

Нефропротекторні та урикозуричні ефекти лозартану в пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко, В.Б. Безродний, О.О. Матова, Л.С. Мхітарян, І.Н. Євстратова

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, артеріальний тиск, швидкість клубочкової фільтрації, сечова кислота

Лозартан – це перший представник блокторів рецепторів ангіотензину II 1-го типу з доведеною ефективністю щодо поліпшення прогнозу хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Про це переконливо свідчать результати дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), в якому застосування лозартану асоціювалося зі зниженням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, мозковий інсульт і смерть унаслідок серцево-судинних подій) на 13 % порівняно з атенололом [5]. У цьому ж дослідженні було продемонстровано й органопротекторні властивості лозартану – регрес гіпертрофії лівого шлуночка на 10,2 % та зменшення товщини інтима – медіа сонних артерій на 7,9 %, що достовірно перевищувало показники у групі порівняння (відповідно 4,4 та 1,7 %) за умов зіставного зниження артеріального тиску (АТ) [6, 18]. Результати дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the All Antagonist Losartan) свідчать про можливість сповільнення прогресування нефропатії у хворих на цукровий діабет за допомогою лозартану [3].

Питання діагностики та лікування ураження нирок, зокрема у хворих на ГХ, привертають увагу широкого кола інтерністів. Перш за все, це пов'язано зі збільшенням поширеності хронічної хвороби нирок (ХХН), яка за даними американського дослідження стану здоров'я населення становить 13 % серед осіб віком понад 20 років. При цьому в структурі причин ХХН головне місце посідають цукровий діабет і АГ, на частку яких припадає 63 % усіх випадків ХХН [15].

В американській популяції ознаки ХХН реєструють у 23,2 % хворих на АГ [10], в італійській – у 42 % [13]. Результати поодиноких епідеміологічних досліджень свідчать на користь актуальності цієї проблеми і в нашій країні. У дослідженні СКІФ із 1762 хворих на цукровий діабет 2-го типу 94 % хворих мали АГ і у 23,8 % було діагностовано зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв · 1,73 м²), що свідчить про наявність у них ХХН [2].

Одним із можливих чинників ниркового ураження є гіперурикемія. Дані низки проспективних досліджень вказують на прогностичну роль сечової кислоти у розвитку і прогресуванні ХХН. Так, у дослідженні Okinawa General Health Maintenance Association за участю 6400 осіб з нормальною функцією нирок показано, що вміст сечової кислоти понад 8 мг/дл (475 мкмоль/л) асоціюється зі збільшенням ризику ураження нирок у 2,9 разу в чоловіків і у 10 разів у жінок протягом двох років спостереження [12]. У дослідженні CHS (Cardiovascular Health Study), яке охопило 5808 осіб і тривало 5 років, встановлено незалежний від віку, статі, рівня креатиніну, АТ та індексу маси тіла, використання антигіпертензивних препаратів і алопуринолу та інших можливих чинників ниркового ураження зв'язок між вмістом сечової кислоти в крові та прогресуванням ураження нирок [4]. За результатами поєданого аналізу досліджень CHS та ARIC (Atherosclerosis risk in Communities), що загалом охопив 13 338 пацієнтів (період спостереження 8,5 року), сечова кислота є незалежним предиктором розвитку ХХН [19]. Аналогічних висновків дійшли науковці Vienna Health Screening Project, в

якому брали участь 23 475 здорових осіб протягом 7 років. Встановлено, що зростання рівня сечової кислоти в крові асоціюється зі зростанням ризику розвитку ХХН (критерієм якої було зниження ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м²)), незалежно від віку, статі, окружності талії, рівня глюкози, ліпідів, ШКФ, АТ і використання антигіпертензивних препаратів [17].

Нефропротекторні властивості блокатора рецепторів ангіотензину II 1-го типу лозартану вивчено переважно у хворих з діабетичною нефропатією. В дослідженні RENAAL встановлено, що додавання лозартану до стандартної антигіпертензивної терапії супроводжувалося зниженням ризику розвитку термінальної ниркової недостатності на 22 % та зменшенням ступеня вираження протеїнурії на 35 % [3]. Однак особливий інтерес становить вивчення динаміки функціонального стану нирок у взаємозв'язку з рівнем АТ і сечової кислоти в пацієнтів з ГХ під впливом тривалого лікування лозартаном. Цей препарат може мати суттєвий нефропротекторний потенціал, зумовлений не тільки зниженням АТ на тлі ефективної блокади ренін-ангіотензинової системи (РАС), а й притаманним лозартану урикозуричним ефектом.

Мета роботи – вивчити динаміку функціонального стану нирок у взаємозв'язку з рівнями артеріального тиску і сечової кислоти в пацієнтів з гіпертонічною хворобою під впливом тривалого лікування лозартаном.

Матеріал і методи

Упродовж 6 років (2002–2009 рр.) здійснювали спостереження за 57 хворими на ГХ зі зниженою функцією нирок (ШКФ 30–89 мл/(хв · 1,73 м²)), серед яких 22 пацієнти мали ХХН (ШКФ 30–59 мл/(хв · 1,73 м²)). Середній вік обстежених на момент залучення становив (62,4±8,8) року, тривалість захворювання на ГХ – у середньому (13,7±6,3) року.

Дослідження проводили в три етапи: I – первинне обстеження з наступним лікуванням лозартаном протягом 12 міс; II – лікування під наглядом дільничного лікаря протягом 48 міс; III – повторне обстеження з наступним лікуванням лозартаном протягом 12 міс (рис. 1).

На I етапі дослідження в період з 2002 до 2003 р. обстежено 57 хворих (28 чоловіків і 29 жінок) на ГХ зі зниженою ШКФ – 30–89 мл/(хв · 1,73 м²). У дослідження не залучали хворих на цукровий діабет або ХХН, не пов'язані з ГХ. Біохімічні дослідження крові (вміст креатиніну, калію, натрію, глюкози, загального холестерину, сечової кислоти) та сечі (вміст креатиніну) проводили за загальноприйнятими методиками. З метою визначення функціонального стану нирок вираховували ШКФ за кліренсом ендogenous креатиніну за формулою Реберга – Тареева.

Дослідження проводили до початку лікування та через 3 і 12 міс терапії лозартаном (козаар, MSD, США) у дозі 100 мг на добу. Для досягнення цільового рівня АТ (< 140/90 мм рт. ст.) через 3 міс лікування за необхідності до лозартану додавали фуросемід, середня доза якого наприкінці лікування становила (34,8±2,1) мг/добу.

На II етапі хворі переходили під нагляд дільничного лікаря (2004–2007 рр.). У цей період вони, як правило, внаслідок економічних причин, припиняли лікування лозартаном і переходили на терапію іншими антигіпертензивними засобами (62 % хворих почали приймати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 8 % – продовжували лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II 1-го типу; інші пацієнти відмовилися від вживання блокаторів РАС на користь антагоністів кальцію та/або β-адреноблокаторів).

У 2007 р. було розпочато III етап дослідження (через 4 роки після закінчення I етапу), і хворим було запропоновано пройти повторне обстеження. Від участі в дослідженні відмовилися п'ять пацієнтів, троє хворих померли, у двох –

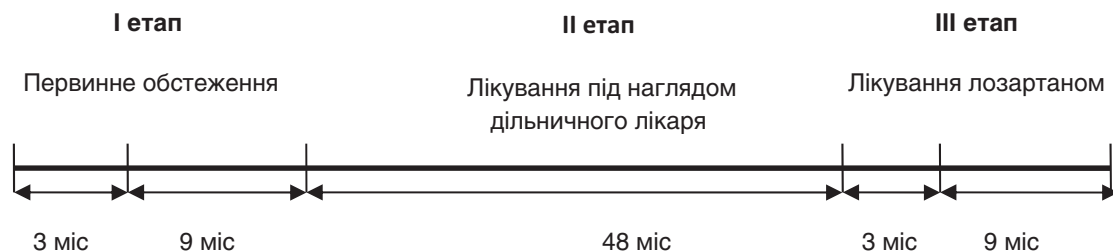


Рис. 1. Схема дослідження.

діагностовано цукровий діабет 2-го типу. Таким чином, у III етап дослідження залучили 47 пацієнтів (з них 44 % чоловіки). Після повторного обстеження, яке передбачало вимірювання офісного АТ та добуве моніторування АТ, а також біохімічне дослідження крові та сечі (у тому ж обсязі, що й при первинному обстеженні), пацієнтам призначали терапію лозартаном (лозап, Zentiva, Чехія) в дозі 100 мг на добу з додаванням фуросеміду через 3 міс монотерапії лозартаном для досягнення цільового АТ. Середня доза фуросеміду наприкінці лікувального періоду, який тривав 12 міс, становила (38,2±2,1) мг/добу.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичного пакета SPSS-13 для Windows. Характер розподілу змінних оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова для однієї вибірки. Залежно від типу розподілу змінних використовували методи параметричної (порівняльний аналіз – t-критерій Стьюдента; кореляційний – за Пірсоном) або непараметричної статистики (порівняльний – тест Манна – Уїтні; кореляційний – за Спірменом).

Результати та їх обговорення

При первинному обстеженні систолічний АТ (САТ) у середньому по групі становив (160,0±1,9) мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) – (98,5±1,1) мм рт. ст. Лікування лозартаном через 3 міс привело до суттєвого й достовірного зниження САТ до (133,8±2,5) мм рт. ст. і ДАТ до (84,1±1,5) мм рт. ст. (P<0,001 для обох показників порівняно з вихідним рівнем). Через 12 міс терапії САТ знизився на 17,4 % і становив (132,1±2,2) мм рт. ст., ДАТ – на 16,9 % і становив (81,9±1,2) мм рт. ст. (P<0,001 для обох показників порівняно з вихідним рівнем).

Протягом I етапу лікування лозартаном відзначено позитивну динаміку показників функціонального стану нирок. При первинному обстеженні рівень креатиніну у хворих становив (117,0±6,9) мкмоль/л, через 3 міс терапії лозартаном спостерігали тенденцію до зниження його вмісту в крові до (112,0±6,3) мкмоль/л, через 12 міс його рівень достовірно не відрізнявся від вихідного і становив (118,0±7,4) мкмоль/л. ШКФ протягом лікування залишалася стабільною: на початку – (67,4±2,3) мл/(хв·1,73 м²), через 3 міс – (66,4±3,4) мл/(хв·1,73 м²), через 12 міс – (65,70±3,07)

мл/(хв·1,73 м²) (для обох показників P>0,05 порівняно з вихідним рівнем).

При первинному обстеженні вміст сечової кислоти в крові хворих у середньому становив (403,3±14,4) мкмоль/л, гіперурикемію виявлено у 44,7 % пацієнтів. Через 3 міс монотерапії лозартаном концентрація сечової кислоти в крові зменшилася до (348,9±15,1) мкмоль/л (P<0,05 порівняно з вихідним показником), переважно за рахунок хворих з вихідною гіперурикемією, у яких її рівень знизився з (483,5±15,9) до (375,6±12,9) мкмоль/л (P<0,001). У подальшому на тлі додавання фуросеміду до лозартану, що знадобилося 38 хворим, спостерігали зростання вмісту сечової кислоти в крові, проте її рівень не перевищував вихідний показник і становив (378,5±18,9) мкмоль/л.

Протягом II етапу, коли пацієнти перейшли під нагляд дільничних лікарів, 33 з них продовжували лікування блокаторами РАС (29 приймали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 4 – лозартан), 14 – приймали антагоністи кальцію та/або β-адреноблокатори. Зміна призначеної в спеціалізованому відділенні антигіпертензивної терапії позначилася на якості контролю АТ: при повторному обстеженні САТ у середньому по групі становив (158,8±2,5) мм рт. ст., ДАТ – (92,8±2,5) мм рт. ст., що достовірно не відрізнялося від даних первинного обстеження. Хворі лікувалися регулярно, проте неефективно – у всіх пацієнтів при повторному обстеженні АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. Незадовільний контроль АТ негативно позначився на функції нирок: вміст креатиніну в крові збільшився до (125,0±10,8) мкмоль/мл, ШКФ знизилася до (54,7±3,5) мл/(хв·1,73 м²) (P<0,05 та P<0,001 відповідно порівняно з показником через 1 рік лікування лозартаном на I етапі).

Результати регресійного аналізу показали, що предикторами погіршення функціонального стану нирок у хворих з ХХН гіпертензивного генезу протягом 5 років є вихідна ШКФ, рівень пульсового АТ і вміст у крові сечової кислоти (таблиця).

Враховуючи прогностичну роль рівня сечової кислоти у прогресуванні ураження нирок у хворих на гіпертензивну нефропатію та з метою вивчення урикозуричних властивостей лозартану у цієї категорії хворих, III етап лікування у всіх пацієнтів також було розпочато з монотерапії, яка тривала 3 міс.

Таблиця
 Предиктори зниження ШКФ за даними однофакторного регресійного аналізу

Показник	β	P
Вихідна ШКФ	0,589	0,001
Пульсовий АТ	-0,467	0,014
Сечова кислота	-0,448	0,019
ДАТ	-0,342	0,081
Тривалість захворювання	-0,247	0,214
Вік	-0,218	0,204
САТ	-0,051	0,080
Загальний холестерин	0,229	0,250
Тригліцериди	0,224	0,262
Глюкоза	0,057	0,178

Поновлення лікування лозартаном на III етапі дослідження сприяло зниженню САТ на 13,6 % (з $158,8 \pm 2,5$ до $137,2 \pm 2,7$ мм рт. ст.; $P < 0,001$), ДАТ – на 10,9 % (з $92,8 \pm 2,5$ до $82,7 \pm 1,7$ мм рт. ст.; $P < 0,001$) через 3 міс монотерапії та на 17,1 % (до $131,6 \pm 2,3$ мм рт. ст.; $P < 0,001$) і 13,4 % (до $80,4 \pm 1,5$ мм рт. ст.; $P < 0,001$ порівняно з даними на початку III етапу) через 12 міс лікування. Результати добового моніторування АТ підтверджують антигіпертензивну ефективність лозартану у хворих зі зниженою функцією нирок та свідчать про його коригувальний вплив на показники циркадного ритму та рівень АТ. Середньодобовий САТ знизився з $149,1 \pm 2,7$ до $131,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($P < 0,001$), ДАТ – з $86,9 \pm 1,9$ до $79,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($P < 0,01$).

Нормальний двофазний циркадний ритм АТ відзначено у 22 % пацієнтів, недостатнє зниження АТ у нічний період – у 53 % та інвертний добо-

вий ритм, коли рівень АТ уночі вищий, ніж удень, – у 25 % обстежених. Терапія лозартаном сприяла поліпшенню характеру циркадного ритму АТ і змінила співвідношення його типів на користь типу dipper до 46 % переважно за рахунок зменшення частки хворих з профілем night-peaker до 11 %. Однак кількість пацієнтів з порушенням добового ритму, переважно типу non-dipper, залишилася досить великою (рис. 2).

Монотерапія лозартаном на III етапі сприяла достовірному зменшенню вмісту креатиніну в крові й сповільненню темпів зниження ШКФ (рис. 3). До початку лікування лозартаном (після 4-річного періоду неефективної терапії) цей показник зріс з $(54,7 \pm 3,5)$ до $(56,9 \pm 3,1)$ мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$) ($P < 0,05$). Через 12 міс лікування лозартаном з додаванням фуросеміду рівень креатиніну зменшився і становив $(120,0 \pm 9,7)$ мкмоль/л, ШКФ – $(53,5 \pm 3,2)$ мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$).

Таким чином, терапія лозартаном на тлі адекватного контролю АТ привела до стабілізації показників функціонального стану нирок. ШКФ протягом першого року (на тлі лікування лозартаном) знизилася на $1,6$ мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$) за рік, що незначною мірою перевищує фізіологічні темпи зниження функції нирок (до 1 мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$) за рік). Період неефективного лікування протягом 4 років призвів до дестабілізації рівня АТ і значного прискорення прогресування дисфункції нирок: зменшення ШКФ становило $2,9$ мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$) за рік. Відновлення терапії лозартаном привело до сповільнення зниження функції нирок: темпи зменшення ШКФ протягом останнього

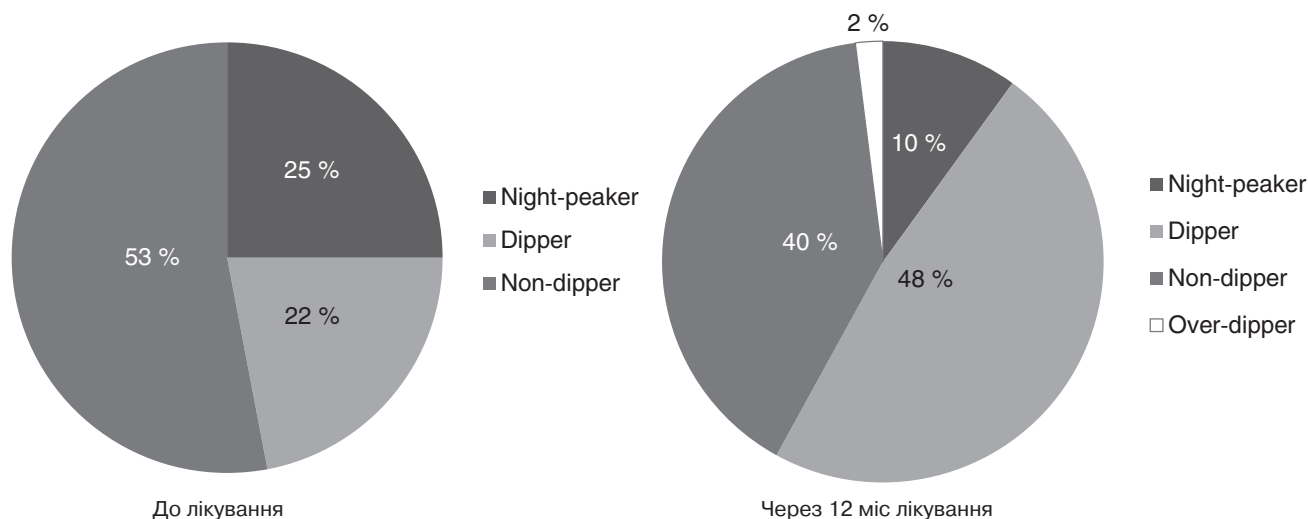


Рис. 2. Циркадний ритм АТ у хворих на ГХ з порушенням функції нирок під впливом терапії лозартаном.

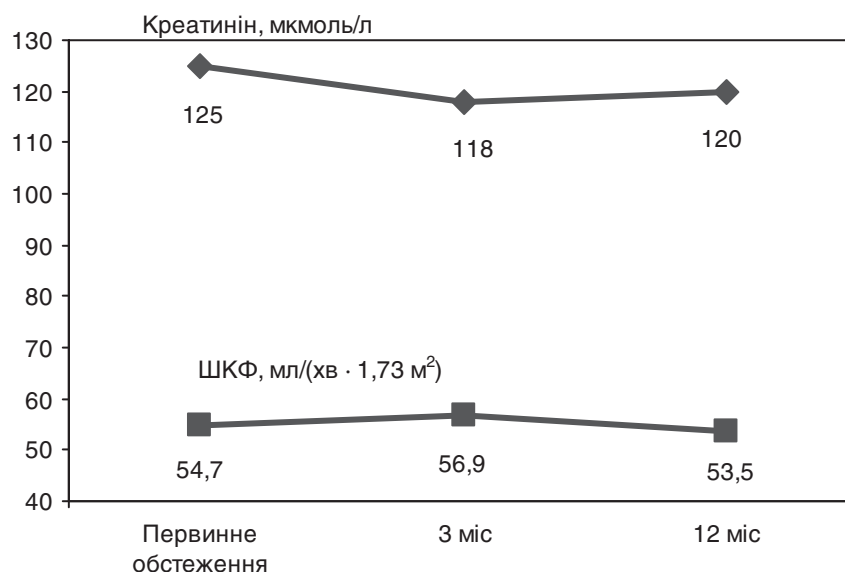


Рис. 3. Динаміка показників функціонального стану нирок на III етапі лікування лозартаном хворих на ГХ.

року лікування становили в середньому $1,5 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$ за рік.

При обстеженні на початку III фази дослідження гіперурикемію виявлено у 42,5 % хворих, вміст сечової кислоти в крові у них сягав $(487,0 \pm 15,2)$ мкмоль/л. Під впливом лозартану через 3 міс він зменшився до $(381,3 \pm 14,4)$ мкмоль/л ($P < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем). З метою досягнення цільового АТ через 3 міс терапії 14 пацієнтам цієї групи до лікування додали фуросемід, що сприяло зростанню

вмісту сечової кислоти в крові, проте її рівень залишався достовірно нижчим, ніж при першому обстеженні, і становив $(417,5 \pm 15,8)$ мкмоль/л ($P < 0,02$ порівняно з вихідним рівнем). В осіб з вихідною нормоурикемією вміст сечової кислоти через 3 міс монотерапії і через 12 міс лікування достовірно не змінився (рис. 4).

З метою вивчення зв'язку між динамікою функціонального стану нирок, з одного боку, та динамікою АТ і урикемії, з іншого, на тлі лікування лозартаном було проведено кореляційний

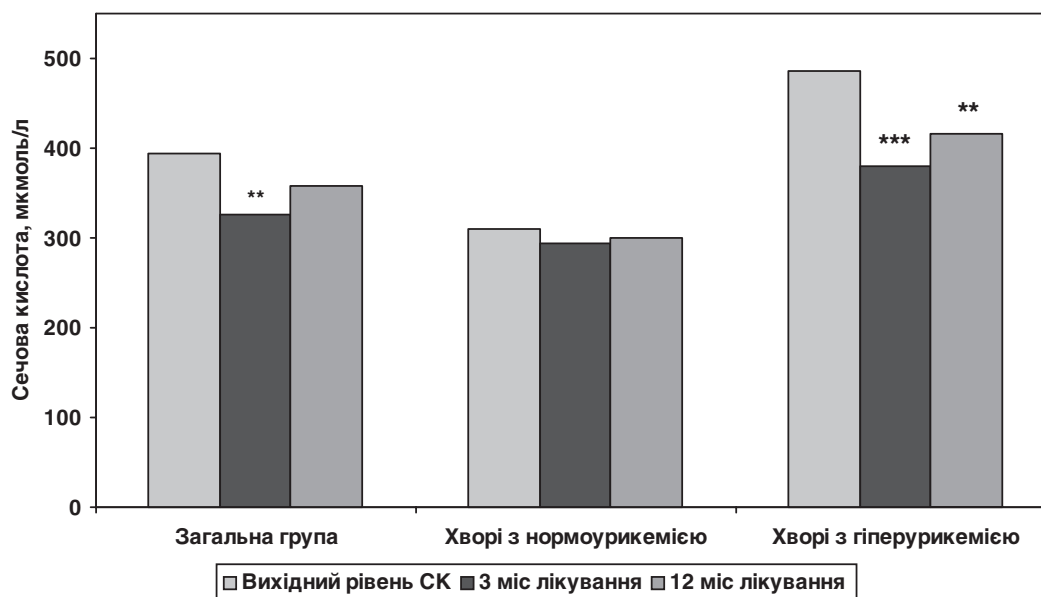


Рис. 4. Динаміка рівня сечової кислоти під впливом лозартану у хворих на ГХ. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,02$; *** – $P < 0,001$.

аналіз. Його результати свідчать про те, що зростання ШКФ у обстежених хворих асоціюється зі зниженням середньодобового САТ ($r=-0,46$; $P<0,001$) та зменшенням вмісту в крові сечової кислоти ($r=-0,43$; $P<0,01$).

Сечова кислота – це кінцевий продукт обміну пуринів. Вона синтезується переважно в печінці та кишечнику, а також у м'язах, ендотелії судин та в нирках. За фізіологічних умов близько 2/3 сечової кислоти виводиться з організму нирками, 1/3 – через біліарний тракт. У гломерулярному апараті нирок сечова кислота підлягає фільтрації з наступною реабсорбцією і секрецією (нормальна фракція екскреції сечової кислоти становить близько 10 %) [7]. Ураження нирок, зокрема на тлі ГХ, супроводжується зниженням ШКФ, що може призводити до зменшення екскреції сечової кислоти, внаслідок чого підвищується її вміст у крові. Теоретично, поліпшення функціонального стану нирок під впливом антигіпертензивної терапії може сприяти зменшенню рівня урикемії. Однак результати наших досліджень у хворих з ХХН III стадії гіпертензивного генезу свідчать про те, що на відміну від лозартану, при лікуванні іншими антигіпертензивними препаратами (периндоприл, лерканідипін) зростання ШКФ не супроводжується достовірним зменшенням вмісту сечової кислоти в крові [1].

Враховуючи прогностичну роль гіперурикемії у прогресуванні гіпертензивної нефропатії, а також доведений в умовах експерименту її безпосередній пошкоджувальний вплив на нирки (сприяє дисфункції ендотелію, активації запалення низької градації, артеріолопатії аферентних артерій, тубулоінтерстиціальному фіброзу), зменшення рівня сечової кислоти в крові може створювати сприятливі умови для поліпшення функції нирок [9, 11, 14, 16]. Урикозуричний ефект лозартану, що полягає у збільшенні тубулярної секреції сечової кислоти і призводить до зменшення її вмісту в крові, може мати додаткове значення для нефропротекції у хворих на ГХ, особливо враховуючи той факт, що гіперурикемію реєструють у 25–80 % пацієнтів залежно від тяжкості ГХ та використання діуретиків [8]. Таким чином, застосування лозартану у хворих на ГХ та ХХН є обґрунтованим з точки зору ефективної блокади РАС та зменшення рівня сечової кислоти в крові, що за умов ефективного контролю АТ сприяє стабілізації функціонального стану нирок у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Предикторами прогресування хронічної хвороби нирок гіпертензивного генезу є швидкість клубочкової фільтрації, рівень пульсового артеріального тиску і сечової кислоти в крові: темпи прогресування більші у хворих з низькою швидкістю клубочкової фільтрації, високим пульсовим артеріальним тиском та гіперурикемією.

2. Лікування лозартаном хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією сприяє сповільненню прогресування ураження нирок. Цей позитивний ефект спостерігають на тлі терапії лозартаном навіть після тривалого періоду неефективного контролю артеріальної гіпертензії.

3. Досліджений генеричний лозартан виявляє зіставний з оригінальним препаратом антигіпертензивний і нефропротекторний ефект у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією, про що свідчать однаковий ступінь зниження артеріального тиску та однаковий вплив на поліпшення функції нирок.

4. Зменшення вмісту сечової кислоти в крові на тлі терапії лозартаном асоціюється із суттєвим поліпшенням клубочкової фільтрації. Цей урикозуричний ефект лозартану може мати додаткове значення для нефропротекції у хворих на гіпертонічну хворобу.

Література

1. Безродний В.Б., Міщенко Л.А., Свіщенко Є.П. Ефективність лерканідипіну у хворих на гіпертонічну хворобу зі зниженою функцією нирок // Сімейна медицина.– 2010.– № 2.– С. 72–75.
2. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа по данным эпидемиологического исследования СКИФ // Серце і судини.– 2009.– № 4.– С. 13–17.
3. Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *New Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 345.– P. 861–869.
4. Chonchol M., Shlipak M.G., Katz R. et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease// *Amer. J. Kidney Dis.*– 2007.– Vol. 50 (2).– P. 239–247.
5. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.*– 2002. – Vol. 359.– P. 995–1003.
6. Devereux R.B., Dahlof B., Gerds E. et al. Regression of left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 456–462.
7. Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease // *Cleve Clin. J. Med.*– 2008.– Vol. 75 (Suppl. 5).– P. 13–16.

8. Feig D.I., Rang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *New Engl. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 1811–1821.
9. Gersch C., Pali S.P., Kim K.M. et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*– 2008.– Vol. 27.– P. 967–978.
10. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.*– 2013.– Vol. 127.– P. 6–245.
11. Han H.J., Lim M.J., Lee Y.J. et al. Uric acid inhibits renal proximal tubule cell proliferation via at least two signaling pathways involving PKC, MAPK, cPLA2, and NF-kappaB // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*– 2007.– Vol. 292.– P. 373–381.
12. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M. et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects // *Hypertens. Res.*– 2001.– Vol. 24.– P. 691–697.
13. Leoncini G., Viazzi F., Agabiti Rosei E. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in high-risk Italian hypertensive patients: the I-DEMAND study // *J. Nephrol.*– 2012.– Vol. 25.– P. 63–74.
14. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*– 2002.– Vol. 282.– P. 991–997.
15. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.*– 2004.– Vol. 43 (Suppl. 1).– P. 1–290.
16. Netea M.G., Kullberg B.J., Blok W.L. et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice // *Blood.*– 1997.– Vol. 89.– P. 577–582.
17. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2008.– Vol. 19 (12).– P. 2407–2413.
18. Olsen M.H., Wachtell K., Neland K. et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy // *Blood Press.*– 2005.– Vol. 14.– P. 177–183.
19. Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F. et al. Uric acid and incident kidney disease in the community // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2008.– Vol. 19.– P. 204–211.

Надійшла 20.09.2013 р.

Нефропротекторные и урикозурические эффекты лозартана у пациентов с гипертонической болезнью

Е.П. Свищенко, Л.А. Мищенко, В.Б. Безродный, Е.А. Матова, Л.С. Мхитарян, И.Н. Евстратова
ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – исследовать динамику функционального состояния почек во взаимосвязи с уровнем артериального давления (АД) и мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью под влиянием длительной терапии лозартаном. В проспективное 6-летнее исследование включено 57 пациентов с гипертонической болезнью и сниженной функцией почек. По результатам исследования установлены предикторы прогрессирования гипертензивной нефропатии: скорость клубочковой фильтрации, уровень пульсового АД и мочевой кислоты. Показано, что применение лозартана у больных с гипертензивной нефропатией способствует замедлению прогрессирования поражения почек. Этот позитивный эффект наблюдают на фоне терапии лозартаном даже после периода неэффективного контроля АД. Уменьшение содержания мочевой кислоты в крови на фоне терапии лозартаном ассоциируется с увеличением скорости клубочковой фильтрации, что может иметь дополнительное значение для нефропротекции у больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации, мочевая кислота.

Nephroprotective and uricosuric effects of losartan in patients with essential hypertension

Е.Р. Svyshchenko, L.A. Mishchenko, V.B. Bezrodnyi, O.O. Matova, L.S. Mkhitarian, I.N. Yevstratova
National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim of the research was to study kidney function in association with blood pressure (BP) level and serum uric acid concentration in essential hypertensive (EH) patients under long-term losartan treatment. Fifty seven EH patients with decline of kidney function were included into 6-years prospective study. The predictors of hypertensive nephropathy progression were detected, i.e. glomerular filtration rate, pulse blood pressure and uric acid levels. Losartan therapy contributed to slowing of renal impairment progression. This positive effect was observed even after a period of ineffective BP control. The decrease of serum uric acid concentration under losartan treatment was associated with increase of the glomerular filtration rate, it might have an additional value for nephroprotection in EH patients.

Key words: essential hypertension, blood pressure, glomerular filtration rate, uric acid.