

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО С ПОДАГРОЙ

И. Егоров, кандидат медицинских наук,
В. Цурко, доктор медицинских наук, профессор
I МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: ilegor@mail.ru

Лечение пациента с подагрой – задача междисциплинарная, поскольку гиперурикемия задолго до появления артрита приводит к повреждению почек, а также служит предвестником сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, метаболический синдром, бисопролол, гидрохлортиазид.

В 2006 г. нами было начато одно из самых масштабных в России исследований по изучению как ранних, так и поздних клинико-иммунологических, гематологических и радиологических проявлений подагры [1]. В настоящее время в него включены 472 пациента в возрасте от 23 до 82 лет (средний возраст – $46,8 \pm 14,4$ года). Средний возраст на момент первого артрита – $39,8 \pm 13,6$ года (22 года – 79 лет), средняя продолжительность заболевания – $5,3 \pm 2,9$ года (от 2 мес до 36 лет). Лишь у 12 относительно молодых пациентов (средний возраст – $32,4 \pm 3,2$ года) подагра выступила в качестве «моноболезни», без клинических и лабораторных признаков коморбидных состояний; у остальных установлена полиморбидность (табл. 1).

Таким образом, у каждого 3-го пациента была нарушена толерантность к глюкозе или выявлен сахарный диабет (СД), у каждого 2-го – ожирение, а у 2 из 3 пациентов – артериальная гипертензия (АГ) и нарушение липидного спектра; другими словами, выявлены признаки метаболического синдрома. По большому счету, именно это становится причиной причисления больного к пациентам общетерапевтического профиля [2]. Мы не случайно в качестве сопутствующих выделили именно составляющие «смертельного квартета», хотя у пациентов, оказавшихся под нашим наблюдением, были и проявления ИБС, и хронические заболевания пищеварительной системы, а также признаки остеопороза и остеоартрита и др.

Таблица 1
Сопутствующая патология у пациентов с подагрой

Патология	Число пациентов, n (%)
Артериальная гипертензия	304 (66)
Ожирение	239 (52)
Дислиппротеинемия	299 (65)
Нарушение толерантности к глюкозе	138 (30)

Проанализируем историю изучения состояния, которое сегодня известно как метаболический синдром [3]. Из 90 лет, прошедших с первого описания Г. Лангом, лишь в последние 2 десятилетия (с момента классической публикации G. Reaven в 1988 г. [4]) в этот сложный симптомокомплекс не входит подагра (табл. 2). До этого она либо гиперурикемия были неизменными составляющими «стандартного букета», с которым приходят на прием к врачу пациенты среднего и пожилого возраста [5–7].

И ничего случайного в этом нет. В основе подагры, протекающей в сочетании с ожирением, дислиппротеинемией, АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе, лежит гиперинсулинемия [8]. У каждого 2-го пациента с подагрой имеется синдром инсулинорезистентности – признанный фундамент метаболического синдрома.

Терапевтические подходы к пациентам с синдромом Х сегодня широко обсуждаются, в том числе и особенности контроля АГ у этой категории больных. Нам хотелось бы не столько подтвердить эффективность признанных антигипертензивных групп лекарств-фаворитов при подагре, сколько обсудить возможность использования комбинации, целесообразность которой до сих пор обсуждается как спорная. Речь идет о сочетании β -адреноблокатора (БАБ) с тиазидным диуретиком (ТД).

Опыт крупных клинических исследований показал, что для достижения целевого уровня АД у преобладающего большинства пациентов (ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66%, INVEST – 80%, LIFE – 92%) требуется назначение 2 и более антигипертензивных препаратов [9–12]. Сегодня это уже никому доказывать не надо; мы все больше ориентируемся на данные доказательной медицины. Но в таком случае мы не можем не учитывать результаты и таких авторитетных исследований, как ASCOT, ACCOMPLISH, TRAVEND, STAR, в каждом из которых тиазидсодержащую комбинацию сравнивали с тиазиднесодержащей, и в части метаболической безопасности, она потерпела фиаско [13, 14].

Заметим попутно, что, во-первых, ни в одном из исследований не были исключены пациенты с исходными дислипидемией, ожирением, СД; во-вторых, в 3 из них гидрохлортиазид (ГХТ) использовали в «метаболически скомпрометированной» дозе 25 мг и, наконец, в-третьих, в ASCOT ГХТ вообще сочетался с ателололом (!) и сравнивался с комбинацией амлодипина и периндоприла, что заведомо предопределяло некорректный результат [15].

Учитывая, что ИБС у пациентов с подагрой и АГ развивается не только не реже, но даже чаще, чем в популяции (60% больных подагрой умирают от сердечно-сосудистой патологии [16]), в ряде случаев таким больным показано лечение БАБ. Возможно ли применение этих препаратов в сочетании с ТД и, если возможно, то в каких дозах?

При лечении сердечно-сосудистых заболеваний БАБ мы используем нередко (если не сказать – постоянно), и это естественно. Еще совсем недавно «на семь бед» (разные болезни) был «один ответ» – ателолол, а всего 30 лет назад альтернативой анаприлину был только... обзидан. Сегодня классификация БАБ способна повергнуть студента в ужас: их различают по избирательности связывания β -рецепторов (неселективные β_1 -, β_2 -адреноблокаторы и селективные β_1 -адреноблокаторы), наличию внутренней симпатомиметической активности. Некоторые БАБ обладают вазодилатирующими свойствами, опосредованными бло-

кадой α_1 -адренорецепторов (карведилол, лабеталол), или стимуляцией β_2 -рецепторов (целипролол), или действуя через механизмы, независимые от адреноблокады (небиволол, буциндолол). Кроме этого, БАБ подразделяют на липофильные и гидрофильные.

Но зачастую практический врач распространяет на новые препараты представления о данной фармакологической группе, полученные им еще в вузе или в первые годы работы. Сколько лет потребовалось, чтобы привыкнуть к мысли, что БАБ не просто допустимы, но и показаны при лечении хронической сердечной недостаточности?!

Вот один из распространенных стереотипов: «БАБ негативно влияют на метаболические показатели». Сомнений нет, у первых представителей этой «семьи» выявлен целый спектр нежелательных эффектов: они способствуют повышению гликемии натощак, а также гликированного гемоглобина, инсулинорезистентности, могут продлить индуцированную инсулином гипогликемию, маскировать ее симптомы [17], повышают уровень триглицеридов и снижают холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), наконец, ведут к увеличению массы тела.

Впрочем, вспомним британское исследование UKPDS, показавшее, что использование у 1148 больных СД атенолола и каптоприла было одинаково полезным как для достижения антигипертензивного эффекта, так и для снижения риска таких осложнений, как смерть, связанная с СД, прогрессирование ретинопатии [18]. Метаболический синдром, споры о целесообразности выделения которого не затихают, с появлением 2 БАБ – карведилола и бисопролола (с внушительной доказательной базой [19–21]) – перестал быть противопоказанием для назначения БАБ.

Проведено немало международных исследований, подтверждающих безопасность бисопролола у больных СД. Так, в многоцентровом исследовании VIP 1/3 пациентов (из 2723 с СД типа 2) получали обсуждаемые селективные БАБ, при этом за 3 года общая смертность уменьшилась на 44%, а от сердечно-сосудистых заболеваний – на 42%. Бисопролол не оказывал негативного влияния на чувствительность к инсулину и на метаболизм глюкозы [22].

Н. Janka и соавт. после 2 нед терапии бисопрололом, оценивая концентрацию глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо, не выявили достоверных различий и сделали вывод, что на фоне лечения бисопрололом у пациентов с СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств [23]. В исследовании CIBIS-II бисопролол способствовал проявлению у больных СД тенденции к снижению риска смерти [24].

То же касается показателей липидного спектра. Хорошо, если статины в России получают 15% из тех пациентов, кому они абсолютно показаны. Но при этом все-таки запало в память, что БАБ не только противопоказаны при атеросклерозе артерий ног, но и усугубляют степень дислипотеинемии. Поэтому и статины назначать не станем, и БАБ не будем.

Тем не менее в ряде исследований показано, что селективные БАБ уменьшают уровень триглицеридов, повышают холестерин ЛПВП, препятствуют перекисному окислению липидов. Это в полной мере относится к бисопрололу. Отмечено отсутствие его отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, длительно принимающих бисопролол [25, 26].

ЛОДОЗ
бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг / 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией



NYCOMED

Таблица 2

История изучения метаболического синдрома

Год	Автор	Название	Содержание
1922	Г.Ф. Ланг	–	Впервые отметил наличие тесной связи АГ с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой
1935	М.П. Кончаловский	Артритический диатез	Избыточная масса тела, подагра, а также склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме
1965	P. Avogaro	Полиметаболический синдром	АГ, ожирение, гиперурикемия и сахарный диабет
1966	J. Samus	Метаболический трисиндром	Сахарный диабет, гипертриглицеридемия и подагра
1968	A. Mehnert	Синдром избылиа	Ожирение, гиперхолестеринемия, гиперурикемия и сахарный диабет
1988	G. Reaven	Синдром X	Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислиппротеинемия, гипертриглицеридемия и АГ
1989	N. Kaplan	«Смертельный квартет»	Абдоминальное ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе, АГ и гипертриглицеридемия
1991	M. Hanefeld	Метаболический синдром	АГ, ожирение, дислиппротеинемия и нарушение толерантности к глюкозе

Таблица 3

Характеристика пациентов, включенных в исследование

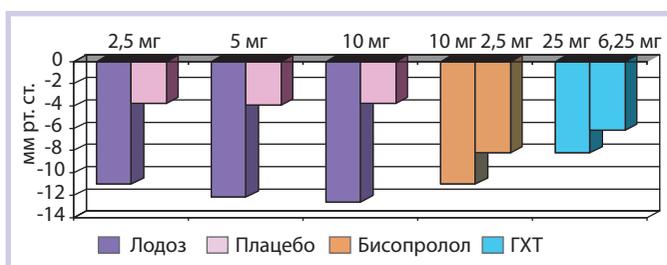
Показатель	M±m
Возраст, годы	64,6±6,8
САД, мм рт. ст.	163,3±7,2
ДАД, мм рт. ст.	95,4±5,4
ЧСС, в минуту	92±7,5
Длительность АГ в анамнезе	27±8,2

Примечание. САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 4

Динамика гемодинамических показателей и урикемии

Показатель	M±m
Уровень мочевой кислоты, мкмоль/л: исходный через 2 нед	450,86±62,2 446,18±68,1
САД через 2 нед, мм рт. ст.	139,3±7,4
ДАД через 2 нед, мм рт. ст.	82,3±7,6
Средняя ЧСС, в минуту	73±8,3



Снижение ДАД на фоне применения Лодоза и монотерапии бисопрололом или ГХТ

Метаболическая безопасность ГХТ, в прошлом считавшегося основой антигипертензивной терапии, отражена в исследовании, анализирующем влияние диуретиков на углеводный и минеральный обмен в зависимости от применяемой дозы [27]. В нем убедительно показано, что лишь доза ГХТ 6,25 мг является метаболически нейтральной в отношении уровня глюкозы крови, а малые его дозы (как и тиазидподобных диуретиков) не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, уменьшение экскреции кальция на фоне длительного применения этих препаратов – положительный момент в лечении женщин, страдающих АГ в постменопаузе.

Как практикам нам понятно, что комбинированная тиазидсодержащая антигипертензивная терапия позволяет сразу воздействовать на большее количество различных звеньев патогенеза АГ, в частности на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержку жидкости [28], следствием чего является повышение эффективности лечения на 20–30% по сравнению с монотерапией. При этом сокращается время подбора терапии, существенно повышается приверженность пациентов лечению, снижается его стоимость [29]. Именно поэтому выяснение метаболически нейтральной дозы ТД поставило вопрос о целесообразности применения комбинации БАБ+диуретик в лечении пациентов с АГ (в том числе в начале терапии, а также при метаболических нарушениях). Это получило отражение в сочетании бисопролола (в дозе 2,5; 5 и 10 мг)+6,25 мг ГХТ (препарат Лодоз).

Очевидно, что такая маленькая доза ГХТ не имела собственной гипотензивной активности, но ее добавление к бисопрололу в зависимости от его дозы повышало эффект БАБ на 13–20%. Из рисунка видно, что 2,5 мг бисопролола в комбинации с невысокой дозой ГХТ оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, чем 10 мг бисопролола в качестве монотерапии [30]. Аддитивный характер эффекта комбинации препаратов наблюдался при всех дозах бисопролола, сохранялся в течение всего 24-часового междозового интервала, был ста-

бильным и не зависел от возраста, пола и расы больных, а также их отношения к курению [31].

Нами проведено открытое исследование, в котором участвовал 61 пациент с уровнем мочевой кислоты у верхней границы лабораторной нормы и мягкой и умеренной АГ; мужчин было 43, женщин — 18 (табл. 3). После определения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови пациентам на 2 нед был назначен Лодоз в дозе 5/6,25 мг, после чего определяли урикемию (табл. 4). Как видно, Лодоз оказался не только эффективным в отношении гемодинамической коррекции, но и абсолютно метаболически нейтральным. Это позволяет утверждать, что при наличии показаний данный препарат может без опасений использоваться у пациентов с гиперурикемией и подагрой.

Таким образом, адекватный контроль АД в течение суток при однократном приеме, удобная «линейка» доз, невысокая стоимость и (пожалуй, самое важное) уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов за счет как снижения дозы препаратов, так и нивелирования нежелательных их эффектов оказываются важнейшими преимуществами низкодозовой комбинации бисопролола и ГХТ [32]. Лодоз можно назначать в качестве стартовой терапии, он является альтернативой монотерапии у пациентов как с изолированной систолической АГ, ИБС и сердечной недостаточностью, так и с метаболическим синдромом, подагрой и СД.

Литература

- Егоров И.В., Хитрик Н.М., Цурко В.В. Функциональное состояние нейтрофилов у пожилых больных хроническим подагрическим артритом в стадии обострения // Клиническая геронтология — 2008; 9: 70–71.
- Егоров И.В., Красносельский М.Я., Цурко В.В. Суставной синдром у пожилых: патофизиология боли и клинико-возрастные аспекты терапии // Consilium Medicum — 2009; 11 (2): 44–49.
- Егоров И.В., Цурко В.В. Формы воспалительных реакций: единство противоположностей // Практикующий врач — 2010; 1: 3–8.
- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988; 37: 1595–1607.
- Avogaro P. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado // Acto Diabetol Lat. — 1967; 4: 36–41.
- Camus J. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique // Rev Rhumat. — 1966; 33: 10–14.
- Mehnert H., Kuhlmann H. Hypertonie and Diabetes mellitus // Dtsch Med. J. — 1968; 19: 567–571.
- 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.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. — 2002; 28: 2981–2997.
- Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people—an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // J. Intern. Med. — 1993; 234: 317–323.
- Pepine C., Handberg E., Rhonda M. et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial // JAMA. — 2003; 21 (290): 2805–2861.
- Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 995–1003.
- Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, the Early Termination of the ACCOMPLISH Trial for Efficacy. Presented by Dr. Kenneth Jamerson at the SCAI-ACC i2 Summit/American College of Cardiology Annual Scientific Session, Chicago, IL, March/April 2008
- Bakris G., Molitch M., Htwtkin A. et al. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations People With Metabolic Syndrome // Diabetes Care. — 2006; 29: 25922–25927.
- Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. — 2005; 366: 895–906.
- Егоров И.В., Воробьев П.А., Цурко В.В. Поражение сердечно-сосудистой системы на ранней стадии подагры // Клиническая геронтология. — 2008; 9: 62.
- Bradley H., Wiysonge C., Volmink J. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis // J. Hypertension. — 2006; 24: 2131–2141.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and micro vascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. — 1998; 317: 703–713.
- Weber F., Schneider H., von Arnim T. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBIS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study // Eur. Heart J. — 1999; 20: 38–50.
- Neutel J., Smith D., Ram C. et al. Comparison of Bisoprolol with Atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black, and non-black) using ambulatory blood pressure monitoring // Am. J. Cardiol. — 1993; 72: 41–46.
- Buhtel F., Berglund G., Anderson O. et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS) // J. Hypertens. — 1986; 4: 144–146.
- Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease // Am. J. Cardiol. — 1996; 77: 1273–1277.
- Janka H. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin AL in non-insulin-dependent diabetics // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1986; 8 (11): 96.
- Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II) // Eur. Heart. J. — 2003; 24 (6): 552–559.
- Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism // Diabetes Care. — 1991; 14: 203–209.
- Linen P. Biochemical mechanisms involved in the beta-blocker induced changes in serum lipoproteins // Am. Heart J. — 1992; 124: 549–556.
- Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: есть ли шансы у Лодоза? // Фарматека. — 2008; 15: 9–14.
- Gradman A., Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension // Curr. Hypertens. Rep. — 2002; 4: 343–349.
- Ambrosioni E. Pharmacoeconomics of Hypertension Management The place of Combination Therapy // Pharmacoeconomics. — 2001; 19: 337–347.
- Frishman W., Burris J., Mroczek W. et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension // J. Clin. Pharmacol. — 1995; 35: 182–188.
- Mengden T., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension // Rev. Contemp. Pharm. — 1997; 8: 55–67.
- Burris J., Mroczek W. A first-line treatment option for elderly hypertensive patients: a low-dose multimechanism beta-blocker/diuretic // Am. J. Ger. Card. — 1997; 6: 40.

THE SPECIFIC FEATURES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN A PATIENT WITH GOUT

I. Egorov, MD; Professor V. Tsurko, MD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

To treat a patient with gout is a multidisciplinary problem since long before the emergence of arthritis hyperuricemia results in renal involvement and serves as a precursor of cardiovascular risk.

Key words: gout, essential hypertension, metabolic syndrome, bisoprolol, hydrochlorothiazide.