

А.Е. Ильина, ... Лозартан у больных подагрой...

Применение лозартана у больных подагрой

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.А. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН. Москва, Россия

Losartan therapy in gout patients

A.I. Ilyina, B.G. Barskova, E.L. Nasonov

Rheumatology Institute, Russian Academy of Medical Science. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность и переносимость лозартана у больных подагрой и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 30 пациентов, находящихся в межприступном периоде заболевания. Средний возраст больных $49,8 \pm 10,5$ лет, продолжительность заболевания — 6,5 (3,0;16) года. В течение 8 недель изучалась антигипертензивная и урикозурическая активность лозартана, оценивались побочные эффекты.

Результаты. Систолическое артериальное давление снизилось на 15,4%, диастолическое — на 14,3%, мочевая кислота сыворотки снизилась на 9%, урикозурия возросла на 14%. Побочных эффектов препарата зарегистрировано не было. У пациентов отсутствовали признаки развития артрита.

Заключение. Лозартан может быть рекомендован для лечения АГ у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, артериальная гипертензия, лозартан.

Aim. To study losartan effectiveness and safety in patients with gout and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 30 patients not having goat attack were examined (mean age $49,8 \pm 10,5$ years, disease duration — 6,5 (3,0;16) years). For 8 weeks, antihypertensive and uricosuric activity of losartan, as well as its adverse effects, were examined.

Results. Blood pressure normalized in 63% of the participants, serum uric acid level decreased by 9%, and uricosuria increased by 14%. No adverse effects or arthritic signs were registered.

Conclusion. Losartan could be recommended for treating AH in gout patients.

Key words: Gout, hyperuricemia, arterial hypertension, losartan.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении распространенности болезни [2]. В ряде работ показано, что заболеваемость подагрой удвоилась за последние 10-20 лет [3,4]. Считается, что не менее 1% мужчин в странах Запада страдают подагрой [5-8], которая является одной из самых частых причин воспаления суставов у мужчин среднего возраста [3, 9].

В настоящее время доказано, что ГУ ассоциирована с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [10-19]. Ведущей причиной смерти больных подагрой являются кардиоваскулярные нарушения, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов [20,22]. Известно, что ГУ и АГ тесно связаны между собой [28-31]. Хотя патогенетические механизмы, с помощью которых мочевая кислота (МК) может участвовать в развитии ССЗ, до конца не ясны, известно, что ГУ оказывает неблагоприятное влияние на эндотелиальную

Метаболические нарушения

функцию, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов [30], может приводить к увеличению уровня воспалительных медиаторов, индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro* [42], активируя факторы транскрипции и сигнальные молекулы, вызывая гиперэкспрессию циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка. Показано, что больные АГ и ГУ имеют в 3-5 раз больший риск развития ишемической болезни сердца или цереброваскулярных болезней по сравнению с пациентами с нормоурикемией [34]. Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонстрировало уменьшение кардиоваскулярного риска у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при медикаментозном снижении содержания МК в сыворотке крови [35].

По данным литературы частота АГ у больных подагрой колеблется от 36% до 41%, а в сочетании с метаболическим синдромом (МС) увеличивается до 72% [22-26]. По данным Института ревматологии РАМН АГ страдают > 80% пациентов с подагрой [18,27]. В связи с этим контроль АГ является важной частью терапии больных подагрой. Учитывая высокое распространение метаболических нарушений у этой группы пациентов, важно отсутствие негативного влияния лекарств на углеводный, липидный и другие виды обмена. Перспективным является поиск препаратов, обладающих дополнительным урикозурическим эффектом. В этом отношении особый интерес представляет антагонист ангиотензина II (АТ II) лозартан. Способность лозартана усиливать экскрецию МК впервые была описана в 1992г [33]. Исследования показали, что урикозурическая активность лозартана — следствие особенностей молекулярной структуры исходной молекулы, а не механизма его действия (блокады АТ₁-рецептора) [32]. Другие блокаторы АТ₁ рецепторов, так же как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), не обладают урикозурическим эффектом. Лозартан вызывает умеренное повышение

экскреции МК, составляющее, по данным разных авторов, от 3% до 30% [36-39]. Снижение уровня МК происходит медленно, что предотвращает возможное развитие обострений суставного синдрома у больных подагрой [40]. Применение лозартана вызывает увеличение рН мочи, что может предотвращать осаждение МК и камнеобразование в почках и мочевых путях [38]. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости монотерапии лозартаном больных подагрой.

Материал и методы

Обследованы 30 мужчин с достоверным диагнозом подагры по критериям Wallace SL 1977 [40], страдающих АГ. Возраст больных составил 32-70 лет (средний возраст $49,8 \pm 10,5$), продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) — 6,5 (3,0;16) года. 43% пациентов имели внутрикостные и подкожные тофусы. У 70% пациентов диагноз подтвержден обнаружением кристаллов МУН. На момент исследования больные находились в межприступном периоде (> 2 недель после купирования артрита). В исследование включали пациентов, ранее не принимавших антигипертензивные и антигиперурикемические препараты. У 60% больных имела место АГ I, у 33% — II и у 7% — III степени (ст.) тяжести согласно классификации по уровню АД, принятой ВОЗ/МОАГ 1999 [41]. Среднее по группе систолическое артериальное давление клиническое (САД кл.) составило $154,2 \pm 11,2$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД кл.) — $95,6 \pm 7,4$ мм рт.ст. Пациентам назначали лозартан (Лозап®, ЗЕНТИВА, Чешская Республика) в дозе 50 мг/сут. однократно утром. Если через 2 недели терапии снижение АД оказывалось не достаточным, доза удваивалась. Длительность наблюдения — 8 недель. Исходно и через 8 недель терапии всем больным выполняли биохимическое исследование крови с определением: глюкозы, холестерина (ХС), креатинина, мочевины, МК, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) и

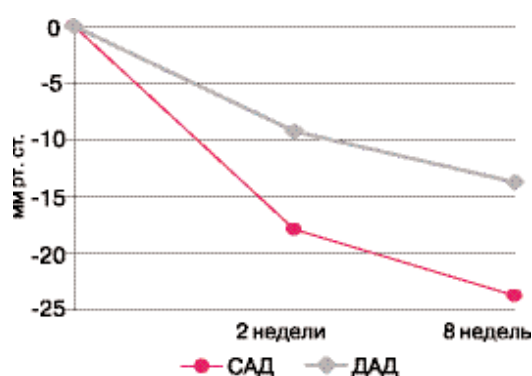


Рис. 1 Динамика АД на фоне лечения.

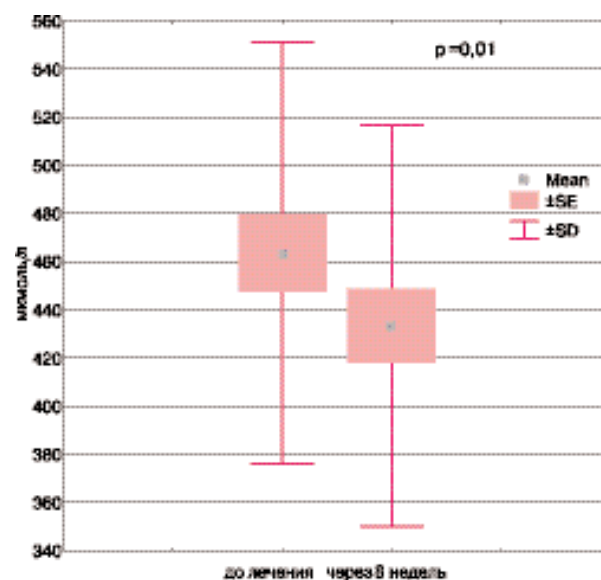


Рис. 2 Динамика уровня МК в сыворотке крови.

Таблица 1

Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатель	До назначения препарата	Через 8 недель лечения
Креатинин, мкмоль/л	99,0±15,7	94,6±13,7
Мочевина, ммоль/л	4,3±1,3	4,2±1,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,6	5,4±0,4
ОХС, ммоль/л	7,2±1,5	6,9±1,6
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	1,3±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,5±0,3
АЛТ, ед.	34,0±15,7	37,9±24,9
АСТ, ед.	24,3±10,8	22,4±7,8
γ-ГТП, ед.	87,7±91,3	88,9±108,6

анализ суточной урикозурии. Врачом во время визитов больного (исходно, через 2, 4 и 8 недель лечения) измерялось АД кл., оценивалось состояние больного (наличие артритов) и регистрировались побочные явления. АД кл. определяли как среднее 3 измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. На протяжении всего исследования пациенты осуществляли самоконтроль АД. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение ДАД кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и САД кл. — на 15 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии считали АД < 140/90 мм рт.ст.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Рассчитывались описательные статистики; для оценки динамики показателей на фоне лечения применялся парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Результаты представлены в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD). За статистически значимые принимались отличия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За время исследования побочных эффектов препарата зарегистрировано не было. У пациентов не отмечалось развития артрита. Через 2 недели терапии Лозапом® в дозе 50 мг/сут. АД кл. снизилось со 154,2±11,2/95,6±7,4 до 136,3±11,9/86,3±7,4 мм рт.ст. — ΔАД кл.=-17,9±8,3/-9,2±8,1 мм рт.ст. ($p < 0,001$). К 8 неделе лечения произошло дополнительное снижение АД кл. со 136,3±11,9/86,3±7,4 до 130,5±10,4/81,9±5,7 мм рт.ст. — ΔАД кл.=-5,8±9,2/-4,4±5,9 мм рт.ст. ($p < 0,01$) (рисунок 1). Средний уровень МК сыворотки крови до начала терапии составил 471,6±85,3, к концу исследования — 428,5±85,4 мкмоль/л; в целом по группе произошло снижение МК сыворотки на 9% (рисунок 2). Средняя концентрация МК в моче за время исследования возросла на 14% — с 3,6±1,7 мкмоль/л до 4,2±2,7 мкмоль/л (рисунок 3). В таблице 1 приведены результаты биохимического анализа крови до и после приема лозартана. За время приема препарата уровень глюкозы крови не менялся. Появилась тенденция к улучшению показателей липидного обмена — некоторое снижение общего холесте-

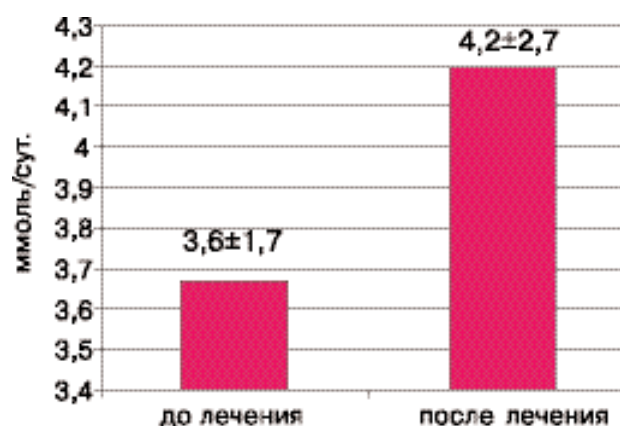


Рис. 3 Динамика уровня урикозурии.

на (ОХС), триглицеридов (ТГ) и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). За время исследования не выявлено существенных изменений показателей, отражающих функцию печени и почек.

Таким образом, поскольку АГ встречается у большинства больных подагрой, коррекция АД является важным компонентом терапии. При этом предпочтение отдается метаболически нейтральным и снижающим МК препаратам. По данным литературы, лозартан способен повышать экскрецию МК на 3%-30% [36-39], что согласуется с результатами настоящего исследования. Следует отметить, что лозартан предложен экспертами Европейской лиги ревматологов в качестве препарата выбора в лечении больных подагрой благодаря своему гипоурикемическому эффекту [41]. Урикозурическое действие лозартана может помочь уменьшить дозу аллопуринола или избежать его назначения у ряда больных, а также снизить количество назначаемых препаратов и увеличить приверженность пациентов лечению. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата и отсутствии обострения суставного синдрома. Таким образом, лозартан может быть рекомендован для лечения АГ у больных подагрой.

Метаболические нарушения

Литература

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология 2004; 1: 5-7.
- Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? J Rheumatol 2002; 29: 2403-6.
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. J Rheumatol 2004; 31: 1582-7.
- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Vital Health Stat 10 1999; 200 p.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778-99.
- Saag KG, Mikuls TR. Recent advances in the epidemiology of gout. Curr Rheumatol Rep 2005; 7: 235-41.
- Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. N Engl J Med 2003; 349: 1647-55.
- Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, et al. Incidence and risk factors for gout in white men. JAMA 1991; 266: 3004-7.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Москва 1950.
- Гудцент Ф. (Gudzent F.) Подагра и ревматизм. Пер. с нем. М.-Л. 1931.
- Мясников А.Л. Атеросклероз. Москва 1960.
- Тареев Е.М. Внутренние болезни. Москва 1956.
- Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. Москва 1948.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4(2): 20-34.
- Myers A, Epstein FH, Dodge HJ, et al. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. Am J Med 1968; 45: 520-8.
- Camus JP. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrom metabolique. Rev Rhumatol 1966; 33: 10-4.
- Барскова В.Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре. Автореф дис докт мед наук. Москва 2006.
- Vazquez-Mellado J, Garsia CG, Vazquez SG, et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. J Clin Rheumatol 2004; 10(3): 105-9.
- Gutman AB. Views on the pathogenesis and management of primary gout — 1971. J Bone Joint Surg 1972; 54A: 357-72.
- Radic MT, Valkenburg HA, Davidson RT, et al. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. Am J Med 1964; 37: 862-71.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang D-H. Hyperuricemia Causes Glomerular Hypertrophy in the Rat. Am J Nephrol 2003; 23(1): 2-7.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101-6.
- Alderman M, Aiyer KJV. Uric acid: role in CVD and effects of losartan. Curr Med Res Opin 2004; 20(3): 369-79.
- Johnson RJ, Kang D-N, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41: 1183-90.
- Leyva F, Anker S, Godslan IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. Eur Heart J 1998; 19: 1814-22.
- Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. J Biol Chem 1991; 266: 8604-8.
- Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. Lancet 1966; 1: 15-8.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
- Weiss TE, Segaloff A. Gouty Arthritis and Gout. Springfield, III, Thomas 1959; 7 p.
- Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout and hyperuricemia. New York 1976; 512 p.
- Kuzell WC, Schaffarzick RW, Naugler WE, et al. Some observations on 520 gouty patients. J Chronic Dis 1995; 2: 645-69.
- Ильиных Е.В. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой. Автореф дис канд мед наук. Москва 2006.
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42(3): 333-5.
- Sweet CS, Bradstreet DC, Berman RS, et al. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. Am J Hypertens 1994; 7(12): 1035-40.
- Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. Kidney Int 1996; 49: 1787-90.
- Grossman E, Peleg E, Carroll J, et al. Hemodynamic and humoral effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in essential hypertension. Am J Hypertens 1994; 7: 1041-4.
- Shaninfar S, Simpson RL, Carides AD, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide induced hyperuricemia. Kidney Int 1999; 56: 1879-95.
- Bardin T. Fenofibrate and losartan. Ann Rheum Dis 2003; 62: 497-8.
- Liberopoulos E, Christed D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens 2002; 20(2): 347.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. Arthritis Rheum 1977; 20: 895-900.
- Артериальная гипертония (Рекомендации ВОЗ и МОАГ). Москва 1999; 18 с.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005; 65(10): 1312-24. Комментарии к статье Г.Г. Еремушкина «Терминологические аспекты оценки артериального давления»

Поступила 12/02-2008