

Вплив лозартану на деякі фактори ризику у хворих на гіпертонічну хворобу зі зниженою функцією нирок

В.Б. Безродний, Л.А. Міщенко, Є.П. Свіщенко

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, нетрадиційні фактори серцево-судинного ризику, гіпертензивна нефропатія, лозартан

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) можна вважати ефективним, якщо, крім досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ), воно супроводжується органопротекторним впливом і покращанням прогнозу захворювання, тобто запобігає серцево-судинним ускладненням. Епідеміологічні дослідження показали, що у осіб з АГ абсолютний ризик залежить не тільки від рівня АТ, а й від наявності факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань та ураження органів-мішеней – серця, судин, головного мозку, нирок [11], тому велике значення приділяють їх ранньому виявленню та корекції.

Крім традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних подій (вік, стать, АГ, цукровий діабет, сімейний анамнез, підвищений рівень холестерину – ХС), виділяють ще низку додаткових факторів ризику, на які важливо спрямовувати профілактичні заходи. До них відносять показники мікроальбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіперінсулінемії, С-реактивного протеїну (СРП), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), гіперурикемії тощо.

За даними останнього перегляду Європейських рекомендацій з лікування АГ, ураження органів-мішеней, зокрема нирок, є однією з найважливіших ланок у серцево-судинному континуумі, що пов'язує такий фактор ризику, як АГ, з серцево-судинними подіями і смертю [16].

Раннім маркером ураження нирок при гіпертонічній хворобі (ГХ) є мікроальбумінурія, яка також є незалежним фактором несприятливого прогнозу щодо розвитку серцево-судинних подій [16]. Останнім часом з'явилися нові свідчення прогностичного значення ШКФ [6]. Так, за даними М. Cirillo і співавторів (2008) та С. Cuspidi (2009), зниження ШКФ супроводжується значним зростанням частоти роз-

витку серцево-судинних ускладнень [6, 8]. Поєднання мікроальбумінурії зі зниженням ШКФ < 60 мл/хв·1,73 м² збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій в 3,2 разу, серцево-судинної смертності – в 5,9, а ниркових судинних захворювань – у 22,2 разу [9]. Щодо інших нетрадиційних факторів ризику, таких як гіперінсулінемія, гіперурикемія, підвищення рівня СРП, ЛПДНЩ, з'являється дедалі більше свідчень про їх негативний вплив на прогноз і стан органів-мішеней [16] та інтенсивно вивчається можливість їх корекції, у тому числі й за допомогою антигіпертензивної терапії, зокрема блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану.

Мета дослідження – визначити вплив лозартану на функцію нирок та деякі нетрадиційні фактори ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією.

Матеріал і методи

У дослідження включили 33 хворих на ГХ II–III стадії, з підвищенням АТ 1–2-го ступеня та дисфункцією нирок (ШКФ 30–89 мл/хв): 18 жінок і 15 чоловіків віком 51–74 роки (у середньому (66,4±1,6) року). Критеріями виключення були вторинна АГ, індекс маси тіла 35 кг/м² і більше, запальні процеси нирок, клінічні прояви ішемічної хвороби серця, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, цукровий діабет, некомпенсовані захворювання печінки, складні порушення серцевого ритму, виражена патологія клапанів серця та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, офісне вимірювання та добове моніторування АТ, визначали мікро- і макроальбу-

мінурію, рівні загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ЛПДНЩ, тригліцеридів, імунореактивного інсуліну, сечової кислоти та СРП в плазмі крові, ШКФ. Базове обстеження проводили на 7-му добу безмедикаментозного періоду, повторне – через 3 міс монотерапії лозартаном (лозап, Zentiva, Чехія) один раз на добу в дозі 50 мг.

Добове моніторування АТ проводили за загальноприйнятною методикою апаратом Cardiotens (Meditech, Угорщина). Показники реєстрували кожні 15 хв у денний (з 6.00 до 22.00) і кожні 30 хв у нічний (з 22.00 до 6.00) періоди. Визначали середні показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу.

Стан функції нирок оцінювали за рівнем креатиніну крові, величиною ШКФ та наявністю мікро- чи макроальбумінурії. ШКФ визначали прямим методом за кліренсом ендogenous креатиніну та розрахунковим методом за формулою Кокрофта – Голта. Концентрацію СРП в плазмі крові визначали за допомогою імунотурбідиметричного методу (W. Vesker та співавт., 1968) з використанням багатофункціонального біохімічного аналізатора Cobas Fara (Швейцарія). Для визначення рівня інсуліну застосовували радіоімунний метод. Рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ і тригліцеридів визначали ферментативним методом, а ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ розраховували за загальноприйнятною методикою. Усім пацієнтам проводили 2-годинний пероральний глюкозолерантний тест (ГТТ) з одночасним визначенням рівня імунореактивного інсуліну натще, через 60 і 120 хв після прийому 75 мг глюкози.

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) застосовували індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) [17], який розраховували за формулою:

$$\text{індекс НОМА} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/л)} / 22,5.$$

Критерієм ІР вважали значення індексу НОМА $\geq 3,0$.

Результати проведеного дослідження опрацьовували методами варіаційної статистики. При порівнянні значень за умови нормального розподілу даних використовували *t*-критерій Стьюдента. При розподілі даних, що відрізнявся від нормальних, достовірність розбіжностей між середніми значеннями показників оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей використовували критерій

Вілкоксона, для незалежних – Манна – Уїтні. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували параметричний (коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона) кореляційний аналіз. Середні величини представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середньої величини. Результати вважали статистично достовірними при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Через 3 міс терапії лозартаном рівень середньодобового САТ знизився зі (147 ± 2) до (136 ± 2) мм рт. ст. ($P < 0,001$), ДАТ – з (88 ± 2) до (79 ± 2) мм рт. ст. ($P < 0,001$), офісного САТ і ДАТ – відповідно зі (158 ± 2) до (145 ± 3) мм рт. ст. ($P < 0,001$) та з (92 ± 2) до (85 ± 2) мм рт. ст. ($P < 0,001$).

Лозартан позитивно впливав на функцію нирок: спостерігали збільшення ШКФ з $(57,7 \pm 2,8)$ до $(63,4 \pm 2,6)$ мл/хв ($P < 0,008$), зменшення рівня креатинінемії зі $(109,8 \pm 6,5)$ до $(101,8 \pm 5,2)$ мкмоль/л ($P < 0,01$); мікроальбумінурії з $(89,6 \pm 11,3)$ до $(61,2 \pm 9,9)$ мг/доб ($P < 0,001$). Отримані результати зіставні з даними міжнародних рандомізованих досліджень (RENAAL, 2001; LIFE, 2002), які продемонстрували значний нефропротекторний ефект лозартану.

На фоні терапії лозартаном достовірно зменшився рівень сечової кислоти в плазмі крові – з $(343,5 \pm 17,4)$ до $(290,5 \pm 14,3)$ ммоль/л ($P < 0,001$). Урикозурична дія лозартану виділяє його з-поміж представників свого класу, оскільки для інших блокаторів рецепторів ангіотензину вона не доведена.

При застосуванні лозартану протягом 3 міс спостерігали вплив його на активність неспецифічного імунного запалення – зменшення рівня СРП з $(5,6 \pm 0,5)$ до $(3,8 \pm 0,3)$ мг/дл ($P < 0,002$). Вважають, що активація системного запалення лежить в основі хронічної хвороби нирок [5, 29], тому зменшення рівня СРП на тлі прийому лозартану, очевидно, є одним з патогенетичних механізмів його позитивного впливу на функцію нирок.

Відомо, що порушення функції нирок супроводжується негативними змінами показників ліпідного обміну – підвищенням рівня ЗХС, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та зменшенням показника ХС ЛПВЩ у плазмі крові, що, в свою чергу, паралельно з підвищенням АТ, негативно впли-

ває на функціональний стан нирок і є фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [12]. У нашому дослідженні вихідний рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів у плазмі крові перевищував їх цільові значення для хворих з високим ризиком (відповідно < 4,5 ммоль/л, < 2,5 ммоль/л та < 1,7 ммоль/л, згідно з даними

європейських рекомендацій), якими були наші пацієнти (таблиця).

Терапія лозартаном супроводжувалася позитивними змінами ліпідного профілю. Так, через 3 міс лікування лозартан зменшував атерогенний потенціал плазми крові: рівень ЗХС зменшився на (8,3±0,3) %, ХС ЛПНЩ – на (12,3±0,4) % (рис. 1). На вміст тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ та ЛПВЩ у плазмі крові препарат не впливав. Ліпідознижувальний ефект лозартану має особливо важливе значення у хворих з ГХ і нефропатією, у яких, як правило, спостерігають порушення ліпідного обміну [11].

Таблиця
Вплив лозартану на показники ліпідного обміну у хворих з гіпертонічною хворобою і гіпертензивною нефропатією

Показник	Величина показника (M±m)	
	до лікування	через 3 міс
ЗХС, ммоль/л	6,10±0,21	5,60±0,28*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,00±0,19	3,50±0,26*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,80±0,09	0,80±0,07
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,04	1,40±0,04
Тригліцериди, ммоль/л	1,76±0,18	1,71±0,15

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування (P<0,02).

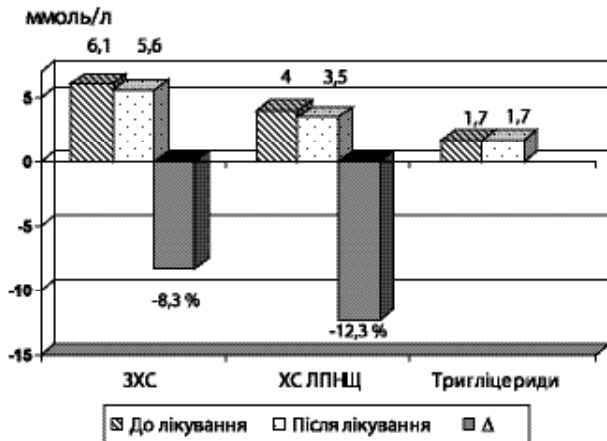


Рис. 1. Вплив 3-місячного курсу терапії лозартаном на показники ліпідного обміну у хворих на ГХ.

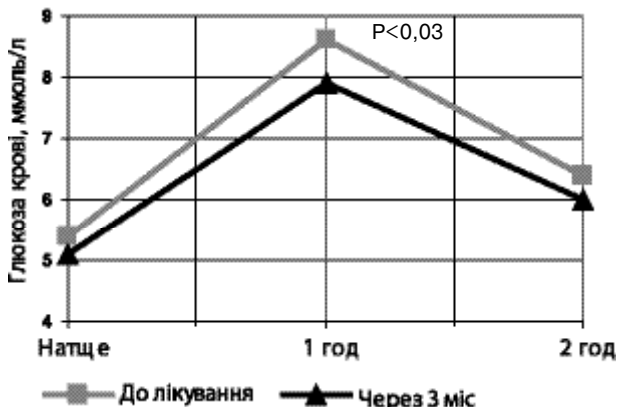


Рис. 2. Динаміка рівня глюкози в умовах ГТТ до і після терапії лозартаном.

До лікування лозартаном рівень глюкози натще становив (5,4±0,2) ммоль/л, через 60 хв – (8,6±0,2) ммоль/л, через 120 хв – (6,4±0,2) ммоль/л, площа під кривою глюкози – (14,5±0,3) ммоль/л/год.

Лозартан не впливав на рівень глюкози натще та під час 2-годинного ГТТ, достовірно зменшуючи його на 60-й хвилині на (8,2±2,7) % (P<0,03) (рис. 2). Виявлено достовірне зниження рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) на 60-й та 120-й хвилині ГТТ (відповідно P<0,001 та P<0,01) (рис. 3), а також зменшення площі під кривою глюкози – відповідно з (14,5±0,3) до (13,6±0,4) ммоль·л⁻¹·год⁻¹ (P<0,03) та з (77,2±3,6) до (65,4±3,2) ммоль·л⁻¹·год⁻¹ (P<0,001).

Індекс НОМА на тлі терапії лозартаном зменшився з 2,7±0,2 до 2,2±0,2 (на (19,1±4,8) %, P<0,04).

Для визначення особливостей впливу лозартану на вуглеводний обмін хворі були розподілені на дві підгрупи залежно від величини ШКФ: до 1-ї підгрупи увійшло 16 хворих зі ШКФ

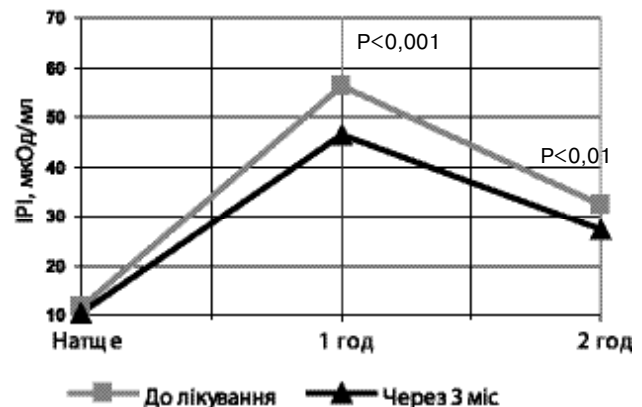


Рис. 3. Динаміка імунореактивного інсуліну в умовах ГТТ до і після терапії лозартаном.

60–89 мл/хв, до 2-ї – 17 пацієнтів зі ШКФ 30–59 мл/хв.

Аналіз результатів ГТТ в кінці періоду спостереження показав, що у пацієнтів з менш вираженим ураженням нирок (1-ша підгрупа) лозартан достовірно зменшував вміст інсуліну тільки на 60-й хвилині проведення ГТТ. Індекс НОМА у таких хворих зменшився на $(12,6 \pm 5,4) \%$ ($P < 0,05$).

У хворих 2-ї підгрупи лозартан більш суттєво впливав на вуглеводний обмін: спостерігали достовірне зниження базального інсуліну з $(13,8 \pm 0,7)$ до $(11,1 \pm 0,9)$ мкОд/мл ($P < 0,01$), на 60-й хвилині проведення ГТТ – з $(66,8 \pm 5,1)$ до $(51,4 \pm 4,9)$ мкОд/мл ($P < 0,01$) та на 120-й хвилині – з $(35,8 \pm 3,8)$ до $(28,4 \pm 3,9)$ мкОд/мл ($P < 0,01$). Зменшення індексу НОМА у цій підгрупі хворих на тлі терапії також було більш вираженим – з $(3,3 \pm 0,2)$ до $(2,4 \pm 0,2)$ ум. од. (на $(24,3 \pm 7,4) \%$, $P < 0,002$).

Кореляційний аналіз виявив тісний негативний зв'язок ШКФ з індексом НОМА і рівнем СРП ($r = -0,52$, $P < 0,001$, та $r = -0,21$, $P < 0,03$), який може свідчити про негативний вплив неспецифічного імунного запалення та ІР на функцію нирок.

Системне неспецифічне запалення викликає пошкодження ендотелію судин і призводить до прогресування дисфункції ендотелію та порушення ендотеліозалежної вазодилатації [7, 25], що може негативно впливати на ниркову гемодинаміку і мікроциркуляцію, сприяючи розвитку гломерулярної гіпертензії і, в результаті, – мікроальбумінурії, яка сама по собі є фактором пошкодження ендотелію. Наслідком цих змін є розвиток і прогресування гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу, які спричиняють ішемію нирок та погіршення їх функціонального стану.

ІР виявляють при багатьох патологічних процесах, що супроводжуються підвищенням вивільнення медіаторів запалення, при ураженні нирок її спостерігають у більшості випадків [29].

ІР асоціюється з дисфункцією ендотелію внаслідок оксидантного стресу, зумовленого гіперінсулініемією, підвищеного утворення в адипоцитах під впливом інсуліну ангіотензиногену (що надалі трансформується в ангіотензин II), активації симпатичної частини вегетативної нервової системи та ренін-ангіотензивної системи з формуванням «замкнутого» кола [21]. Ангіотензин II бере безпосередню участь у процесах запалення через стимуляцію рецепторів

ангіотензину II 1-го типу, що супроводжується активацією синтезу прозапальних цитокінів та факторів росту і проліферації клітин [24].

До ушкодження ендотелію при ІР призводить підвищення рівня прозапальних цитокінів і вільних жирних кислот у крові, які пригнічують синтез оксиду азоту і, відповідно, негативно впливають на вазодилаторні процеси, зокрема й судинного русла нирок, що призводить до порушення їх функції [14]. Очевидно, запалення є одним із патогенетичних механізмів, що пов'язують порушення функції нирок та ІР, між якими встановлено лінійний кореляційний зв'язок [14].

У свою чергу, порушення функції нирок може призвести до гіперінсулініемії за рахунок зменшення виведення інсуліну. R. Rabkin і співавтори показали, що нирки відіграють таку ж роль, як і печінка, у процесі деградації та виведення інсуліну [22].

Оскільки між зниженням функції нирок та запаленням і ІР встановлено патогенетичний зв'язок, заходи, спрямовані на зменшення останніх, можуть покращувати функціональний стан нирок, що й доведено при застосуванні лозартану в нашій роботі.

Покращання функціонального стану нирок на тлі терапії лозартаном, яке проявлялося підвищенням ШКФ, зниженням рівня мікроальбумінурії та креатиніемії, супроводжувалося у нашому дослідженні достовірним зменшенням рівня СРП та ІР, що відповідає результатам дослідження [2].

Вплив лозартану на активність системного запалення може бути пов'язаний із блокадою активності ренін-ангіотензинової системи і нейтралізацією дії такого потужного прозапального фактора, як ангіотензин II, а також зі зменшенням оксидантного стресу і дисфункції ендотелію [4].

На користь протизапальних властивостей лозартану свідчать також дані досліджень, які показали, що препарат зменшує продукцію фактора некрозу пухлини α [18, 26] та вміст у плазмі крові прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 та -6 [1, 13].

Результати нашого дослідження щодо зменшення лозартаном атерогенного потенціалу плазми збігаються з даними інших авторів [27, 28], але не відповідають результатам дослідження M. Laakso і співавторів, які не виявили змін ліпідного спектра крові під впливом препарату

[15]. В експериментальній роботі [10] було показано, що під впливом лозартану знижується вміст тригліцеридів у тканинах організму, проте у нашому дослідженні це не підтвердилося.

Підвищення чутливості тканин до інсуліну при прийомі лозартану зумовлено, ймовірно, покращанням мікроциркуляції у скелетних м'язах, що сприяє збільшенню постачання інсуліну і глюкози до інсулінчутливих тканин, зниженням активності системного запалення, позитивним ефектом стимуляції ангіотензином II рецепторів 2-го типу і, не виключено, частковою активацією PPAR- γ , що сприяє нормалізації ендокринної функції жирової тканини, зменшенню вивільнення фактора некроза пухлини α , відновленню нормального метаболізму ліпідів у гепатоцитах та міоцитах, що і приводить до зменшення IP та покращання утилізації глюкози [23].

Очевидно, крім позитивного гемодинамічного впливу лозартану на кровопостачання нирок, зменшення IP та активності неспецифічного імунного запалення є одними з тих механізмів, через які препарат покращує їх функцію.

Наші дані про позитивний вплив лозартану на стан IP збігаються з результатами досліджень інших авторів [19, 20]. Так, Н. Nishimura та співавтори спостерігали зменшення індексу НОМА (на 23,9 %) та інсуліну натще у хворих на цукровий діабет через 3 міс терапії лозартаном [19]. Проте О. Bahadır та співавтори не виявили змін індексу НОМА і секреції інсуліну натще та на етапах ГТТ на тлі терапії лозартаном [3].

Розбіжність результатів щодо впливу лозартану на такі фактори ризику серцево-судинних захворювань, як активність системного запалення, дисліпідемію та IP, свідчить про необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією застосування лозартану сприяє покращанню функції нирок – підвищується швидкість клубочкової фільтрації та зменшуються рівні мікроальбумінурії і креатинемії.

2. Антигіпертензивна терапія лозартаном супроводжується нормалізуючим впливом на ліпідний обмін, що полягає у достовірному зменшенні рівня загального холестерину за рахунок холестерину ліпопротеїдів низької

щільності, а також гіпоурикемічним ефектом і зменшенням активності неспецифічного імунного запалення за даними рівня С-реактивного протеїну в плазмі крові.

3. Лозартан позитивно впливає на вуглеводний обмін пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гіпертензивною нефропатією, достовірно зменшуючи індекс НОМА, рівень глюкози в плазмі крові на 60-й хвилині глюкозотолерантного тесту та імунореактивного інсуліну на 60-й і 120-й хвилинах глюкозотолерантного тесту. Цей вплив є більш значним у хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв порівняно з хворими з меншим ушкодженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації 60–89 мл/хв).

Література

1. Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Болотская Л.А. и др. Иммуномодулирующие, метаболические и кардиопротективные влияния блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов лозартана у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа // *Терапевт. арх.* – 2009. – Т. 81. – № 3. – С. 62-69.
2. Argani H., Ghorbanihaghjo A., Aghaeishahsavari M. et al. Effects of losartan and enalapril on high-sensitivity C-reactive protein and total antioxidant in renal transplant recipients with renin-angiotensin system polymorphisms // *Transplant Proc.* – 2008. – Vol. 40 (1). – P. 16-21.
3. Bahadır O., Uzunlulu M., Oguz A. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30. – № 1. – P. 49-53.
4. Barra S., Vitagliano A., Cuomo V. et al. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers // *Exp. Opin. Pharm.* – 2009. – Vol. 10 (2). – P. 173-189.
5. Brownlee M., Aiello L., Friedman E. et al. Complications of diabetes mellitus // Larsen P., Kronenberg H., Melmed S. et al. *Endocrinology.* – 10th ed. – Philadelphia: WB Saunders, 2003. – P. 1509-1540.
6. Cirillo M., Lanti M.P., Menotti A. et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate // *Arch. Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 617-624.
7. Clapp B.R., Hingorani A.D., Kharbanda R.K. et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress // *Cardiovasc Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 172-178.
8. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 702-706.
9. Inomiya T., Perkovic V., de Galan B.E. et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1813-1821.
10. Ishizaka N., Hongo M., Matsuzaki G. et al. Effects of the AT₁ receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome // *Hypertension Res.* – 2010. – Vol. 33. – № 3. – P. 263-268.
11. Kannel W. Epidemiological implications of left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy and its regression / Eds. J.M. Cruickshank, F.H. Messerli. – London: Science Press, 1992. – P. 1-13.

12. Kasiske B.L. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease // Amer. J. Kidney Disease. – 1998. – Vol. 32 (5) (Suppl. 3). – P. 142-156.
13. Klover P.G., Zimmers T.A., Koniaris L.G. et al. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 2784-2789.
14. Kobayashi S., Maesato K., Moriya H. et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Dis. – Vol. 45. – P. 275-280.
15. Laakso M., Karjalainen L., Lempiainen-Kuosa P. Effects of losartan on insulin sensitivity in hypertensive subjects // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 392-396.
16. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosen et al. Reappraisal of European guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
17. Matthews D., Hosker J., Rudenski A 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.
18. Mojahedi M., Bonakdaran S., Hami M. et al. Elevated serum C-reactive protein level and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // IJKD. – 2009. – Vol. 3. – P. 12-16.
19. Nishimura H., Sanaka T., Tanihata Y. Losartan elevates the serum high-molecular weight-adiponectin isoform and concurrently improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31 (8). – P. 1611-1618.
20. Park H., Hasegawa G., Obayashi H. et al. Relationship between insulin resistance and inflammatory markers and anti-inflammatory effect of losartan in patients with type 2 diabetes and hypertension // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 374 (1-2). – P. 129-134.
21. Playford D.A., Watts G.F. Endothelial dysfunction, insulin resistance and diabetes: exploring the web of causality // Aust. N. Z. J. Med. – 1999. – Vol. 29. – P. 523-534.
22. Rabcin R., Unterhalter S.A., Duckwoth W.C. Effect of prolonged uremia on insulin metabolism by isolated liver and muscle // Kidney Int. – Vol. 16. – P. 433-439.
23. Rosano G.M., Vitale C., Castiglioni C. et al. Comparative effect of telmisartan and losartan on glucose metabolism in hypertensive patients with the metabolic syndrome // Cicrulation. – 2004. – Vol. 110 (Suppl. 17). – P. 606 (Abstr. 2818).
24. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // Kidney International. – 2002. – Vol. 62. – P. 12-22.
25. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is there a link? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P. 1968-1971.
26. Tan K., Chow W., Wong Y. Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, № 7. – P. 1254-1255.
27. Tershakovec A.M., Keane W.F., Zhang Z. et al. Effect of LDL cholesterol and treatment with losartan on end-stage renal disease in the RENAAL Study // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – № 3. – P. 445-447.
28. Olsen M.H., Wachtell K., Beevers G. et al. 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 // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – Issue 3. – P. 567-574.
29. Vinuesa S.G., Goicoechea M., Kanner J. et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 206-216.

Надійшла 17.05.2010 р.

Influence of losartan on some risk factors in patients with hypertension and renal dysfunction

V.B. Bezrodniy, L.A. Mischenko, Ye.P. Svyschenko

The aim of work was to define influence of losartan on the renal function and some non-traditional risk factors in 33 hypertensive patients with hypertensive nephropathy. Initially and at the end of the 3-months losartan (50 mg/daily) treatment glomerular filtration rate (GFR), plasma total cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, inflammatory marker C-reactive protein, uric acid were measured. 24-h urinary collection for estimation of GFR was used. Microalbuminuria (MA) was detected in 24-h urinary samples, glucose and plasma insulin levels were obtained during glucose tolerance test. Therapy with losartan in hypertensive patients with hypertensive nephropathy led to improvement of kidney function (increase of GFR and decrease of MA), decrease of blood pressure, positively influenced insulin resistance and lipid profile. Losartan decreased level of uric acid in plasma and diminished activity of systemic inflammation in patients with essential hypertension with decreased kidney function.