - 008.331.1:577.113.3 + 577.124] : 615.225.2

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Д. А. Яхонтов, Е. В. Орловецкая

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. О. Маринкин; кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, зав. – д. м. н., проф. А. А. Демин.

Резюме. Изучена клиническая эффективность отечественной формы блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана – препарата валсафорс при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с нарушениями пуринового и углеводного обмена. Обследовали 45 мужчин в возрасте 40-70 лет с АГ 1-3 степени в сочетании с гиперурикемией и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Все пациенты на протяжении 12 недель получали валсафорс в режиме монотерапии или в составе комбинированной схемы. Обнаружено, что терапия валсафорсом была ассоциирована с отчетливым антигипертензивным эффектом и позитивным влиянием на показатели пуринового, углеводного обмена. Отмечена хорошая переносимость препарата и эффективное взаимодействие его с другими гипотензивными препаратами. Валсафорс может успешно использоваться при терапии больных АГ с нарушениями пуринового и углеводного обменов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе, блокаторы рецепторов ангиотензина II, валсафорс.

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное сердечно-сосудистое заболевание, занимающее в структуре смертности и инвалидизации одно из ведущих мест [6]. В течение последних десятилетий внимание привлекает проблема сочетания АГ с метаболическими нарушениями, в частности, возможности их коррекции.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 г., блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) занимают ведущее место среди антигипертензивных препаратов (АГП) [9, 12]. Фармакодинамика, механизм действия и антигипертензивная эффективность этого класса препаратов достаточно изучена, однако ряд вопросов, связанных с их влиянием на пуриновый и углеводный обмен, остаётся открытым [2]. Установлен факт выраженной взаимосвязи между гиперурикемией (ГУ) и АГ [2, 4]. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) является предиктором неблагоприятного течения АГ и раннего поражения почек. Помимо этого, выявлена тесная взаимосвязь гиперурикемии с дислипидемией, абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2) и многими компонентами метаболического синдрома (МС) [13]. Данные ассоциации обменных нарушений неблагоприятным образом влияют на качество жизни пациентов с АГ. Результаты эпидемиологических и клинических исследований по изучению пуринового обмена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, завершённых к настоящему времени, позволяют рассматривать гиперурикемию в качестве независимого фактора кардиоваскулярного риска и кардиоваскулярной смертности.

Серьёзной и актуальной проблемой является изучение влияния современных АГП на метаболический статус и, в частности, на уровень мочевой кислоты у больных АГ. Результаты исследования «LIFE» продемонстрировали гипоурикемический эффект одного из представителей БРА – лозартана у больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [7]. Длительное время лозартан считался единственным БРА, обладающим гипоурикемическим эффектом. Однако в последние годы появились данные о способности других представителей этого класса, в частности – валсартана, снижать концентрацию мочевой кислоты в крови [6, 11].

На фармацевтическом рынке России в настоящее время наряду с оригинальным препаратом валсартана позиционируется целый ряд его дженериков, одним из которых является валсафорс. В этой связи представилось актуальным оценить антигипертензивный эффект отечественной формы валсартана (валсафорса) и его влияние на уровень мочевой кислоты и показатели углеводного обмена.

Целью исследования явилось изучение эффективности российского БРА валсафорса в лечении больных АГ 1-3 степени с нарушениями пуринового и углеводного обменов.

Материалы и методы

До начала исследования все его участники дали предварительное письменное информированное согласие, содержание которого вместе с протоколом исследования было рассмотрено и утверждено локальным этическим комитетом НГМУ (протокол №439 от 29.12.2011 г.). В проспективном исследовании наблюдалось 45 мужчин

в возрасте 40-70 лет (средний возраст – $49,2 \pm 3,9$ лет) с АГ 1-3 степени в сочетании с гиперурикемией, не получавших до этого регулярной антигипертензивной терапии. В исследование не включали лиц старше 70 лет, а также больные с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, острым инфарктом миокарда и другими формами острого коронарного синдрома давностью до 3-х месяцев, ХСН > II ФК NYHA, ХБП > 1-й степени, онкологической патологией и другими клинически значимыми сопутствующими заболеваниями.

Среди включённых в исследование больных у 20 (44,4%) имелась 1-я, у 20 (44,4%) – 2-я и у 5 (11,2%) – 3-я степень АГ. Распределение больных по стадиям обнаружило у 3 (6,7%) – I, у 32 (71,1%) – II и у 10 (22,2%) – III стадию гипертонической болезни. Длительность заболевания колебалась от 1,5 до 17 лет и составила в среднем $10,8 \pm 1,3$ лет. Сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой линии были выявлены в 27 (60,0%) случаях. Курение в анамнезе имело место у 31 (68,9%) больного (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Число больных	45
Возраст, лет	$49,2 \pm 3,9$
АГ 1 степени	20 (44,4%)
АГ 2 степени	20 (44,4%)
АГ 3 степени	5 (11,1%)
Длительность АГ, лет	$10,8 \pm 1,3$
ССЗ у родственников первой линии	27 (60,0%)
Активное курение	31 (68,9%)

Верификацию диагноза АГ осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999). Из клинико-биохимических методов исследования оценивались жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные осмотра, показатели АД по методу Короткова. Определялись уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, СРБ, микроальбуминурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), базальная гликемия. Пациентам с уровнем базальной гликемии $6,1-7,0$ ммоль/л, лицам с ожирением и имеющим близких родственников, страдающих сахарным диабетом, проводился глюкозо-толерантный тест (ГТТ). Для определения микроальбуминурии использовался иммунотурбидиметрический метод, суточная уратурия определялась ферментативным методом. Оценка гормональных показателей включала определение в крови уровня инсулина, ТТГ, свободного Т4. В качестве маркера инсулинорезистентности использовался индекс НОМА (иНОМА – IR), который рассчитывался по формуле:

$$\text{иНОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак, мм/л} \times \text{инсулин натощак, мкЕД/л}}{22,5}$$

Критерием инсулинорезистентности (ИР) считалось повышение иНОМА – $\text{IR} > 2,77$ [10]. Инструментальные методы включали запись ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД), УЗИ сердца. СМАД выполняли с использованием аппарата системы «Shiller BR-102 plus» (Швейцария). Обследуемые пациенты придерживались при этом привычного режима дня. Длительность мониторирования составляла 24 часа. Определяли средние значения систолического и диастолического давления в дневные, ночные часы и за сутки; суточный индекс (СИ) для систолического (СИ САД) и диастолического (СИ ДАД) АД, показатели «нагрузки давлением» – индекс времени (ИВ) САД и ДАД – процент измерений АД, превышающий пороговое значение – $140/90$ мм рт. ст. днем и $120/80$ мм рт. ст. ночью; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД. Оценку результатов СМАД проводили с учётом рекомендаций Международной согласительной конференции по непрямому амбулаторному мониторированию АД [5]. Всем пациентам выполняли эхокардиографическое доплеровское исследование на ультразвуковом сканере «Imagic Sigma 5000» (Франция).

Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6,0» (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm m$, где m – среднеквадратическая ошибка. Характер распределения определялся при помощи критериев Шапиро-Уилкса ($n < 30$) и Колмогорова-Смирнова ($n \geq 30$). При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя зависимыми и независимыми группами использовались парный и непарный t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерии Вилкоксона и Вилкоксона-Манна-Уитни соответственно. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

У 42 (93,3%) обследованных обнаружены признаки поражения органов-мишеней, в том числе ГЛЖ – у 25 (55,5%) и утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий – у 22 (48,9%) обследованных. Средняя величина индекса массы тела (ИМТ) составила $30,1 \pm 0,7$ кг/м². Избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м²) имела место у 11 (24,4%), ожирение – у 17 (37,8%) больных. У 26 (57,8%) пациентов помимо гиперурикемии имелось НТГ, определенное в процессе проведения ГТТ. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали ожирение, подагра, ИБС (табл. 2).

Таблица 2

Частота сопутствующих заболеваний

Заболевание	Частота
ИБС	10 (22,2%)
Подагра	12 (26,7%)
ХОБЛ	4 (8,9%)
Язвенная болезнь, ГЭРБ	9 (20,1%)
Хронический холецистит	6 (13,3%)
Ожирение и ИМТ	43 (95,5%)
Патология щитовидной железы на фоне эутиреоза	5 (11,1%)

Все пациенты на фоне стандартной диеты с ограничением содержания хлорида натрия на протяжении 12 недель получали в качестве антигипертензивной терапии валсартан. Монотерапия использовалась у 19 (42,2%) пациентов, в том числе в дозе 80 мг в сутки – у 14 (31,1%) и в дозе 160 мг в сутки – у 5 (11,1%). Через 2 недели приема препарата в дозе 80 мг двум пациентам дозировка была увеличена до 160 мг/сут. У 26 (57,8%) обследованных применялись комбинации 80-160 мг валсартана, в том числе с антагонистами кальция – у 8 (17,8%), с бета-адреноблокаторами – у 17 (37,8%), и у 1 (2,2%) пациента использовались представители всех трех перечисленных групп АГП.

Результаты и обсуждение

Начиная со второй недели терапии валсартаном сопровождалась стабильным снижением как САД, так и ДАД. К 12-й неделе наблюдения показатели офисного АД снизились с $160,5 \pm 7,9/94,9 \pm 5,1$ до $122,2 \pm 5,2/75,6 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), 34 (75,6%) пациента достигли нормотонии. По данным СМАД статистически значимо уменьшились среднесуточные значения САД и ДАД, а также показатели индекса времени САД и ДАД. Так САД-24 в процессе наблюдения снизилось с $145,3 \pm 0,7$ до $123,5 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), а ДАД-24 – с $91,1 \pm 0,7$ до $76,1 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). На 68,6% увеличилось число пациентов – *dippers*: с 7 (15,8%) до 38 (84,4%), число *non-dippers* и *night-peackers*, наоборот, уменьшилось в процессе лечения на 57,7 и 11,1% соответственно. ЧСС снизилась с $77,0 \pm 1,6$ до $69,8 \pm 1,0$ в мин ($p < 0,05$).

Динамическая оценка метаболических показателей обнаружила положительные сдвиги в сфере липидного обмена, выразившиеся в снижении ОХС с $6,4 \pm 0,1$ до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) и повышении уровня ХС ЛПВП с $1,2 \pm 0,04$ до $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также имели тенденцию к улучшению показатели углеводного обмена. Уровень базальной гликемии снизился с $5,6 \pm 0,2$ до $5,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), HbA1C – с $5,9 \pm 0,1$ до $5,7 \pm 0,1$ %. Количество больных с НТГ уменьшилось с 26 (57,8%) до 11 (24,4%). Индекс НОМА – IR снизился с $2,6 \pm 0,1$ до $2,2 \pm 0,1$, при этом число лиц с инсулинрезистентностью в процессе лечения уменьшилось с 19 (42,2%) до 6 (13,3%). Необходимо отметить, что на 22,2% уменьшилось число лиц с гиперурикемией, а уровень мочевой кислоты снизился с $547,2 \pm 11,6$ до $471,1 \pm 13,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$), хотя гипоурикемические препараты (аллопуринол) не назначались в связи с отсутствием клинического обострения подагры у пациентов. Имел тенденцию к повышению показатель суточной уратурии. Число лиц с гиперфильтрацией уменьшилось на 13,4% (табл. 3).

Прием валсартана в дозе 80-160 мг/сут в режиме моно- либо комбинированной терапии характеризовался хорошей переносимостью и не сопровождался нежелательными явлениями. Ни один больной не выбыл из исследования.

Артериальная гипертензия является одновременно самостоятельным заболеванием и одним из наиболее значимых факторов сердечно-сосудистого риска [6]. В последние годы все большее внимание привлекает проблема сочетания АГ с метаболическими нарушениями, в том

числе в сфере пуринового обмена. К настоящему времени проведено много крупных эпидемиологических исследований, в которых показано, что гиперурикемию можно рассматривать не только как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и в качестве предиктора многих кардиоваскулярных осложнений и исходов в различных группах пациентов [1, 7].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II обладают гипоурикемическим и урикозурическим действием за счет уменьшения реабсорбции уратов в проксимальных канальцах почек [1]. Это свойство обнаружено в том числе и у валсартана в исследовании VALUE [8] и в рамках клинической практики [15]. Кроме того, валсартан улучшает чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с АГ [14]. Доказанным является уменьшение заболеваемости сахарным диабетом у пациентов, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II в качестве антигипертензивного средства и в комплексной терапии ХСН [8, 13, 14]. Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II обладают комплексным положительным влиянием на метаболический статус пациентов с кардиоваскулярной патологией и поэтому рекомендованы

Таблица 3

Гемодинамические и метаболические показатели на фоне 12-недельной терапии валсартаном

Показатель	До лечения	После лечения
ЧСС, уд. в 1 мин	$77,0 \pm 1,6$	$69,8 \pm 1,0^*$
ФВ, %	$65,1 \pm 0,9$	$65,6 \pm 1,0$
САД офисное, мм рт. ст.	$160,5 \pm 7,9$	$122,2 \pm 5,2^*$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$94,9 \pm 5,1$	$75,6 \pm 3,8^*$
САД-24, мм рт. ст.	$145,3 \pm 0,7$	$123,5 \pm 0,8^*$
ДАД-24, мм рт. ст.	$91,1 \pm 0,7$	$76,1 \pm 0,8^*$
ИВ САД, %	$59,8 \pm 1,2$	$14,6 \pm 0,8^*$
ИВ ДАД, %	$55,0 \pm 1,0$	$14,6 \pm 0,7^*$
Dippers	7 (15,8%)	38 (84,4%)*
Non-dippers	33 (73,3%)	7 (15,6%)*
Night-peackers	5 (11,1%)	0
ОХС, ммоль/л	$6,4 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1^*$
ТГ, ммоль/л	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$547,2 \pm 11,6$	$471,0 \pm 13,8^*$
Креатинин крови, ммоль/л	$0,084 \pm 0,002$	$0,086 \pm 0,001$
Калий, ммоль/л	$3,7 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$
СКФ, мл/мин	$123,4 \pm 4,1$	$120,4 \pm 3,0$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,6 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,1^*$
HbA1C, %	$5,9 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1$
Индекс НОМА	$2,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$
Суточная уратурия, ммоль/сут	$6,8 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,3$

Примечание: * – $p < 0,05$.

для использования у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома [3, 8, 13, 15]. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности антагониста АТ–I рецепторов валсартана в лечении больных АГ 1-3 степени. Препарат в терапевтических дозах обладал урикозурическим и гипоурикемическим действием, а также оказывал положительное влияние на состояние углеводного обмена у пациентов с НТГ.

Таким образом, моно- и комбинированная терапия больных АГ 1-3 степени отечественной формой валсартана – препаратом валсартан в дозе 80-160 мг/сутки в течение 12 недель дает отчетливый антигипертензивный эффект и позитивно влияет на показатели пуринового, углеводного обмена и инсулинорезистентность. При применении препарата отмечены его хорошая переносимость и эффективное взаимодействие с другими антигипертензивными препаратами. Валсартан может успешно применяться в качестве препарата выбора при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями, в частности, в сфере пуринового и углеводного обмена.

ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DISORDERS OF PURINE AND CARBOHYDRATE METABOLISM

D. A. Yakhontov, E. V. Orlovetskaya
Novosibirsk Medical University

Abstract. It is studied the clinical efficacy of domestic forms of angiotensin II receptor blocker valsartan - valsartan in the treatment of patients with arterial hypertension and disorders of purine and carbohydrate metabolism. Were examined 45 males of 40-70 years old with hypertension of the 1st-3d degrees in conjunction with hyperuricemia and impaired glucose tolerance (IGT). All patients during 12 weeks took valsartan as monotherapy or in combination scheme. It is found that valsartan therapy was associated with a distinct anti-hypertensive effect and positive impact on the purine, carbohydrate metabolism. The drug was well tolerated and interacted effectively with other antihypertensive medicaments. Valsartan can be used successfully in the treatment of hypertensive patients with disorders of purine and carbohydrate metabolism.

Key words: hypertension, hyperuricemia, impaired glucose tolerance, angiotensin II receptor blockers, valsartan.

Литература

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Здоровья України, Тематичний номер. – 2009. – Червень. – С. 46-48.
2. Бритов А.Н., Елисеев Н.А., Деев А.Д. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 41-45.

3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва, 2007 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – приложение 2. – С. 3-26.

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

5. Ольбинская Л.И., Хапаева Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий / Руководство для врачей и студентов старших курсов. – М., 1997. – 35 с.

6. Самородская И. В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4, ч. II. – С. 94-100.

7. Hoiegggen A., Alderman M.N., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 1041-1049.

8. Kjeldsen S.E., Julius S., Mancia G. et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high – risk hypertensive patients: the VALUE trial // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 1405-1412.

9. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 1462-1536.

10. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.

11. Radonic T., de Witte P., Baars M.J. et al. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial // Trials. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 3.

12. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a ESH Task Force document 2009 // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.

13. Rho Y. H., Choi S. J., Lee Y. H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study // J. Korean Med. Sci. – 2005. – Vol. 20. – P. 1029-1033.

14. Top C., Cingozbay B.Y., Terekeci H. et al. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension // J. Int. Med. Res. 2002. – Vol. 30. – P. 15-20.

15. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G. et al. Risk of diabetes in a real – world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine // J. Hum Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 374 – 380.

Сведения об авторах

Яхонтов Давыд Александрович – г. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии НГМУ; e-mail: mich99@mail.ru.

Орловецкая Елена Владимировна – соискатель кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии НГМУ; e-mail: orl.elena@mail.ru.