

© Мойсеєнко В.О., Карпенко О.В., Красюк Е.К., Алексєєва Н.Г.,  
Артеменко А.А., Крилова М.Г., Нечипорук Т.М., 2012

УДК 616.61-002.2:616.153.857

**В.О. МОЙСЕЄНКО, О.В. КАРПЕНКО, Е.К. КРАСЮК, Н.Г. АЛЕКСЄЄВА,  
А.А. АРТЕМЕНКО, М.Г. КРИЛОВА, Т.М. НЕЧИПОРУК**

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЛОЗАРТАНУ У ХВОРИХ  
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З БЕЗСИМПТОМНОЮ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ**

*V. MOYSEYENKO, O. KARPENKO, E. KRASYUK, N. ALEKSEEVA,  
A. ARTEMENKO, M. KRYLOVA, T. NECHYPORUK*

***PATHOGENETIC FOUNDATION OF LOSARTAN TREATMENT  
IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA***

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця  
Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу

**Ключові слова:** гіперурикемія, серцево-судинні ускладнення, хронічна хвороба нирок, лозартан.

**Резюме.** В статті освещается проблема влияния гиперурикемии на развитие и течение сердечно-сосудистой патологии. На основании данных ряда исследований показано, что имеется все больше свидетельств об отрицательном влиянии нетрадиционных факторов риска таких как гиперурикемия, микроальбуминурия и др. на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при хронической болезни почек. Основываясь на результаты клинических исследований показано, что лозартан способен блокировать реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек, снижая уровень мочевой кислоты у пациентов с хронической болезнью почек, артериальной гипертензией и бессимптомной гиперурикемией.

**Summary.** In the article the problem of the influence of hyperuricemia on the development and course of cardiovascular disease are presented. Based on several studies it have shown that there is growing evidence about the negative impact of non-traditional risk factors such as hyperuricemia, microalbuminuria and others on the prognosis of cardiovascular diseases, including patients with chronic kidney disease. Based on data from clinical studies have shown that losartan can block the reabsorption of uric acid in the proximal tubules of the kidneys, reducing levels of uric acid in patients with chronic kidney disease, hypertension and asymptomatic hyperuricemia.

Останнім часом результати багатьох досліджень показали вплив гіперурикемії на розвиток та перебіг серцево-судинних захворювань [2, 4, 5, 14, 15, 16, 17, 26, 27]. Виявлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю спостерігається більш високий рівень сечової кислоти (СК), ніж у здоровій популяції.

Крім традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних подій (вік, стать, АГ, цукровий діабет (ЦД), спадковість, підвищений рівень холестерину – ХС), виділяють ще низку додаткових факторів ризику, на які важливо спрямовувати профілактичні заходи. До них відносять показники мікроальбумінурії (МАУ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіперінсулінемії, С-реактивного протеїну (СРП), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності, гіперурикемії тощо [10, 12, 24, 25, 28]. Поєднання МАУ зі зниженням ШКФ < 60 мл/хв · 1,73 м<sup>2</sup> збільшує ризик

розвитку серцево-судинних подій в 3,2 рази, серцево-судинної смертності – в 5,9, а ниркових судинних захворювань – у 22,2 рази [19, 22].

Безсимптомна гіперурикемія являється однією з клінічних форм подагри і є нерідкою знахідкою в практиці лікаря-нефролога. Значний вплив на рівень СК мають демографічні фактори: географія, раса, стать і вік. За даними різних досліджень гіперурикемія спостерігається у 12% дорослого населення США, 17% населення Франції, 7% Іспанії, 19,3% Росії [2, 3, 7]. В окремих регіонах України поширеність подагри сягає 400 і вище на 100 тисяч населення [1]. Найчастіше гіперурикемія зустрічається у представників чорної раси і у чоловіків. Низький рівень урикемії у жінок репродуктивного віку пояснюється впливом естрогенів на канальцеву екскрецію уратів, підвищення їх ниркового кліренсу. У дітей рівень СК завжди нижче, ніж у дорослих, але під час пубертантного періоду він підвищується, досягаючи дорослих значень. Алкоголь, порушення ниркових функцій і ожиріння також асоціюються з більш високим рівнем СК.

Зв'язок між рівнем СК і серцево-судинним захворюваннями та коронарними подіями встановлено майже 50 років тому. Перші припу-

**Карпенко Олена В'ячеславівна**  
тел. (044) 540-96-57

щення, що рівень СК може бути пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями, з'явилися в Британському медичному журналі в 1886 році. До кінця століття клініцисти вже знали, що у пацієнтів, що страждають на подагру, значно частіше зустрічаються серцево-судинні захворювання.

В середині XX століття Samuel Levine виявив, що у пацієнтів з доведеними коронарними захворюваннями значно підвищений рівень СК у порівнянні з групою контролю, однаковою за віком та статтю. Ці клінічні спостереження дали поштовх офіційним епідеміологічним дослідженням другої половини XX століття. У дослідженнях спостерігали як популяцію в цілому, так і групи пацієнтів з певними захворюваннями. Для більшості з них питання про рівень СК був вторинним, а головним було знайти спільні передумови розвитку серцево-судинних і, особливо, коронарних захворювань. Більшість досліджень підтвердило роль СК, як фактора ризику серцево-судинних захворювань.

The Chicago Industry Heart Study включало дослідження вихідного рівня СК. Це було 12-річне проспективне дослідження, яке розпочалося на початку 60-х років, до спостереження було включено 2400 осіб. При оцінці факторів ризику серцево-судинних захворювань, в тому числі і рівень СК, було виявлено, що гіперурикемія незалежно пов'язана з підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності, але тільки у жінок. Подібна тенденція спостерігалася і у чоловіків, однак вплив інших важливих факторів ризику зробив цей зв'язок незначущим [5].

Серед американської популяції першим дослідженням подібного роду було National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES). 14000 пацієнтів, які були випадково відібрані з 1970 по 1971 рік, що представляли американську популяцію, спостерігалися з моменту включення в дослідження до летального результату. Перші результати, опубліковані в 1984 році, виявили зв'язок между вихідним рівнем СК і серцево-судинними наслідками, але зв'язок був значущим тільки у жінок [4, 14]. Пізніше Michael H. Alderman et al. перевірили ще раз ці результати, спостерігаючи цих пацієнтів до 1992 року. За цей час показник смертності збільшився більш ніж в 2 рази. З більшою впевненістю тепер можна було говорити про достовірний зв'язок рівня СК з серцево-судинними подіями. Раніше виявлений тільки у жінок позитивний зв'язок рівня СК з серцево-судинною патологією був доведений і в чоловіків. Аналогічні результати були отримані і в дослідженні Honolulu Heart Study [14].

Gertler et al. ще в 1951 році повідомили про зв'язок між рівнем СК та інфарктом міокарда. Проведені з того часу великі епідеміологічні дослідження підтвердили позитивний зв'язок між підвищенням рівня СК і ризиком коронарних

подій як у загальній популяції [16], так і серед гіпертензивних пацієнтів [5, 16, 27]. Можливим механізмом, завдяки якому рівень СК може впливати на коронарний ризик, є збільшення адгезії та агрегації тромбоцитів, антиоксидантної здатності і впливу вільних радикалів, оксидантний стрес і ураження нирок при АГ [20].

Припускають, що існує декілька потенційних механізмів, завдяки яким гіперурикемія може грати патогенетичну роль у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. Очевидно, що підвищений рівень СК посилює оксигенацію ліпопротеїдів низької щільності і сприяє ліпідній пероксигенації, що призводить до збільшення продукції вільних кисневих радикалів [6, 11]. Оксидантний стрес і збільшення оксигенації ліпопротеїдів низької щільності в стінці артерій може грати роль у прогресуванні атеросклерозу. СК може впливати на процеси адгезії та агрегації тромбоцитів. Це породило гіпотезу про те, що гіперурикемія підвищує ризик коронарного тромбозу у пацієнтів з наявним атеросклеротичним ураженням коронарних судин [16].

У дослідженні ARIC не було виявлено зв'язку між рівнем СК і ранніми проявами атеросклерозу (товщина інтими-меді сонної артерії при ультрасонографії) у чоловіків і жінок після встановлення всіх факторів ризику. Враховуючи різні результати при дослідженні частоти серцево-судинних захворювань і їх мінливість у різних популяційних дослідженнях і різних вікових групах, можна сказати, що незалежна роль рівня СК у розвитку коронарної патології у жінок дуже мала [16].

Подальші дослідження в цьому напрямку проводилися Franse et al., які спостерігали за рівнем СК серед учасників SHEP-дослідження, що отримували антигіпертензивну терапію діуретиками [24]. У цьому дослідженні було відмічено позитивний вплив лікування на зменшення частоти розвитку інфаркту міокарда, але тільки у тих пацієнтів, у яких рівень СК не піднімався вище 1 мг/дл [10].

Ряд досліджень підкреслювали роль інсулінорезистентності та ожиріння. Інсулінорезистентність призводить до підвищення АТ шляхом збільшення тубулярної реабсорбції натрію або підвищуючи активність симпатичної нервової системи. У деяких популяційних дослідженнях спостерігався зв'язок гіперурикемії з АТ та ожирінням [16].

Дослідження LIFE було першим дослідженням, яке продемонструвало, що зменшення СК пов'язано з позитивним впливом на частоту ускладнень при лікуванні АГ. Хоча дослідження LIFE не було сплановане з даною метою, воно дало унікальну можливість вивчити ефекти препарату, який зменшує вплив СК на серцево-судинні ускладнення в популяції високого кардіоваскулярного ризику при АГ [13, 18].

Механізми, що лежать в основі підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ, точно невідомі. Немає даних про те, що підвищений рівень СК збільшує судинний ризик або смертність незалежно від інших серцево-судинних факторів ризику, навіть при використанні діуретиків [23].

Механізм, що лежить в основі підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ та ожирінням поки повністю не пояснений. Грунтуючись на попередніх дослідженнях, припускається, що підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ виникає внаслідок порушення ниркової екскреції СК [17, 26]. Таке зниження екскреції може бути пов'язано з підвищенням каналцевої реабсорбції натрію, індукованої інсуліном. Селективна інсулінорезистентність характерна для пацієнтів з АГ, а інсулін володіє сильним ефектом щодо затримки натрію, який супроводжується зниженням ниркової екскреції СК. Гіперінсулінемія також здатна підвищувати активність симпатичної нервової системи, яка може сприяти підвищенню рівня СК у крові. Думка про те, що гіперурикемія може бути показником інсулінорезистентності, підтвердилася 8-річним дослідженням, в якому довели зв'язок між рівнем СК та інсулінорезистентністю [21]. Таким чином, гіперурикемія у пацієнтів з АГ може свідчити про наявність інсулінорезистентності, яка безумовно пов'язана з підвищенням серцево-судинної патології.

Припускають, що підвищення рівня СК відображає пошкодження ендотелію [7]. Ендотеліальна дисфункція, що виявляється зниженням ендотеліозалежної судинної релаксації в результаті дії NO, притаманна для пацієнтів з ЦД і АГ, грає важливу роль в розвитку атеросклерозу. В ендотеліальних клітинах присутній ксантиноксид, який є генератором вільних кисневих радикалів. СК і ксантиноксид визначаються в збільшеній концентрації в судинах, уражених атеросклерозом, ніж у здорових судинах. Якщо цей механізм вірний, то підвищення рівня СК може бути точним маркером біологічного феномену, тісно пов'язаного з прогресуванням атеросклеротичного пошкодження судин [4].

У багатьох дослідженнях виявлено, що рівень СК пов'язаний з гіперліпідемією, а саме з гіпертригліцеридемією. Був відмічений слабкий зв'язок між рівнем СК і ліпопротеїдами високої щільності. Гіперурикемію пов'язують з групою факторів ризику, але припускають, що рівень СК разом із збільшенням ліпопротеїдів низької щільності може бути частиною синдрому інсулінорезистентності, який веде до коронарної захворюваності. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія можуть знижувати ниркову екскрецію СК незалежно від ожиріння та кліренсу креатиніну. Ймовірно, інсулін збільшує каналцеву реабсорбцію натрію, що супроводжується збільшенням реабсорбції СК. Інсулінорезистентність пов'язує АГ, гіпертригліцеридемію і гіперури-

кемію. Однак СК пов'язана з тригліцеридами незалежно від рівня інсуліну натще та ожиріння. Одже механізм, що лежить в основі даного зв'язку, лише частково належить до інсулінорезистентності та ожиріння [16].

Нещодавно інтерес до ролі СК і МАУ в предикції серцево-судинного прогнозу посилюється у зв'язку з появою Лозартана - блокатора ангіотензинових рецепторів [8, 9, 23]. Цей препарат крім антигіпертензивного та ренопротекторного ефектів має здатність блокувати реабсорбцію СК в проксимальних каналцях нирки, значно знижуючи рівень СК.

Першим масштабним багатоцентровим плацебо-контрольованим дослідженням, в якому були доведені виражені нефропротекторні властивості БРА II, стало дослідження RENAAL (Reduction of Enapoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan). Основною метою дослідження було вивчення нефропротекторних властивостей тривалої терапії Лозартаном з оцінкою власне ниркових кінцевих точок: подвоєння креатиніну крові, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності (що визначалося як потреба в гемодіалізі або трансплантації нирки). Додатковою метою дослідження була оцінка здатності лозартану попереджати серцево-судинні ускладнення - інфаркт міокарда та інсульт. Лікування проводилося 1513 пацієнтам в 250 лікувальних центрах 28 країн з періодом спостереження 3,4 роки. Після контрольного періоду тривалістю 6 тижнів, протягом якого проводилася базова антигіпертензивна терапія за винятком ІАПФ і БРА, в рандомізованих групах хворих призначався Лозартан в дозі 50 мг/добу або плацебо. При необхідності доза Лозартану збільшувалася до 100 мг/добу. Надалі 93% пацієнтів в обох групах продовжували отримувати комплексну антигіпертензивну терапію, яка включала антагоністи кальцію (переважно дигідроперидинові), діуретики, В-блокатори або препарати центральної дії.

Метою антигіпертензивної терапії було досягнення цільового тиску до 140/90 мм рт.ст. Критеріями включення були: вік 31-70 років, ЦД II типу, протеїнурія більш 300 мг/добу, рівень креатиніну 130-300 мкмоль/л. Головним результатом дослідження стало те, що Лозартан знижував ризик кінцевої комбінованої точки на 16% у порівнянні з групою плацебо. У результаті дослідження було встановлено, що в групі хворих, які отримували Лозартан, ризик 2-х кратного підвищення креатиніну зменшився на 25%, а ризик розвитку термінальної ниркової недостатності - на 28% у порівнянні з хворими, які не отримували Лозартан. Одночасно у пацієнтів, які отримували Лозартан, спостерігалася достовірне зменшення протеїнурії на 35%. Гіперкаліємія спостерігалася в дослідженні RENAAL не часто - тільки у 1,1% пацієнтів групи Лозартану.

Отримані результати свідчать про те, що тривала терапія Лозартаном має виражений нефропротекторний, незалежний від антигіпертензивного ефект, який проявляється здатністю гальмувати темп прогресування нефропатії і продовжити додіалізний період у хворих на ЦД 2 типу з нефропатією і АГ. Цікавими виявилися результати застосування Лозартану на вторинні кінцеві точки: було відзначено статистично значуще зниження частоти госпіталізацій з приводу дестабілізації СН (на 32%).

Приймаючи рішення щодо вибору антигіпертензивної терапії, лікар повинен враховувати ступінь серцево-судинного ризику, наявність ураження органів-мішеней, ступінь тяжкості та перебіг АГ, супутні захворювання, індивідуальну переносимість лікарських засобів, якість та фармакоеконімічні властивості препарату. За власними спостереженнями рівень СК у хворих на хронічні хвороби нирок з АГ та безсимптомною гіперурикемією знижується під впливом лікування Лозартаном 50-100 мг/добу на тлі антиподагричної дієти без використання урикозуричних та урикозатитичних засобів.

#### ВИСНОВКИ:

1. Необхідно приділяти увагу безсимптомній гіперурикемії у хворих на хронічні хвороби нирок, як предиктору серцево-судинних ускладнень.
2. Лозартан є препаратом вибору у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком, в тому числі хворих на хронічні хвороби нирок з АГ, гіперурикемією та МАУ враховуючи кардіо- та нефропротекторні властивості, а також урикозуричний ефект.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Астахова Н.Ю. Рання діагностика, патогенез і оптимізація лікування уражень нирок у хворих на подагру / Автореф. дис. на здобуття наук. ступіня кандидата мед. наук. Донецьк. - 2005. - 16С.
2. Дроздов В.М. Обмен мочевой кислоты у больных с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом / Автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед. наук. Москва - 1999. - 21С.
3. Тепляков А.Т. Иммуномодулирующие, метаболические и кардиопротективные влияния блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов лозартана у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа / Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Болотская Л.А. и др. // Терапевт. арх. - 2009. - Т.81. - № 3. - С. 62-69.
4. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M.H. Alderman // Current Hypertension Reports. - 2001. - Vol. 3. - P. 1841-1889.
5. Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients / M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - P. 1441-1450.

6. Argani H. Effects of losartan and enalapril on high-sensitivity C-reactive protein and total antioxidant in renal transplant recipients with renin-angiotensin system polymorphisms / Argani H., Ghorbanhaghjo A., Aghaeishahsavari M. et al. // Transplant Proc. - 2008. - Vol. 40 (1). - P. 16-21.
7. Bagnati M. When and why a water soluble antioxidant becomes prooxidant during copperinduced lowdensity lipoprotein oxidation: a study using uric acid / Bagnati M., Perugini C., Cau C., et al. // Biochem J. - 1999. - Vol. 340. - P. 1431-1452.
8. Bahadir O. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome / Bahadir O., Uzunlulu M., Oguz A. // Hypertens. Res. - 2007. - Vol. 30. - № 1. - P. 49-53.
9. Barra S. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers / Barra S., Vitagliano A., Cuomo V. et al. // Exp. Opin. Pharm. - 2009. - Vol. 10 (2). - P. 173-189.
10. Cirillo M. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate / Cirillo M., Lanti M.P., Menotti A. et al. // Arch. Intern Med. - 2008. - Vol. 168. - P. 617-624.
11. Clapp B.R. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbanda R.K. et al. // Cardiovasc Res. - 2004. - Vol. 64. - P. 172-178.
12. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension // J. Hypertens. - 2009. - Vol. 27. - P. 702-706.
13. DaskaLopoulou S.S. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // Kidney international. - 2004. - Vol. 66 (4). - P. 1714-1715.
14. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Followup Study, 1971-1992) / Fang J., Alderman M.H. // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 2404-2410.
15. Franse L.V. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / Franse L.V., Pahor M., DiBari M., et al. // J. Hypertens. - 2000. - Vol. 18. - P.1149-1154.
16. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease // Current Hypertension Reports. - 2001. - Vol. 3. - P. 1901-1906.
17. Garcia Puig J. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / Garcia Puig J., Ruilope L.M. // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17. - P. 869-872.
18. Hoiggen A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // Kidney international. - 2004. - Vol. 65. - P. 1041-1049.
19. Inomiya T. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / Inomiya T., Perkovic V., de Galan B.E. et al. // J. Amer. Soc. Nephrol. - 2009. - Vol.20. - P.1813-1821.
20. Johnson R.J. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension,

- cardiovascular disease, and renal disease / Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 225-234.
21. *Kerkalainen P.* Long term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49. – P. 1247-1254.
22. *Mancia G.* Reappraisal of European guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document / Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosen et al. // *J. Hypertension.* - 2009. - Vol. 27. - P. 2121-2158.
23. *Isen M.H.* Effects of losartan compared with atenolol on lipids in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study / Olsen M.H., Wachtell K., Beevers G. et al. // *J. Hypertension.* - 2009. - Vol. 27. - P. 567-574.
24. *Tershakovec A.M.* Effect of LDL cholesterol and treatment with losartan on end-stage renal disease in the RENAAL Study / Tershakovec A.M., Keane W.F., Zhang Z. [et al.] // *Diabetes Care.* - 2008. - Vol. 31. - № 3. - P. 445-447.
25. *Tan K.* Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria / Tan K., Chow W., Wong Y. // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25, № 7. - P. 1254-1255.
26. *Ruilope L.M.* Hyperuricemia and Renal Function / Ruilope L.M., GarciaPuig J. // *Current Hypertension Reports.* – 2001. – Vol. 3. – P. 197-202.
27. *Verdecchia P.* The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The Piuma study / Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G.P. et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1072-1078.
28. *Vinuesa S.G.* Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II / Vinuesa S.G., Goicoechea M., Kanner J. et al. // *J. Amer. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 206-216.

Надійшла до редакції 21.02.2012

Прийнята до друку 04.04.2012