

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Давыд Александрович ЯХОНТОВ¹, Елена Владимировна ОРЛОВЕЦКАЯ²

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а

Цель исследования – изучение клинической эффективности российского блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана (препарата валсаторс) при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с нарушениями пуринового и углеводного обмена. Обследовали 45 мужчин в возрасте 40–70 лет с артериальной гипертензией 1–3 степени в сочетании с гиперурикемией и нарушением толерантности к глюкозе. На протяжении 12 недель назначали валсаторс в режиме монотерапии или в составе комбинированной схемы. Обнаружено, что терапия валсаторсом была ассоциирована с отчетливым антигипертензивным эффектом и позитивным влиянием на показатели пуринового, углеводного обмена и инсулинорезистентность. Отмечена хорошая переносимость препарата и эффективное взаимодействие его с другими антигипертензивными препаратами. Сделано заключение, что валсаторс может успешно использоваться в качестве препарата выбора при терапии больных артериальной гипертензией с нарушениями пуринового и углеводного обмена.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистый риск, блокаторы рецепторов ангиотензина II, валсаторс.

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное 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 [9, 11]. Фармакодинамика, механизм действия и антигипертензивная эффективность этого класса препаратов достаточно изучена, однако ряд вопросов, связанных с их влиянием на пуриновый и углеводный обмен, остается открытым [2]. Установлен факт выраженной взаимосвязи между гиперурикемией и АГ [2, 4]. Повышение уровня мочевой кислоты является предиктором неблагоприятного течения АГ и раннего поражения почек. Помимо этого выявлена тесная взаимосвязь гиперурикемии с дислипидемией, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, нарушениями углевод-

ного обмена и многими компонентами метаболического синдрома [12], что неблагоприятным образом влияет на качество жизни больных АГ. Результаты эпидемиологических и клинических исследований по изучению пуринового обмена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, завершенных к настоящему времени, позволяют рассматривать гиперурикемию в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистой смертности.

Серьезной и актуальной проблемой является изучение влияния современных антигипертензивных препаратов 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 [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].

Яхонтов Д.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии,
e-mail: mich99@mail.ru

Орловецкая Е.В. – врач-кардиолог, e-mail: orl.elena@mail.ru

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

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

До начала исследования все его участники подписали письменное информированное согласие, содержание которого вместе с протоколом исследования было рассмотрено и утверждено локальным этическим комитетом. В проспективном исследовании наблюдалось 45 мужчин в возрасте 40–70 лет (средний возраст – $49,2 \pm 3,9$ года) с АГ 1–3 степени в сочетании с гиперурикемией, не получавших до этого регулярной антигипертензивной терапии. В исследование не включались больные с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, острым инфарктом миокарда и другими формами острого коронарного синдрома давностью до трех месяцев, хронической сердечной недостаточностью более II функционального класса по NYHA, хронической болезнью почек более I-й степени, онкологической патологией и другими клинически значимыми сопутствующими заболеваниями.

У 20 (44,4 %) обследованных диагностирована I-я, у 20 (44,4 %) – 2-я и у 5 (11,2 %) – 3-я степень АГ. Распределение больных по стадиям обнаружилось у 3 (6,7 %) человек 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 $10,8 \pm 1,3$ года. Сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой линии были выявлены в 27 (60,0 %) случаях. Курил 31 (68,9 %) больной.

Верификацию диагноза АГ осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999). Оценивались жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные осмотра, показатели артериального давления (АД) по методу Короткова. Определялись уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, С-реактивного белка, глюкозы (базальная гликемия), гликозилированного гемоглобина (HbA1C) в сыворотке крови, микроальбумину-

рия, скорость клубочковой фильтрации, суточная уратурия. Пациентам с уровнем базальной гликемии 6,1–7,0 ммоль/л, лицам с абдоминальным ожирением и имеющим близких родственников, страдающих сахарным диабетом, проводился тест толерантности к глюкозе. Для определения микроальбуминурии использовался иммуно-турбидиметрический метод, суточная уратурия определялась ферментативным методом. Оценка гормональных показателей включала определение в крови уровня инсулина, тиреотропного гормона, свободного тироксина. В качестве маркера инсулинорезистентности использовался индекс НОМА (ИНОМА–IR), который рассчитывался по формуле: индекс НОМА–IR = (содержание глюкозы натощак (ммоль/л) × содержание инсулина натощак (мкЕД/л))/22,5. Критерием инсулинорезистентности (ИР) считалось повышение индекса НОМА–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). Определяли средние значения систолического и диастолического давления в дневные, ночные часы и за сутки (САД-24 и ДАД-24); 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 САД и ДАД. Оценку результатов СМАД проводили с учетом рекомендаций Международной согласительной конференции [5]. Допплеровское эхокардиографическое исследование выполнялось на ультразвуковом сканере «Imagic Sigma 5000» (Франция).

Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами статистики, данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – среднеквадратическая ошибка. Характер распределения определялся при помощи критериев Вилка – Шапиро (при $n < 30$) и Колмогорова – Смирнова (при $n \geq 30$). При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя зависимыми и независимыми группами использовались парный и непарный t -критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального – критерии Вилкоксона и Вилкоксона – Манна – Уитни соответственно; для сравнения качественных показателей использовали точный тест Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

У 42 (93,3 %) обследованных обнаружены признаки поражения органов-мишеней, в том

Таблица 1

Частота сопутствующих заболеваний

Заболевание	Частота
ИБС	10 (22,2 %)
Подагра	12 (26,7 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (8,9 %)
Язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	9 (20,1 %)
Хронический холецистит	6 (13,3 %)
Ожирение и избыточная масса тела	43 (95,5 %)
Патология щитовидной железы на фоне эутиреоза	5 (11,1 %)

числе гипертрофия левого желудочка – у 25 (55,5 %), утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий – у 22 (48,9 %). 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 нарушение толерантности к глюкозе. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали ожирение, подагра, ИБС (табл. 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: у 8 (17,8 %) – с антагонистами кальция, у 17 (37,8 %) – с бета-адреноблокаторами, у 1 (2,2 %) пациента использовались представители всех трех перечисленных групп антигипертензивных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Начиная со второй недели терапия валсартаном сопровождалась стабильным снижением как САД, так и ДАД, при этом 34 (75,6 %) пациента достигли нормотонии (табл. 2). По данным СМАД достоверно уменьшились среднесуточные значения САД и ДАД, а также показатели индекса измерений и индекса времени САД и ДАД. На 68,6 % увеличилось число пациентов dippers, количество non-dippers и night-peakers, наоборот, уменьшилось в процессе лечения на 57,7 и 11,1 %

Таблица 2

Гемодинамические и метаболические показатели на фоне 12-недельной терапии валсартаном

Показатель	До лечения	После лечения
Частота сердечных сокращений, уд./мин	$77,0 \pm 1,6$	$69,8 \pm 1,0^*$
Фракция выброса, %	$65,1 \pm 0,9$	$65,6 \pm 1,0$
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.	$91,1 \pm 0,7$	$76,1 \pm 0,8^*$
СИ САД, %	$59,4 \pm 1,2$	$16,1 \pm 0,6^*$
СИ ДАД, %	$52,4 \pm 1,1$	$15,3 \pm 1,0^*$
ИБ САД, %	$59,8 \pm 1,2$	$14,6 \pm 0,8^*$
ИБ 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-peakers	5 (11,1 %)	0
Содержание ОХС, ммоль/л	$6,4 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1^*$
Содержание триглицеридов, ммоль/л	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,03^*$
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	$547,2 \pm 11,6$	$471,0 \pm 13,8^*$
Содержание креатинина в крови, ммоль/л	$0,084 \pm 0,002$	$0,086 \pm 0,001$
Содержание калия, ммоль/л	$3,7 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	$123,4 \pm 4,1$	$120,4 \pm 3,0$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,6 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,1^*$
Содержание 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. * – отличие от величины соответствующего показателя до лечения статистически значимо при $p < 0,05$.

соответственно. Частота сердечных сокращений снизилась на 9,4 % ($p < 0,05$).

Динамическая оценка метаболических показателей обнаружила положительные сдвиги в сфере липидного обмена, выражавшиеся в снижении содержания ОХС и повышении уровня ХС ЛПВП ($p < 0,05$). Также имели тенденцию к улучшению показатели углеводного обмена: уменьшились базальная гликемия ($p < 0,05$), концентрация HbA1C, количество больных с нарушением толерантности к глюкозе (с 26 (57,8 %) до 11 (24,4 %), $p < 0,01$), индекс НОМА-IR ($p < 0,05$), при этом число лиц с инсулинрезистентностью в процессе лечения снизилось с 19 (42,2 %) до 6 (13,3 %) ($p < 0,01$). Наконец, на 22,2 % уменьшилось количество больных с гиперурикемией, снизился и средний уровень мочевой кислоты в крови ($p < 0,01$), хотя гипоурикемические препараты не назначались в связи с отсутствием клинического обострения подагры у пациентов (см. табл. 2). Число лиц с гиперфильтрацией уменьшилось на 13,4 %.

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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная гипертензия является одновременно самостоятельным заболеванием и одним из наиболее значимых факторов кардиоваскулярного риска [6]. В последнее время все большее внимание и 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 [14]. Кроме того, валсартан улучшает чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с АГ [13]. Доказанным является уменьшение заболеваемости сахарным диабетом у пациентов, получающих БРА в качестве антигипертензивного средства и в комплексной терапии

ХСН [8, 12, 13]. Таким образом, БРА обладают комплексным положительным влиянием на метаболический статус пациентов с кардиоваскулярной патологией и поэтому рекомендованы для использования у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома [3, 8, 12, 14]. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности антагониста рецепторов к ангиотензину II 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 нарушением толерантности к глюкозе.

ВЫВОДЫ

1. 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.

2. Валсартан характеризуется хорошей переносимостью и эффективным взаимодействием с другими антигипертензивными препаратами.

3. Валсартан может успешно применяться в качестве препарата выбора при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями, в частности, в сфере пуринового и углеводного обмена.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность руководству НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» за оказанную помощь в публикации статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Здоров'я України, Тематичний номер. 2009. (Червень). 46–48.
2. Бритов А.Н., Елисеев Н.А., Деев А.Д., Балкаров И.М. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии // Терапевт. арх. 2006. 5. 41–45.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва, 2007 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. (Прил. 2). 3–26.
4. Лебедева М.В., Балкаров И.М., Шовская Т.Н. Уратная нефропатия – причина обратимой почечной недостаточности у молодого больного // Терапевт. арх. 2006. 5. 69–71.

5. Ольбинская Л.И., Ханаева 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). 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. 65. 1041–1049.

8. Kjeldsen S.E., Julius S., Mancina 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. 24. 1405–1412.

9. Mancina 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) // Eur. Heart J. 2007. 28. 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. 28. 412–419.

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

12. 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. 20. 1029–1033.

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

14. 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. 21. 374–380.

ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC DISORDERS

Davyd Aleksandrovich YAKHONTOV¹, Elena Vladimirovna ORLOVETSKAYA²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² «Russian Railways» Open Joint Stock Company Railway Clinical Hospital on the Station Novosibirsk-Glavnyi
630003, Novosibirsk, Vladimirovskiy spusk, 2a

The aim of the research: the clinical effectiveness of Russian form of Angiotensine II receptor blocker Valsartan – Valsafors in hypertension associated with purine and carbohydrate metabolism disorders patients' treatment was studied. Material and methods: 45 men aged 40–70 years with hypertension of 1–3 stage associated with hyperuricemia and glucose intolerance were investigated. Valsafors as monotherapy or as component of combine therapy was prescribed to all patients for 12 weeks. The main results: it has been revealed that Valsafors' treatment was associated with clearly antihypertensive effect and positive influence on purine and carbohydrate metabolism levels as well as insulin resistance. Good tolerance and effective Valsafors interaction with other antihypertensive agents were noted. Conclusion: it has been shown that Valsafors can be successfully used as drug of choice in hypertension associated with purine and carbohydrate metabolism disorders patients' treatment.

Key words: arterial hypertension, hyperuricaemia, glucose intolerance, cardiovascular risk, Angiotensine II receptor blocker, valsafors.

Yakhontov D.A. – doctor of medical sciences, professor of the chair for hospital therapy and clinical pharmacology, e-mail: mich99@mail.ru

Orlovetskaya E.V. – cardiologist, e-mail: orl.elena@mail.ru