

Клинична и урикозурична ефикасност на лозартан при пациенти с артериална хипертония

Резултати от отвореното мултицентрово клинично проучване LAURA

Е. П. Шивченко, Л. В. Безродна, И. М. Горбас

Национален научен център, Национален институт на академиците „Н. Д. Стражеско“, Национална академия по медицина, Украйна

Резюме

Статията представя резултатите на отвореното мултицентрово клинично проучване LAURA (Lorista And Uric Acid, 2011), което изследва взаимосвързката между прилагането на лозартан (лекарствен продукт Lorista) и неговите комбинации с различни концентрации на хидрохлоротиазид (Lorista H и Lorista HD) и динамиката на урикемията.

Ключови думи: артериална хипертония, лозартан, хидрохлоротиазид, пикочна киселина

Взаимосвързката между повишената стойност на пикочната киселина в кръвта и риска от развитие на сърдечно-съдови усложнения при общата популация или при пациенти с артериална хипертония (АХ) е изследвана в голям брой широкообхватни, проспективни, епидемиологични проучвания. Доказано е, че увеличението на стойностите на пикочната киселина в кръвната плазма на пациенти с нелекувана артериална хипертония води до повишен риск от фатален изход. Има данни, установяващи патогенетичната роля на хиперурикемията в развитието на артериална хипертония и нейната роля в развитието на миокарден инфаркт и инсулт.

Съществуват няколко механизма, които свързват хиперурикемията с повишеното кръвно налягане. Молекулата на пикочната киселина проявява

активност – тя индуцира възпалителни процеси, стимулирайки освобождаването на редица медиатори на възпалението, в това число на тези с вазоконстрикторни свойства. Процесите на възпаление и исхемия на бъбречната тъкан спомагат за активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), което води до повишение на кръвното налягане. Причинявайки директно и индиректно увреждане на тубулоинтерстициалната бъбречна тъкан, пикочната киселина води до нарушена екскреция и развитие на хиперурикемия. Хиперурикемията стимулира пролиферацията на гладкомускулни клетки, спомага за вазоконстрикцията, нарушава интеграцията на ендотелните съдове, води до развитие на ендотелна дисфункция и повишена съдова ригидност, което също допринася за развитието на хипертония.

Доказано е, че повишената стойност на пикочната киселина в кръвта представлява независим рисков фактор за развитието и прогресията на артериалната хипертония.

Материали и методи

Проучването LAURA включва 505 пациенти (165 мъже (33%) и 340 жени (67%) на средна възраст 60.9 ± 5.0 години), които са били амбулаторно лекувани по местожителство.

Критериите за включване са били неадекватно контролирана (КН $\geq 140/90$ mmHg) или новодиагностицирана АХ, както и необходимост от промяна на терапевтичната схема, поради нежелани лекарствени реакции, възникнали в хода на лечението с антихипертензивни медикаменти.

Критериите за изключване са били повишена чувствителност към лозартан, хидрохлоротиазид, сулфаниламид, както и състояния на бременност и кърмене, възраст под 18 години, тежка бъбречна и/или чернодробна недостатъчност и нарушения на водно-електролитния баланс, двустранна стеноза на бъбречната артерия или артериална стеноза на единствен бъбрек.

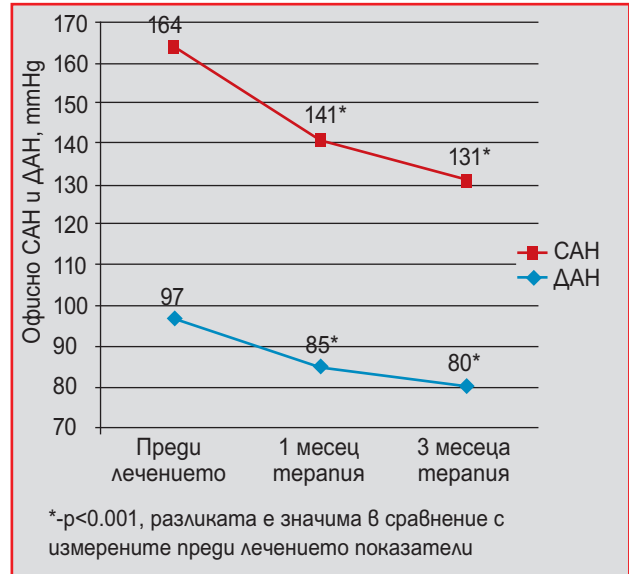
Лозартан и неговите комбинации с хидрохлоротиазид са добавяни към вече назначената терапия на пациентите. Lorista е прилаган при 170 пациенти в средна доза от 78.5 mg/ген; Lorista H (лозартан 50 mg/хидрохлоротиазид 12.5 mg) е прилаган при 235 пациенти и Lorista HD (лозартан 100 mg/хидрохлоротиазид 25 mg) – при 100 пациенти. Режимът на дозиране на Lorista е определен на индивидуална основа от лекар изследовател, в съответствие с инструкциите за употреба на лекарствения продукт, опита на лекаря, стадия и тежестта на АХ, сърдечно-съдовия риск и едновременно прилаганата терапия.

Проследяването на антихипертензивната ефикасност на споменатия лекарствен продукт е извършено след едномесечно и след тримесечно лечение. Стойността на пикочната киселина в кръвта е определяна преди началото на лечението, след едномесечно и след тримесечно лечение в лабораторията Sinevo, в качеството ѝ на партньор в проучването.

Резултати от проучването

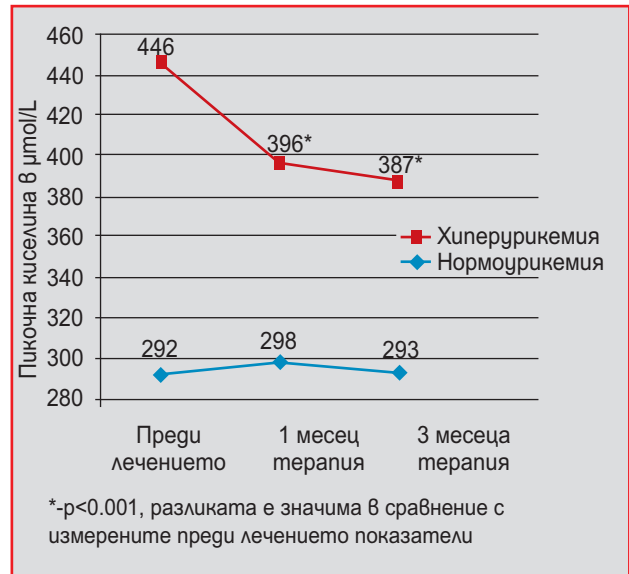
В проучването LAURA, обхващащо 505 пациенти с лека, умерена и тежка артериална хипертония, е наблюдавана хиперурикемия при 27% от проучваните пациенти.

Най-общо, изходната средна стойност на систолното артериално налягане (САН) е била



Фиг. 1. Динамика на артериалното налягане при пациенти с артериална хипертония под влиянието на терапия, включваща лозартан (LAURA, 2011)

Стойности (mmHg) на измерените в кабинет СКН и ДКН преди лечението, след едномесечно лечение, след тримесечно лечение



Фиг. 2. Динамика на урикемията под влиянието на терапия, включваща лозартан (LAURA, 2011)

164.0 ± 0.8 mmHg, а тази на диастолното артериално налягане (ДАН) – 96.9 ± 0.4 mmHg (фиг. 1). В хода на лечението е наблюдаван значим антихипертензивен ефект при добавянето на лозартан (Lorista, Lorista H и Lorista HD): след един месец средната стойност на САН е намаляла с 23.4 mmHg (до 140.9 ± 0.7 mmHg, $p < 0.001$), а средната стойност на ДАН е намаляла с 12.3 mmHg (до 84.6 ± 0.4 mmHg, $p < 0.001$). След тримесечно лечение антихипертен-

зивният ефект на терапията се е увеличил: средната стойност на САН е намаляла с 33.7 mmHg, достигайки 131.3 ± 0.6 mmHg ($p < 0.001$); средната стойност на ДАН е намаляла със 17.00 mmHg, достигайки 79.9 ± 0.4 mmHg ($p < 0.001$).

Лечението с Lorista и с комбинация на лозартан и хидрохлоротиазид (Lorista H и Lorista HD) е било придружавано не само от значимо понижение на кръвното налягане, но и от съществен урикозуричен ефект, интензивността на който е била зависима от изходните стойности на пикочната киселина в кръвната плазма. Нормалната стойност на пикочната киселина в кръвта не е била понижавана от лозартан, но при нарастването ѝ лозартан е демонстрирал изявен урикозуричен ефект.

При пациентите с нормоурикемия (стойност на пикочната киселина при жени < 340 $\mu\text{mol/L}$, при мъже до 65-годишна възраст < 420 $\mu\text{mol/L}$, при мъже над 65-годишна възраст < 500 $\mu\text{mol/L}$), изходните стойности на пикочната киселина в кръвта са били 291.7 ± 3.5 $\mu\text{mol/L}$, като след едномесечно и тримесечно лечение с Lorista те не са се променили съществено (съответно, 298.4 ± 4.3 $\mu\text{mol/L}$ и 293.6 ± 4.4 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$ и в двата случая).

При пациентите с хиперурикемия прилагането на лекарствения продукт е било придружавано от съществено понижение на концентрацията на пикочна киселина в кръвта – от 445.7 ± 8.9 $\mu\text{mol/L}$ до 396.4 ± 8.9 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$) след едномесечно лечение и до 387.4 ± 8.3 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$) в края на проследявания период (фиг. 2).

Извършеният в редица проучвания множествен регресионен анализ показва, че понижението на стойностите на пикочната киселина в кръвта по време на лечението с лозартан не зависи от неговия антихипертензивен ефект, което говори за уникални, присъщи на молекулата свойства, за които се счита, че не са свързани с инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Прилагането на Lorista, Lorista H и Lorista HD в проучването LAURA е придружавано от незначителна честота на развитие на нежелани лекарствени реакции.

Резултатите от проучването LAURA показват, че прилагането на лозартан е показано при пациенти с артериална хипертония и съпътстваща хиперурикемия, тъй като лекарственият продукт спомага за нормализиране на стойностите на пикочната киселина в кръвта. Положителна особеност на лечението с лозартан е, че лекарството не понижава нормалните стойности на пикочната киселина в кръвта. Добре известен факт е, че прекомерно ниската концентрация на пикочна киселина в кръвта е свързана с влошаване на прогнозата.

Счита се, че урикозуричните свойства са присъщи на молекулата на лозартан, а не на неговия активен метаболит E-3174. Лозартан блокира реабсорбцията на пикочна киселина в проксималните бъбречни тубули и по този начин спомага за увеличеното ѝ елиминиране чрез урината. Механизмът на урикозурично действие на лозартан се свързва с процесите на секреция на пикочна киселина в проксималните тубули, регулирани от уратните анионни транспортери, и в зависимите от уратния потенциал транспортери, въпреки че намиращият се в тях лозартан инхибира метаболизма на уратите с лактатите и хлоридите. При това лозартан показва по-силно изразен афинитет, отколкото класическите лекарства за лечение на подагра, като пробенецид. Важно е да се отбележи, че урикозуричната активност на лозартан не е придружавана от образуване на камъни в бъбреците, тъй като лекарството притежава способността да повишава рН на урината, което води до увеличена разтворимост на пикочната киселина в урината.

В съответствие с посочените по-горе данни, можем да заключим, че при пациенти с артериална хипертония и хиперурикемия лозартан и неговите комбинации с тиазиден гууретик (Lorista H и Lorista HD) са предпочитана терапия, вземайки предвид урикозуричния ефект на този лекарствен продукт.

Извадка от Arterial hypertension., 2012; № 5 (25), 2 –32,

публикувана с подкрепата на Krka d.d. Novo mesto, Представителство в България.

Книгопис

Svishchenko, E. P., L. V. Bezrodnaya, I. M. Gorbas. Clinical and uricosuric efficacy of losartan in patients with arterial hypertension. The results of the open, multicentre, clinical study LAURA. – *Arterial hypertension*, 2012, № 5 (25), 25–32.