

УДК 616.12-008.331.1-085:616-02.78 Поступила 03.07.2013

А. Н. Беловол, И. И. Князькова

Подагра и артериальная гипертензия

Кафедра внутренней медицины 1 и клинической фармакологии (зав. – проф. А. Н. Беловол) Харьковского национального медицинского университета

Накоплены многочисленные данные о высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой. Проблема сочетания АГ с обменными нарушениями имеет огромную значимость. Установлено, у больных АГ повышение уровня мочевой кислоты является независимым предиктором повышения риска возникновения сердечно-сосудистых событий (в том числе фатальных) и общей смертности. В обзоре рассмотрены патогенетические механизмы, с помощью которых мочевая кислота может участвовать в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ. Представлен анализ клинических исследований по применению антигипертензивных препаратов 1-го ряда у пациентов с подагрой.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, артериальная гипертензия, лечение.

© А. Н. Беловол, И. И. Князькова

Подагра одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний среди взрослого населения [17]. Так, распространенность подагры в США составляет 3,9% взрослого населения (8,3 млн. человек) [32]. По данным популяционных исследований, проведенным в Великобритании и Германии, подагра – наиболее частая причина воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на долю которой приходится 1,4% общей заболеваемости [6]. Тенденцией нынешнего времени является более агрессивное клиническое течение подагры, проявляющееся увеличением вовлеченных суставов, наличием нефролитиаза и частым переходом в хронический артрит. Возросла частота женской и семейной подагры, нефролитиаза [7]. Накоплены многочисленные данные о высокой распространенности коморбидной патологии у больных подагрическим артритом.

Так, частота выявления АГ у больных подагрой составляет 36 - 41%, а в сочетании с метаболическим синдромом (МС) может достигать до 80% [18].

Подагра рассматривается как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [3]. В основе прогрессирования подагры лежит неконтролируемая ГУ, которая представляет единственным независимым фактором риска подагры, при этом риск растет по мере прогрессирования ГУ [31]. Однако диагностическая значимость ГУ в выявлении подагры отнюдь не равна таковой кристаллов моноурата натрия: частота выявления ГУ в популяции значительно превышает частоту подагры.

Результаты клинических исследований позволяют предположить, что уровень МК вносит существенный вклад в сердечно-сосудистый риск у пациентов с нелеченной АГ. Продемонстрировано, что ГУ повышает риск возникновения и прогрессии АГ [23]. В мета-анализе [14], включавшем 18 когортных исследований, с участием 55 607 лиц без АГ в начале исследований, установлено, что ГУ (повышение уровня МК в сыворотке крови более 6,8 мг/дл) ассоциируется с увеличенным риском АГ (относительный риск [ОР] 1,41; 95% доверительный интервал [ДИ] от 1,23 до 1,58). Причем увеличение уровня МК на 1 мг/дл сопровождалось ростом риска развития АГ на 13%. Отмечено значительное увеличение риска у более молодых людей ($p=0,02$) и у женщин ($p=0,059$).

Предложено несколько механизмов, с помощью которых МК может участвовать в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что из-за избыточной продукции МК почки компенсаторно увеличивают выведение уратов с мочой, что может приводить к развитию различных нефропатий, в частности уратного тубулоинтерстициального нефрита, который редко диагностируется по причине минимальных проявлений [2]. Показано, что развитие ГУ ассоциируется с состоянием почечной гемодинамики, причем, ее ухудшение предшествует развитию нарушения метаболизма МК и нефропатии [21]. Наиболее важные механизмы повреждающего действия МК на почки представлены

в табл. 1 [4]. Отмечено, что ГУ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации. Выявлена тесная взаимосвязь инсулинорезистентности и ГУ, описаны механизмы, посредством которых гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут увеличивать концентрацию уратов в сыворотке крови.

Таблица 1. Механизм повреждающего действия МК на почки [4]

Почечная ткань	Механизм
Тубулоинтерстиций	↑ экспрессии провоспалительных хемокинов (MCP-1) с активацией резидентных макрофагов и привлечением моноцитов ↑ эндотелина-1 и стойкая тканевая гипоксия Угнетение урокиназы и локально-почечного фибринолиза
Клубочковый эндотелий	↓ продукции оксида азота (NO) и вазодилатации Гиперпродукция ангиотензина II с развитием внутриклубочковой гипертензии и профибриногенным эффектом
Мезангиальные клетки	Активация пролиферации и трансформации в клетку с признаками макрофага и фибробласта
Гладкомышечные клетки внутрипочечных сосудов	Усиление пролиферации

Экспериментально установлено [16], что умеренное повышение МК может вызывать едва заметные гломерулотубулярные повреждения, способствующие активации ренин–ангиотензиновой системы (РАС) и повышению артериального давления (АД), при этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУ (рис.1).



Рис. 1. Этапы формирования АГ в эксперименте у животных с ГУ [12]. Представлены эффекты МК на сосудистую стенку. Фаза 1 - прямая – зависит от содержания МК, приводящей к активации РАС и посредством механизмов обратной связи образованию NO и вазоконстрикции. На этом этапе снижение МК приводит к вазорелаксации и коррекции АД. Фаза 2 развивается позднее; МК опосредует развитие артериосклероза через активацию и продукцию ФРТ (фактор роста тромбоцитов; PDGF) и белка-хемоаттрактанта моноцитов 1 (MCP-1). В результате происходит аутокринная стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, утолщение артериальной стенки, уменьшение податливости сосудистой стенки и сдвиг прессорного натрийуреза. На этом этапе снижение МК не приводит к их реверсированию и развивается объем-натрий-зависимая форма АГ.

Далее отмечается повышение реабсорбции натрия в восходящем отделе петли Генле и рост чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону. Происходит задержка натрия и воды, увеличение объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления сосудов, активация симпатической нервной системы и, как следствие этих процессов, – развитие АГ. Итак,

ГУ приводит к прогрессированию АГ, усугубляющей нарушение почечной гемодинамики. Кроме того, развитие АГ у пациентов с ГУ/подагрой может быть обусловлено хронической гиперинсулинемией или инсулинорезистентностью. В результате прямого влияния инсулина на почки также происходит задержка натрия и воды. Помимо этого, стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что вызывает изменение артериол, увеличение сосудистого сопротивления и дополнительную активацию симпатической нервной системы [5]. С другой стороны описаны механизмы, через которые ГУ как при наличии подагры, так и без нее может потенцировать АГ, повышение триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности [1]. Сложные воспалительно-метаболические нарушения, частое развитие АГ у пациентов с подагрой уже на ранних стадиях заболевания могут приводить к развитию атеросклероза и ИБС у данной категории больных [21].

При назначении гипотензивной терапии у больных подагрой с АГ необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры. Повышение МК в крови с развитием суставной подагры – хорошо известное нежелательное явление при применении тиазидных и петлевых диуретиков. Отмечено, что все тиазидоподобные диуретики и спиронолактон также демонстрируют подобные эффекты. Возникновение ГУ при приеме петлевых диуретиков объясняется значительным уменьшением почечного клиренса МК и ее солей за счет расстройства функции соответствующих транспортных систем почечных канальцев. Однако, торасемид в меньшей степени, чем фуросемид и тиазидные диуретики, угнетает функцию транспортера MRP-4, локализующегося на эпителиоцитах проксимальных канальцев и участвующего в активной экскреции МК [11].

В исследовании SHEP [13], включавшем 4327 больных >60 лет с изолированной систолической гипертензией, лечившихся в течение 5 лет тиазидными диуретиками в сравнении с плацебо с добавлением атенолола или резерпина

при необходимости, через год лечения уровень МК повысился, минимум, на 1 мг/дл у 50% пациентов, получавших диуретик. В этом исследовании было отмечено положительное влияние антигипертензивной терапии на риск развития инфаркта миокарда, однако этот эффект наблюдался только при отсутствии повышения содержания МК на 1 мг/дл и более. У пациентов с увеличением концентрации МК частота сердечно-сосудистых осложнений не отличалась от таковой в группе плацебо (ОР 0,96; 95% ДИ 0,67-1,39). В то же время у больных с неизменным уровнем МК (или с повышением менее чем на 1 мг/дл), риск сердечно-сосудистых событий был достоверно ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,56; 95% ДИ 0,37-0,85).

В краткосрочных исследованиях показан гиперурикемический эффект некоторых β -блокаторов (пропранолол, атенолол, метопролол) у больных АГ [26], однако механизм остается неясным.

Продемонстрировано, что блокаторы кальциевых каналов (БКК) [8] и лозартан [15] снижают уровень МК, что может снижать риск развития подагры. Показано увеличение экскреции МК под действием БКК [8]. БКК могут увеличивать скорость клубочковой фильтрации и, следовательно, скорости выведения МК и креатинина. Продемонстрировано, что амлодипин увеличивает выход жидкости из проксимальных канальцев посредством существенного уменьшения проксимальной канальцевой реабсорбции натрия и соответствующего увеличения реабсорбции натрия в дистальных канальцах [8]. В исследовании ACTION [27] (n=7665) установлено, что нифедипин, для которого характерно выраженное сосудорасширяющее действие на сосуды почек, вызывает снижение содержания МК в крови и, по-видимому, риск подагры. Отмеченные свойства амлодипина и нифедипина могут уменьшать риск подагры на 21% и 13%, соответственно [9]. Предполагается, что аналогичные протективные эффекты можно ожидать и от дилтиазема. Однако в исследовании антигипертензивной эффективности дилтиазема не выявлено статистически значимого снижения уровня МК [30].

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) обладают способностью увеличивать почечную экскрецию МК за счет снижения реабсорбции в проксимальных канальцах. Установлено, что ИАПФ каптоприл [24], эналаприл [20], рамиприл [28] и лизиноприл [19] препятствуют повышению уровня МК, вызванному диуретиками. Однако, на фоне терапии периндоприлом показано повышение уровня МК в крови, особенно с увеличением дозы, и не отмечено нивелирование гиперурикемии, ассоциированной с приемом диуретика [22]

Новые возможности в лечении ГУ сегодня в значительной мере связаны с применением блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА II) лозартана. Продемонстрировано, что лозартан снижает уровень МК в крови на 3-30% и у здоровых лиц и больных АГ. Снижение уровня МК происходит медленно, что предотвращает возможное развитие обострения суставного синдрома у больных подагрой [29]. Лозартан блокирует две основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид) и защищает структуры почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов [10]. При применении лозартана экскреторный пул МК увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств, при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза.

Исследование LIFE продемонстрировало, что влияние лозартана на уровень МК имеет клиническое значение: в группе лозартана частота сердечно-сосудистых событий была меньше, чем в группе атенолола [10]. При многофакторном анализе данных результаты были объяснены меньшим изменением уровня МК в группе лозартана (с 328 до 348 ммоль/л) по сравнению с группой атенолола, в которой уровень МК существенно повысился (с 329 до 376 ммоль/л) [10]. Важно подчеркнуть, что лозартан благодаря своему гипоурикемическому эффекту предложен экспертами Европейской лиги ревматологов для лечения больных АГ и подагрой.

Choi H. и соавт. [9] проанализировали 24 768 случаев впервые диагностированной подагры, и сравнили их с данными контрольной группы (50 тыс. человек). В обеих группах наличие подагры ассоциировалось с увеличением количества визитов к врачу, употреблением алкоголя, ожирением, ИБС, гиперлипидемией и почечной недостаточностью. У 12 858 (51,9%) пациентов с подагрой диагностирована сопутствующая АГ. После поправки на пол, возраст, календарный год и количество посещений врача ОР развития подагры среди больных АГ составил 1,99 (95% ДИ 1,92-2,06) по сравнению с лицами без АГ. Анализ терапии показал, что ОР развития подагры у лиц с АГ составил: для БКК - 0,87 (95% ДИ 0,82-0,93), лозартана - 0,81 (95% ДИ 0,70-0,94), диуретиков - 2,36 (95% ДИ 2,21-2,52), β -блокаторов - 1,48 (95% ДИ 1,40-1,57), ИАПФ - 1,24 (95% ДИ 1,17-1,32) и БРА II (за исключением лозартана) - 1,29 (95% ДИ 1,16-1,43). Мультивариантный ОР при продолжительной терапии БКК составил: в течение 1 года - 1,02, 1–1,9 года - 0,88 и ≥ 2 лет - 0,75; для лозартана - 0,98, 0,87 и 0,71 соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). Итак, применение БКК и лозартана связано с умеренно низким риском развития подагры у лиц с АГ, даже при длительном лечении и в высоких дозах препаратов.

Большинству больных АГ требуется назначение комбинации двух и более препаратов. При этом, если один препарат назначаемой комбинации увеличивает риск подагры, а другой его уменьшает, то в целом риск снижается. Однако, если оба препарата увеличивают риск, то в этом случае он удваивается. Так, применение БКК (амлодипин, нифедипин ретард и др.) с лозартаном значительно снижает риск подагры. В случае необходимости назначения тройной комбинированной терапии наблюдается подобный эффект. Отмечено, что в случае комбинированной терапии, включавшей диуретик и ИАПФ, ОР более возрастал при добавлении β -блокатора, чем БКК [9].

Таким образом, у больных подагрой характерна высокая распространенность АГ, а проблема выбора антигипертензивного препарата представляет большие сложности. При выборе терапии необходимо учитывать взаимосвязь

сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры.

Литература

1. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. и др. Метаболический синдром // Тер. арх.- 2002. - Т. 74, № 10. - С. 7-12.
2. Мухин Н. А. Клинические разборы. Внутренние болезни.- М.: Литтерра, 2005.- 597с.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Науч-практич ревматология.- 2004.- №1.- С.5–7.
4. Недогада С.В. Гиперурикемия и поражение почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Материал сайта <http://medpro.ru>.
5. Шостак Н.А, Логинова Т.К., Хоменко В.В., Клименко А.А. Подагра и метаболический синдром // Лечебное дело.- 2005.-№ 4.-С.3–7.
6. Annemans L., Spaeren E., Gaskin M., Bonnemaire M., Malier V., Gilbert T., Nuki G. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005 // Ann. Rheum. Dis.- 2008.-Vol.67.- P.960-966.
7. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: fifty-two–year followup of a prospective cohort // Arthritis Rheum.- 2010Vol.62.-P.1069–76.
8. Chanard J, Toupance O, Lavaud S. et al. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients // Nephrol Dial Transplant.- 2003.- Vol. 18, N 10.-P.2147-53.
9. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodríguez L.A. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study // BMJ.-2012.- Vol.344: d8190.
10. 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 randomised trial against atenolol // *Lancet*.- 2002.-Vol.359.- P.995–1003.
- 11.El-Sheikh A.A.K., van den Heuvel J.J.M.W., Koenderink J.B., Russel F.G.M. Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 // *Br J Pharmacol*.- 2008.-Vol. 155, N 7.-P. 1066–1075.
 - 12.Feig D.I. Hyperuricemia and Hypertension // *Advances in Chronic Kidney*.- 2012.- Vol. 19, Issue 6.-P.377 – 385.
 - 13.Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Shorr R.I., Wan J.Y., Somes G.W. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Hypertens*. -2000.- Vol. 18.-P. 1149-54.
 - 14.Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*.- 2011.- Vol.63, N 1.-P.102-10.
 - 15.Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney Int*.- 2004.-Vol.65, N 3.-P.1041-9.
 - 16.Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.-G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease // *Am. J. Kidney Dis*.- 1999.- Vol. 33.- P. 225–234.
 - 17.Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia // *Arthritis Care & Research*.- 2012.- Vol. 64, No. 10.- P.1431–1446.
 - 18.Kuzell W.C., Schaffarzick R.W., Naugler W.E. et al. Some observations on 520 gouty patients // *J.Chronic. Dis*.-1995.- Vol.2.- P. 645-669.
 - 19.Leonetti G. Comparison of metabolic and hemodynamic effects of hydrochlorothiazide in monotherapy and in association with lisinopril. An Italian multicenter study // *Minerva Cardioangiol*.- 1995.-Vol.43, N 9.-P.389–98.

20. Malini P.L., Strocchi E., Ambrosioni E., Magnani B. Long-term antihypertensive metabolic and cellular effects of enalapril // *J Hypertens.*- 1984.-Vol. 2, N 2, Suppl.-P.S101–5.
21. Millionis H., Kakafika A. Effects of Statin Treatment on Uric Acid Homeostasis in Patients With Primary Hyperlipidemia // *Am. Heart. J.*– 2004.– Vol. 148, №4.– P. 635–640.
22. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H., Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide // *J Hypertens.*- 2000.-Vol.18, N 3.-P.317–25.
23. Nagahama K., Inoue T., Iseki K. et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan // *Hypertens Res.* – 2004.- Vol.27, N 11.-P.835-41.
24. Perani G., Martignoni A., Muggia C. et al. Metabolic effects of the combination of captopril and hydrochlorothiazide in hypertensive subjects // *J Clin Pharmacol.*- 1990.-Vol.30, N 11.-P.1031–5.
25. Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid // *Cardiovasc Drugs Ther.*- 2003.-Vol. 17, N 5-6.-P.397-414.
26. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid // *Cardiovasc Drugs Ther.*- 2003.-Vol. 17, N 5-6.-P.397–414.
27. Ruilope LM, Kirwan BA, de Brouwer S. et al. Uric acid and other renal function parameters in patients with stable angina pectoris participating in the ACTION trial: impact of nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) and relation to outcome // *J Hypertens.*- 2007.-Vol. 25, N8.- P.1711-8.
28. Scholze J., Breitstadt A., Cairns V. et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The East Germany Collaborative Trial Group // *J Hypertens.*- 1993.- Vol. 11, N 2.-P.217–21.
29. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia // *Kidney Int.*- 1999.-Vol. 56.-P. 1879–85.

30. Tramonti G., Donadio C., Silvestri L. et al. Renal effects of prolonged anti-hypertensive treatment with diltiazem // *Kidney Int Suppl.*- 1996.-Vol.55.- P.578–80.
31. Urano W., Yamanaka H., Tsutani H. et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis // *J Rheumatol.*- 2002.-Vol.29P.1950–3.
32. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* -2011.-Vol.63.-P.3136–41.

Подагра і артеріальна гіпертензія

О. М. Біловол, І. І. Князькова (Харків)

Накопичені численні дані про високу поширеність артеріальної гіпертензії у хворих на подагру. Проблема поєднання АГ з обмінними порушеннями має величезну значущість. Встановлено, що у хворих АГ підвищення рівня сечової кислоти є незалежним предиктором підвищення ризику виникнення серцево-судинних подій (зокрема фатальних) і загальної смертності. В огляді розглянуті патогенетичні механізми, за допомогою яких сечова кислота бере участь в розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи АГ, представлений аналіз клінічних досліджень по застосуванню антигіпертензивних препаратів 1-го ряду у пацієнтів з подагрою.

Ключові слова: подагра, сечова кислота, артеріальна гіпертензія, лікування

Gout and hypertension

A. N. Belovol, I. I. Knyazkova (Kharkiv, Ukraine)

Department of internal medicine N1 and clinical pharmacology Kharkiv National Medical University

Gout is the most common rheumatic disease in the adult population. Hypertension is one of the most common comorbidities of gout. The combination of hypertension with metabolic abnormalities is the great importance. In patients with hyperten-

sion the high uric acid is an independent predictor of increased risk of cardiovascular events (including fatal cardiac events), and overall mortality. The review considers the pathogenic mechanisms by which uric acid participate in the development and progression of cardiovascular diseases, including hypertension, and the analysis of antihypertensive therapy in patients with gout.

Key words: gout, uric acid, hypertension, treatment.