syst-hypertension.ru

ISSN 2075-082X (Print)
ISSN 2542-2189 (Online)

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION

Камиль Писсарро (1830–1903)

Том 19 | №1 | 2022
Vol. 19 | No. 1 | 2022

Российское общество по гипертонии
Russian Society of Hypertension

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ISSN 2075-082X (Print)
ISSN 2542-2189 (Online)

Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 19, №1, 2022

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии.
Год основания журнала – 2004.

Главный редактор

Чазова Ирина Евгеньевна,
академик РАН, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Бойцов Сергей Анатольевич,
академик РАН, д.м.н., проф.,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Карпов Юрий Александрович,
д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

Подзолков Валерий Иванович,
д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Ответственный секретарь

Жернакова Юлия Валерьевна,
д.м.н., ученый секретарь,
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Галявич Альберт Сарварович, академик АН Республики Татарстан, д.м.н., проф., Российское кардиологическое общество, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Фомин Виктор Викторович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кобалава Жанна Давидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Наконечников Сергей Николаевич, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Небиеридзе Давид Васильевич, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Ощепкова Елена Владимировна, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Виигимаа Маргус, д.м.н., проф., Таллинский технологический университет, Таллин, Эстония

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна, д.м.н., проф., Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия
Доминичак Анна Ф., д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

Зелвеян Парунак Арутюнович, д.м.н., проф., Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения

Курбанов Равшанбек Давлетович, д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт кардиологии, Республиканский специализированный кардиологический центр, Ташкент, Узбекистан

Сиренко Юрий Николаевич, д.м.н., проф., Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

Манчиа Джузеппе, проф., Университет Бикокка, Милан, Италия

Нилссон Петер М., проф., Лундский Университет, Мальме, Швеция

Редакционный совет

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., проф., Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Кемерово, Россия

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Петричко Татьяна Алексеевна, д.м.н., проф., Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

Рогоза Анатолий Николаевич, д.б.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Чихладзе Новелла Михайловна, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-83917.
Периодичность: 4 раза в год.
УЧРЕДИТЕЛЬ: ООО «ИнтерМедсервис»
Издание распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 3 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 39212.
Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: syst-hypertension.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2022 г.

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ
E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ООО «ИнтерМедсервис»
Адрес: 121069, Россия,
г. Москва, Столовый пер., д. 6
E-mail: og@intermed.services

РЕДАКЦИЯ
Адрес: 121552, Россия, г. Москва,
ул. Оршанская, д. 5
Телефон: +7 (495) 414-62-70
E-mail: editor@syst-hypertension.ru
Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.
Дизайн: ИП Рогов Сергей Владимирович
Типография: ООО «МедиаКолор»
127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 26.09.2022
Дата выхода в свет: 30.09.2022

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION

ISSN 2075-082X (Print)
ISSN 2542-2189 (Online)

Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 19, No.1, 2022

"Systemic Hypertension" is a periodical peer-reviewed scientific and practical print media for healthcare professionals that provides evidence-based methodological, analytical, and scientific and practical information in the field of arterial hypertension and its complications, symptomatic hypertension and pulmonary hypertension.
The Journal has been issued since 2004.

Editor-in-Chief

Irina E. Chazova,
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Deputies Editor-in-Chief

Sergey A. Boytsov,
M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,
M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Yury A. Karpov,
M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Valery I. Podzolkov,
M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Responsible Secretary

Juliya V. Zhernakova,
M.D., Ph.D., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Editorial Board

Albert S. Galjavich, M.D., Ph.D., Professor, Russian Society of Cardiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Victor V. Fomin, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Jeanna D. Kobalava, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Valery V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Oksana A. Kislyak, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Sergey N. Nakonechnikov, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Sergey V. Nedogoda, M.D., Ph.D., Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

David V. Nebieridze, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Elena V. Oshchepkova, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Margus Viigimaa, M.D., Ph.D., Professor, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Ainagul S. Dzhumagulova, M.D., Ph.D., Professor, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan
Anna F. Dominiczak, M.D., Ph.D., Professor, University of Glasgow, Glasgow, Scotland

Parunak A. Zelveyan, M.D., Ph.D., Professor, Preventive Cardiology Center, Yerevan, Armenia

Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Ph.D., Professor, Cardiology Research Institute, Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Yuriy N. Sirenko, M.D., Ph.D., Professor, Strazhesko Institute of Cardiology, Kiev, Ukraine

Giuseppe Mancia, Professor, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

Peter M. Nilsson, Professor, Lund University, Malmö, Sweden

Editorial Council

Alexander Yu. Litvin, M.D., Ph.D., National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Tamila V. Martynyuk, M.D., Ph.D., National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Vera A. Nevzorova, M.D., Ph.D., Professor, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Mikhail Yu. Ogarkov, M.D., Ph.D., Professor, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Kemerovo, Russia

Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Tatyana A. Petrichko, M.D., Ph.D., Professor, Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

Anatoliy N. Rogoza, D. Sci. (Biol.), Professor, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Vitaliy V. Skibitskiy, M.D., Ph.D., Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Sergey N. Tereshchenko, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Novella M. Chikhladze, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration number: ПИ №ФС77-83917.
Publication frequency: 4 times per year.
FOUNDER: LLC «InterMedservis»
The Journal content is free. Subscribe form is on the website.
Circulation: 3 000 copies.
Catalogue "Pressa Rossii" 39212.
Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at syst-hypertension.ru
The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.
The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.
The Journal is included in the following international databases and information and reference publications: Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.
According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.
Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2022.

SALES DEPARTMENT
E-mail: reklama@syst-hypertension.ru

PUBLISHING HOUSE:
«InterMedservis»
Address: 121069, Russia, Moscow, Stolovy lane, 6
E-mail: og@intermed.services

EDITORIAL OFFICE
Address: 121069, Russia, Moscow, Stolovy lane, 6
Phone: +7 (495) 414-62-70
E-mail: editor@syst-hypertension.ru
Editor of the issue: Goncharova E.A.
Design: Individual Entrepreneur Rogov Sergey Vladimirovich
Printing House: LLC MediaKolor 127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 26.09.2022
Date of publication: 30.09.2022

Содержание

КОНСЕНСУС

Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022

Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. 5

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Долгосрочная эффективность специфической терапии у пациентов с различными клиническими вариантами лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца

Валиева З.С., Грацианская С.Е., Шария А.М., Каспарова А.М., Мартынюк Т.В. 23

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Павлюченко И.И., Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А. 31

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнительная оценка влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа семаглутида и ингибитора натрий зависимого ко-траспортера глюкозы эмпаглифлозина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Азимова М.Р., Жернакова Ю.В., Саидова М.А., Чазова И.Е. 39

ОБЗОР

Современные тенденции применения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему при реноваскулярной артериальной гипертонии

Чихладзе Н.М. 49

Contents

CONSENSUS

Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022
Irina E. Chazova, Yuliya V. Zhernakova, Oksana A. Kislyak, Valerij I. Podzolkov, Elena V. Oshchepkova, Ol'ga Yu. Mironova, Nataliya V. Blinova 5

ORIGINAL ARTICLE

Long-term efficacy of specific therapy in patients with different clinical variants of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease
Zarina S. Valieva, Svetlana E. Gratsianskaia, Archil M. Shariya, Anna M. Kasparova, Tamila V. Martynyuk 23

ORIGINAL ARTICLE

Efficiency of combined antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension, combined with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease
Lukonin I.A., Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Pavlyuchenko I.I., Lazarev K. YU., Kovalenko F.A. 31

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation new glucagon-like peptide 1 receptor agonist semaglutide and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors empagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus
Marina R. Azimova, Yuliya V. Zhernakova, Marina A. Saidova, Irina E. Chazova 39

REVIEW

Current trends in the use of the renin-angiotensin system blocking drugs in renovascular arterial hypertension
Novella M. Chikhladze 49

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022

Чазова И.Е. [1], *Жернакова Ю.В. [1], Кисляк О.А. [3], Подзолков В.И. [2], Ощепкова Е.В. [1], Миронова О.Ю. [2], Блинова Н.В. [1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;
[2] ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Трубецкая, 8 стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация;
[3] Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

Со времени выхода первого консенсуса по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском прошло 3 года. За это время появились новые данные, которые подтверждают важность контроля мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и позволяют оптимизировать алгоритм ведения таких пациентов. Исследования, проведенные после выхода первого консенсуса, позволили определить новые пороговые значения гиперурикемии в отношении сердечно-сосудистого риска. Настоящий консенсус регламентирует назначение уратснижающей терапии в зависимости от тяжести выявленной гиперурикемии. Однако несмотря на то, что большая совокупность данных демонстрирует положительное влияние уратснижающей терапии на сердечно-сосудистый прогноз, есть необходимость в дополнительных доказательствах в поддержку лечения бессимптомной гиперурикемии.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, фактор риска, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертония, ингибитор ксантиноксидазы, аллопуринол

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2022
Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии. 2022;19(1):5-22. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

Информация об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, тел.: +7(495) 415-52-05, email: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1576-4877

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, email: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Подзолков Валерий Иванович, проф., д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет), email: podzolkov@list.ru, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Ощепкова Елена Владимировна, проф., д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова НМИЦ кардиологии им. академика Е.И.Чазова», 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел.: +7 (495) 414-66-63, email: arthyplab@list.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Миронова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, тел.: +7(499) 248-05-53, email: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Блинова Наталия Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел.: +7(495)414-61-86, email: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

***Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна,** д-р мед. наук, проф., ученый секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел.: +7(495) 414-63-00, email: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Information about the authors:

Irina E. Chazova (chairman), Prof., Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7(495) 415-52-05, email: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1576-4877

Oksana A. Kislyak, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, email: kisliakoa@mail.ru, OCIRD: 0000-0002-2028-8748

Valerij I. Podzolkov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), email: podzolkov@list.ru, OCIRD: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Oshchepkova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7 (495) 414-66-63, email: arthyplab@list.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Olga Iu. Mironova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Phone: +7(499) 248-05-53, email: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7 (495) 414-61-86, email: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

***Corresponding author: Yuliya V. Zhernakova,** Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone: +7(495) 495-414-63-00, Email: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

© Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2022, rsh@gipertonik.ru
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022

Irina E. Chazova [1], *Yuliya V. Zhernakova [1], Oksana A. Kislyak [3], Valerij I. Podzolkov [2], Elena V. Oshchepkova [1], Ol'ga Yu. Mironova [2], Nataliya V. Blinova [1]

[1] E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8 building 2, Moscow 119991, Russian Federation;

[3] Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

After 3 years since the release of the first consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. During this time, new data appeared that confirm the importance of uric acid control as a risk factor for cardiovascular complications and allow optimizing the algorithm for managing such patients. Studies since the first consensus emerged have identified new hyperuricemia thresholds for cardiovascular risk. The present consensus regulates the prescription of urate-lowering therapy depending on the severity of the detected hyperuricemia. However, although a large body of data demonstrates a positive effect of urate-lowering therapy on the cardiovascular prognosis, there is a need for additional evidence to support the treatment of asymptomatic hyperuricemia.

Key words: hyperuricemia, uric acid, risk factor, cardiovascular risk, arterial hypertension, xanthine oxidase inhibitor, allopurinol.

Conflict of interests. The authors declare that there is notconflict of interests.

For citation: Irina E. Chazova, Yuliya V. Zhernakova, Oksana A. Kislyak, Valerij I. Podzolkov, Elena V. Oshchepkova, Ol'ga Yu. Mironova, Nataliya V. Blinova. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. Systemic Hypertension. 2022;19(1):5-22. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

Со времени выхода первого консенсуса по ведению пациентов с гиперурикемией (ГУ) и высоким сердечно-сосудистым риском прошло 3 года. За это время появились новые данные, которые подтверждают важность контроля уровня мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и позволяют оптимизировать алгоритм ведения таких пациентов.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Гиперурикемию рассматривают как один из самых важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как возраст, наследственность, ожирение, гиперхолестеринемия и курение ряд европейских и национальных рекомендаций [1, 2]. Связь ГУ с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, доказана достаточно давно, еще в середине прошлого века. Последние проведенные исследования [3,4] подтверждают связь ГУ с другими метаболическими факторами риска и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на этом фоне. Однако необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие положительное влияние снижения уровня МК, в том числе с помощью уратснижающей терапии на сердечно-сосудистый риск.

Научные данные, опубликованные после выхода первого консенсуса [3, 4] указывают на то, что средний уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке постоянно увеличивается в соответствии с ростом распространенности сопутствующих заболеваний во многих популяциях, в то время как распространенность ГУ тесно связана с возрастом и выше у мужчин, чем в пременопаузе у женщин из-за положительного влияния эстрогенов на выведение уратов почками [3]. Исследование NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016) оценило распространённость ГУ в США, она составила 20,2% для мужчин (22,8 миллиона) и 20% для женщин (24,4 миллиона), то есть каждый пятый мужчина и женщина страдают ГУ. Распространенность уровней МК > 6,0 мг/дл составила 32,3%, в том числе 49,5% среди мужчин (55,8 млн.) и 16,4 % среди женщин (20,0 млн.) [4]. Следует отметить, что распространенность ГУ увеличивалась с возрастом, причем самая высокая 27,8% была среди лиц в возрасте 80 лет и старше. Общий уровень МК в США составил 5,39 мг/дл, со средним значением 6,04 мг/дл для мужчин и 4,79 мг/дл для женщин. По данным NHANES распространенность ГУ оставалась стабильной в период с 2007 по 2016 гг. (p > 0,05) [4]. Однако недавно опубликованные данные ирландской системы здравоохранения указывают, что с 2006 по 2014 гг. распространенность ГУ увеличилась с 19,7% до 25% среди мужчин и с 20,5% до 24% среди женщин (p < 0,001). Увеличение распространенности ГУ произошло во всех возрастных группах, динамика роста была одинаковой для каждой возрастной категории [5]. Распространенность ГУ значительно возрастала с ухудшением функции почек, с 12,2% у пациентов с рСКФ (скоростью клубочковой фильтрации) > 90 мл/мин до 63,9% у пациентов с рСКФ < 15 мл/мин [5].

В России по данным исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ РФ) распространенность гиперурикемии составляет 16,8% (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8% по унифицированному критерию (мочевая кислота больше 416,5 мкмол/л, при среднем значении 298,0 ± 0,7 мкмоль/л). Авторы также отмечают значительное преобладание гиперурикемии среди мужчин по сравнению с женщинами (в два раза, а по унифицированному критерию — даже в пять раз). Имеется зависимость выраженности гиперурикемии от возраста, которая увеличивается от 14,7% в молодом возрасте до 29,5% в возрасте 55–64 года [6]. Таким образом, бремя гиперурикемии значительно возросло за последние десятилетия, что может быть обусловлено быстрым экономическим развитием, изменением пищевых привычек и образа жизни [7, 8]. Примеча-

© Russian Society for Arterial Hypertension (RSAH) 2022, rsh@gipertonik.ru
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)
License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

тельно, что уровни МК в сыворотке крови выше в субпопуляциях лиц, подверженных высокому риску ССЗ, в том числе у женщин в постменопаузе, пациентов с АГ, ожирением и хронической болезнью почек (ХБП). Заимствование западного образа жизни уроженцами других стран и носителями других культур, изменения в социально-экономическом положении, а также продолжающаяся урбанизация населения оказали значимое влияние на уровни МК [9, 10].

Вместе с тем, гиперурикемия остаётся основным фактором в патогенезе подагры, которая отмечается у 3-6% мужчин и у 1-2% женщин в странах Запада [7]. Во многих исследованиях и реестрах, в том числе в ходе крупномасштабного Framingham study and Normative Aging study, проводившихся в США, была продемонстрирована прямая зависимость между уровнем МК в сыворотке крови и риском развития подагры [7].

2. ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Значения МК, отделяющие норму от гиперурикемии, достаточно условны. Обычно нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (< 400 мкмоль/л) — для мужчин. Однако эти значения могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как: раса (у темнокожего населения более высокая концентрация МК), пол (уровень МК выше у мужчин), постоянное потребление продуктов, содержащих повышенное количество пуринов (красное мясо, морепродукты, алкоголь) [11-14].

МК является слабой органической кислотой, образующейся в процессе утилизации отходов метаболизма пуринов. Синтез пуринов в организме происходит в цитозоле большинства клеток человека, за исключением эритроцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, и, частично, клеток мозга, их потребность в пуринах обеспечивается за счет синтеза в клетках печени. Ключевым ферментом является фосфорибозил-пирофосфат синтаза (ФРПФ-С), под действием которого через ряд стадий из инозинмонофосфата (ИМФ) образуются аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ). По мере выполнения своей функции АТФ и ГТФ подвергаются разрушению, при этом из АТФ образуется гипоксантин, а из ГТФ — гуанин, именно они выступают в роли метаболических предшественников МК. Эти азотистые основания окисляются до ксантина, который в дальнейшем подвергается окислительной трансформации в МК. Ключевым ферментом на этой стадии служит фермент ксантиноксидаза. Однако часть клеток, не имея возможности синтезировать достаточное количество пуринов de novo, адаптировалась регенерировать пурины из продуктов их распада. Особый фермент гипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза (ГГФРТ) способен восстанавливать гипоксантин и гуанин до инозинмонофосфата (ИМФ) и обеспечивать тем самым ресинтез АТФ и ГТФ. Таким образом, повышение образования МК, приводящее к подагре и другим метаболическим расстройствам может быть следствием: а) резкого повышения активности ФРПФ-С — при этом во много раз увеличивается синтез пуринов и, следовательно, их распад; б) утраты активности ГГФРТ — при этом нарушается ресинтез пуринов из гипоксантина и гуанина, и они способны только окисляться с образованием МК.

Приблизительно 95% МК выделяется в мочу путем фильтрации в клубочках почек, однако почти вся МК в последующем подвергается обратной реабсорбции под воздействием переносчика уратов (URAT-1) и переносчиков органических анионов (OATs), в проксимальных отделах канальца. Затем она вновь секретируется в дистальных канальцах в мочу и далее 80% кислоты окончательно реабсорбируется в кровь, а 20% — выводится с мочой. Данные последних лет указывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК [15, 16]. Всего за сутки экскретируется 300–600 мг (1,8-3,6 ммоль) МК.

Естественный механизм дальнейшего распада МК невозможен из-за отсутствия человеческой уриказы (человекообразные утратили экспрессию кодирования гена, поэтому они не могут превращать МК в аллантоин) [17]. Таким образом, именно почки могут играть ключевую роль в процессе недостаточной экскреции МК.

Физиологически МК имеет двойной эффект, потому что она действует как антиоксидант на внеклеточном уровне и как прооксидант внутриклеточно [18, 19]. Антиоксидантная роль МК установлена относительно недавно. Показано, что ее повышенный уровень в плазме может давать антиоксидантный эффект, поскольку в утилизации свободных радикалов, помимо других неферментных антиоксидантов (токоферолов, ретиноидов, аскорбиновой кислоты, хелатов железа и меди, глутадиона, цистеина, протеинов плазмы, селена), участвует и МК [20, 21]. B. Ames (1981) предложил гипотезу, согласно которой гиперурикемия, являясь звеном сложного процесса биологической регуляции, выполняет протективную функцию, при этом МК выступает как «ловушка» («scavenger») свободных радикалов [22]. Ее физиологическая роль в этом процессе заключается в антиоксидантных свойствах, способствующих удалению свободных радикалов [21], что в целом защищает клеточную ДНК от повреждения [23–26]. Прооксилительный эффект обусловлен действием фермента ксантиноксидазы, в ходе ксантиноксидазной реакции возможна генерация супероксид-аниона — активатора перекисного окисления липидов. МК может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом, что сопровождается окислением адреналина, стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшением синтеза оксида азота путем снижения активности NO-синтазы, что в конечном итоге приводит к увеличению оксидативного стресса и апоптоза [14, 27, 28].

Появляется все больше доказательств того, что генетика и факторы окружающей среды играют ключевую роль в развитии ГУ [29]. Учитывая патофизиологические аспекты обмена мочевой кислоты, можно выделить две основные причины ГУ — повышенная выработка МК и недостаточное выведение. Наиболее изученными являются генетические механизмы, ответственные за экскрецию уратов. В 2002 г. был открыт основной переносчик, посредством которого осуществляется реабсорбция уратов — URAT1 (urate-anion transporter), входящий в семейство OATs (organic anion transporters). Общегеномные исследования подтвердили генетическую основу ГУ, определяемую доминирующими локусами, кодирующими уратные транспортеры и взаимодействующие с ними белки, среди них SLC2A9 (GLUT9), ABCG2, SLC22A11, SLC17A1-SLC17A4 и PDZK1 и белки, связанные с метаболическими путями (GCKR, A1CF, IGF1R) [30], наиболее значимыми были признаны GLUT9 и ABCG2

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

[31]. Полиморфизм генов GLUT9 определяет выведение МК с мочой и ее реабсорбцию в кровь [32]. Систематический анализ вариаций GLUT9 подтверждает его ключевую роль в лечении ГУ. Более того, ген ABCG2 (BCRP) участвует в регуляции кишечной экскреции и транспортировке МК в эпителиальные клетки проксимальных канальцев [33]. Мутации в ABCG2 препятствуют нормальному регулированию сывороточного уровня МК, вызывая ГУ. Следует отметить, что у пациентов с гемохроматозом перегрузка железом повышает активность ксантиноксидазы и через P53 приводит к снижению экспрессии ABCG2. Это способствует снижению кишечной экскреции МК с последующим накоплением её в тканях и сыворотке, вызывая наследственный гемохроматоз-ассоциированный артрит [34].

Среди других важных генетических маркеров необходимо выделить OAT10, кодируемый геном SLC22A13 и играющий ключевую роль в транспортировке уратов; лактатдегидрогеназу D (LDHD), ответственную за снижение экскреции МК [35]; гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазу, к дефициту которой приводит мутация в гене HPRT1 (синдром Келли-Зигмиллера, Леша-Нюхана) [36]; предшественника митохондриальной серил-тРНК-синтетаза, члена семейства тРНК-синтетаз класса II, который участвует в лигировании серина с тРНК и в биосинтезе селеноцистеинил-тРНК в митохондриях [37]; ксантиндегидрогеназу, влияющую на окисление гипоксантина до ксантина и окисления ксантина до МК [38] и таким образом снижающую уровни ксантиноксидоредуктазы. Drabkin и соавт. [35] подтвердили, что мутация в пределах предполагаемого каталитического сайта, кодирующего LDHD, приводит к увеличению уровня D-лактата в крови (обычно присутствует в незначительных количествах) и может вызвать ГУ. В соответствии с фенотипом человека, инъекции D-лактата мышам приводили к ГУ [35]. Эти достижения способствуют четкому пониманию о необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту. Генетические данные могут быть информативны в отношении прогноза у пациентов, страдающих ГУ, а также призваны помогать клиницистам выбрать дозировку уратснижающей терапии и рекомендации по изменению образа жизни.

3. СВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ЧТО ВАЖНЕЕ — ГИПЕРПРОДУКЦИЯ ИЛИ НЕДОСТАТОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ?

Большое число исследований подтверждают связь гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек. Несомненно, что ключевую роль в определении стратегии ведения пациентов с гиперурикемией играет наличие того или иного сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми причинами, приводящими к повышению уровня МК являются диета, богатая пуринами/фруктозой, генетические факторы или факторы окружающей среды, метаболические нарушения. Эндогенное перепроизводство МК может быть обусловлено диетой, богатой пуринами, нарушениями метаболизма пуринов, затрагивающими форибозил-пирофосфатсинтетазу или путь утилизации пуринов под влиянием гипоксантин-ксантин фосфорибозилтрансферазы; разрушением клеток: лимфо-, миелопролиферативные заболевания, полицитемия, болезнь Педжета [39], псориаз, лизис опухоли, гемолиз, рабдомиолиз и физические упражнения. Недостаточная экскреция [40], в большинстве случаев приводящая к ГУ, может быть вызвана острым или хроническим заболеванием почек, ацидозом: молочный ацидоз, кетоацидоз; гиповолемией, приёмом лекарств/токсинов (диуретики, ниацин, пиразинамид, этамбутол, циклоспорин, бериллий, салицилаты, свинец, спирт), саркоидозом, гиперпаратиреозом, гипотиреоомз, Синдромом Барттера и синдромом Дауна [17, 41, 42]. Следует подчеркнуть, что вопрос о том, что же более важно для неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза — перепроизводство МК (повышенная активность ксантиноксидазы с образованием активных форм кислорода) или ограниченная экскреция (воздействие ГУ per se), является одним из наиболее активно обсуждаемых в области сердечно-сосудистых исследований и гиперурикемии. Однако механизм окислительного повреждения, который был широко описан в предыдущей версии этого документа, представляется более последовательным.

Усиление активности фермента ксантиноксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции (например, посредством уменьшения выработки NO эндотелием), в том числе коронарных артерий [43, 44]. Эндотелиальная дисфункция способствует развитию АГ и повреждению органов-мишеней. Циркулирующая и связанная с эндотелием ксантиноксидаза экспрессируется в ишемизированных тканях. Таким образом, повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают процессы окисления, стимулируя ренин-ангиотензиновую систему (РАС) и ингибируют высвобождение эндотелиального оксида азота (NO). Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [45, 46]. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериолосклероза и вносить вклад в развитие эссенциальной АГ. Во многих экспериментальных исследованиях МК индуцировала пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, воспалительные процессы, окислительный стресс и, как следствие, локальную активность РАС [47–49]. Независимо от существования АГ, повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, приводя к развитию микрососудистого повреждения почек [48, 50, 51]. С одной стороны, повреждение афферентных артериол клубочков почек приводит к нарушению почечного ауторегуляторного ответа и развитию клубочковой гипертензии. С другой стороны, у пациентов с сахарным диабетом (СД) повышенные уровни МК в сыворотке крови являются хорошо известным прогностическим фактором микроальбуминурии и почечной дисфункции [52, 53], связанной с нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [54].

Наконец, доклинические исследования поддерживают гипотезу о том, что и эндотелиальная дисфункция, и воспалительные, и окислительные изменения в адипоцитах остаются ключевыми факторами, вызывающими метаболический синдром (МС) [55]. В ходе некоторых исследований сообщалось о связи между уровнями МК в сыворотке крови с ожирением и резистентностью к инсулину. Как следствие, было предположено, что ГУ может являться компонентом МС [56]. Несмотря на то, что МК оказывает воспалительное и проокислительное дей-

ствие на гладкомышечные клетки сосудов и адипоциты, при некоторых неврологических заболеваниях, например, при рассеянном склерозе и болезни Паркинсона, она может действовать как антиоксидант, оказывая защитное действие. Многие эксперты уделяют первоочередное внимание слабовыраженному системному воспалению, окислительной активности ксантиноксидазы и тем неблагоприятным эффектам, которые они оказывают [57], однако весь механизм связи гиперурикемии с ССЗ и патологией почек полностью не выяснен. Установлено, что больные, страдающие синдромом обструктивного апноэ во сне, являются группой высокого риска развития подагры, особенно в первый год после установки диагноза [58]. Сочетание ожирения, артериальной гипертензии и приёма диуретиков ведёт к увеличению риска развития подагры в два раза[59].

4. ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ИСХОДОВ

МК остаётся конечным продуктом катаболизма пуринов и считается независимым фактором риска развития широкого спектра микрососудистых и макрососудистых заболеваний: АГ [60], МС [61, 62], ИБС [63], СД [64], нарушений мозгового кровообращения [65, 66] и хронической болезни почек (рис. 1) [67], а также других сердечно-сосудистых заболеваний [68, 69], и, наоборот, эти сопутствующие заболевания увеличивают частоту развития гиперурикемии [70].

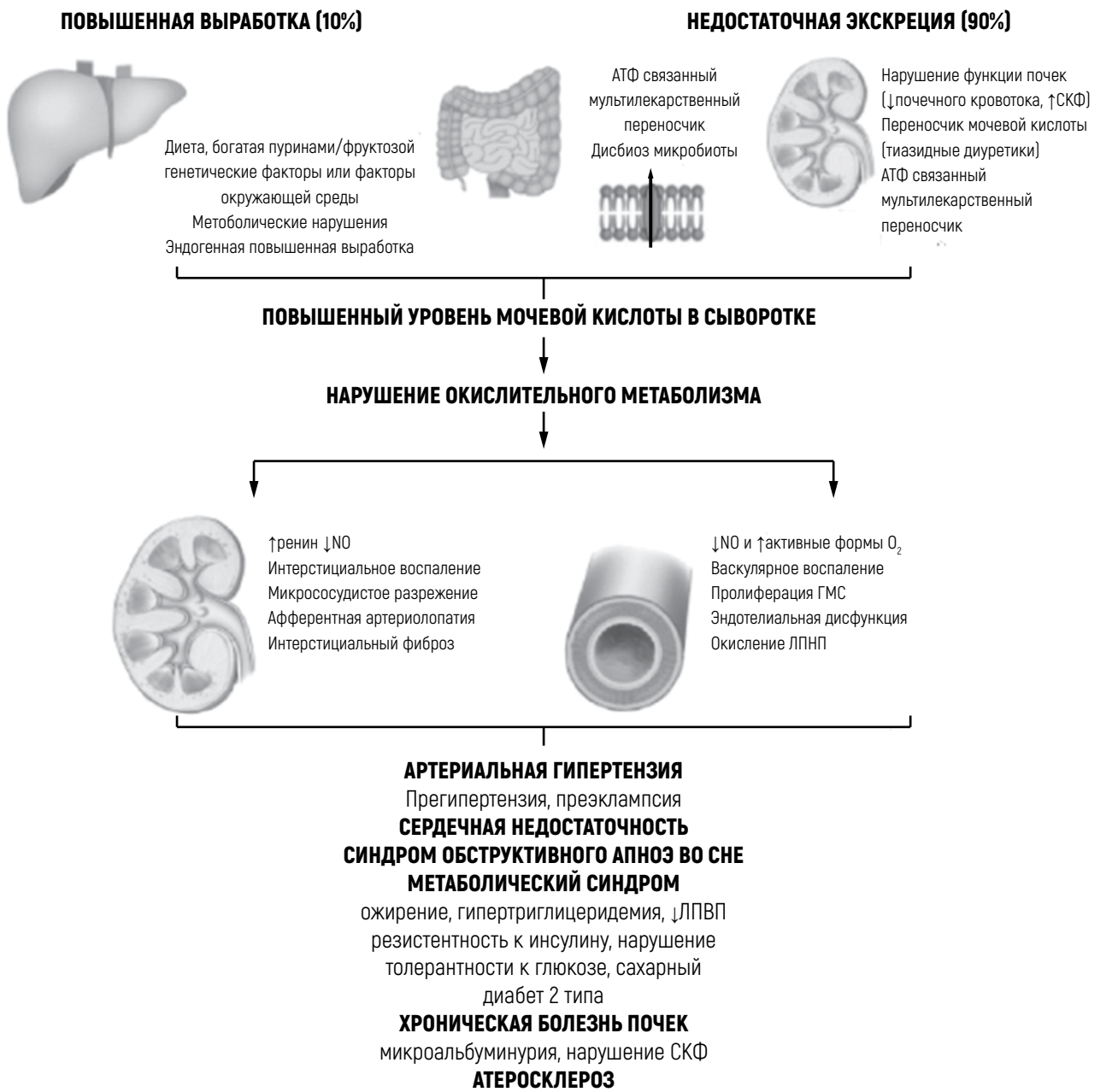


Рисунок 1. Патофизиологические аспекты гиперурикемии и ее влияние на сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек
Figure 1. Pathophysiological aspects of hyperuricemia and its impact on cardiovascular and renal diseases

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

4.1 Гиперурикемия и ишемическая болезнь сердца

В скором времени будут опубликованы результаты многоцентрового, контролируемого, проспективного рандомизированного исследования ALL-HEART, которое изучает влияние аллопуринола (до 600 мг в день) на сердечно-сосудистые исходы (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с ИБС. Вторичной целью исследования стала экономическая оценка эффективности добавления аллопуринола к обычной терапии, определение безопасности и переносимости аллопуринола у пациентов с ИБС (без подагры в анамнезе), а также ответ на вопрос — улучшает ли аллопуринол качество жизни. Основными критериями включения были пациенты 60 лет и старше с ИБС. Основными критериями исключения были подагра, рСКФ < 30 мл/мин, ХСН средней и тяжелой степени и значимые заболевания печени [71].

4.2 Гиперурикемия и артериальная гипертония

Множество данных подтверждают независимую от традиционных факторов риска связь между относительным риском АГ и высокими уровнями МК [72–80]. Как известно, у большинства пациентов с гиперурикемией/подагрой, страдающих АГ, повреждение почек может быть обусловлено прогрессирующим атеросклерозом, гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом, связанным с отложением кристаллов уратов [81]. Существует теория, считающая гиперурикемию при АГ результатом нарушения экскреции уратов и канальцевой секреции [82] в результате снижения почечного кровотока [83], сопровождающегося нарушением доставки уратов на участки канальцевой секреции в перитубулярном пространстве. Тем не менее, доклинические и клинические исследования последовательно поддерживают гипотезу о том, что, напротив, повышенные уровни МК в сыворотке крови могут привести к АГ [47, 64, 84-95]. Примечательно, что гиперурикемия чаще отмечается при эссенциальной АГ, чем при АГ «белого халата» или при вторичной АГ [8]. Кроме того, она достаточно часто встречается у пациентов с высоким нормальным уровнем АД и у пациентов с микроальбуминурией [96, 97].

Крупный мета-анализ 18 РКИ подтвердил рост заболеваемости АГ на 13% при каждом увеличении уровня МК на 1% [72]. Исследование PAMELA (Pressioni Arterioze Monitorate e Loro Associazioni) продемонстрировало, что увеличение МК на 1 мг/дл было связано со значительным увеличением риска развития АГ по данным самоконтроля АД и СМАД гипертония (отношение шансов [ОШ] 1,34, 95% ДИ 1,06–1,7, p = 0,015; ОШ 1,29, 95% ДИ 1,05-1,57, p = 0,014, соответственно) [73]. Наконец, исследование Saku подтвердило, что риск развития АГ у лиц с ГУ не зависел от статуса потребления алкоголя [98].

4.3 Гиперурикемия и инсульт

Мочевая кислота играет важную роль в патофизиологии инсульта [99]. Kim et al. [100] сообщили, что ГУ была связана со значительно более высоким риском возникновения любого инсульта (относительный риск [ОР] 1,41) и смертности (ОР 1,36) в их мета-анализе. Zhong и соавт. [101] в своем мета-анализе продемонстрировали аналогичные результаты — повышенные уровни МК были значительно связаны с увеличением риска инсульта у мужчин (ОР 1,10 на 1 мг/дл увеличение sUA) и женщин (RR 1,11 [1,09–1,13]). В новейшем на сегодняшний день исследовании CIRCS показано, что повышенный уровень МК является независимым предиктором инсульта у женщин, но не у мужчины. Положительная связь МК с инсультом у женщин была в основном связана с ишемическим инсультом и более выражена среди лиц, не использующих антигипертензивные препараты [102].

Большое количество данных подтверждает участие гиперурикемии в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, СД, нарушений липидного обмена и заболеваний почек [103–105], указывая на то, что повышенные уровни МК являются индикатором высокого сердечно-сосудистого риска [106, 107]. Поэтому ведение пациентов с такими заболеваниями должно непременно включать оценку уровня МК в сыворотке крови (табл. 2 и 3) [70, 108–110].

Таблица 1. Заболевания и состояния, ассоциированные с гиперурикемией

Table 1. Diseases and conditions associated with hyperuricemia

Чрезмерное потребление алкоголя, отравление свинцом
Нарушения липидного обмена, модифицируемые факторы риска ишемической болезни сердца/инсульта
Применение лекарственных препаратов, повышающих уровни мочевой кислоты в сыворотке
Ожирение
Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа
Мочекаменная болезнь, уролитиаз в анамнезе
Хроническая болезнь почек
Артериальная гипертония

По результатам исследования National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 (NHANES), которое включало 5707 участников в возрасте от 20 лет и старше, АГ была диагностирована у 74% пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 71%, ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м^2) — у 53%, СД 2 типа — у 26%, уролитиаз — у 24%, инфаркт миокарда в анамнезе — у 14%, ХСН — у 11%, 10% пациентов перенесли инсульт [3]. Указанные выше заболевания чаще отмечались у пациентов с гиперурикемией, чем у пациентов без нее. В группе пациентов с уровнем МК в сыворотке крови выше 10 мг/дл хронические заболевания имели 86% пациентов, из них — АГ была выявлена у 66%, ожирение — у 65%, ХСН и СД 2 типа — у 33%, 23% имели инфаркт миокарда в анамнезе и 12% пациентов в прошлом перенесли инсульт.

4.4 Гиперурикемия и мерцательная аритмия

В настоящее время имеются данные о связи сывороточного уровня МК с риском фибрилляции предсердий (ФП), в основном полученные в ходе кросс-секционных исследований и были ограничены только 1-кратным измерением МК. Тем не менее, в большом проспективном когортном исследовании [111] с участием 123 тыс. человек с 2006 по 2012 год, как высокий средний уровень МК, так и увеличение МК в сыворотке крови с течением времени были связаны с повышенным риском возникновения ФП (скорректированный ОР 1,91, 95% ДИ 1,32-2,76, p = 0,001 для тренда). Сочетание высокого уровня МК с повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка было связано со значительным риском развития ФП (скорректированный ОР 2,63, 95% ДИ 1,63–4,23). Li et al. [111] предоставили доказательства связи между субклиническим повышением уровня МК в сыворотке крови с общим риском нарушений сердечного ритма и существенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертность. Более того, Hong et al.

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией и подагрой по результатам Национальной программы проверки здоровья и питания США (NHANES) за 2007-2008 гг. [3]

Table 2. Prevalence of comorbidities associated with hyperuricemia and gout according to the US National Health and Nutrition Examination Program (NHANES) for2007-2008 [3]

Сопутствующие баболевания	Гиперурикемия	
	Подагра, распространенность, % (95% ДИ)	Отсутствие подагры, распространенность, % (95% ДИ)
Артериальная гипертензия	77,7 (66,6–88,8)	47,2 (43,0–51,4)
Хроническая болезнь почек стадии ≥ 2	71,8 (61,3–82,3)	70,4 (62,8–78,0)
Ожирение ИМТ ≥ 30 кг/м^2	55,6 (45,5–65,7)	54,2 (49,0–59,4)
Сахарный диабет 2 типа	26,9 (9,7–44,1)	12,2 (8,7–15,6)
Хроническая болезнь почек стадии ≥ 3	22,6 (14,0–31,2)	17,4 (13,2–21,5)
Мочекаменная болезнь	20,2 (10,3–30,2)	11,6 (8,9–14,3)
Инсульт	11,8 (0,4–23,1)	5,1 (3,6–6,7)
ХСН	11,7 (6,1–17,4)	4,5 (3,4–5,5)
Инфаркт миокарда	11,6 (4,5–18,7)	4,5 (3,3–5,6)

Примечание: Представлена распространенность n (%) и 95% доверительные интервалы (ДИ)

ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Note: Prevalence n (%) and 95% confidence intervals (CI) are shown

BMI — body mass index; CHF — chronic heart failure

[112] подтвердил, что связь между уровнем МК и ФП была значительной (p = 0,001) после корректировки на потенциальные вмешивающиеся факторы.

4.5 Гиперурикемии и хроническая болезнь почек

Первые данные о возможной роли повышенного уровня МК в сыворотке крови в отношении риска развития хронической болезни почек (ХБП) были подтверждены в ходе масштабных исследований, включая NHANES и немецкое исследование ХБП (GCKD) [113,114]. Данные из немецкого регистра подтвердили наличие подагры у 24,3% пациентов с ХБП. Распространенность подагры была существенно выше у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м^2, чем у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2 [90]. Мета-анализ, в который были включены 18 проспективных исследований (n=431000) показал, что гиперурикемия является прогностическим маркером развития хронической болезни почек и снижения скорости клубочковой фильтрации [115]. Действительно, гиперурикемия играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХБП. Она остаётся независимым фактором прогрессирования ХБП даже после поправки на классические сопутствующие заболевания, такие как АГ, протеинурия и дислипидемия. Эта связь была подтверждена при IgA-нефропатии, диабетической нефропатии, трансплантации почки и аутосомно-доминантном поликистозе почек [116-119]. Следует отметить, что у пациентов с нормальным артериальным давлением, нормальной функцией почек, была замечена связь между уровнями МК в сыворотке крови и вероятностью уменьшения расчетной СКФ. Этот эффект был очевиден при концентрации МК в сыворотке, составлявшей 5,5 мг/дл, 5,0 мг/дл — у женщин [120].

Поскольку патогенез гиперурикемии является сложным, и описано множество противоречивых факторов, влияющих на риск развития и прогрессирования ХБП, вопрос о том, «что стоит на первом месте», остаётся открытым [115]. Стоит отметить, что АГ может вызывать хроническую болезнь почек и, как следствие, снижение функции почек. Кроме того, терапия диуретиками может существенно увеличить уровни МК в сыворотке крови. Однако исследования, проведенные на субпопуляциях здоровых субъектов, обнаружили четкую связь между уровнями МК в сыворотке и ХБП при длительном наблюдении [67, 121].

4.6 Гиперурикемия и метаболический синдром

Как упоминалось выше, несколько исследований продемонстрировали, что уровень МК связан с МС, высоким ИМТ, окружностью талии, высоким уровнем глюкозы в крови натощак и дислипидемией [122]. Shirasawa и соавт. [123] проанализировали данные, полученные от 96 863 участников и подтвердили, что скорректированный ОР для ГУ был значительно увеличен при ожирении (центральном) по сравнению с лицами с нормальным весом, независимо от пола (мужчины: ОР 2,12, 95% ДИ 2,03–2,21; женщины: ОР 3,54, 95% ДИ 3,21-3,90), и даже у лиц с нормальным весом, но с окружностью талии выше референсных значений по сравнению с лицами с нормальным весом и нормальной окружностью талии (мужчины: ОР 1,44, 95% ДИ 1,36–1,52; женщины: ОР 1,41, 95% ДИ 1,27–1,57). Авторы пришли к выводу, что взрослые японцы среднего возраста с нормальным весом, но с увеличенной окружностью талии должны быть обследованы и осведомлены о возможных рисках и способах снижения уровня МК [123].

4.7 Гиперурикемия и заболевания печени

Взаимосвязь между ГУ и заболеваниями печени не были описаны в предыдущем документе. Несомненно, увеличенный уровень МК — результат диеты богатой пуринами, фруктозой, генетической предрасположенности и экологических факторов, а также эндогенного перепроизводства или — в большинстве случаев — недостаточного выведения МК [124-127]. Некоторые публикации указывают на связь повышенного уровня МК с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая является частью метаболического синдрома. В экспериментальных исследованиях стимулированная мочевой кислотой экспрессия альдоредуктазы в культурах гепатоцитов (клетки HepG2) и в печени крыс с ГУ была связана с накоплением триглицеридов (альдозоредуктазная реакция, в частности продуцируемый в ее ходе сорбит может использоваться в

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

качестве источника энергии для гликолиза и глюконеогенеза, что сопровождается накоплением триглицеридов в печени), стимуляцией ядерного транскрипционного фактора и активацией Т-клеток 5 (NFAT5) на фоне оксидативного стресса. ГУ у экспериментальных животных также приводила к увеличению альдоредуктазы, эндогенному накоплению фруктозы и триглицеридов, которое значительно уменьшалось под влиянием аллопуринола. Таким образом, ГУ коррелирует с развитием гипертриглицеридемии и НАЖБП [128, 129].

Jang и др. [130] исследовал уровни МК и их взаимосвязь с развитием болезни у 373 пациентов с подтвержденным биопсией хроническим гепатитом С, проходящих терапию интерферонами. В это исследование включались лица с ГУ > 7 мг/дл у мужчин и > 6,0 мг/дл у женщин. ГУ была определена у 15,8% пациентов с гепатитом С, но уровни МК в целом по выборке не отличались между пациентами с гепатитом С и контрольной группой здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста (p = 0.3). Логистический регрессионный анализ показал, что факторы, ассоциированные с ГУ у мужчин, включали ИМТ (p = 0,006) и выраженный фиброз (p = 0,02), в то время как факторы, связанные с ГУ у женщин, включали рСКФ (p = 0,02) и СД (p = 0,03). Была зарегистрирована отрицательная связь между уровнем МК и степенью фиброза печени у мужчин (6,21 ± 1,03 мг/дл, 5,82 ± 1,16 мг/дл и 5,44 ± 1,28 мг/дл в стадии 0–2 и 3, 4, соответственно, p = 0,01) [130]. Petta и соавт. [131] не разделяют это мнение, в исследовании 496 пациентов с подтвержденным биопсией гепатитом С, находящимися на терапии интерферонами и рибавирином, не было выявлено независимой связи между уровнем МК с фибротическими и некротизирующими процессами в печени. Однако ассоциация ГУ с выраженностью стеатогепатоза была подтверждена (p < 0,001), который может быть потенциальной терапевтической целью у лиц с хроническим гепатитом С [131]. Кроме того, Jang и др. [132] показали, что в группе из 213 пациентов, где ГУ была определена как МК > 7,0 мг/дл у мужчин и > 6,0 мг/дл у женщин, уровни МК значительно уменьшались после эрадикации вируса гепатита С при помощи прямых противовирусных препаратов. Улучшение наблюдалось у пациентов с фиброзом 4 степени < 6,5 (37,1% против 25,7%, p = 0.001). Многофакторный анализ показал, что наиболее тесно со значительным снижением уровня МК были связаны фиброз 4 степени (p = 0,04) и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 (p < 0,001) [132].

4.8 Гиперурикемия сердечно-сосудистая смертность

В исследовании NHANES III были представлены данные о повышении риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с повышенным уровнем МК в сыворотке крови. Связь оставалась значимой даже после поправки на различные факторы, включая демографические показатели и сопутствующие заболевания [132]. В исследовании PAMELA пациенты из общей выборки были подвергнуты тщательной оценке сердечно-сосудистого риска, включая ЭКГ, измерение АД, в том числе при помощи СМАД. Данные анализа дали основание предполагать, что пороговый уровень МК в сыворотке крови для прогнозирования риска составил 5,4 мг/дл в отношении сердечно-сосудистой смертности и 4,9 мг/дл в отношении смертности от всех причин [73]. Данные из PreCIS (Preventive Cardiology Information System) указывают на то, что при каждом повышении уровня МК на 1 мг/дл отмечается повышение риска смерти на 39%. Даже после поправки показателей на возраст, пол, вес, ИМТ, окружность талии, АД, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, показатели расчетной СКФ, уровни холестериновых фракций и глюкозы в плазме, статус курения и потребления алкоголя, уровень МК в сыворотке сохранял свою прогностическую значимость (отношение рисков [ОР] 1,26, 95% ДИ 1,15–1,38, p < 0,001). Следует отметить, что связь имела место независимо от того, принимал ли пациент диуретики или нет. Примечательно, что уровни МК в сыворотке крови достоверно улучшали прогностическую точность модели, которая включала факторы оценки Фрамингемского исследования, компоненты метаболического синдрома и уровень фибриногена [134]. В группе из 51 297 пациентов мужского пола, включенных в Health Professionals Follow-Up Study, более высокий риск смерти от всех причин наблюдался у тех пациентов, которые страдали подагрой. Любопытно отметить, что среди мужчин без ИБС в анамнезе повышение риска смерти было в основном обусловлено повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, у мужчин с подагрой был более высокий риск нефатального инфаркта миокарда (относительный риск [ОР] 1,59; 95% ДИ 1,04-2,41) [135], чем у мужчин без подагры. Более масштабное тайваньское исследование, включавшее 354 110 лиц без подагры, продемонстрировало высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у пациентов, как с высокими, так и с низкими уровнями МК [136]. Однако более высокий риска смерти отмечался у пациентов с высоким уровнем МК и с сердечной недостаточностью [137]. Масштабный ретроспективный анализ пациентов с симптомной сердечной недостаточностью показал, что гиперурикемия была достоверно связана с увеличением количества случаев развития сердечной недостаточности и смерти [138].

5. ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ

Как описано в предыдущей версии документа, сывороточный уровень МК считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых, почечных и метаболических расстройств: артериальной гипертонии [139], метаболического синдрома [61, 62], ишемической болезни сердца [63], сахарного диабета [64], цереброваскулярных болезней [65, 66], ХБП [67] и, наоборот, эти заболевания и состояния способствуют увеличению уровень МК в крови [70].

В настоящее время известно, что исследования установили тесную связь уровня МК с ССЗ и их риском не только у пациентов с высокими значениями ГУ и/или подагрой, но и у лиц с умеренными значениями МК > 5,2-5,5 мг/дл [140–142]. Причем эта связь касалась как субклинических, так и клинических проявлений заболеваний [70], и оставалась весьма значимой даже после коррекции по уровню СКФ. Рабочая группа по изучению связи ГУ с сердечно-сосудистым риском в Итальянском обществе гипертонии провела исследование URRAH (Uric Acid Right for Heart Health), целью которого была оценка в выборке из 22 714 лиц общей популяции с ГУ независимого риска сердечно-сосудистых заболеваний [143]. Virdis и соавт. [144] подтвердили, что пороговые уровни МК составили 4,7 мг/дл (95% ДИ 1,21-1,93 мг/дл) для увеличения смертности от всех причин, 5,6 мг/дл (95% ДИ 4,99–6,21 мг/дл) — для увеличения сердечно-сосудистой смертности и были значительно ниже уровней, используемых для клинической

диагностики заболеваний, связанных с ГУ [144]. В зависимости от пола пороговые уровни МК для смертности от всех причин составили 5,4 мг/дл (95% ДИ 4,80–6,57) у мужчин и 4,7 мг/дл (95% ДИ 4,40–5,10) у женщин. Самое главное для клинической практики сводится к тому, что новые пороговые значения МК позволяют провести значительную реклассификацию оценки сердечно-сосудистого риска и риска смерти от всех причин.

Таким образом, это исследование, основанное на большой репрезентативной выборке, может привести к улучшению идентификации пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и риском смерти от всех причин по валидированной и рекомендованной в текущих рекомендациях шкале. Анализ других факторов, не включенных в шкалу оценки риска, таких как гематокрит, потребление алкоголя, ИМТ и рСКФ показал, что они не оказывают существенного влияния на результат оценки риска [144]. Данные Virdis и соавт. [144] в значительной степени коррелируют с результатами, полученными в исследованиях нескольких популяций, которые также показывают увеличение относительного риска основных сердечно-сосудистых событий у лиц с ГУ в диапазоне от 4,5 до 5,5 мг/дл [145–148]. Ранее сообщалось об исследованиях в нескольких особых клинических ситуациях, основанных на небольших выборках, но также частично подтверждающих последние полученные данные: у лиц пожилого возраста [146], у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства по причине ОКС [147] у лиц с АГ; противоречивые результаты были получены в исследовании NHANES III [148]. Более низкий пороговый уровень МК как фактор риска развития ССЗ по сравнению с подагрой может объясняться развитием окислительного стресса, связанного с производством МК при помощи ксантиноксидазы, который развивается при более низких значениях МК в сыворотке крови и в значительной степени не связан с воспалительной реакцией, обусловленной осаждением уратов в органах и тканях. Большое количество данных подтверждает вклад ГУ в ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, а также увеличение риска развития СД и заболеваний почек [149-151]. Таким образом, вывод о том, что повышенные уровни МК коррелируют с более высоким сердечно-сосудистым риском [106, 107] свидетельствует о необходимости пересмотра пороговых уровней МК для оценки сердечно-сосудистого риска.

Исследователи URRAH определили предельные пороговые значения МК для прогнозирования заболеваемости и смертности от ХСН — уровень МК > 5,34 мг/дл (ДИ 4,37–5,6, чувствительность 52,3, специфичность 63,9, p < 0,0001) явился унифицированным отрезным значением для любых случаев ХСН, тогда как уровень МК > 4,89 мг/дл (ДИ 4,78–5,78, чувствительность 68,29, специфичность 49,11, p < 0,0001) было прогностическим пороговым значением для смертельной сердечной недостаточности [152]. Более того, Huang с соавт. [153] проанализировали 10 исследований с участием 12 854 пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и подтвердили, что пациенты с ОСН и самыми высокими уровнями МК имели более высокий риск смерти от всех причин (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31–1,56) и комбинированную конечную точку (смерть или повторный эпизод ОСН, ОР 1,68, 95% ДИ 1,33–2,13), после корректировки на вмешивающиеся факторы. Повышение уровня МК на каждые 1 мг/мл увеличивало риски смерти от всех причин и комбинированной конечной точки на 11% и 12%, соответственно [153]. Также, авторы URRAH с поправкой на такие факторы, как возраст, АГ, СД, ХБП, курение, потребление алкоголя, ИМТ, гематокрит, холестерин липопротеинов низкой плотности и использование диуретиков в многофакторном регрессионном анализе определили независимую связь между уровнем МК и фатальным ИМ (ОШ 1, 38, 95% ДИ 1,096–1,758, p = 0,006) в общей популяции и у женщин (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,105-2,075, p < 0,01), но не у мужчин [154].

6. ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ССЗ: ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Как мы уже упоминали ранее, несколько исследований подтвердили связь между уровнем МК и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [133, 154]. Тем не менее, Rahimi-Sakak и соавт. [155] выполнил мета-анализ 44 проспективные когортных исследований, выполненных в период с 2000 по 2018 год, чтобы определить связь между МК и смертностью от ССЗ. Объединенные результаты подтвердили значительную положительную нелинейную связь между уровнем МК и СС смертностью (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,33–1,58). Анализ подгрупп показал, что эта ассоциация была сильнее у женщин по сравнению с мужчинами [155]. В кросс-секционном исследование Lee и соавт. [156] исследовали взаимосвязь уровня МК с риском сердечно-сосудистых заболеваний в корейской популяции (8 781 участник Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016–2017). Была выявлена тесная взаимосвязь уровня МК с 10-летним сердечно-сосудистым риском после корректировки на физическую активность, ИМТ, креатинин в сыворотке и потребление алкоголя у обоих полов (p < 0,001). Уровень МК 6,9 мг/дл был связан с самым низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [156].

7. ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ

7.1. Изменения образа жизни

Было доказано, что следующие диетические факторы оказывают неблагоприятное воздействие на уровень МК в сыворотке: бессолевая диета [157], потребление красного мяса, морепродуктов, фруктозы и напитков с содержанием сахара или алкоголя [158]. К известным диетическим факторам, понижающим уровень МК в сыворотке, относятся кофе, молочные продукты, вишня [159, 160] и аскорбиновая кислота [161]. Кроме того, некоторые исследования подтвердили, что снижение массы тела и регулярная физическая активность эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке [162, 163]. Поэтому следует настоятельно рекомендовать поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической активности. Пациенты с высокой концентрацией МК в сыворотке должны избегать пищи, богатой фруктозой и продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, а также потребления алкоголя.

7.2. Лечение гиперурикемии и сердечно-сосудистые исходы

Аллопуринол остаётся препаратом первой линии уратснижающей терапии. В систематическом обзоре 24 РКИ, на основании 19 из которых определялись целевые уровни МК для долгосрочного контроля — большая часть из

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

них рекомендовала в качестве порогового 6,0 мг/дл (или 360 ммоль/л), кроме южноафриканских рекомендаций, которые рекомендовали 5,0 мг/дл (300 ммоль/л) [164]. Польское общество по гипертонии (2019) рекомендует уровень 5,0 мг/дл для долгосрочного контроля уровня МК [165]. В эпидемиологических и клинических исследованиях определение ГУ значительно варьирует, затрудняя проведение сравнительных исследований.

Ингибиторы ксантиноксидазы, особенно аллопуринол, рекомендуются почти всеми руководствами, как первая линия уратснижающей терапии. Результаты исследования фебуксостата FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) [166, 167], как было недавно доложено, расходятся с результатами, описанными ранее в исследовании CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities) [168].

Фебуксостат: необходимы ли дальнейшие клинические испытания?

В настоящее время фебуксостат рекомендуется пациентам с непереносимостью аллопуринола или невосприимчивостью к нему; при назначении фебуксостата не требуется корректировки дозы у пациентов с ХБП 1-3 стадии. Фебуксостат вызывает довольно сильное ингибирование ксантиноксидазной реакции, что приводит к значимому снижению уровня МК в крови [169]. Однако предварительные результаты исследования безопасности фебуксостата в сравнении с аллопуринолом, главным образом на основе крупномасштабного, рандомизированного исследования продемонстрировало более высокий уровень сердечно-сосудистых событий на фоне применения фебуксостата [170]. На основании предыдущих исследований, лечение фебуксостатом не было рекомендовано у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Другое исследование, посвященное безопасности применения ингибиторов ксантиноксидазы (проспективное, контролируемое исследование продолжительностью 32 месяца, n = 6190), продемонстрировало сопоставимое влияние фебуксостата и аллопуринола на первичную конечную точку и значимо более высокое влияние фебуксостата на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с аллопуринолом (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,01-1,47 для смерти от всех причин; ОШ 1,34, 95% ДИ 1,03–1,73 для сердечно-сосудистой смерти) [168]. В мета-анализе 35 исследований не было продемонстрировано значительных различий между фебуксостатом и аллопуринолом по влиянию на основные сердечно-сосудистые события (ОР 1,69, 95% ДИ 0,54-5,34, p = 0,37) [171]. В исследовании FREED, включавшем 1 000 пожилых пациентов с ГУ, 25% снижение относительного риска комбинированной точки (смерть от всех причин, цереброваскулярная болезнь, нефатальная ИБС, госпитализация по причине ХСН, артериосклеротическая болезнь, потребовавшая лечения, повреждение почек, фибрилляция предсердий) наблюдалось в группе лечения фебуксостатом, по сравнению с группой, не использовавшей фебуксостат. Различий в сердечно-сосудистых исходах зарегистрировано не было. Исследование FAST, результаты которого были опубликованы в журнале Lancet, не поддерживает данные о более высоком сердечно-сосудистом риске у пациентов, леченых фебуксостатом, несмотря на использование более высоких дозировок, чем в исследовании CARES [168]. У 6128 пациентов частота основной комбинированной конечной точки (нефатальный ИМ, ОКС с положительными биомаркерами, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на фоне лечения фебуксостатом [1,72 события на 100 пациентолет] была не больше по сравнению с аллопуринолом [2,05 события на 100 пациентолет], скорректированный относительный риск 0,85 [95% ДИ 0,70–1,03], p < 0,0001) [167]. В редакционных комментариях авторы подчеркнули [166], что пациенты в исследовании CARES имели более тяжелую подагру, чем те, которые были включены в исследование FAST. У всех пациентов в исследовании CARES в анамнезе были ССЗ в отличие от 33,4% (2046 пациентов) в исследовании FAST. Именно в этой группе было зафиксировано наибольшее количество смертельных случаев. Возможно, размеры этой группы были недостаточными, чтобы полностью оценить риск фебуксостатата у лиц с ССЗ в анамнезе [166]. Таким образом, дальнейшие клинические испытания необходимы, чтобы ответить на этот вопрос и обеспечить четкие доказательства, что позволит FDA отказаться от предупреждения об опасности применения фебуксостата у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

7.3. Влияние аллопуринола на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Влияние аллопуринола на течение артериальной гипертонии

Эффект ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола на течение АГ был изучен в большом количестве исследований. В исследований The United Kingdom Clinical Practice Research Datalink применение аллопуринола было независимо ассоциировано со снижением, как систолического, так и диастолического АД [172]. В кратковременном перекрестном исследовании, представившем предварительные результаты, полученные у подростков с впервые диагностированной АГ, лечение аллопуринолом приводило к статистически значимому снижению АД. Аллопуринол (200 мг), назначенный два раза в день, в течение 6 недель обеспечивал более значимое снижение САД (–6,9 мм рт. ст., 95% ДИ –4,5-–9,3) и ДАД (–5,1 мм рт. ст., 95% ДИ –2,5-–7,8) по сравнению с плацебо САД — (2,0 мм рт. ст., 95% ДИ 0,3-–4,3), p = 0,009, ДАД — (–2,4 мм рт. ст., 95% ДИ 0,2-–4,1), p = 0,05 [173]. В мета-анализе 10 клинических исследований с участием 738 пациентов, леченых аллопуринолом, САД снизилось на 3,3 мм рт. ст. (95% ДИ 1,4–5,3), p = 0,001, а ДАД — на 1,3 мм рт. ст. (95% ДИ 0,1–2,5), p = 0,03 [174]. Эти данные представляют новый, потенциально положительный терапевтический эффект в отношении АГ, который требует подтверждения в будущих, более масштабных клинических исследованиях.

В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования изучали влияние ингибитора ксантиноксидазы и пробенецида на уровень МК в сыворотке крови у подростков (11–17 лет) с предгипертонией и ожирением. У лиц, подвергшихся уратснижающей терапии, отмечалось снижение клинического САД на 10,2 мм рт. ст., а ДАД — на 9,0 мм рт. ст. Кроме того, уратснижающая терапия приводила к значимому уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Эти данные указывают на то, что, по крайней мере, у моло-

дых пациентов с предгипертонией уровень МК в сыворотке влияет на АД, и оно может быть значимо снижено с помощью уратснижающей терапии [175, 176].

В исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) первичной конечной точкой была частота тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (MACE) и госпитализация по причине сердечно-сосудистой патологии у пациентов после острого инфаркта миокарда, использующих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), такие как зофеноприл или каптоприл, плюс ингибитор ксантиноксидазы. Выживаемость была значимо выше в группе лечения ингибитором ксантиноксидазы, чем в группе лечения только ИАПФ (ОШ 2,29, 1,06-4,91), p = 0,034. Время выживаемости в сочетании с отсутствием каких-либо нежелательных явлений было больше у пациентов, леченых зофеноприлом и ингибитором ксантиноксидазы, чем получавших другие ИАПФ и плацебо (p = 0,033) [177]. Преимущество в увеличении времени выживаемости при терапии аллопуринолом было доказано в ходе других РКИ и когортных исследований [178]. В недавно опубликованном исследовании аллопуринол снижал АД у подростков и был ассоциирован со значимо более низким риском инсульта (ОР 0,50, 95% ДИ 0,32-0,80) и тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ОР 0,61, 95% ДИ 0,43-0,87). Лечение высокими дозами, а именно, составляющими ≥ 300 мг в день, было связано со снижением риска инсультов (ОР 0,58, 95% ДИ 0,36-0,94) и тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ОР 0,65, 95% ДИ 0,46-0,93).

Подводя итог вышесказанному, снижение уровня МК в сыворотке крови, достигнутое посредством лечения пациентов уратснижающими препаратами, главным образом ингибитором ксантиноксидазы, как правило, связано с уменьшением частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и улучшением контроля АД [107, 179], но необходимы дополнительные крупномасштабные исследования [180]. Тем не менее, аллопуринол можно также рассматривать при лечении гипертоников с бессимптомной гиперурикемией, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске.

Влияние аллопуринола на течение ишемической болезни сердца

В небольшом РКИ с участием 65 пациентов (в возрасте 18-85 лет) с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, положительным стресс-тестом на скрытую коронарную недостаточность и стабильной ИБС лечение аллопуринолом (600 мг в день) в течение 6 недель увеличивало медианное время до регистрации депрессии сегмента ST до 298 секунд (межквартильный диапазон [МД] 211-408) против 249 секунд (МД 200-375) на плацебо, p = 0,0002 [181]. Аналогично, в ходе небольшого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (n=65) с участием пациентов с ИБС и гипертрофией левого желудочка [182] было доказано значимое уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ у пациентов, получавших 600 мг аллопуринола по сравнению с плацебо (–5,2 ± 5,8 г против –1.3 ± 4,48 г), p = 0,007; (–2,81 ± 7,8 мл против +1,3 ± 7,22 мл), p = 0,047, соответственно [182]. Higgins и др. [183] при проведении систематического обзора и мета-анализа 40 исследований подтвердили, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол улучшает функцию эндотелия и снижает уровни маркеров окислительного стресса. Была описана выраженная дозозависимость между аллопуринолом и функцией эндотелия, что указывает на механистический эффект сосудистого окислительного стресса [184].

Влияние аллопуринола на течение ХСН

В ходе масштабного наблюдательного исследования с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и подагрой в анамнезе (n = 25 090) терапия ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом была ассоциирована с уменьшением числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, смертности вследствие ХСН (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60-0,79), p < 0,001, и смертности от всех причин (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61–0,90), p < 0,001 [138]. Напротив, в ходе исследования OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) терапия оксипуринолом не сопровождалась клиническим улучшением в неселективной когорте пациентов (n = 405) с умеренно-тяжелой ХСН (ФК [NYHA] II-III) и сниженной фракцией выброса ЛЖ. Данные исследования EXACT-HF, включавшем пациентов с симптомной ХСН и фракцией выброса ЛЖ ≤ 40% (n = 253), также не подтвердили улучшение сократительной функции ЛЖ и какие-либо значимые клинические улучшения на фоне терапии аллопуринолом (600 мг в день) в течение 24 недель [185]. Примечательно, что ретроспективный анализ исследования OPT-CHF подтверждает, что снижение уровня МК в сыворотке под воздействием оксипуринола коррелировало с благоприятным клиническим ответом [186-188], и что уровень МК в сыворотке может служить маркером для целевого ингибирования ксантиноксидазы при застойной ХСН. Эти результаты указывают на потенциальную положительную роль раннего вмешательства и снижения уровня гиперурикемии у пациентов с застойной ХСН.

Влияние аллопуринола на состояние функции почек

На протяжении длительного времени известно, что терапия ингибиторами ксантиноксидазы может существенно улучшить функцию почек [70]. Goicoechea и др. [189] отметили замедление прогрессирования ХБП и снижение частоты возникновения протеинурии в группе, в которой в произвольном порядке было назначено лечение ингибитором ксантиноксидазы или плацебо. Другой мета-анализ подтвердил, что уратснижающая терапия снижает риск развития случаев почечной недостаточности и терминальной стадии болезни почек на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31 ± 0,64) и 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37 ± 0,96), соответственно, в сравнении со стандартным лечением или плацебо [190]. Siu и др. [191] сообщали о снижении уровня МК в сыворотке крови и сохранении функции почек у пациентов, леченых ингибитором ксантиноксидазы, через 12 месяцев. Проведенный Sampson и др. мета-анализ 12 исследований [192] (n = 1187) с участием различных групп пациентов выявил улучшение почечной функции под воздействием уратснижающей терапии через один год, что проявлялось снижением уровня креатинина в сыворотке крови и увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации. В другом популяционном когортном исследовании (n = 111 992) по изучению связи между гиперурикемией и функцией почек у пациентов, получавших уратснижающую терапию и достигших уровня МК в сыворотке, составлявшего

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

6 мг/дл, отмечалось снижение частоты нежелательных исходов (снижение СКФ на 30% и более или развитие терминальной стадии почечной недостаточности) на 37% [193].

Влияние аллопуринола на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин

Эффект аллопуринола в отношении сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, вероятно, связан с его потенциальным антиоксидантным действием, вследствие которого происходит снижение выработки активных форм кислорода [194, 195]. Существует множество данных, позволяющих предположить ключевую роль ксантиноксидазы в различных видах повреждений ишемизированной ткани, сосудистом повреждении, воспалительных процессах и хронической сердечной недостаточности [196]. В базе данных обмена медицинской информацией (n = 7 135) распространенность сердечно-сосудистых нежелательных явлений составляла 74,0 (95% ДИ 61,9-86,1) на 1000 человеко-лет в группе леченых аллопуринолом в дозе 100 мг, 69,7 (95% ДИ 49,6–89,8) — в группе аллопуринола 200 мг и 47,6 (95% ДИ 38,4–56,9) — в группе аллопуринола ≥ 300 мг [180]. Кроме того, высокая доза аллопуринола, определенная как ≥ 300 мг, была ассоциирована с уменьшением риска смерти от всех причин (ОР 0,65, 95% ДИ 0,42-0,99) [8, 197]. В крупномасштабном когортном исследовании, проведенном Dubreuil и др. [198], начало терапии аллопуринолом было связано со снижением риска смерти от всех причин на 11% у пациентов с гиперурикемией и на 19% у пациентов с подагрой.

7.4. Урикозурические препараты

Снижение выведения почками МК является причиной как минимум 85–90% случаев как первичной, так и вторичной гиперурикемии. Пациенты с относительно сниженной экскрецией МК являются потенциальными кандидатами для подобной терапии. Больным с мочекаменной болезнью не рекомендована подобная тактика лечения. Пробенецид, сульфинпиразон не эффективны у больных с тяжелой ХБП. Достоверных данных о преимуществах в отношении сердечно-сосудистого риска по сранению с аллопуринолом получено не было. Бензбромарон может быть использован у больных с легкой и умеренной степенью снижения СКФ (клиренс креатинина 30–59 мл/мин).

Препараты уриказы

Препараты рекомендованы европейскими и американскими экспертами для снижения уровня мочевой кислоты у больных с рефрактерной подагрой, не достигших целевых уровней при применении ингибиторов ксантиноксидазы. Они расщепляют ураты до аллантоина, обладающего большей растворимостью. Продолжают проводиться исследования, посвященные применению пеглотиказы у пациентов с рефрактерной подагрой в США [199]. Данные об использовании расбуриказы ограничены, препарат пока не одобрен FDA для использования при подагре, только для лечения синдрома лизиса опухоли [200].

Препараты, снижающие уровень воспаления

Предположение о том, что воспаление увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, заставляет рассматривать острое и хроническое воспаление при подагре как один из важнейших факторов риска. Как известно, широко используемые для купирования обострений НПВС и ГКС увеличивают сердечно-сосудистый риск, но эти эффекты не обусловлены противовоспалительной эффективностью препаратов. Ряд исследований, посвящённых применению колхицина, продемонстрировали снижение частоты инфаркта миокарда (возможно, вследствие снижения вчСРБ) [201]. Поскольку установлено, что ИЛ-1β играет центральную роль в развитии воспаления у пациентов с подагрой, обсуждается роль препаратов анти-ИЛ1β (канакинумаб, анакинра) в профилактике и терапии заболевания [202, 203].

7.5. Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что гиперурикемия в высокой степени связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и сахарного диабета. В связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня МК в сыворотке у пациентов не только с ревматологической точки зрения, но также и в отношении снижения сердечно-сосудистого и почечного риска, включая измерения расчетной СКФ [70, 204]. Необходимость активного скрининга сердечно-сосудистых факторов риска настоятельно рекомендуется и Американской коллегией ревматологов, и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) [204–206].

Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией	
Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК > 6 мг/дл (360 мкмоль/л).
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считать уровень МК в сыворотке крови < 5мг/дл (300 мкмоль/л).
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменение образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность к рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови.
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в соответствии с тяжестью выявленной гиперурикемии. Согласно рекомендациям начальная доза аллопуринола должна составлять от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ (6-8 мг/дл), от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ (8-10 мг/дл) и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой (> 10 мг/дл).
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. Если целевые уровни МК не достигнуты монотерапией, может быть рассмотрена комбинированная терапия аллопуринолом и лезинурадом особенной у пациентов высокого и очень высокого риска

ШАГ 1: Оценка уровня мочевой кислоты в сыворотке

Измерение уровня МК рекомендуется в качестве скрининга и в Европейских [1] и национальных рекомендациях [2], регламентирующих ведение пациентов с АГ. Рекомендации в отношении оптимальных целевых уровней остаются неизменными — уровень МК должен составлять 6 мг/дл (360 мкмоль/л) и менее. Несмотря на отсутствие РКИ, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (АГ, СД, дислипидемия, повреждение органов-мишеней или предыдущие сердечно-сосудистые события) следует рассмотреть целью уровень МК < 5 мг/дл.

ШАГ 2: Оценка сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии

Следует оценить наличие сопутствующих заболеваний и препаратов, принимаемых для их лечения. Следует рекомендовать более агрессивный контроль сопутствующих факторов риска и использование лекарств, косвенно влияющих на уровень МК. Эффективное лечение сопутствующих заболеваний, которые влияют на уровни МК, таких как АГ, СД, метаболический синдром, ХБП и ССЗ [62, 67–70], должно быть рекомендовано. Необходимо оценить потенциальную пользу и вред антигипертензивной терапии и рассмотреть возможность замены, если вред превышает пользу, в частности:

– диуретики, среди них гидрохлоротиазид, переход от гидрохлоротиазида к альтернативным гипотензивным средствам, если это возможно;

– блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), хотя лозартан является единственным гипотензивным препаратом, снижающим уровень МК [207], переход на лозартан с других БРА не рекомендуется;

– низкие дозы ацетилсалициловой кислоты — прекращение приёма низких доз в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, прекращение приёма низких доз ацетилсалициловой кислоты у пациентов во вторичной сердечно-сосудистой профилактике не рекомендуется;

– препараты, снижающие уровень холестерина — переключение со статинов на фенофибрат не рекомендуется.

ШАГ 3: Изменение образа жизни

Среди наиболее значимых рекомендаций:

– ограничение потребления пуринов, включая красное мясо и морепродукты;

– ограничение приёма кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы;

– ограничение алкоголя, ограничение или отказ от алкоголя приводит к снижению уровня МК на 1,6 мг/дл по сравнению с контрольной группой [208];

– снижение веса и регулярная физическая активность у пациентов с избыточным весом или ожирением [162,163];

– добавление кофе, молочных продуктов, вишни [159, 160] и аскорбиновой кислоты [161].

ШАГ 4: Терапия ингибиторами ксантиноксидазы

В качестве терапии первой линии для достижения целевых уровней МК, как упоминалось ранее, рекомендован аллопуринол в соответствии с большинством текущих рекомендаций. Согласно рекомендациям начальная доза аллопуринола составляет от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ, от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой. Дозировка должна быть титрована для достижения целевого уровня МК [205]. Из-за почечной экскреции аллопуринола у пациентов с ХБП, нарушением функции почек может быть задержка выведения лекарственного средства и/или его метаболитов (оксипуринола) с последующим удлинением периода полураспада. По этой причине при ХБП выше 3 стадии может быть целесообразным использование менее 100 мг в день или использовать однократных доз в 100 мг с более длительными интервалами, превышающими 1 день. Если аллопуринол используется у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, его следует вводить в дозе 300–400 мг сразу после диализа, но без дополнительных доз в другие дни [205].

ШАГ 5: Мониторинг и поддержание целевого уровня МК

По достижении целевого уровня необходимо продолжить терапию неопределенно долго. Мониторинг уровня МК должен осуществляться 2 раза в год. Комбинированная терапия должна быть рассмотрена у пациентов, не достигших целевых уровней МК. Только 2 из 5 пациентов с ГУ достигли целевых уровней с помощью монотерапии [107]. Если цель не удается достичь, доза должна быть увеличена до 900 мг или пациент должен быть переведен на бензбромарон или комбинированную терапию бензбромароном и аллопуринолом, за исключением пациентов с СКФ < 30 мл/мин [209]. Однако увеличение дозы должно быть постепенным. Нежелательные реакции в основном связаны с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу и тяжелой кожной аллергической реакцией, обычно через 8 недель терапии [210–212]. Факторы, способствующие развитию этого синдрома, включают слишком высокие начальные дозы, ХБП, сопутствующее использование диуретиков и наличие HLA-B*5801 [172, 213]. Хотя высокие дозы аллопуринола (≥ 300 мг/дл) связаны со снижением смертности от всех причин [8, 198], выбор оптимальной дозы, направленной на поддержание целевого уровня МК, представляется обоснованным.

Лезинурад является пероральным селективным ингибитором URAT1 и OAT4 почечных транспортеров, которые увеличивают экскрецию МК и снижают уровни МК в крови. Доза 200 мг ежедневно рекомендуется в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов, которые не достигают целей лечения. Добавление лезинурада помогает повысить эффективность ингибиторов ксантиноксидазы и избежать максимальных доз [214]. В исследовании CLEAR 200 мг или 400 мг лезинурада вместе с аллопуринолом значительно увеличили долю пациентов, достигших целевых уровней МК по сравнению с монотерапией аллопуринолом (54,2%, 59,2% и 27,9%, соответственно, p < 0,0001) [215]. Одобрение лезинурада на основе данных трёх основных исследований фазы III (CLEAR 1, CLEAR 2 и CRYSTAL), которые оценивали дозы лезинурада в 200 мг и 400 мг, было основано на том, что комбинация лезинурада 200 мг с аллопуринолом (CLEAR 1 и CLEAR 2) или лезинурада 200 мг с фебуксостатомt (CRYSTAL) привела к значимо большей частоте достиженей целевых уровней МК по сравнению с монотерапией тем или иным препаратом. Профиль безопасности комбинированной терапией лезинурадом 200 мг с ингибитором ксантиноксидазы был сопоставим с монотерапией аллопуринолом или фебуксостатом.

Как только цель МК достигается непрерывно, доза уратснижающей терапии должна поддерживаться неопределенно долго на основании постоянного мониторинга уровней МК в крови, по крайней мере 2 раза в год [215, 216].

8. АСПЕКТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прежде всего, цели лечения ГУ все еще необходимо обсуждать. Данные, полученные в исследовании URRAH, определили новые пороговые значения ГУ и оптимизировали алгоритмы для оценки общего сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, есть необходимость в дополнительных данных в поддержку лечения бессимптомной ГУ, хотя множество полученных в настоящий момент результатов демонстрируют положительное влияние уратснижающей терапии на сердечно-сосудистый прогноз.

В заключение:

- каждый пятый пациент страдает от ГУ, распространенность ГУ постоянно увеличивается;

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22

- все пациенты с ГУ должны быть тщательно проинформированы о факторах риска развития ГУ и ее связи с сердечно-сосудистым риском;
- все пациенты должны быть безотлагательно проинформированы о необходимости изменения образа жизни и модификации диеты, если это необходимо, а также строгом выполнении полученных рекомендаций, в том числе по лечению;
- как пациенты, так и врачи всех специальностей (особенно врачи первичного звена, кардиологи и пульмонологи) должны стремиться к достижению и поддержанию целевых уровней МК не более 6 мг/дл на протяжении всей жизни, для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевой уровень должен быть менее 5 мг/дл;
- как упоминалось ранее, аллопуринол рекомендуется в качестве препарата первой линии уратснижающей терапии, который назначается соответственно тяжести гиперурикемии, начальная доза аллопуринола должна составлять от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ, от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой;
- дозировка ингибитора ксантиноксидазы должна титроваться до достижения желаемого целевого уровня МК, который необходимо контролировать два раза в год;
- если целевые уровни МК не достигнуты монотерапией, может быть рассмотрена комбинированная терапия аллопуринолом и лезинурадом.

Литература/References

1. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018 Sep 1; 39(33):3021-3104, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339, indexed in Pubmed: 30165516
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019; 16(1):6-31 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16(1):6–31 (in Russian)]. https://doi.org/10.26442/20750 82X.2019.1.190179
3. 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; 63(10):3136–3141, https://doi.org/10.1002/art.30520, indexed in Pubmed: 21800283
4. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Arthritis Rheumatol. 2019; 71(6):991–999, https://doi.org/10.1002/art.40807, indexed in Pubmed: 30618180
5. Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohortstudy. PLoS One. 2018; 13(5):e0198197, https://doi.org/10.1371/journal. pone.0198197, indexed in Pubmed: 29852506.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемилогического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(2):153-159 [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153-159. (In Russian)], https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
7. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11(11):649–662, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91, indexed in Pubmed: 26150127
8. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascularrisk. N Engl J Med. 2008; 359(17):1811–1821, https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885, indexed in Pubmed: 18946066
9. Johnson RJ, Titte S, Cade JR, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. Semin Nephrol. 2005; 25(1):3–8, https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002, indexed in Pubmed: 15660328
10. Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-ayalysis. BMC Public Health 2011; 11:832, https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832, indexed in Pubmed: 22032610
11. Hou L, Zhang M, Han W et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. PLoS One 2016; 11(4):e0150451. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0150451, indexed in Pubmed: 27042828
12. Leiba A, Vinker S, Dinour D et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. J Am Soc Hypertens 2015; 9 (8): 600–9. https://doi.org/10.1016/j. jash.2015.05.010, indexed in Pubmed: 26101171
13. Ando K, Takahashi H, Watanabe T et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2016; 23(8):932–9. https://doi.org/10.5551/jat.33951, indexed in Pubmed: 26947600
14. Dai XM, Wei L, Ma LL et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. Clin Rheumatol 2015; 34(9):1605–11, https://doi. org/10.1007/s10067-015-2878-1, indexed in Pubmed: 25630308
15. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates bloodurate levels. Nature. 2002; 417(6887):447–452, https://doi.org/10.1038/nature742, indexed in Pubmed: 12024214
16. Borghi C. The management of hyperuricemia: back to the pathophysiology of uric acid. Curr Med Res Opin. 2017; 33(sup3):1–4, https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378502, indexed in Pubmed: 28952386
17. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. Diabetol Metab Syndr 2012; 4:12. https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-12, indexed in PubMed: 22475652
18. Hou L, Zhang M, Han W et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. PLoS One 2016; 11 (4): e0150451. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0150451, indexed in Pubmed: 27042828
19. Ando K, Takahashi H, Watanabe T et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2016; 23(8):932–9. https://doi.org/10.5551/jat.33951, indexed in Pubmed: 26947600
20. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism inchronic heart failure. Eur Heart J 1997; 18(5):858–65. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352, indexed in Pubmed: 9152657
21. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress. Orv Hetil 1999; 140(6):275–279. Hungarian. indexed in Pubmed: 10071505
22. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant – and radical–caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:6858–62. https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858, indexed in Pubmed: 6947260
23. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol 2000; 10(6):403–409. https://doi.org/10.2188/jea.10.403, indexed in Pubmed: 11210110
24. Agudelo CA, Wise CM. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. Curr Opin Rheumatol 2001; 13 (3): 234–9, https://doi.org/10.1097/00002281-200105000-00015, indexed in Pubmed: 11333355
25. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all–cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004; 164:1546-1551, https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546, indexed in Pubmed: 15277287
26. Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricemia inducesa primary arteriolopathy in rats by a blood pressure–independent mechanism. Am J Physiol 2002; 282:F991–F997, https://doi.org/10.1152/ ajprenal.00283.2001, indexed in Pubmed: 11997315
27. Su P, Hong L, Zhao Y et al. Relationship Between Hyperuricemia and Cardiovascular Disease Risk Factors in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study. Med Sci Monit 2015; 21:2707–17. https://doi.org/10.12659/ msm.895448, indexed in Pubmed: 26364955
28. Choi H, Kim HC, Song BM et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. Arch Gerontol Geriatr 2016; 64:51–8. https://doi. org/10.1016/j.archger.2016.01.005, indexed in Pubmed: 26952377
29. Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. Nat Rev Rheumatol. 2012; 8(10):610–621, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.144, indexed in Pubmed: 22945592.
30. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. Physiol Rev. 2015; 95(1):83–123, https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013, indexed in Pubmed: 25540139
31. Xu L, Shi Y, Zhuang S, et al. Recent advances on uric acid transporters. Oncotarget. 2017; 8(59):100852–100862, https://doi.org/10.18632/oncotarget.20135, indexed in Pubmed: 29246027
32. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. Nature Genetics. 2008; 40(4):437–442, https://doi.org/10.1038/ng.106
33. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urateexcretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. 2012; 3:764, https://doi.org/10.1038/ncomms1756, indexed in Pubmed: 22473008
34. Ristic B, Sivaprakasam S, Narayanan M, et al. Hereditary hemochromatosis disrupts uric acid homeostasis and causes hyperuricemia via altered expression/activity of xanthine oxidase andABCG2. Biochem J. 2020; 477(8):1499–1513, https://doi.org/10.1042/BCJ20190873, indexed in Pubmed: 32239172
35. Drabkin M, Yogev Y, Zeller L, et al. Hyperuricemia and gout caused by missense mutation in d-lactate dehydrogenase. J ClinInvest. 2019; 129(12):5163–5168, https://doi.org/10.1172/JCI129057, indexed in Pubmed: 31638601
36. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosophoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:48, https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-48, indexed in Pubmed: 18067674
37. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in themitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis,HUPRA syndrome. Am

J Hum Genet. 2011; 88(2):193–200, https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.12.010, indexed in Pubmed: 21255763
38. Chung HY, Baek BS, Song SH, et al. Xanthine dehydrogenase//xanthine oxidase and oxidative stress. Age (Omaha). 1997; 20(3):127–140, https://doi.org/10.1007/s11357-997-0012-2, indexed in Pubmed: 23604305
39. Arlot ME, Meunier PJ. Effects of two diphosphonates (EHDP and Cl2MDP) on serum uric acid in pagetic patients. Calcif Tissue Int. 1981; 33(3):195–198, https://doi.org/10.1007/BF02409437, indexed in Pubmed: 6456054.
40. Puig JG, Mateos FA. Clinical and biochemical aspects of uric acid overproduction. Pharm World Sci. 1994; 16(2):40–54, https://doi.org/1007/BF01880655, indexed in Pubmed: 8032341
41. Dong H, Xu Y, Zhang X, et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes. Sci Rep. 2017; 7(1):8822, https://doi.org/10.1038/s41598-017-09455-z, indexed in Pubmed: 28821853
42. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. Arthritis Rheum. 2002; 47(6):610–613, https://doi.org/10.1002/art.10792, indexed in Pubmed: 12522834.
43. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. Hypertension 2017; 69(2):236–42. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436, indexed in PubMed: 27993955
44. Farquharson CA et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation 2002; 106(2):221–6, https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d, indexed in PubMed: 12105162
45. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. Hypertension 2002; 40(3):355–60, https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa, indexed in PubMed: 12215479
46. Lin C, Zhang Pu, Xue Y et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. Cardiol J 2017; 24(6):623–32. https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0074, indexed in PubMed: 28653312
47. Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid in¬creases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38(5):1101–6, https://doi.org/10.1161/hy1101.092839, indexed in PubMed: 11711505
48. Kang DH, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol 2005; 16(12):3553–62. https://doi.org/10.1681/ASN.2005050572, indexed in PubMed: 16251237
49. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. J Hypertens 2008; 26(2):269–75. https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf, indexed in PubMed: 18192841
50. Kang DH, Han L, Ouyang X et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. Am J Nephrol 2005; 25(5):425–33. https://doi.org/10.1159/000087713, indexed in PubMed: 16113518
51. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. Kidney Int 2004; 66(1):281–7. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x, indexed in PubMed: 15200435
52. Lee JE, Kim YG, Choi YH et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. Hypertension 2006; 47(5):962–7. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2, indexed in PubMed: 16520402.
53. 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; 24(6):691–7, https://doi.org/10.1291/hypres.24.691, indexed in PubMed: 11768729
54. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(3):706–13. https://doi.org/10.2215/CJN.04271007, indexed in PubMed: 18272826
55. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact onmetabolic syndrome. J Clin Invest 2004; 114 (12): 1752–61. https://doi.org/10.1172/JCI21625, indexed in PubMed: 15599400
56. Fabbrini E, Serafini M, Baric IC et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidativestress, and insulin sensitivity in obese subjects. Diabetes 2014; 63(3):976–81. https://doi.org/10.2337/db13-1396
57. Grassi D, Desideri G, Di Giacomantonio A et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. High Blood Press Cardiovasc Prev 2014; 21(4):235–42. https://doi.org/10.1007/s40292-014-0046-3
58. Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller S et al. The Risk of Gout Among Patients With Sleep Apnea:A Matched Cohort Study. Arthritis Rheum 2019; 71(1):154–60. https://doi.org/10.1002/art.40662
59. Evans PL, Prior JA, Belcher J et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incidentgout: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Arthritis Res Ther 2018; 20(1):1–15. https://doi.org/10.1186/s13075-018-1612-1
60. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Engl J Med 1966; 275(9):457–64. https://doi.org/10.1056/NEJM196609012750902, indexed in PubMed: 5917940
61. Ford ES, Li C, Cook S et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among USchildren and adolescents. Circulation 2007; 115(19):2526–32. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627, indexed in PubMed: 17470699
62. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. Curr Opin Rheumatol 2008; 20(2):187–91. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed, indexed in PubMed: 18349749
63. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. Am J Cardiol 2001; 87(12):1411–4, https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01566-1, indexed in PubMed: 11397367
64. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care 2008; 31(2):361–2. https://doi.org/10.2337/dc07-1276, indexed in PubMed: 17977935
65. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderlyadults. Neurology 2007; 69(14):1418–23. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1, indexed in PubMed: 17909154
66. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients withnon-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke 1998; 29(3):635–9, https://doi.org/10.1161/01.str.29.3.635, indexed in PubMed: 9506605
67. Yu KH, Kuo CF, Luo SF et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. Arthritis Res Ther 2012; 14(2):R83. https://doi.org/10.1186/ar3806, indexed in PubMed: 22513212
68. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study.J Clin Epidemiol 1988; 41(3):237–42, https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90127-8, indexed in PubMed: 3339376
69. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardialinfarction among elderly women: a population-based study. Ann Rheum Dis 2010; 69(6):1162–4.https://doi.org/10.1136/ard.2009.122770, indexed in PubMed: 20124358
70. Borghi C, Rosei EA, Bardin T et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease.J Hypertens 2015; 33(9):1729–41. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701, indexed in PubMed: 26136207
71. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. BMJ Open. 2016; 6(9):e013774, https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013774, indexed in Pubmed: 27609859
72. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63(1):102–110, https://doi.org/10.1002/acr.20344, indexed in Pubmed: 20824805
73. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. J Hypertens. 2014; 32(6):1237–1244, https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161, indexed in Pubmed: 24675682
74. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension. 2007; 49(2):298–303, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6, indexed in Pubmed: 17190877
75. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. Hypertension. 2006; 48(6):1031–1036, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c, indexed in Pubmed: 17060508
76. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. Arch Intern Med. 2009; 169(2):155–162, https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.521, indexed in Pubmed: 19171812
77. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. Hypertension. 2006; 48(6):1037–1042, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66, indexed in Pubmed: 17060502
78. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. Clin Chem. 2009; 55(11):2026–2034, https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.124891, indexed in Pubmed: 19729471
79. Shankar A, Klein R, Klein BEK, et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. J Hum Hypertens. 2006; 20(12):937–945, https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002095, indexed in Pubmed: 17024135
80. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension. 2005; 45(1):28–33, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a, indexed in Pubmed:15569852
81. Yü TF, Berger L, Dorph DJ et al. Renal function in gout. V. Fac¬tors influencing the renal hemodynamics. Am J Med 1979; 67(5):766–71, https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)90732-0, indexed in PubMed: 507087
82. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. Nephron 1991; 59(3):364–8. https://doi.org/10.1159/000186593, indexed in PubMed: 1758523
83. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. Ann Intern Med 1980; 93(6):817–21, https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-6-817, indexed in PubMed: 7447188
84. Alper AB, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. Hypertension. 2005; 45(1):34–38, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb, indexed in Pubmed: 15569853
85. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. J Hum Hypertens. 1999; 13(1):13–21, https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000740, indexed in Pubmed: 9928747
86. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. J Am Soc Nephrol. 2007; 18(1):287–292, https://doi.org/10.1681/ASN.2006080865, indexed in Pubmed: 17167112
87. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. Hypertension. 1991; 17(6_pt_2):969–976, https://doi.org/10.1161/01.hyp.17.6.969, indexed in Pubmed: 2045178
88. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. Hypertens Res. 2001; 24(5):531–536, https://doi.org/10.1291/hypres.24.531, indexed in Pubmed: 11675947
89. Jossa F, Farinaro E, Panico S, et al. Serum uric acid and hyper¬tension: the Olivetti heart study. J Hum Hypertens. 1994; 8(9):677–681, indexed in Pubmed: 7807497
90. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension. 2007; 49(2):298–303, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6, indexed in Pubmed: 17190877
91. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension. 2003; 42(4):474–480, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3, indexed in Pubmed: 12953019
92. Mellen P, Bleyer A, Erlinger T, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort. Hypertension. 2006; 48(6):1037–1042, https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000249768.26560.66

93. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a pre¬dictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Ja¬pan. Hypertension Res. 2004; 27(11):835–841, https://doi.org/10.1291//hypres.27.835
94. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. J Hypertens. 2001; 19(7):1209–1215, https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00005, indexed in Pubmed: 11446710
95. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13(12):2888–2897, https://doi.org/10.1097/01.asn.0000034910.58454.fd, indexed in Pubmed: 12444207
96. Lee JE, Kim YG, Choi YH et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. Hypertension 2006; 47(5):962–7. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2, indexed in PubMed: 16520402
97. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. J Hypertens. 2007; 25(8):1583–1589, https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c, indexed in Pubmed: 17620953
98. Tatsumi Y, Asayama K, Morimoto A, et al. Hyperuricemia predicts the risk for developing hypertension independent of alcoholdrinking status in men and women: the Saku study. Hypertens Res. 2020; 43(5):442–449, https://doi.org/10.1038/s41440-019-0361-0, indexed in Pubmed: 31776471
99. Ae R, Kanbay M, Kuwabara M. The causality between the serum uric acid level and stroke. Hypertens Res. 2020; 43(4):354–356, https://doi.org/10.1038/s41440-019-0346-z, indexed in Pubmed: 31988480
100. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009; 61(7):885–892, https://doi.org/10.1002/art.24612, indexed in Pubmed: 19565556
101. Zhong C, Zhong X, Xu T, et al. Sex-Specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. J Am Heart Assoc. 2017; 6(4):e005042, https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005042, indexed in Pubmed: 28356280
102. Li J, Muraki I, Imano H, et al. Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Hypertens Res. 2020; 43(4):313–321, https://doi.org/10.1038/s41440-019-0385-5, indexed in Pubmed: 31988479
103. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N et al. ACR/EULAR CLassification Criteria for Gout. Arthritis Rheum 2015; 67(10):2557–68. https://doi.org/10.1002/art.39254
104. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular andall-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004; 164(14):1546–51. https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546, indexed in PubMed: 15277287
105. Yan D, Wang J, Jiang F et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. Int J Cardiol 2016; 214:194–199. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.206, indexed in PubMed: 27064641
106. Bove M, Cicero AF, Veronesi M et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. Vasc Health Risk Manag 2017; 13:23–28, https://doi.org/10.2147/vhrm.s115080, indexed in PubMed: 28223818
107. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. Hypertension 2016; 67(3):496–8. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531, indexed in PubMed: 26865197
108. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J et al. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. J Hypertens 2018; 36(9):1840–6. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001814, indexed in PubMed: 29916994
109. Jalal DI, Chonchol M, Chen W et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. Am J Kidney Dis 2013; 61(1):134–46. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.021, indexed in PubMed: 23058478.
110. Shadick NA, Kim R, Weiss S et al. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. J Rheumatol 2000; 27(7):1708–12, indexed in PubMed: 10914856
111. Li S, Cheng J, Cui L, et al. Cohort study of repeated measurements of serum urate and risk of incident atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2019; 8(13):e012020, https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012020, indexed in Pubmed: 31213103
112. Hong M, Park JW, Yang PS, et al. A mendelian randomization analysis: The causal association between serum uric acid and atrial fibrillation. Eur J Clin Invest. 2020; 50(10):e13300, https://doi.org/10.1111/eci.13300, indexed in Pubmed: 32474920
113. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. Semin Arthritis Rheum 2013; 42(6):551–61. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009, indexed in PubMed: 23312548
114. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. Nephrol Dial Transplant 2015; 30(4):613–621. https://doi.org/10.1093/ndt/gfu352, indexed in PubMed: 25395390
115. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrol Dial Transplant 2013; 28(9):2221–8. https://doi.org/10.1093/ndt/gft029, indexed in PubMed: 23543594
116. Hsu Cy, Iribarren C, McCulloch CE et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up.Arch Intern Med 2009; 169(4):342–50. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605, indexed in PubMed: 19237717
117. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(1):89–95. https://doi.org/10.1093//ndt/gfh584, indexed in PubMed: 15572382
118. Liu P, Chen Y, Wang B et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83(4):475–82. https://doi.org/10.1111/cen.12673, indexed in PubMed: 25400252
119. Hart A, Jackson S, Kasiske BL et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. Transplantation 2014; 97(10):1066–1071. https://doi.org/10.1097/01.TP.0000440952.29757.66, indexed in PubMed:24503762
120. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C et al. Association of uric acid with change in kidney function inhealthy normotensive individuals. Am J Kidney Dis 2010; 56(2):264–72. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.019, indexed in PubMed: 20385436
121. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(4):1265–1273. https://doi.org/10.1093/ndt/gfm790, indexed in PubMed: 18039642
122. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. BMC Cardiovasc Disord. 2016; 16:85, https://doi.org/10.1186/s12872-016-0265-8, indexed in Pubmed: 27165776
123. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan. BMC Endocr Disord. 2020; 20(1):2, https://doi.org/10.1186/s12902-019-0481-1, indexed in Pubmed: 31906920
124. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012; 22(5):409–416, https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012, indexed in Pubmed: 21277179
125. Caliceti C, Calabria D, Roda A, et al. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. Nutrients. 2017;9(4), https://doi.org/10.3390/nu9040395, indexed in Pubmed: 28420204
126. Bleyer AJ, Hart TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. Adv Chronic Kidney Dis. 2006; 13(2):124–130, https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.01.008, indexed in Pubmed: 16580613
127. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol. 2006; 290(3):F625–F631, https://doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2005, indexed in Pubmed: 16234313
128. Sanchez-Lozada LG, Andres-Hernando A, Garcia-Arroyo FE, et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. J Biol Chem. 2019; 294(11):4272–4281, https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006158, indexed in Pubmed: 30651350
129. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress andSREBP-1c activation in hepatocytes. Lab Invest. 2014; 94(10):1114–1125, https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.98, indexed in Pubmed: 25111690
130. Jang TY, Yeh ML, Huang CI, et al. Association of hyperuricemiawith disease severity in chronic hepatitis C patients. PLoS One.2018; 13(11): e0207043, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207043, indexed in Pubmed: 30395654
131. Petta S, Macaluso FS, Cammà C, et al. Hyperuricaemia: anothermetabolic feature affecting the severity of chronic hepatitis because of HCV infection. Liver Int. 2012; 32(9):1443–1450, https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02842.x, indexed in Pubmed: 22764879
132. Jang TY, Huang CI, Yeh ML, et al. Improvement of hyperuricemia in chronic hepatitis C patients receiving directly acting antiviral agents. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35(3):473–481, https://doi.org/10.1111/jgh.14835, indexed in Pubmed: 31414504
133. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM 2013; 106(7):647–58. https://doi.org/10.1093/qjmed//hct083, indexed in PubMed: 23564632
134. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. Arthritis Rheum 2008; 58(2):623–30. https://doi.org/10.1002/art.23121, indexed in PubMed: 18240236
135. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007; 116(8):894–900. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389, indexed in PubMed: 17698728
136. Kuo CF, See LC, Yu KH et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. Rheumatology (Oxford) 2013; 52(1):127–134. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes223, indexed in PubMed: 22923756
137. Tamariz L, Harzand A, Palacio A et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure:a meta-analysis. Congest Heart Fail 2011; 17(1):25–30. https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x, indexed in PubMed: 21272224
138. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. ArchIntern Med 2010; 170 (15):1358–1364. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.198, indexed in PubMed: 20696962
139. Rumora L, Hlapčić I, Popović-Grle S, et al. Uric acid and uric acid to creatinine ratio in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Potential biomarkers in multicomponent models comprising IL-1beta. PLoS One. 2020; 15(6):e0234363, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234363, indexed in Pubmed: 32502184
140. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension. 2003; 42(3):247–252, https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59, indexed in Pubmed: 12900431
141. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. Nat Clin Pract Nephrol. 2005; 1(2):80–86, https://doi.org/10.1038/ncpneph0019, indexed in Pubmed: 16932373
142. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med. 2004; 164(14):1546–1551, https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546, indexed in Pubmed: 15277287
143. Desideri G, Virdis A, Casiglia E, et al. Exploration into uric and cardiovascular disease: uric acid right for heArt health (URRAH) project, a study protocol for a retrospective observational study. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018; 25(2):197–202, https://doi.org/10.1007/s40292-018-0250-7, indexed in Pubmed: 29427170
144. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. Hypertension. 2020; 75(2):302–308, https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643, indexed in Pubmed: 31813345
145. Perticone M, Tripepi G, Maio R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension. Int J Cardiol. 2017; 243:473–478, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.051, indexed in Pubmed: 28528984

146. Dutta A, Henley W, Pilling LC, et al. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life.J Am Geriatr Soc. 2013; 61(3):319–326, https://doi.org/10.1111/jgs.12149, indexed in Pubmed: 23496291
147. Tscharre M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Atherosclerosis. 2018; 270:173–179, https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003
148. Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(4):513–518, https://doi.org/10.1177/2047487313519346, indexed in Pubmed: 24431384
149. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. J Am Soc Nephrol. 2015; 26(11):2831–2838, https://doi.org/10.1681/ASN.2014070660, indexed in Pubmed: 25788527
150. Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabe tes patients: A Mendelian randomization analysis. Int J Cardiol. 2016; 214:194–199, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.206, indexed in Pubmed: 27064641
151. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. Int J Cardiol. 2018; 261:183–188, https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.045, indexed in Pubmed: 29551256
152. Muiesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study. J Hypertens. 2021; 39(1):62–69, https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002589, indexed in Pubmed: 32694342
153. Huang G, Qin J, Deng X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(8):e14525, https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014525, indexed in Pubmed: 30813158
154. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. J Hypertens. 2020; 38(3):412–419, https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002287, indexed in Pubmed: 31644519
155. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and doseresponse meta-analysis of cohort studies of over a million participants. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19(1):218, https://doi.org/10.1186/s12872-019-1215-z, indexed in Pubmed: 31615412
156. Lee SY, Park W, Suh YJu, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease risk scores in Koreans. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(23):4632, https://doi.org/10.3390/ijerph16234632, indexed in Pubmed: 31766442
157. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. J Hum Hypertens 1997; 11(6):361–366, https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000436, indexed in PubMed: 9249230
158. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. Curr Opin Rheumatol 2011; 23(2):192–202. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13, indexed in PubMed: 21285714
159. Matsumura K, Arima H, Tominaga M et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. Clin Exp Hypertens 2015; 37(3):192–6. https://doi.org/10.3109/10641963.2014.933968, indexed in PubMed: 25051056
160. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. J Nutr 2003; 133(6):1826–9. https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1826, indexed in PubMed: 12771324
161. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. Curr Pharm Des 2005; 11(32):4133–4138, https://doi.org/10.2174/138161205774913273, indexed in PubMed: 16375734
162. Richette P, Poitou C, Manivet P et al. Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(7):1036–1042. https://doi.org/10.1002/acr.22798, indexed in PubMed: 26844534
163. Chen JH, Wen CP, Wu SB et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. Ann Rheum Dis 2015; 74 (11):2034–2042. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312, indexed in PubMed: 25053714
164. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open. 2019; 9(8):e026677, https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026677
165. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce. 2019; 5(1): 1–86.
166. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. Lancet. 2020; 396(10264):1704–1705, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32343-6, indexed in Pubmed: 33181079
167. Mackenzie I, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020; 396(10264):1745–1757, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32234-0
168. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378(13):1200–1210, https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895, indexed in Pubmed: 29527974
169. Keenan RT, Pillinger MH. Febuxostat: A new agent for lowering serum urate. Drugs of Today. 2009; 45(4):247, https://doi.org/10.1358/dot.2009.045.004.1354217
170. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostatcompared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005; 353(23):2450–2461, https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373, indexed in Pubmed: 16339094
171. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2017; 56(7):1144–1153, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex065, indexed in Pubmed: 28379501
172. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med 1984; 76(1):47–56. https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90743-5, indexed in Pubmed: 6691361
173. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. Hypertension 2014; 64(5):1102–1107. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953, indexed in PubMed: 25135183
174. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008; 300(8):924–32. https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924, indexed in PubMed: 18728266
175. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013; 15(6):435–442. https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x, indexed in PubMed: 23730993
176. 176. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. Hypertension 2012; 60(5):1148–1156. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980, indexed in PubMed: 23006736
177. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G et al. Effects of the concomitant administration of xanthine oxidase inhibitors with zofenopril or other ACE-inhibitors in post-myocardial infarction patients: a metaanalysis of individual data of four randomized, double-blind, prospective studies. BMC Cardiovasc Dis 2018; 18(1):112. https://doi.org/10.1186/s12872-018-0800-x, indexed in PubMed: 29866077
178. Luk AJ, Levin GP, Moore EE et al. Allopurinol and mortal¬ity in hyperuricaemic patients. Rheumatology (Oxford) 2009; 48(7):804–6. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep069, indexed in PubMed: 19447769
179. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. Hypertension 2016; 67(3):535–40. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344, indexed in PubMed: 26865199
180. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. Br J Clin Pharmacol 2011; 71(4):600–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x, indexed in PubMed: 21395653
181. Noman A, Ang DSC, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. Lancet 2010; 375(9732):2161–7. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1, indexed in PubMed: 20542554
182. Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2013; 61(9):926–32. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.066, indexed in PubMed: 23449426
183. 158. Higgins P, Dawson J, Lees KR et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Ther 2012; 30(4):217–26. https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x, indexed in PubMed: 22099531
184. 159. George J, Carr E, Davies J et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundlreducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. Circulation 2006; 114(23):2508–16. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117, indexed in PubMed: 17130343
185. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in HyperuricemicHeart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. Circulation 2015; 131(20):1763–71. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536, indexed in PubMed: 25986447
186. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. Eur J Heart Fail 2006; 8(7):764–6. https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.001, indexed in PubMed: 17049305
187. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III–IV congestive heart failure. Expert Opin Investig Drugs 2004; 13(11):1509–16. https://doi.org/10.1517/13543784.13.11.1509, indexed in PubMed: 15500398
188. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. J Am Coll Cardiol 2009; 53(25):2405. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.076, indexed in PubMed: 19539154
189. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (8): 1388–93. https://doi.org/10.2215//CJN.01580210, indexed in PubMed: 20538833
190. Su X, Xu B, Yan B et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease:A meta-analysis. PLoS One 2017; 12(11):e0187550. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187550, indexed in PubMed: 29095953
191. Siu YP, Leung KT, Tong MKH et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis 2006; 47(1):51–9. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006, indexed in PubMed: 16377385
192. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering thera¬pies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 10:CD009460. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2, indexed in PubMed: 29084343
193. Levy GD, Rashid N, Niu F et al. Effect of urate-lowering thera¬pies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. J Rheumatol 2014; 41(5):955–62. https://doi.org/10.3899/jrheum.131159, indexed in PubMed: 24692523
194. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? Nat Rev Rheumatol 2014; 10(11):654–61. https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2014.124, indexed in PubMed: 25136785
195. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a thera¬peutic option in cardiovascular disease. Pharmacol Ther 2017; 172:139–50. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.004, indexed in PubMed: 27916655
196. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. Pharmacol Rev 2006; 58(1):87–114. https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6, indexed in PubMed: 16507884
197. Wei L, Fahey T, Struthers AD et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. Int J Clin Pract 2009; 63(9):1327–33. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x, indexed in PubMed: 19691616
198. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population.

Ann Rheum Dis 2015; 74(7):1368–72. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269, indexed in PubMed: 24665118
199. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. J Rheumatol 2007; 34(10):2093–2098. http://www.jrheum.org/content/34/10/2093.abstract
200. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H et al. The Effects of Colchicine on Risk of Cardiovascular Events and Mortality Among Patients with Gout: A Cohort Study Using Electronic Medical Records Linked with Medicare Claims. Ann Rheum Dis 2016; 75(9):1674–9. https://doi.org/110.1016/j.bbi.2017.04.008
201. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG et al. Relationship of Interleukin-1b Blockade With IncidentGout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med 2018; 169(8):535–42. https://doi.org/10.7326/M18-1167
202. Tran AP, Edelman J. Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout. IntJ Rheum Dis 2011; 14(3):33–7. https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01629.x
203. Ruoff G, Edwards NL. Overview of serum uric acid treatment targets in gout: why less than 6 mg/dL? Postgrad Med 2016; 128(7):706–15. https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1221732, indexed in PubMed: 27558643
204. FitzGerald JD, Mikuls TR, Neogi T et al. Development of the American College of RheumatologyElectronic Clinical Quality Measures for Gout. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70(5):659–71. https://doi.org/10.1002/acr.23500, indexed in PubMed: 29649348
205. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017; 76(1):29–42. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707, indexed in PubMed: 27457514
206. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines formanagement of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64 (10):1431–46. https://doi.org/10.1002/acr.21772, indexed in PubMed: 23024028
207. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. Clin Exp Hypertens. 2015; 37(3):192–196, https://doi.org/10.3109/10641963.2014.933968, indexed in Pubmed: 25051056
208. Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. Br Med J (Clin Res Ed). 1988; 296(6637):1641–1642, https://doi.org/10.1136/bmj.296.6637.1641-a, indexed in Pubmed: 3135052
209. Neogi T, Dalbeth N, Stamp L, et al. Renal dosing of allopurinol results in suboptimal gout care. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1):e1, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210352, indexed in Pubmed:27582422
210. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. Arthritis Rheum. 2011; 63(2):412–421, https://doi.org/10.1002/art.30119, indexed in Pubmed: 21279998
211. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. Ann Rheum Dis. 2013; 72(6):826–830, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201676, indexed in Pubmed: 22679303
212. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. Drug Saf. 2013; 36(10):953–980, https://doi.org/10.1007/s40264-013-0084-0, indexed in Pubmed: 23873481
213. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013; 93(2):153–158, https://doi.org/10.1038/clpt.2012.209, indexed in Pubmed: 23232549
214. Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice. Curr Med Res Opin. 2018; 34(8):1411–1417, https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1454896, indexed in Pubmed: 29553292
215. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlledstudy in gout patients with an inadequate response to standardof-care allopurinol (a US-based study). Arthritis Rheumatol. 2017; 69(1):203–212, https://doi.org/10.1002/art.39840, indexed in Pubmed: 27564409
216. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Efficacy and safetyduring extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1):8, https://doi.org/10.1186/s13075-018-1788-4, indexed in Pubmed: 30616614

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Долгосрочная эффективность специфической терапии у пациентов с различными клиническими вариантами лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца

Валиева З.С. [1], Грацианская С.Е. [1], Шария А.М. [1], Каспарова А.М. [1], *Мартынюк Т.В. [1,2]

[1] Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

[2] ФГБОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

Цель: оценить частоту назначения и долгосрочную эффективность специфической терапии у больных с лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ) вследствие врождённых пороков сердца (ВПС).

Материалы и методы. В ретроспективную часть исследования включались пациенты, впервые госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период 2015-2017 гг. — 30 пациентов с синдромом Эйзенменгера, 25 — со сбросом крови слева направо, 26 — с резидуальной ЛАГ. 58 пациентов наблюдались через 12 и 24 месяца после первой госпитализации.

Результаты. У больных ЛАГ-ВПС наиболее часто назначаемыми препаратами при ЛАГ-ВПС были силденафил и бозентан в виде монотерапии и в составе комбинаций. Во всех группах пациентов к 24 месяцу наблюдения отмечался прирост пациентов с комбинированной специфической терапией вдвое, наибольший — при резидуальной ЛАГ. Через 24 месяца при всех режимах терапии отмечалась положительная динамика с приростом дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, улучшением функционального класса, снижением среднего давления в лёгочной артерии, уменьшением размеров правого желудочка, нормализацией левых отделов сердца. Выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера составила 80,5%, ЛАГ-ВПС с двунаправленным сбросом — 93,5%, резидуальной ЛАГ — 47,9%, идиопатической лёгочной гипертензией — 48%.

Заключение. Пациенты с синдромом Эйзенменгера длительно получают специфическую монотерапию, сохраняя низкий/промежуточный риск, характеризуются наилучшей выживаемостью. У пациентов с резидуальной ЛАГ отмечаются наиболее тяжелые гемодинамические нарушения, быстрое прогрессирование заболевания, несмотря на проводимую комбинированную специфическую терапию, низкая выживаемость.

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, врождённые пороки сердца, синдром Эйзенменгера, специфическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствииконфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2022

Для цитирования: Валиева З.С., Грацианская С.Е., Шария А.М., Каспарова А.М., Мартынюк Т.В. Долгосрочная эффективность специфической терапии у пациентов с различными клиническими вариантами лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Системные гипертензии. 2022;19(1):23-30. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-23-30

Информация об авторах:

Валиева Зарина Солтановна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9041-3604

Грацианская Светлана Евгеньевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-3370-4306

Шария Арчил Мерабович, лаб.-исследователь отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7904-6735

Каспарова Анна Михайловна, врач-кардиолог 2-го клин. отделения отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2935-481X

***Автор, ответственный за связь с редакцией: Мартынюк Тамила Витальевна,** д-р мед. наук, рук. отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; проф. каф. кардиологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9022-8097, email: trukhiniv@mail.ru

Information about the authors:

Zarina S. Valieva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9041-3604

Svetlana E. Gratsianskaia, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3370-4306

Archil M. Shariya, Laboratory Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7904-6735

Anna M. Kasparova, cardiologist, 2nd Clinical Department, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2935-481X

*** Corresponding author: Tamila V. Martynyuk,** Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097, email: trukhiniv@mail.ru

© Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2022, rsh@gipertonik.ru
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-23-30

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Long-term efficacy of specific therapy in patients with different clinical variants of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

Zarina S. Valieva [1], Svetlana E. Gratsianskaia [1], Archil M. Shariya [1], Anna M. Kasparova [1], * Tamila V. Martynyuk [1,2]

[1] E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

Aim: evaluate the frequency of prescription and long-term efficacy of different types of specific therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart defects (CHD).

Materials and methods. The retrospective part of the study included patients first admitted to the National Medical Research Center of Cardiology in the period 2015-2017 — 30 patients with Eisenmenger syndrome, 25 with left-to-right shunt, 26 with residual PAH. 58 patients were followed up 12 and 24 months after the first hospitalization.

Results. The most commonly prescribed drugs for PAH-CHD pts were sildenafil and bosentan as monotherapy and in combination. By the 24th month of follow-up there was a twofold increase of patients with combined specific therapy in all groups, the largest increase in patients with residual PAH. After 24 months, all modes of therapy showed positive dynamics with an increase in distance in the 6-minute walk testing, functional class improvement, a decrease in the mean pulmonary artery pressure, a decrease in the size of the right ventricle, and normalization of the left heart. The survival rate of patients with Eisenmenger syndrome was 80,5%, PAH-CHD with bidirectional shunt — 93,5%, residual PAH — 47,9%, idiopathic pulmonary hypertension — 48%.

Conclusion. Patients with Eisenmenger syndrome receive specific monotherapy for a long time, while maintaining low/intermediate risk, are characterized by the best survival. Patients with residual PAH have the most severe hemodynamic impairment, rapid progression of the disease, despite the ongoing combination specific therapy, and low survival.

Key words: pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, Eisenmenger syndrome, specific therapy

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

For citation: Zarina S. Valieva, Svetlana E. Gratsianskaia, Archil M. Shariya, Anna M. Kasparova, Tamila V. Martynyuk. Long-term efficacy of specific therapy in patients with different clinical variants of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Systemic Hypertension. 2022;19(1):23-30. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-23-30

Введение

Согласно современным рекомендациям лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется при повышении среднего давления в лёгочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. и лёгочного сосудистого сопротивления > 3 единиц Вуда при нормальном давлении заклинивания в лёгочной артерии) ≤ 15 мм рт. ст. [1, 2]. Данная гемодинамическая триада применяется и для установления ЛАГ, ассоциированной с врождёнными пороками сердца (ЛАГ-ВПС) [3, 4].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению лёгочной гипертензии 2015 года клиническая классификация ЛАГ-ВПС включает четыре формы — синдром Эйзенменгера; ЛАГ, ассоциированную с преимущественно системно-лёгочными шунтами; ЛАГ, ассоциированную с малыми дефектами; ЛАГ после хирургической коррекции ВПС [1-3]. При наличии простых системно-лёгочных шунтов ЛАГ имеет отличия от других форм патологии в виде замедленного темпа прогрессирования заболевания и увеличения ожидаемой продолжительности жизни [4,5]. Так, в регистре REVEAL (США) 3-х летняя выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС составила 85% и не снижалась к 6-му году проспективного наблюдения. Напротив, у больных с идиопатической лёгочной гипертензией (ИЛГ) 3-х и 5-летняя выживаемость составила 75% и 62%, соответственно [6].

По данным Российского регистра, среди 487 больных с ЛАГ наибольшие доли представлены пациентами с ИЛГ и ЛАГ-ВПС — 40,9% и 36,6%, соответственно [7]. Вместе с тем, следует отметить гетерогенность ЛАГ-ВПС в зависимости от клинического варианта.

Для лечения больных ЛАГ одобрено значительное число лекарственных препаратов патогенетического действия, вместе с тем доказательная база в пользу эффективности и безопасности при ЛАГ-ВПС остаётся ограниченной. Это обусловлено тем, что данная категория пациентов, как правило, исключалась из крупных рандомизированных контролируемых исследований или была представлена небольшим числом пациентов [1,2,4].

Таким образом, комплексное изучение особенностей клинического течения ЛАГ, ассоциированной с простыми ВПС, в результате применения различных видов патогенетической медикаментозной терапии и оценка прогноза являются актуальными с научной и практической точки зрения.

Материал и методы

На базе отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России проводился анализ специфической терапии у пациентов с различными клиническими вариантами ЛАГ-ВПС. Всего в исследование был включен 81 пациент (30 пациентов с синдромом Эйзенменгера, 25 пациентов со сбросом крови слева направо и 26 пациентов с резидуальной ЛАГ).

Критериями включения явились: возраст > 18 лет; верифицированный диагноз ЛАГ-ВПС или ИЛГ; функциональный класс (ФК) II-III по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Критериями исключения были возраст < 18 лет; ЛАГ другой этиологии;

© Russian Society for Arterial Hypertension (RSAH) 2022, rsh@gipertonik.ru
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)
License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Таблица 1. Характеристики пациентов с ЛАГ-ВПС и ИЛГ
Table 1. Characteristics of patients with PAH-CHD and IPH

Параметры	Синдром Эйзенменгера	ЛАГ-ВПС со сбросом крови преимущественно слева направо (n=25)	Резидуальная ЛАГ (n=26)	ИЛГ (n=26)
Возраст, лет	35,5 [28,0;53,0]	36 [21,0;51,0]	35,5 [23,0;48,0]	43,0 [35,0;50,0]
Женщины/ мужчины (n, %)	22 (73%) 8 (27%)	21 (84%) 4 (16%)	23 (88%) 3 (12%)	22 (88%) 3 (12%)
ФК (ВОЗ)	3 [2;3]	3 [2;3]	3 [2;3]	3 [2;3]
Дистанция в Т6МХ, м	377,5 [330,0;450,0]	350 [300,0;431,0]	363 [318;416]	400 [326,0; 474,0]
Индекс Борга, баллы	3,5 [3,0;5,0]	3,0 [3,0;5,0]	3,0 [3,0;5,0]	4 [3;5]
Сатурация крови кислородом, %	86,5 [85,0;91,0] [a]	94,0 [93,0;96,0]	97,0 [95,0;98,0]	95,0 [94,0;98,0]
ЭхоКГ: СДЛА, мм рт. ст.	100 [85,0;115,0] *# [a]	95,5 [78,5;112,5]	90,5 [72,0;109,0]	76,0 [72,0;103,0]
Площадь правого предсердия, $см^2$	19,0 [17,5;22,0] #	20,0 [16,0;29,0] °	21,7 [18,0;30,0]	20,5 [16,0;27,5]
Переднезадний размер ПЖ, см	3,6 [3,5;3,85] *	4,05 [3,7;4,6] [a]	3,7 [3,3;4,0]	3,7 [3,1;4,1]
Толщина передней стенки ПЖ, см	1,1 [0,8;1,2] *#[a]	0,9 [0,8;1,0][a]	0,8 [0,7;1,1][a]	0,7 [0,6;0,8]
КПОС: СДЛА/ срДЛА, мм рт. ст.	117,5 [102,0;131,0] [a]*#/ 81,0 [72,0;92,0] [a]*	117,5 [102,0;131,0]/ 52,0 [41,0;75,0]	82,0 [79,0;101,0]/ 62,0 [57,0;66,0]	85,0 [76,0;97,0]/ 58,0 [50,0;65,0]
ЛСС, $дин*с*см^{-5}$	2329,0 [1333,0;2778,0][a]*	954,5 [591,0;1439,0]	1339,0 [882,0;1475,0]	1109,0 [907,0;1445,0]
СИ, $л/мин/м^2$	2,0 [1,6;2,7]	2,1 [1,9;2,9]	1,9 [1,8;2,0]	2,0 [1,6;2,2]
SvO_2, %	65,5 [57,5;73,6]	69,5 [68,5;73,5][a]	61,5 [51,0;64,0]	60,0 [53,0;62,0]

Примечание: SvO_2 — сатурация венозной крови кислородом, ЛСС — лёгочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, СИ — сердечный индекс, Т6МХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс,

* p<0,05 — синдром Эйзенменгера по сравнению с группой ЛАГ-ВПС со сбросом крови преимущественно слева направо,

# p<0,05 — синдром Эйзенменгера по сравнению с группой резидуальной ЛАГ,

° p<0,05 — ЛАГ-ВПС со сбросом крови преимущественно слева направо по сравнению с группой резидуальной ЛАГ,

[a] по сравнению с группой ИЛГ

Note: SvO_2 — venous oxygen saturation, PVR — pulmonary vascular resistance, RV — right ventricle, CI — cardiac index, T6MX — six-minute walk test, FC — functional class,

* p<0,05 — Eisenmenger's syndrome compared with the PAH-CHD group with blood shunting predominantly from left to right,

# p<0,05 — Eisenmenger's syndrome compared with the residual PAH group,

° p<0,05 — PAH-CHD with blood shunting predominantly from left to right compared with the residual PAH group,

[a] in comparison with the ILG group

ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным компьютерной томографии коронарных артерий или коронарной ангиографии; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ); ФК I и IV (ВОЗ).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации, одобрено локальным Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Все пациенты — участники исследования — подписывали информированное согласие. В ретроспективную часть исследования были включены пациенты, впервые госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период 2015–2017 гг. В рамках госпитализации всем больным с ЛАГ-ВПС проводилось комплексное обследование для верификации диагноза, оценки тяжести состояния больных и профиля риска развития клинического ухудшения/летальности. Для оценки функционального состояния пациентов в рамках исследования проводились Т6МХ и спировелоэргометрия (СВЭМ). Статус операбельности пациента с ВПС оценивался по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС). У 58 пациентов повторный и финальный визиты проводились после первой госпитализации через 12 и 24 месяца, соответственно. Группу сравнения составили больные с ИЛГ, сопоставимые по клинико-демографическим показателям и ФК (ВОЗ) (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica версия 10.0 для Windows (StatSoftInc, USA). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Качественные показатели представлены частотами распределения признака. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий Хи-квадрат Пирсона, критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения нормально распределенных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применялся в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального, критерий Шеффе — при множественном сравнении. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Выживаемость представлена с помощью кривых Каплана-Майера.

Результаты

При ретроспективном анализе проводимой специфической терапии было показано, что пациенты с ЛАГ-ВПС получали лечение различными группами препаратов — ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) (силденафил), антагонистами рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан), простаноидами (илопрост). Более 50% пациентов получали комбинированную специфическую терапию. Наиболее часто назначаемыми препаратами явились силденафил и бозентан в виде монотерапии и в составе различных комбинаций ЛАГ-специфических препаратов (рис. 1).

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-23-30

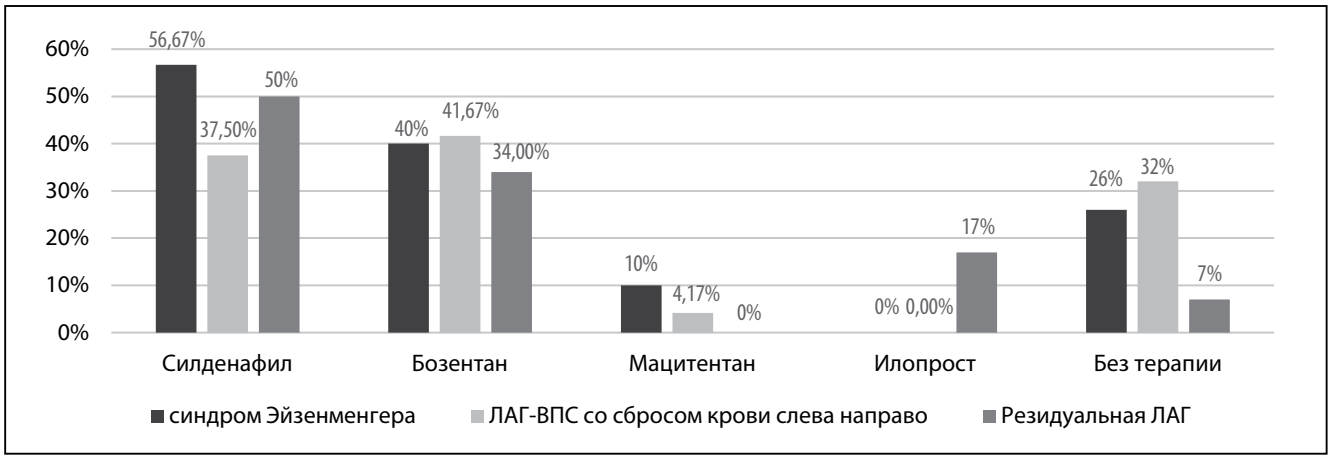


Рисунок 1. Ретроспективный анализ ЛАГ-специфической терапии у больных с ЛАГ-ВПС
Figure 1. Retrospective analysis of PAH-specific therapy in patients with PAH-CHD

Медиана длительности специфической терапии у больных ЛАГ-ВПС составила 3,0 [2,0;5,0] года. При сравнении длительности лечения между клиническими группами пациентов различий выявлено не было: в группе синдрома Эйзенменгера медиана составила 3,5 [2,0;5,0] лет, в группе ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо — 3,5 [1,0;7,5] лет, в группе резидуальной ЛАГ — 3,0 [2,0;5,0] года. Длительность терапии бозентаном составила 4,0 [2,0;5,0] года, 1,5 [1,0;2,5] года и 3,0 [2,0;7,0] года в указанных группах, соответственно, и была достоверно больше у пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо (p=0,016). Другие ЛАГ-специфические препараты применялись при ЛАГ-ВПС менее длительно.

Во всех группах пациентов с ЛАГ-ВПС к 24 месяцу наблюдения отмечался прирост доли пациентов, требующих назначения комбинированной специфической терапии, у пациентов с резидуальной ЛАГ доля больных увеличилась более чем вдвое. Во всех трёх группах ЛАГ-ВПС наиболее часто применялся силденафил (56,7%, 37,5% и 50%, соответственно) и бозентан (40%, 41,7% и 34,6%, соответственно). Комбинированную терапию получали 16,7%, 16,7% и 26,9% больных, соответственно.

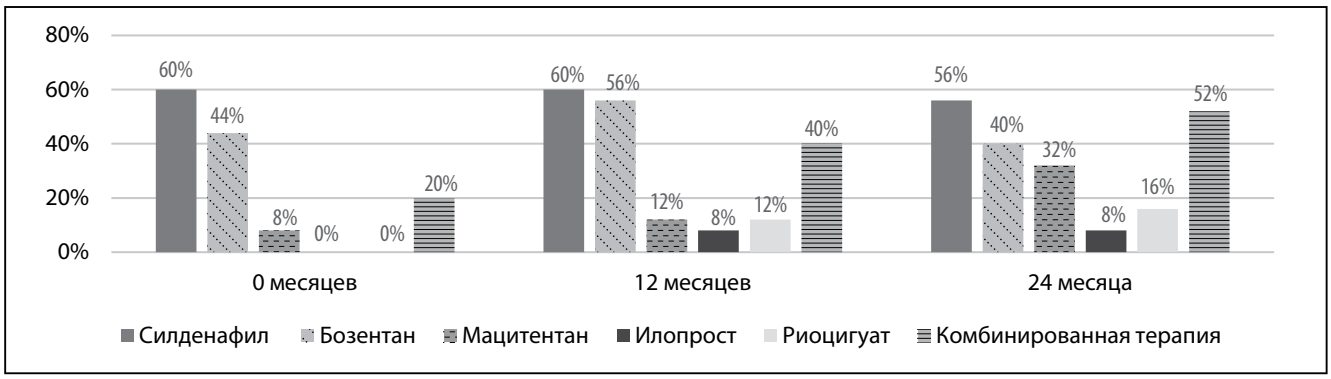


Рисунок 2. ЛАГ-специфическая терапия в течение 24 месяцев у пациентов с синдромом Эйзенменгера
Figure 2. PAH-specific therapy for 24 months in patients with Eisenmenger's syndrome

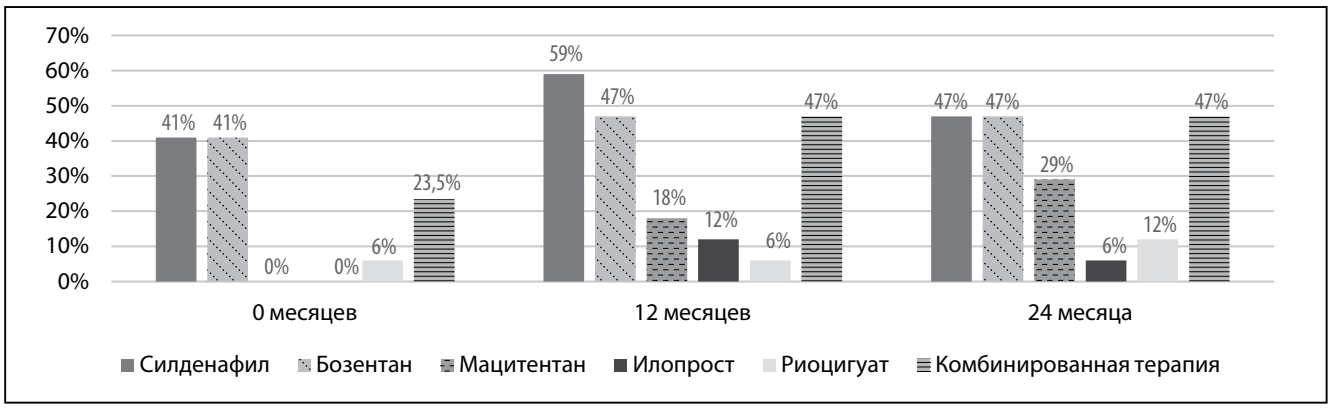


Рисунок 3. ЛАГ-специфическая терапия у пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо в течение 24 месяцев
Figure 3. PAH-specific therapy in patients with PAH-CHD with left-to-right shunting for 24 months

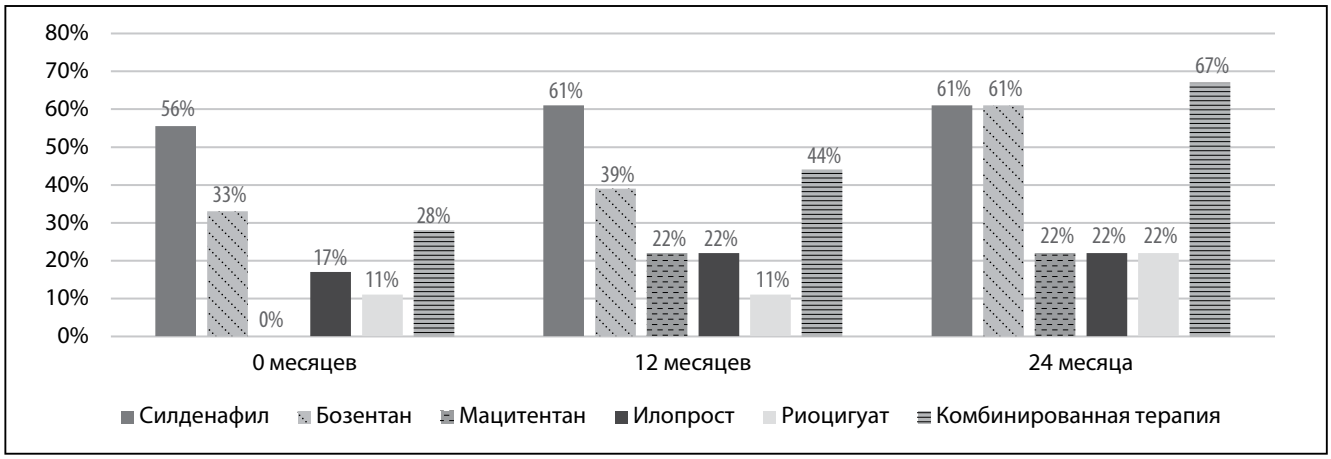


Рисунок 4. ЛАГ-специфическая терапия у пациентов с резидуальной ЛАГ в течение 24 месяцев
Figure 4. PAH-specific therapy in patients with residual PAH for 24 months

В проспективном исследовании из 58 больных с ЛАГ-ВПС на момент включения 15 (25%) пациентов не получали специфическую терапию (2 пациента с синдромом Эйзенменгера, 6 пациентов с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо, 5 пациентов с резидуальной ЛАГ). В группе с синдромом Эйзенменгера (n=25) в течение 2 лет наблюдения отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов, получающих комбинированную терапию до 52% (рис. 2). При сравнении с группой ИЛГ отмечалось достоверно более частое назначение силденафила в этой группе ЛАГ-ВПС как в первой точке наблюдения (p=0,03), так и в динамике через 12 месяцев (p=0,00016 и 24 месяца (p=0,00084). Более частое назначение риоцигуата к 24 месяцу наблюдения отмечалось у больных с ИЛГ по сравнению с синдромом Эйзенменгера (p=0,00003).

У пациентов ЛАГ-ВПС с преимущественным сбросом крови слева направо (n=16) вдвое увеличилось количество больных, получающих комбинированную терапию, и к 24 месяцам наблюдения составило 47% пациентов (рис. 3).

Терапия силденафилом через 12 месяцев (p=0,00018) и 24 месяцев (p=0,02) наблюдения проводилась достоверно чаще в этой группе пациентов по сравнению с группой ИЛГ. У последних отмечалось более частое назначение риоцигуата (p=0,0007) и илопроста (p=0,04) через 24 месяца наблюдения по сравнению с группой ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо.

У пациентов с резидуальной ЛАГ (n=17) комбинированная терапия ко 2-му году наблюдения потребовалась 67% пациентов, что указывает на тяжесть состояния последних (рис. 4). Терапия силденафилом через 12 месяцев (p=0,00018) и 24 месяца (p=0,004) наблюдения была достоверно чаще у пациентов данной группы по сравнению с ИЛГ. Также отмечалось более частое назначение бозентана к 24 месяцу наблюдения по сравнению с группой ИЛГ (p=0,04). Терапия риоцигуатом была достоверно чаще у пациентов с ИЛГ к 24 месяцу наблюдения (p=0,0003) по сравнению с резидуальной ЛАГ.

Для оценки эффективности различных видов специфической терапии 58 больных с ЛАГ-ВПС были разделены на три подгруппы в зависимости от числа принимаемых специфических препаратов через 24 месяца от начала лечения: монотерапия, двойная терапия, тройная терапия. Подгруппу монотерапии составили 23 пациента (11 пациентов (48%) с синдромом Эйзенменгера, 6 пациентов (26%) с ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо и 6 пациентов (26%) с резидуальной ЛАГ). В подгруппу двойной терапии включались 29 пациентов (11 пациентов (38%) с синдромом Эйзенменгера, 10 пациентов (34%) с ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо и 8 пациентов (28%) с резидуальной ЛАГ). Подгруппу тройной терапии составили 6 пациентов (1 пациент с синдромом Эйзенменгера, 1 пациент с ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо и 4 пациента (66%) с резидуальной ЛАГ).

Монотерапия в 42% случаев была представлена силденафилом, в 46% случаев — бозентаном, в 8% случаев — мацитентаном и в 4% случаев — риоцигуатом. В случае двойной специфической терапии у 38% пациентов применялась комбинация силденафила и бозентана, у 38% пациентов — силденафила и мацитентана, у 11% пациентов — бозентана и риоцигуата, у 11% пациентов — мацитентана и риоцигуата, у 2% пациентов — силденафила и илопроста. При тройной терапии варианты комбинаций были представлены риоцигуатом, бозентаном и илопростом (33%), силденафилом, мацитентаном и илопростом (17%), силденафилом, бозентаном и илопростом (60%).

При сравнении числа пациентов, получавших моно-, двойную и тройную комбинированную терапию на момент включения в исследование и через 24 месяца наблюдения, было выявлено уменьшение доли пациентов, получавших монотерапию, и увеличение доли пациентов, потребовавших назначения двойной или тройной ЛАГ-специфической терапии. При сравнении функциональных параметров во всех режимах терапии через 24 месяца отмечалась положительная динамика в виде прироста дистанции в Т6МХ и улучшения ФК (ВОЗ) (табл. 2).

При изучении параметров ремоделирования сердца у пациентов разных клинических групп в зависимости от вида ЛАГ-специфической терапии в динамике было выявлено, что размер левого предсердия был достоверно больше у пациентов в подгруппе монотерапии в отличие от пациентов, получавших двойную или тройную специфическую терапию (p<0,05). Конечно-диастолический размер левого желудочка был существенно больше у пациентов в подгруппе монотерапии в отличие от пациентов, получавших лечение двойной терапией (p<0,05).

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-23-30

Таблица 2. Динамика показателей функционального статуса пациентов ЛАГ-ВПС в зависимости от режима специфической терапии

Table 2. Dynamics of indicators of the functional status of patients with PAH-CHD depending on the regimen of specific therapy

Параметры	Подгруппа монотерапии исходно (n=35)	Подгруппа монотерапии 24 месяца (n=23)	Подгруппа двойной терапии исходно (n=20)	Подгруппа двойной терапии 24 месяца (n=29)	Подгруппа тройной терапии исходно (n=3)	Подгруппа тройной терапии 24 месяца (n=6)
Дистанция в Т6МХ, м	380 [307,0;437,5]	442,5 [373,25;504,5]	351,5 [324,0;413,0]	400,0 [341,0;440]	250 [225;250]	300,0 [250,0;350]
ФК (ВОЗ) I/II/III/IV, %	0/28%/72%/0	11%/39%/50%/0	0/15%/85%/0	7%/41%/52%/0	0/0/100%/0	0/17%/83%/0
Δ дистанции в Т6МХ, м	+62,5		+48,5		+50,0	
Длительность специфической терапии, года	0,0 [0,0;0,75]	2,5 [1,25;4,0]	1,0 [1,0;4,75]	4,0 [2,75;5,25]	2,0 [1,0;2,5]	5,0 [2,5;6,75]

Таблица 3. Динамика параметров ремоделирования сердца у пациентов ЛАГ-ВПС в зависимости от специфической терапии в течение 24 месяцев

Table 3. Dynamics of cardiac remodeling parameters in patients with PAH-CHD depending on specific therapy during 24 months

Параметры	Подгруппа монотерапии исходно (n=35)	Подгруппа монотерапии 24 месяца (n=23)	Подгруппа двойной терапии исходно (n=20)	Подгруппа двойной терапии 24 месяца (n=29)	Подгруппа тройной терапии исходно (n=3)	Подгруппа тройной терапии 24 месяца (n=6)
Левое предсердие, см	3,5 [3,15;3,95]*^	3,7 [3,4;4,3]*^	3,5 [3,4;3,8]*	3,45 [3,05;3,7]*	3,1[2,9;3,3]^	3,1[2,7;3,5]^
КДР ЛЖ, см	4,3 [3,8;4,8]*	4,35 [3,9;4,9]*	4,0 [3,7;4,6]*	4,05 [3,45;4,45]*	3,6 [3,4;3,9]	4,0 [3,8;4,2]
Ствол лёгочной артерии, см	3,7 [3,3;3,9]	3,8 [3,3;4,0]	3,95 [3,2;4,3]	3,8 [3,2;4,3]	3,2 [2,9;4,35]	3,0 [2,8;4,5]
TAPSE, мм	1,75 [1,5;2,05]^	1,75 [1,55;1,9]^	1,5 [1,35;1,7]	1,5 [1,5;1,7]	1,1 [1,1;1,1]^	1,2 [1,1;1,4]^
Площадь правого предсердия, см^2	18,0 [16,7;24,0]	19,1 [15,0;27,5]	20,0 [18,0;24,3]	21,5 [17,5;25,0]	21,0 [18,0;24,0]	21,0 [18,0;24,0]
Переднезадний размер ПЖ, см	3,8 [3,1;4,4]	3,5 [3,0;4,4]	3,51 [3,25;3,95]	3,75 [3,05;4,45]	3,9 [3,6;4,2]	3,3 [3,2;3,8]
СДЛА, мм рт. ст.	90,0 [80,5;110,0]	96,0 [75,0;112,0]*	100,0 [90,5;112,5]	107,0 [89,0;128,0]*	75,0 [72,5;87,5]	100,0 [75,0;110,0]
срДЛА, мм рт. ст.	66 [47,0;75,0]	64,0 [52,0;74,5]	70,0 [64,0;76,0]	65,0 [57,0;85,0]	65,0 [64,0;68,0]	65,0 [64,0;68,0]

Примечание: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, срДЛА — среднее давление в лёгочной артерии, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

* p<0,05 между моно-и двойной терапией,

^ p<0,05 между моно-и тройной терапией

Note: LV EDD — end-diastolic size of the left ventricle, RV — right ventricle, SPPA — systolic pressure in the pulmonary artery, mean pressure in the pulmonary artery, TAPSE — systolic excursion of the tricuspid valve annulus.

* p<0,05 between mono- and dual therapy,

^ p<0,05 between mono- and triple therapy

Показатель TAPSE был достоверно меньше у пациентов, получавших тройную терапию, а величина систолического давления в лёгочной артерии — достоверно ниже у пациентов на монотерапии в отличие от подгруппы двойной терапии (p<0,05). При этом, среди больных с ЛАГ-ВПС достоверных различий между показателями на момент включения в исследование и через 24 месяца выявлено не было. Во всех клинических группах отмечалось снижение срДЛА, увеличение левых отделов сердца и уменьшение размеров правого желудочка у больных, получавших монотерапию; снижение срДЛА, уменьшение размера ствола лёгочной артерии и увеличение левых отделов сердца при двойной терапии; уменьшение диаметра ствола лёгочной артерии, увеличение левых отделов сердца, уменьшение дилатации правого желудочка, увеличение параметра TAPSE в подгруппе тройной терапии (табл. 3).

При определении риска клинического ухудшения/летальности в течение 1-го года согласно шкале стратификации риска было выявлено, что в подгруппе монотерапии в динамике отмечалось снижение доли пациентов с высоким риском через 24 месяца с 43 до 26%. Наибольшую долю низкого риска исходно и в динамике составляли пациенты с синдромом Эйзенменгера (40 и 60%, соответственно). У пациентов, получавших двойную терапию, в динамике отмечалось уменьшение доли пациентов высокого риска к 24 месяцу (с 65 до 59%). 2 пациентки высокого риска были направлены на трансплантацию лёгких в связи с невозможностью дальнейшей эскалации терапии. Наибольший процент низкого риска составляли пациенты с синдромом Эйзенменгера как исходно, так и в динамике (40 и 100%, соответственно). У пациентов, получавших тройную терапию, в динамике отмечалось снижение доли пациентов с высоким риском к 24 месяцу (от 100 до 67%). Все пациенты с резидуальной ЛАГ имели высокий риск клинического ухудшения/летальности, 2 пациента были направлены на трансплантацию лёгких.

При анализе результатов длительной терапии было показано, что к 2,5 годам монотерапии у 20% пациентов Δ дистанции вТ6МХ составила –20 м, что потребовало эскалации ЛАГ-специфической терапии до двойной. К 2,5 годам ЛАГ-специфической терапии процент комбинированной терапии составил 60%.

Общая выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС изучалась с помощью кривых Каплана-Майера от момента первого обращения к врачу. Группу сравнения представляла клас-

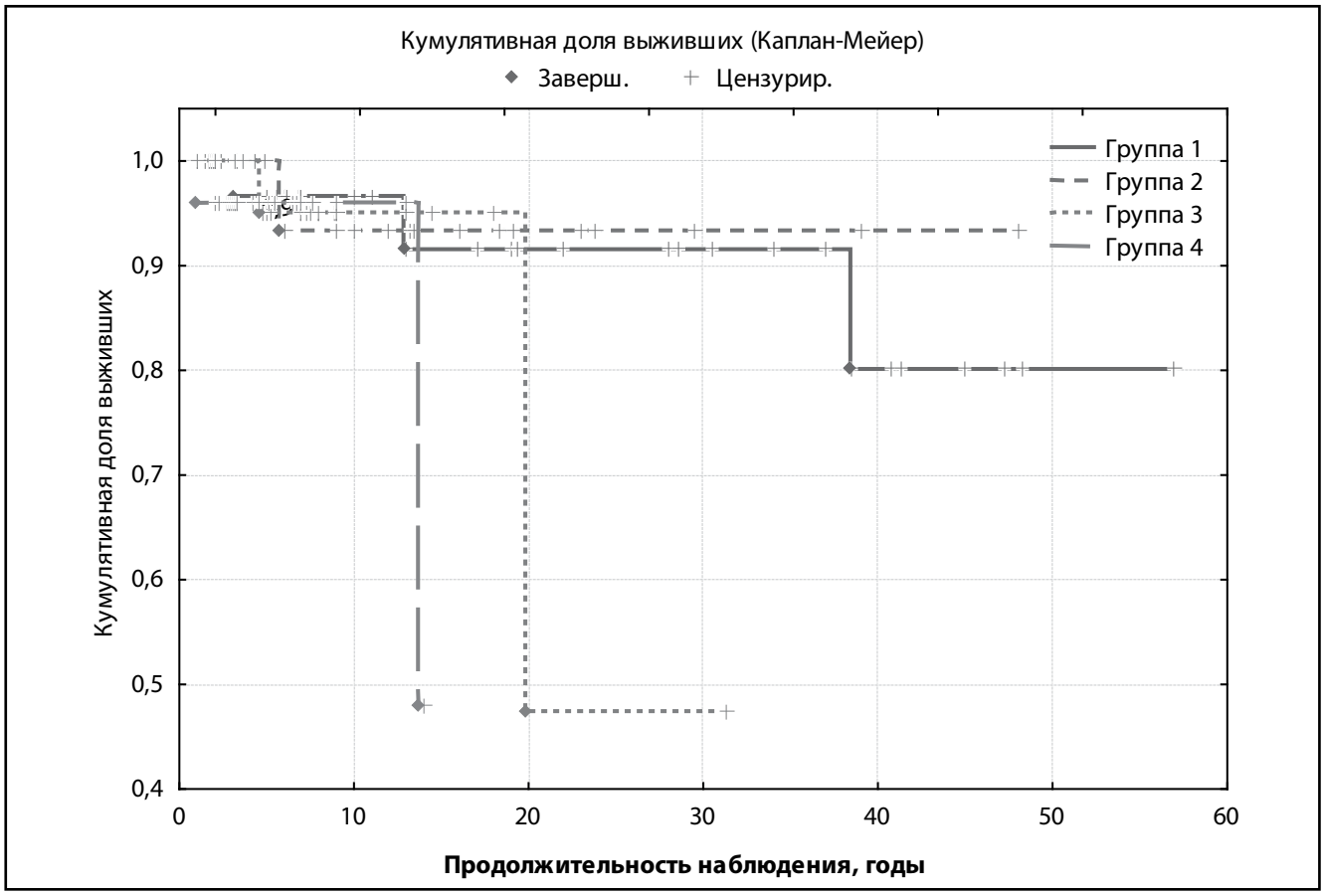


Рисунок 5. Общая выживаемость пациентов ЛАГ-ВПС (синдром Эйзенменгера (группа 1), ЛАГ со сбросом крови слева направо (группа 2), резидуальная ЛАГ (группа 3), ИЛГ (группа 4)

Figure 5. Overall survival of patients with PAH-CHD (Eisenmenger syndrome (group 1), PAH with left-to-right shunt (group 2), residual PAH (group 3), IPAH (group 4)

сическая форма патологии — ИЛГ. Выживаемость группы пациентов с ЛАГ и синдромом Эйзенменгера составила 80,5%, ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо — 93,5%, резидуальной ЛАГ — 47,9%, ИЛГ — 48% (рис. 5).

Обсуждение

Среди множества форм лёгочной артериальной гипертензии патология, ассоциированная с простыми системно-лёгочными шунтами, представлена гетерогенной группой: различные клинические варианты ЛАГ-ВПС имеют особенности клинического течения. До настоящего времени сохраняется дефицит доказательной базы в пользу выбора оптимальных подходов в разных группах ЛАГ-ВПС.

Целью данного исследования явились изучение частоты назначения разных видов специфической терапии, оценка долгосрочной эффективности, влияния на клинико-функциональные и параметры ремоделирования сердца, прогноз больных с ЛАГ-ВПС.

Согласно критериям включения/исключения в исследование был включен 81 пациент с подтвержденным диагнозом ЛАГ, ассоциированной с ВПС, во время госпитализации в отдел лёгочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Когорта больных включала три клинические группы — с синдромом Эйзенменгера (n=30), с ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо (n=25), с резидуальной ЛАГ (n=26). 25 пациентов с ИЛГ составили группу сравнения, выбор которой определяется тем, что последняя является наиболее изученной, эталонной формой ЛАГ. В нашей работе при оценке риска прогрессирования ЛАГ/ летальности мы применяли полный спектр факторов стратификации риска, включая параметры СВЭМ — пиковое потребление кислорода и вентиляционный эквивалент углекислого газа [1,2].

При оценке частоты назначения различных видов специфической терапии у пациентов с ЛАГ-ВПС показано, что наиболее часто этой категории пациентов назначались силденафил и бозентан как в виде моно-, так и в комбинированной терапии. Указанные препараты применялись при ЛАГ-ВПС наиболее длительно в сравнении с группой ИЛГ. Во всех группах пациентов с ЛАГ-ВПС через 24 месяца наблюдения отмечался прирост пациентов с комбинированной специфической терапией вдвое (67%), а у пациентов с резидуальной ЛАГ оно превысило половину всех наблюдений. Эти результаты согласуются с данными Manes A., et al. (2014): 78% пациентов получали одобренные ЛАГ-специфические препараты, из них 34% – комбинированную терапию. Большему количеству пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС назначалась комбинированная терапия по сравнению с другими группами [8].

При формировании подгрупп пациентов с ЛАГ-ВПС в зависимости от режима специфической терапии удалось показать, что монотерапию преимущественно получали пациенты с синдромом Эйзенменгера, в то время как в

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-23-30

группе тройной терапии большинство пациентов относилось к группе резидуальной ЛАГ. К медиане наблюдения, 2,5 годам, в результате монотерапии динамика дистанции в Т6МХ составила –20м, 20% пациентов требовалась эскалация ЛАГ-специфической терапии до двойной. К 5-му году ЛАГ-специфической терапии процент комбинированной терапии составил 60%. Эти данные согласуются с результатами ретроспективного анализа, в котором у 22% пациентов требовалась эскалация лечения после медианы 2,5 года, у пациентов с синдромом Эйзенменгера спустя 3 года от начала лечения уменьшения дистанции в Т6МХ не отмечалось [9].

Антагонисты рецепторов эндотелина являются одной из важнейших терапевтических стратегий у пациентов с ЛАГ-ВПС, включая синдром Эйзенменгера, и назначаются как препараты первой линии в монотерапии и в комбинированной в сочетании с ИФДЭ5, согласно рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, что подтверждено в нашем исследовании [1-3]. Известно, что в исследовании BREATHE-5 было продемонстрировано, что антагонист рецептора эндотелина бозентан улучшает гемодинамику и физическую работоспособность без снижения насыщения крови кислородом как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе у пациентов с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера [10].

D'Alto M и соавт. изучали эффекты силденафила у 32 пациентов с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера, которые ранее получали терапию бозентаном. Через 6 месяцев лечения присоединение силденафила приводило к увеличению Д6МХ на 22,9%, снижению ЛСС на 20,8% и улучшению ФК (ВОЗ) с III до II. Авторы также отметили снижение уровня NT-proBNP на 60,1%, но срДЛА достоверно не изменилось [11].

До настоящего времени остается спорным вопрос о целесообразности назначения ЛАГ-специфической терапии пациентам с большими ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо ввиду возможной реверсии сброса и ухудшения сатурации крови кислородом. В нашем исследовании все пациенты данной группы получали специфическую терапию с оптимальным функциональным ответом.

При оценке стратификации риска у пациентов, получавших разные режимы ЛАГ-специфической терапии, удалось выявить, что более половины пациентов имели исходный промежуточный или высокий риск прогрессирования ЛАГ/ летальности в течение 1 года наблюдения. Анализ Каплана-Майера показал, что от момента первого обращения к врачу выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера составила 80,5%, при ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо — 93,5%, в группе резидуальной ЛАГ и ИЛГ — 47,9% и 48%, соответственно. Наши данные согласуются с результатами ряда зарубежных исследований. Так, Manes A. и соавт. показали, что выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера составила 87%, при ЛАГ-ВПС с двунаправленным сбросом — 86%, у пациентов с резидуальной ЛАГ — 36% [8]. Vijarnsorn C. и соавт. также выявили наилучшую выживаемость у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо по сравнению с резидуальной ЛАГ — 82,5%, 92,6%, 64,3%, соответственно [12].

Заключение

Пациенты с синдромом Эйзенменгера при назначении специфической терапии длительно сохраняют режим монотерапии, чаще имеют низкий или промежуточный риск прогрессирования ЛАГ, характеризуются наилучшей выживаемостью по сравнению с пациентами других клинических групп ЛАГ-ВПС и ИЛГ. У пациентов с резидуальной ЛАГ отмечаются наиболее тяжелые гемодинамические нарушения, быстрое прогрессирование заболевания и сохранение высокого риска летальности, несмотря на проводимую комбинированную специфическую терапию, наиболее низкая выживаемость по сравнению с другими группами ЛАГ-ВПС.

К 24 месяцу наблюдения у пациентов при применении всех режимов ЛАГ-специфической терапии отмечалось улучшение функционального статуса и параметров ремоделирования сердца. Пациенты с ЛАГ-ВПС наиболее часто получали силденафил и бозентан в виде моно и комбинированной терапии.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2020;1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russian)] https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
2. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119. https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015, PMID: 26318161
3. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врождёнными пороками сердца у взрослых (клинические рекомендации). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2017;59(2):135-147. [L.A. Bockeria, S.V. Gorbachevskiy, A.A. Shmal'ts. Pulmonary arterial hypertension associated with congenitalheart disease in adults (clinical guidelines). Thoracic and cardiovascular surgery 2017;59(2):135-147. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147
4. Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НИМЦ кардиологии» Минздрава России. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2018:304 с. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: Diagnosis and treatment. Ser. Library of the National Research Center for Cardiology. – M.: OOO "Medical Information Agency" 2018:304 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-6040008-0-9.
5. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. и др. Лёгочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив 2019;91:24-32. [I.E. Chazova, O.A. Arkhipova, T.V. Martynyuk. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. Ter Arkh. 2019 Mar 10;91(1):24-31 (in Russian)]. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024, PMID: 31090367
6. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest 2012;142:448-56. https://doi.org/10.1378/chest.11-1460, PMID: 22281797
7. Chazova I., Martynyuk T., Valieva Z. et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. BioMed Research International 2020: Jun 14;2020:6836973. https://doi.org/10.1155/2020/6836973, PMID: 32626754
8. Manes A., Palazzini M., Leci E. et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A comparison between clinical subgroups. Eur Heart J 2014;35:716–24. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht072, PMID: 23455361
9. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. Circulation 2005; 112: 828–35. https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.529800, PMID: 16061735
10. Gatzoulis M.A., Landzberg M., Beghetti M. et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. Circulation 2019;139(1):51-63. https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.033575, PMID: 30586694
11. D'Alto M., Romeo E., Argiento P. et al. Bosentan – sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. Int J Cardiol. 2012;155:378-82. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.051, PMID: 21081251
12. Vijarnsorn C., Durongpisitkul K., Chungsomprasong P. et al. Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts. PLoS One. 2018;13(4):e0195092. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195092, PMID: 29664959

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Эффективность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

* Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Павлюченко И.И., Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Лечение пациентов с артериальной гипертонией (АГ), сочетанной с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), является сложной клинической задачей. Взаимодополняющее и отягчающее влияние этих коморбидностей зачастую препятствует реализации антигипертензивного потенциала используемых препаратов и их комбинаций, в связи с чем необходим поиск дополнительных способов интенсификации терапии.

Цель исследования. Оценить антигипертензивную эффективность комбинации азилсартана медоксомила и амлодипина у пациентов с АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП, в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

Материалы и методы. В исследование включено 68 пациентов с неконтролируемой медикаментозно АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП, получавших предшествующую антигипертензивную терапию. Всем исследуемым назначалась комбинация азилсартана медоксомила с амлодипином в дозах 40/5 мг/сутки. Длительность терапии составила 24 недели. Включенным в исследование выполнен контроль офисного артериального давления (АД) при первичном визите, через 4, 8 и 24 недели лечения; суточное мониторирование АД (СМАД) — исходно и спустя 24 недели. У пациентов взяты образцы венозной крови с последующим выделением ДНК из лейкоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции. Определение полиморфных вариантов гена CYP2C9 проводилось на амплификаторе Rotor Gene-Q. Применялся метод TaqMan (дискриминация аллелей) и набор праймеров и зондов.

Результаты. Выявлено следующее распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9: *1/*1 обнаружен у 73,5% пациентов, *1/*2 — у 14,7%, *1/*3 — у 11,8%. Показано, что через 4 недели терапии при полиморфном варианте гена *1/*1 CYP2C9 достижение целевого уровня (ЦУ) АД зарегистрировано у 62% пациентов, при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 — по 30% и 25%, соответственно. После увеличения дозы азилсартана медоксомила и амлодипина до 80/10 мг/сутки, соответственно, и 8 недель с начала лечения в группе с вариантом *1/*1 число достигших целевых значений АД увеличилось до 88%, в группах с *1/*2 и *1/*3 — до 60% и 62,5%. Антигипертензивная терапия была интенсифицирована индапамидом пролонгированного высвобождения в дозе 1,5 мг/сутки, и по результатам 24-недельной терапии пациенты при полиморфном варианте гена CYP2C9 *1/*1 достигли ЦУ АД в 96% случаев, с *1/*2 и *1/*3 — в 90% и 87,5%, соответственно. У пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1, *1/*2 и *1/*3 выявлена положительная динамика всех параметров СМАД. Однако при варианте *1/*1 наблюдались более выраженные позитивные изменения индекса времени систолического АД днем и индекса времени диастолического АД днем, индекса времени диастолического АД ночью.

Заключение. В результате 24-недельного исследования у большинства больных, имевших полиморфный вариант *1/*1 гена CYP2C9, отмечена более выраженная эффективность исследуемой комбинации препаратов. Больным с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 для достижения ЦУ АД чаще требовалась трехкомпонентная терапия. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение зависимости антигипертензивных эффектов препаратов от полиморфизмов соответствующих генов, что может способствовать выявлению групп пациентов, нуждающихся в более интенсивной антигипертензивной терапии уже на старте лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, суточное мониторирование артериального давления, полиморфизм гена CYP2C9, комбинированная антигипертензивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2022

Для цитирования: Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Павлюченко И.И., Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Системные гипертензии. 2022;19(1):31-38. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Луконин Илья Андреевич,** асс. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, 4, г. Краснодар 350063, Российская Федерация,
E-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2097-4227

Скибицкий Виталий Викентьевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Фендрикова Александра Вадимовна, канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Павлюченко Иван Иванович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. биологии с курсом медицинской генетики, ORCID: 0000-0001-7080-7641

Лазарев Константин Юрьевич, канд. мед. наук, доцент каф. биологии с курсом медицинской генетики, ORCID: 0000-0001-5517-8859

Information about the authors:

***Corresponding author: Ilya A. Lukonin,** Asst. of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Sedin str., 4, Krasnodar, 350063 Russian Federation, E-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2097-4227

Vitaliy V. Skibitsky, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Aleksandra V. Fendrikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Ivan I. Pavlyuchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-7080-7641

Fedor A. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy 2, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-7768-5632

© Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2022, rsh@gipertonik.ru
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Efficiency of combined antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension, combined with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

* Lukonin I.A., Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Pavlyuchenko I.I., Lazarev K. YU., Kovalenko F.A.

Kuban State Medical University, 4 Mitrofan Sedin str., Krasnodar 350063, Russian Federation

Abstract

Background. Treatment of patients with arterial hypertension (AH) associated with type 2 diabetes mellitus (DM2) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a complex clinical challenge. The complementary and aggravating effect of these comorbidities often prevents the realization of the antihypertensive potential of the drugs used and their combinations, and therefore it is necessary to search for additional ways to intensify therapy.

Aim. To assess the efficiency of combined pharmacotherapy in patients with AH associated with DM2 and NAFLD, depending on the CYP2C9 gene polymorphism.

Materials and methods. The study included 68 patients with uncontrolled AH associated with DM2 and NAFLD (Fatty Liver Index (FLI) > 60) who received prior antihypertensive therapy. All subjects were prescribed a combination of azilsartan medoxomil with amlodipine at doses of 40/5 mg/day. The duration of therapy was 24 weeks. Those included in the study underwent control of office blood pressure (BP) at the initial visit, after 4, 8 and 24 weeks of treatment; 24-hour BP monitoring (ABPM) — initially and after 24 weeks. Venous blood samples were taken from patients, followed by DNA isolation from leukocytes by phenol-chloroform extraction. Determination of polymorphic variants of the CYP2C9 gene was carried out on an amplifier Rotor Gene — Q. The TaqMan method (allele discrimination) and a set of primers and probes were used.

Results. As a result of genetic testing, the following distribution of polymorphic variants of the CYP2C9 gene was revealed: *1/*1 was found in 73,5% of patients, *1/*2 in 14,7%, *1/*3 in 11,8%. It was shown that after 4 weeks of therapy with a polymorphic variant of the *1/*1 CYP2C9 gene, the achievement of the target level (TL) of BP was registered in 62% of patients, with polymorphisms *1/*2 and *1/*3 — in 30% and 25%. After increasing the dose of azilsartan medoxomil and amlodipine to 80/10 mg/day, respectively, and 8 weeks from the start of treatment in the *1/*1 group, the number of BP targets achieved increased to 88%, in the *1/*2 groups and *1/*3 — up to 60% and 62,5%. Antihypertensive therapy was intensified with prolonged release indapamide at a dose of 1,5 mg/day, and according to the results of 24 weeks of therapy, patients with a polymorphic variant of the CYP2C9 *1/*1 gene achieved the TLBP in 96% of cases, with *1/*2 and *1/*3 — In 90% and 87,5%, respectively. At the same time, in patients with polymorphism of the CYP2C9 gene *1/*1, *1/*2 and *1/*3, positive dynamics of all ABPM parameters was revealed. However, in the *1/*1 variant, more pronounced positive changes were observed in the systolic BP time index during the day and the diastolic BP time index during the day, and the diastolic BP time index at night.

Conclusions. As a result of a 24-week study, the majority of patients who had the polymorphic variant *1/*1 of the CYP2C9 gene showed a more pronounced efficacy of the studied combination of drugs. Patients with *1/*2 and *1/*3 polymorphisms often required triple therapy to achieve TLBP. At the same time, further studies are needed to study the dependence of the antihypertensive effects of drugs on polymorphisms of the corresponding genes, which may help identify groups of patients who need more intensive antihypertensive therapy already at the start of treatment.

Keywords: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, 24-hour blood pressure monitoring, CYP2C9 gene polymorphism, combined antihypertensive therapy

Conflict of interests. The authors declare that there is notconflict of interests.

For citation: Lukonin I.A., Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Pavlyuchenko I.I., Lazarev K. YU., Kovalenko F.A. Efficiency of combined antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension, combined with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Systemic Hypertension. 2022;19(1):31-38. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38

Введение

Несмотря на достигнутые успехи, лечение артериальной гипертонии (АГ) остается трудной задачей и часто является неэффективным. Так, в Российской Федерации целевой уровень (ЦУ) артериального давления (АД) на фоне лечения достигается лишь в 22-50% случаев [1]. Это обусловливается как сложными, индивидуальными для отдельного больного, механизмами формирования и прогрессирования АГ, так и частым её сочетанием с другими хроническими неинфекционными заболеваниями, такими, например, как сахарный диабет 2 типа (СД2) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [2,3,4]. В сравнении с изолированной АГ, выраженная инсулинорезистентность и чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП [5], способствуют поддержанию высокого АД, развитию ночной гипертензии и ремоделированию миокарда левого желудочка, увеличению ригидности артериальной стенки, что существенно затрудняет обеспечение антигипертензивного и органопротективного эффектов применяемых препаратов [6].

Для повышения эффективности терапии АГ в последние годы всё чаще предпринимаются попытки персонифицированного подхода при выборе антигипертензивных препаратов, основанного на учете генетических особенностей их трансформации в организме больного. В некоторых исследованиях показаны важная роль и существенное влияние мутантных аллелей генов, например, CYP2C9, кодирующих ферменты метаболизма антигипертензивных средств, т.е. генетического полиморфизма, на фармакодинамику ряда медикаментов [7,8], что может сказываться на эффективности препаратов и требует учета при проведении фармакотерапии.

© Russian Society for Arterial Hypertension (RSAH) 2022, rsh@gipertonik.ru
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)
License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ, у большинства пациентов предлагается использовать комбинации антигипертензивных препаратов, что является более эффективным, чем монотерапия, и способствует повышению приверженности больных фармакотерапии [9,10]. Одной из рациональных и высокоэффективных комбинаций, в том числе у пациентов с СД2 и НАЖБП, является сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК). Одним из эффективных, длительно действующих БРА является азилсартана медоксомил и его сочетание с БКК амлодипином. Имеются данные о зависимости биодоступности и колебаний концентрации БРА от полиморфных вариантов гена CYP2C9 [11]. Однако исследований, посвящённых зависимости антигипертензивных эффектов этой комбинации от полиморфизма гена CYP2C9, не проводилось.

В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка антигипертензивной эффективности комбинации азилсартана медоксомила и амлодипина у пациентов с АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП, в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

Материалы и методы

Обследовано 68 русских пациентов Краснодарского края с неконтролируемой АГ (АД ≥ 140/85 мм рт. ст., в соответствии с актуальными на момент исследования клиническими рекомендациями) [12], сочетанной с СД2 и НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60), получавших антигипертензивную терапию. Сахароснижающая терапия включала инсулинотерапию в базис-болюсном режиме в сочетании с Метформином 1000-2000 мг/сут. Всем обследуемым был разъяснен дизайн исследования, получено информированное добровольное согласие по форме, утвержденной локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 05.10.2018 г), клинической базой была ГБУЗ ГКБ №1 г.Краснодара МЗ КК.

Критериями исключения из исследования являлись: вторичная АГ, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA и хроническая болезнь почек 3А-5 стадии, непереносимость выбранных для исследования препаратов, а также наличие противопоказаний к их приему.

Всем больным проведено антропометрическое и общеклиническое исследование. Контроль офисного АД и анализ дневников самоконтроля выполнялся на четырех визитах: первичная явка, через 4, 8 и 24 недели после начала исследования. Исходно и через 24 недели лечения проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLabVasotens (ООО «Петр Телегин», Россия) и сохранением свободной двигательной активности пациентов; интервал измерений — 25 минут днем и 60 минут во время сна. Оценивались суточное, дневное, ночное систолическое и диастолическое АД (САД24 и ДАД24, САДд и ДАДд, САДн и ДАДн), индекс времени систолического и диастолического артериального давления днем и ночью (ИВ САДд и ИВ ДАДд, ИВ САДн и ИВ ДАДн), вариабельность САД и ДАД днем и ночью (ВарСАДд и ВарДАДд, ВарСАДн и ВарДАДн), величина утреннего подъема и скорость утреннего подъема систолического и диастолического артериального давления (ВУП САД и ВУП ДАД, СУП САД и СУП ДАД). Перед началом исследования пациенты находились в «отмывочном» периоде 3-5 дней, не получая антигипертензивной терапии, чтобы исключить лекарственное взаимодействие.

У всех обследуемых взяты образцы венозной крови, методом фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов выделена ДНК. Полиморфные варианты гена CYP2C9 определены на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия) путем амплификации в режиме реального времени, использовался метод TaqMan (дискриминация аллелей) и набор праймеров и зондов («Синтол», Россия). Определены мутации для гена CYP2C9: Arg144Cys — CYP2C9*2 (rs1799853) и Ile359Leu — CYP2C9*3 (rs1057910), а «дикий» аллель был обозначен как CYP2C9*1.

Включенным в исследование пациентам назначалась в утренние часы комбинация азилсартана медоксомила (Эдарби, «Takeda», Япония) с амлодипином (Нормодипин, «Gedeon Richter», Венгрия) в дозах 40/5 мг/сутки, при недостижении ЦУ АД проводилась коррекция дозы. Длительность наблюдения составила 24 недели.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Нормальность распределения признаков оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка, после чего количественные данные были представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами (Q25-Q75), где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили, соответственно. Сравнение трех и более независимых групп по количественным признакам осуществлялось при помощи критерия Краскелла-Уоллиса, сравнение количественных признаков в зависимых группах — критерия Вилкоксона, качественных — с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой Йейтса. Различие в группах считали статистически значимым при значении показателя p-value менее 0,05.

Результаты

Клинико-антропометрические показатели включенных в исследование пациентов с АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	Значение
Возраст, лет	57 [48;61]
Длительность АГ, лет	9 [7;12]
Количество мужчин, n (%)	34 (50)
Количество женщин, n (%)	34 (50)
Офисное САД, mm Hg	153,5 [148; 166]
Офисное ДАД, mm Hg	89 [86; 95]
ЧСС, уд/мин	90 [85; 96]
ИМТ, кг/м^2	32,3 [30,2; 34,7]
FLI, ед.	81 [74; 92]
NFS, ед.	–1,7 [–2,6; –1,4]

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИМТ — индекс массы тела, FLI (Fatty Liver Index) — индекс стеатоза печени, NFS (NAFLD fibrosis score) — индекс фиброза печени.

Note: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HR — heart rate, BMI — body mass index, FLI (Fatty Liver Index) — liver steatosis index, NFS (NAFLD fibrosis score) — liver fibrosis score

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38

По результатам генетического тестирования выявлено следующее распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9: *1/*1 регистрировался у 73,5% пациентов, а *1/*2 — у 14,7%, *1/*3 — у 11,8%, полиморфизмы *2/*3, *2/*2 и *3/*3 не были обнаружены (табл. 2).

Таблица 2. Распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9 среди обследованных пациентов

Table 2. Distribution of polymorphic variants of the CYP2C9 gene among the examined patients

Полиморфизм	Количество пациентов, n (%)
CYP2C9 *1/*1	50 (73,5)
CYP2C9 *1/*2	10 (14,7)
CYP2C9 *2/*2	0 (0)
CYP2C9 *1/*3	8 (11,8)
CYP2C9 *3/*3	0 (0)
CYP2C9 *2/*3	0 (0)

Измерение офисных значений САД, ДАД и ЧСС спустя 4 недели от начала лечения позволило установить, что ЦУ АД у пациентов с полиморфным вариантом гена CYP2C9 *1/*1 был зарегистрирован в 62% случаев, в то время как при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 — у 30% и 25%, соответственно (табл. 3, рис. 1).

Анализ характеристик больных, не достигших ЦУ АД через 4 недели, показал, что у них имелось ожирение 2 и 3 степени и более длительный стаж заболевания АГ, что могло негативно сказаться на реализации антигипертензивного эффекта исследуемой комбинации препаратов. В связи с этим пациентам всех трех групп доза азилсартана медоксомила и амлодипина была увеличена до 80/10 мг/сут соответственно. После 8 недель терапии число пациентов, достигших ЦУ АД, увеличилось и составило: в группе с полиморфизмом *1/*1 — 88%, в группах с *1/*2 и *1/*3 — 60% и 62,5%, соответственно. Исходя из полученных данных, всем пациентам, не достигшим целевых значений АД, к лечению добавлялся индапамид пролонгированного высвобождения (Арифон ретард, «Servier», Франция) в дозе 1,5 мг/сутки в утреннее время. По результатам 24-недельной терапии, при полиморфном варианте гена CYP2C9 *1/*1 отмечалось достижение ЦУ АД у 96% пациентов, при *1/*2 и *1/*3 — в 90% и 87,5% случаев (рис. 1).

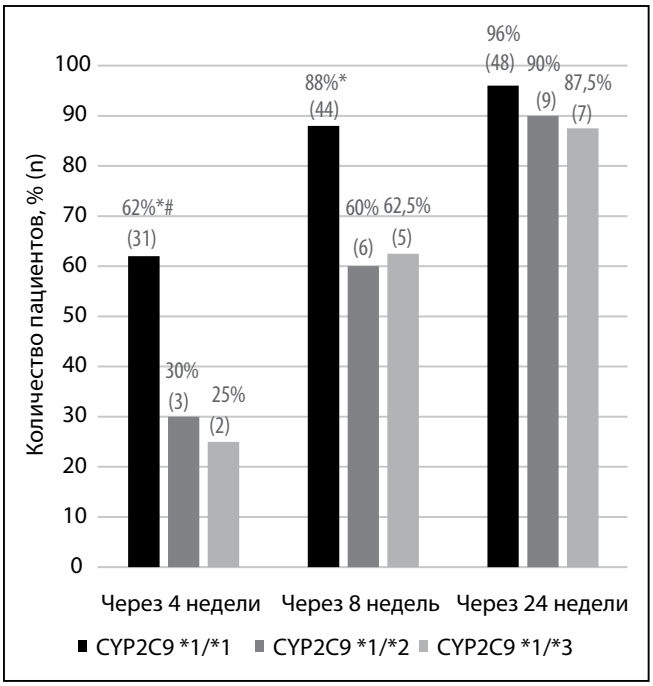


Рисунок. 1. Количество пациентов, достигших ЦУ АД через 4, 8 и 24 недели лечения при разных полиморфизмах гена CYP2C9

Figure. 1. The number of patients who achieved the target level of office blood pressure after 4, 8 and 24 weeks of treatment with different polymorphisms of the CYP2C9 gene

Примечание: ЦУ АД — целевой уровень артериального давления. * — p < 0,05 для различий между показателями лиц с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 и CYP2C9 *1/*2, # — p < 0,05 для различий между показателями лиц с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 и CYP2C9 *1/*3.

Note: CV BP is the target blood pressure level. * — p < 0,05 for differences between the indices of individuals with CYP2C9 *1/*1 and CYP2C9 *1/*2 polymorphisms, # — p < 0.05 for differences between the indices of individuals with CYP2C9 *1/*1 gene polymorphisms and CYP2C9 *1/*3.

Анализ динамики параметров СМАД показал, что у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 (табл. 4), *1/*2 (табл. 5) выявлено статистически значимое снижение практически всех показателей.

Таблица 3. Изменение офисного АД и ЧСС через 4, 8 и 24 недели лечения

Table 3. Change in office BP and heart rate after 4, 8 and 24 weeks of treatment

	Пациенты с АГ, СД2 и НАЖБП				
Параметры	**Полиморфный вариант гена CYP2C9**	**Исходно**	**Через 4 недели лечения**	**Через 8 недель лечения**	**Через 24 недели лечения**
САД, мм рт. ст.	*1/*1	153 [147; 165]	134 [129; 136]*	132 [127; 134]**	130 [126; 133]***
	*1/*2	154 [142; 167]	150 [141; 158]	135 [133; 138]**	130 [128; 135]***
	*1/*3	153 [145; 163]	149 [138; 157]	134 [132; 137]	129 [127; 136]
ДАД, мм рт. ст.	*1/*1	88 [85; 94]	77 [72; 85]*	73 [71; 80]**	72 [70; 77]***
	*1/*2	87 [84; 93]	85 [81; 90]	84 [74; 89]	75 [70; 78]***
	*1/*3	88 [82; 93]	86 [82; 92]	84 [78; 90]	73 [72; 77]
ЧСС, уд/мин	*1/*1	91 [85; 95]	81 [78; 86]*	75 [73; 78]**	74 [72; 76]***
	*1/*2	90 [83; 93]	87 [82; 90]	78 [75; 80]**	75 [72; 77]***
	*1/*3	89 [85; 92]	86 [80; 89]	77 [74; 81]	76 [74; 78]

Примечание: АГ — артериальная гипертония, СД2 — сахарный диабет 2 типа, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД- систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. * — p < 0,05 для различий между исходными показателями и через 4 недели лечения. ** — p < 0,05 для различий между исходными показателями и через 8 недель лечения. *** — p < 0,05 для различий между исходными показателями и через 24 недели лечения.

Note: AH — arterial hypertension, DM2 — type 2 diabetes mellitus, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease, HR — heart rate, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure. * — p < 0,05 for differences between baseline and after 4 weeks of treatment. ** — p < 0.05 for differences between baseline and after 8 weeks of treatment. *** — p < 0,05 for differences between baseline and after 24 weeks of treatment.

Таблица 4. Динамика показателей СМАД у пациентов с полиморфным вариантом *1/*1 гена CYP2C9

Table 4. Dynamics of ABPM parameters in patients with polymorphic variant *1/*1 of the CYP2C9 gene

Показатели СМАД	Исходно (n=50)	Через 24 недели лечения (n=50)	Δ%	p-значение
САД24, мм рт. ст.	152 [148,3; 165]	131 [129; 135]	-14	<0,001*
ДАД24, мм рт. ст.	91 [86,3; 95]	71 [68; 76]	-18	<0,001*
САДд, мм рт. ст.	153,5 [149,3; 165,3]	124 [122; 125]	-17	<0,001*
ДАДд, мм рт. ст.	91 [85,3; 95]	73 [67; 75]	-22	<0,001*
ИВ САДд, %	76 [68; 88,5]	33 [31; 42]	-53	<0,001*
ИВ ДАДд, %	87 [79,3; 88]	42 [30; 51]	-47	<0,001*
ВарСАДд, мм рт. ст.	16,5 [15; 18,8]	15 [11; 18]	-14	<0,001*
ВарДАДд, мм рт. ст.	16 [13,3; 18,8]	11 [9; 15]	-20	<0,001*
САДн, мм рт. ст.	143 [138,3; 164,3]	123 [121; 125]	-13	<0,001*
ДАДн, мм рт. ст.	89 [81,3; 92]	68 [67; 72]	-20	<0,001*
ИВ САДн, %	78 [70,3; 88,8]	45 [37; 61]	-36	<0,001*
ИВ ДАДн, %	84,5 [78; 88,8]	19 [15; 31]	-77	<0,001*
ВарСАДн, мм рт. ст.	18 [15; 20]	14 [10; 18]	-31	<0,001*
ВарДАДн, мм рт. ст.	16 [12; 17,8]	9 [7; 13]	-31	<0,001*
ВУП САД, мм рт. ст.	53 [48,3; 59]	43 [39; 51]	-13	<0,001*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	38 [31,3; 42,8]	20 [19; 30]	-38	<0,001*
СУП САД, мм рт. ст./ч	19,5 [17; 21]	14 [13; 16]	-20	<0,001*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	18 [16; 20]	12 [11; 15]	-20	<0,001*

Примечание: Здесь и далее: САД24 — суточное систолическое артериальное давление, ДАД24 — суточное диастолическое артериальное давление, САДд — дневное систолическое артериальное давление, ДАДд — дневное диастолическое артериальное давление, ИВ САДд — индекс времени систолического артериального давления днем, ИВ ДАДд — индекс времени диастолического артериального давления днем, ВарСАДд — вариабельность систолического артериального давления днем, ВарДАДд — вариабельность диастолического артериального давления днем, САДн — ночное систолическое артериальное давление, ДАДн — ночное диастолическое артериальное давление, ИВ САДн — индекс времени систолического артериального давления ночью, ИВ ДАДн — индекс времени диастолического артериального давления ночью, ВарСАДн — вариабельность систолического артериального давления ночью, ВарДАДн — вариабельность диастолического артериального давления ночью, ВУП САД — величина утреннего подъема систолического артериального давления, ВУП ДАД — величина утреннего подъема диастолического артериального давления, СУП САД — скорость утреннего подъема систолического артериального давления, СУП ДАД — скорость утреннего подъема диастолического артериального давления, * — p < 0,05 для различий между показателями до и через 24 недели лечения в каждой группе.

Note: Here and below: SAD24 — daily systolic blood pressure, DBP24 — daily diastolic blood pressure, SBPd — daytime systolic blood pressure, DADd — daytime diastolic blood pressure, TI SADd — daytime systolic blood pressure index, TI DBPd — diastolic blood pressure time index in the daytime, VarSAPd — daytime systolic blood pressure variability, VarDADd — daytime diastolic blood pressure variability, SADn — nighttimee systolic blood pressure, DBPn — nighttime diastolic blood pressure, TI SADn – time index of systolic blood pressure at night, TI DBPn — time index of diastolic blood pressure at night, VarSADn — systolic blood pressure variability at night, VarDAN- — variability of diastolic blood pressure at night, VUP SBP — the value of the morning rise in systolic blood pressure, VUP DBP — the magnitude of the morning rise in diastolic blood pressure, MAP SBP — the rate of the morning rise in systolic blood pressure, MAP DBP — the rate of the morning rise in diastolic blood pressure, * — p<0.05 for differences between before and after 24 weeks of treatment in each group.

Таблица 5. Динамика показателей СМАД у пациентов с полиморфным вариантом *1/*2 гена CYP2C9

Table 5. Dynamics of ABPM parameters in patients with polymorphic variant *1/*2 of the CYP2C9 gene

Показатели СМАД	Исходно (n=10)	Через 24 недели лечения (n=10)	Δ%	p-значение
САД24, мм рт. ст.	148 [145; 153]	123 [122; 136]	–18	0,04*
ДАД24, мм рт. ст.	85 [83; 86]	68 [66; 71]	–20	0,04*
САДд, мм рт. ст.	150 [147; 151]	122 [121; 124]	–19	0,04*
ДАДд, мм рт. ст.	87 [83; 88]	67 [63; 76]	–19	0,04*
ИВ САДд, %	89 [82; 90]	43 [40; 48]	–45	0,02*
ИВ ДАДд, %	81 [79; 82]	48 [31; 52]	–40	0,02*
ВарСАДд, мм рт. ст.	16 [15; 23]	13 [9; 16]	–42	0,03*
ВарДАДд, мм рт. ст.	18 [17; 18]	14 [10; 15]	–18	0,04*
САДн, мм рт. ст.	141 [137; 144]	126 [123; 128]	–11	0,06
ДАДн, мм рт. ст.	82 [79; 89]	72 [70; 73]	–15	0,05
ИВ САДн, %	74 [71; 84]	46 [37; 48]	–51	0,04*
ИВ ДАДн, %	85 [72; 86]	36 [34; 38]	–56	0,03*
ВарСАДн, мм рт. ст.	19 [17; 20]	16 [12; 18]	–10	0,07
ВарДАДн, мм рт. ст.	14 [14; 18]	7 [6; 9]	–55	0,04*
ВУП САД, мм рт. ст.	50 [49; 59]	41 [38; 44]	–20	0,06
ВУП ДАД, мм рт. ст.	36 [28; 41]	26 [20; 29]	–32	0,05
СУП САД, мм рт. ст./ч	22 [18; 24]	16 [14; 18]	–23	0,06
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	20 [18; 21]	15 [11; 19]	–24	0,06

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38

При наличии у пациента полиморфного варианта и *1/*3 наблюдалась тенденция к снижению этих параметров, однако статистическая значимость достигнута не была, вероятно, в связи с небольшой выборкой пациентов (табл. 6).

При сопоставлении степени изменения показателей СМАД в зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9, оказалось, что у больных с полиморфизмом *1/*1 наблюдалась более выраженная, чем при *1/*2 и *1/*3, позитивная динамика ИВ САДд и ИВ ДАДд, ИВ ДАДн. В то же время наличие полиморфного варианта *1/*2 было ассоциировано с существенным уменьшением ИВ САДн и ВарДАДн, а *1/*3 — С Д24, ДАД24, ВарСАДд, ВУП САД, ВУП ДАД (табл. 7).

Таблица 6. Динамика показателей СМАД у пациентов с полиморфным вариантом *1/*3 гена CYP2C9

Table 6. Dynamics of ABPM parameters in patients with polymorphic variant *1/*3 of the CYP2C9 gene

Показатели СМАД	Исходно (n=8)	Через 24 недели лечения (n=8)	Δ%	p-значение
САД24, мм рт. ст.	165 [163; 168]	121 [119; 122]	–27	0,3
ДАД24, мм рт. ст.	91 [89; 95]	68 [65; 72]	–29	0,4
САДд, мм рт. ст.	162 [157; 167]	122 [121; 125]	–25	0,4
ДАДд, мм рт. ст.	87 [85; 92]	70 [68; 72]	–23	0,1
ИВ САДд, %	80 [75; 82]	44 [42; 46]	–44	0,2
ИВ ДАДд, %	84 [81; 90]	53 [24; 56]	–42	0,3
ВарСАДд, мм рт. ст.	20 [18; 22]	7 [6; 9]	–61	0,1
ВарДАДд, мм рт. ст.	18 [14; 20]	13 [10; 18]	–17	0,4
САДн, мм рт. ст.	156 [153; 159]	127 [125; 133]	–20	0,1
ДАДн, мм рт. ст.	88 [87; 90]	73 [71; 75]	–17	0,4
ИВ САДн, %	71 [66; 72]	43 [40; 57]	–39	0,09
ИВ ДАДн, %	78 [76; 85]	23 [19; 24]	–73	0,09
ВарСАДн, мм рт. ст.	17 [16; 18]	10 [8; 12]	–39	0,3
ВарДАДн, мм рт. ст.	16 [12; 18]	10 [8; 13]	–27	0,4
ВУП САД, мм рт. ст.	47 [44; 50]	23 [20; 26]	–56	0,08
ВУП ДАД, мм рт. ст.	42 [40; 47]	23 [16; 28]	–45	0,1
СУП САД, мм рт. ст./ч	23 [19; 24]	16 [15; 18]	–36	0,1
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [15; 17]	9 [8; 12]	–33	0,1

Таблица 7. Сравнение степени снижения показателей СМАД (Δ% от исходных значений, принятых за 100%) в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Table 7. Comparison of the degree of reduction in ABPM (Δ% of the initial values taken as 100%) depending on the polymorphism of the CYP2C9 gene

	Процент изменения показателей в сравнении с исходными значениями (Δ%)					
Ген	**CYP2C9 *1/*1**	**CYP2C9 *1/*2**	**CYP2C9 *1/*1**	**CYP2C9 *1/*3**	**CYP2C9 *1/*2**	**CYP2C9 *1/*3**
Показатели СМАД						
САД24, мм рт. ст.	–14	–18	–14	–27**	–18	–27#
ДАД24, мм рт. ст.	–18	–20	–18	–29**	–20	–29#
САДд, мм рт. ст.	–17	–19	–17	–25	–19	–25
ДАДд, мм рт. ст.	–22	–19	–22	–23	–19	–23
ИВ САДд, %	–53*	–45	–53**	–44	–45	–44
ИВ ДАДд, %	–47*	–40	–47	–42	–40	–42
ВарСАДд, мм рт. ст.	–14	–42	–14	–61**	–42	–61#
ВарДАДд, мм рт. ст.	–20	–18	–20	–17	–18	–17
САДн, мм рт. ст.	–13	–11	–13	–20	–11	–20
ДАДн, мм рт. ст.	–20	–15	–20	–17	–15	–17
ИВ САДн, %	–36	–51*	–36	–39	–51#	–39
ИВ ДАДн, %	–77*	–56	–77**	–73	–56	–73
ВарСАДн, мм рт. ст.	–31	–10	–31	–39	–10	–39
ВарДАДн, мм рт. ст.	–31	–55*	–31	–27	–55#	–27
ВУП САД, мм рт. ст.	–13	–20	–13	–56**	–20	–56#
ВУП ДАД, мм рт. ст.	–38	–32	–38	–45**	–32	–45#
СУП САД, мм рт. ст./ч	–20	–23	–20	–36	–23	–36
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	–20	–24	–20	–33	–24	–33

Примечание: * — p<0,05 для различий между показателями лиц с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 и CYP2C9 *1/*2, ** — p<0,05 для различий между показателями лиц с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 и CYP2C9 *1/*3, # — p<0,05 для различий между показателями лиц с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*2 и CYP2C9 *1/*3.

Note: * — p<0.05 for differences between the parameters of individuals with CYP2C9 *1/*1 and CYP2C9 *1/*2 polymorphisms, ** — p<0.05 for differences between the parameters of individuals with CYP2C9 gene polymorphism *1 /*1 and CYP2C9 *1/*3, # — p<0.05 for differences between the indices of individuals with CYP2C9 *1/*2 and CYP2C9 *1/*3 gene polymorphisms.

Обсуждение

Учитывая широкую распространенность АГ у коморбидных пациентов и недостаточную у них эффективность лечения, проблема персонификации терапии является весьма актуальной. Ряд авторов указывают на важность учета полиморфизма тех или иных генов при подборе антигипертензивной терапии [7,8,11,13].

В рамках проведенного нами исследования показана достаточно высокая эффективность комбинации БРА с БКК. В частности, позитивные эффекты азилсартана медоксомила, как известно, объясняются его воздействием на разные звенья патогенеза АГ: уменьшение патологического влияния РААС и симпатико-адреналовой систем, приводящее к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, возможным замедлением пролиферации их гладких клеток и улучшением почечного кровотока; снижением секреции адипоцитами ангиотензиногена, что продемонстрировано в доклинических исследованиях и заключается в выраженном усилении потребления глюкозы клетками, увеличении секреции жировой тканью адипонектина и уменьшении количества адипоцитов у мышей [14,15]. Его высокая антигипертензивная эффективность реализуется за счет более прочной связи с рецепторами к ангиотензину II и медленной скоростью диссоциации. Кроме того, описаны органопротективные и плейотропные метаболические эффекты препарата у лиц с СД2 [16]. В ряде исследований азилсартана медоксомил в составе двухкомпонентной терапии, в том числе с БКК, продемонстрировал свою высокую эффективность в отношении нормализации показателей СМАД и уменьшении жесткости сосудистой стенки [17,18].

В то же время, проведенная нами оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ, сочетанной с СД2 и НАЖБП, в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9, показала неоднозначные результаты. Так, наилучший антигипертензивный эффект наблюдался у пациентов с полиморфным вариантом гена CYP2C9 *1/*1, что проявлялось более быстрым и у большего числа больных достижением ЦУ АД и улучшением отдельных показателей СМАД. Вместе с тем, полученные данные свидетельствовали также о необходимости использования максимальных терапевтических доз исследуемых препаратов и интенсификации терапии добавлением третьего лекарственного средства, чаще при полиморфных вариантах *1/*2 и *1/*3. Данные литературы в полной мере не отражают единых закономерностей биотрансформации и действия различных представителей БРА: при назначении лозартана пациенту с полиморфным вариантом *1/*3 для достижения оптимального АД требовалось назначение более высоких доз вследствие снижения конверсии до активного метаболита Е-3174 [7]. Кроме того, описаны возможные изменения лекарственного взаимодействия различной степени выраженности, связанные с ингибированием CYP2C9-активности, при использовании лозартана, ирбесартана, валсартана, эпросартана и кандесартана [19]. В других исследованиях показано, что при использовании комбинации валсартана с амлодипином у пациентов с АГ и ожирением происходило более выраженное снижение всех параметров СМАД, в сравнении с «диким» аллелем, при вариантах *1/*2 и *1/*3, объясняющееся увеличенной кумуляцией валсартана в тканях, снижением его клиренса и увеличением периода полувыведения, описанное рядом авторов также и для других БРА [20].

Основное ограничение данного исследования заключается в малой выборке. Необходимы дальнейшие наблюдения, в том числе с выбранной комбинацией препаратов у большего количества пациентов и с более длительным периодом наблюдения.

Заключение

Таким образом, полученные нами в ходе 24-недельного исследования данные свидетельствуют, что у большинства больных АГ с сочетанными СД2 и НАЖБП имелся полиморфный вариант *1/*1 гена CYP2C9, при котором зафиксирована более выраженная антигипертензивная эффективность исследуемой комбинации. Пациентам с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 для обеспечения антигипертензивного эффекта чаще требовалась трехкомпонентная терапия. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение зависимости антигипертензивных эффектов препаратов от полиморфизмов соответствующих генов, что может способствовать выявлению групп пациентов, нуждающихся в более интенсивной антигипертензивной терапии уже на старте лечения (например, использование максимальных доз препаратов при двухкомпонентной терапии или добавление третьего лекарственного средства).

Литература/References

1. Андреева О.Ю., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. и др. Лечение пациентов с артериальной гипертензией в реальной амбулаторной практике. Российский медицинский журнал. 2018;24(1):4-8 [Andreeva O.Y., Melekhov A.V., Gendlin G.E., Nikitin I.G. The treatment of patients with arterial hypertension in an actual out-patient practice. Medical Journal of the Russian Federation. 2018;24(1):4-8. (In Russ.)] http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-1-4-8
2. Muddu M, Mutebi E, Ssinabulya I et al. Hypertension among newly diagnosed diabetic patients at Mulago national referral hospital in Uganda a cross sectional study. Cardiovascular Journal of Africa 2018;29(4):218-224. https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-015
3. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;30(9):979-985. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001191
4. Kim KS, Lee BW, Kim YJ et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Part II: Treatment. Diabetes Metab J. 2019 Apr;43(2):127-143. https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0034
5. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):27-34. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):27-34. (In Russ.)] https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3752
6. Oliveras A, Armario P, Sans L et al. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. Journal of Clinical Hypertension. 2018;20(1):69-75. https://doi.org/10.1111/jch.13156
7. Pedreros-Rosales C, Jalil Milad R, Lagos Lucero M et al. Efecto de las variantes de CYP2C9 sobre la dosis de losartán en hipertensos chilenos [Association between cytochrome p4502c9 polymorphisms and losartan dosing in hypertensive patients]. Rev Med Chil. 2019 Dec;147(12):1527-1534. (in Spanish). https://doi.org/10.4067/S0034-98872019001201527
8. Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. и др. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(2):94-100. [Kovalenko FA, Skibitsky VV, Fendrikova AV et al. Efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 gene. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):94-100. (In Russ.)]. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-2-94-100
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV et al. Arterial hypertension in adults. Clinical

guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149-218. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786

10. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2018 Dec;36(12):2284-2309. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961
11. Yang R, Luo Z, Liu Y et al. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450. Curr Drug Metab. 2016;17(7):681-91. https://doi.org/10.2174/1389200217666160524143843
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] https://doi.org/10.14341/DM20171S8
13. Cabaleiro T, Román M, Ochoa D et al. Evaluation of the relationship between sex, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers. Drug Metab Dispos. 2013 Jan;41(1):224-9. https://doi.org/10.1124/dmd.112.046292, PMID: 23118328
14. Zhao M, Li Y, Wang J et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. Diabetes Obes Metab. 2011 Dec;13(12):1123-9. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01471.x
15. Iwai M, Chen R, Imura Y et al. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. Am J Hypertens. 2007 May;20(5):579-86. https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
16. Кочергина А.М., Барбараш О.Л. Возможности и перспективы применения азилсартана медоксомила у пациентов с сахарным диабетом. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):247-254. [Kochergina AM, Barbarash OL. Azilsartan medoxomil: opportunities and prospects in diabetes mellitus. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(2):247-254. In Russian]. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-2-247-254
17. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В. и др. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Кардиология. 2016;56(10):35-40. [Skibitskiy VV, Fendrikova AV., Sirotenko DV et al. Hronotherapy aspects of efficiency azilsartan medoxomil in combination therapy in patients with hypertension and metabolic syndrome. Kardiologiia. 2016;56(10):35-40. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40
18. Троицкая Е.А., Старостина Е.С., Кобалава Ж.Д. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):74-81. [Troitskaya EA, Starostina ES, Kobalava ZD. Efficacy of azilsartan medoxomil on the daily profile of peripheral and central arterial pressure and arterial stiffness in hypertensives with type 2 diabetes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):74-81. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-74-81
19. Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. Eur J Clin Pharmacol. 2000 May;56(2):135-40. https://doi.org/10.1007/s002280050731
20. Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Особенности антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинации валсартана и амлодипина у пациентов с ожирением при различных полиморфных вариантах генов CYP2C9 и CYP11B2. Системные гипертензии. 2018;15(4):40-46. [Kovalenko FA, Skibitsky VV, Fendrikova AV. Features of antihypertensive and vasoprotective efficiency of combination of valsartan and amlodipine in patients with obesity under different polymorphic variants of CYP2C9 and CYP11B2 genes. Systemic Hypertension. 2018;15(4):40-46. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075082X.2018.4.180074

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Сравнительная оценка влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа семаглутида и ингибитора натрий зависимого ко-траспортера глюкозы эмпаглифлозина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа

*Азимова М.Р., Жернакова Ю.В., Саидова М.А., Чазова И.Е.
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация
Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния 24 недельной терапии агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) семаглутидом и ингибитором натрий зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ) эмпаглифлозином на структурно-функциональные состояния левых отделов сердца и выраженность эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа.
Материалы и методы: в исследование последовательно был включен 91 пациент (40,7% женщин и 59,3% мужчин) в возрасте от 44–65 лет с СД 2 типа (уровень гликированного гемоглобина > 6,5%) и ожирением (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Все пациенты получали стандартную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, кроме того, все пациенты находились на монотерапии метформином в дозе 1000-2000 мг/сут (за время наблюдения терапия не менялась). Всем пациентам проводились антропометрические измерения, для оценки структурно-функциональных параметров ЛЖ проводилась ЭхоКГ методом трансмитральной и тканевой миокардиальной допплерографии с определением толщины ЭЖТ. После предварительного обследования все пациенты были рандомизированы на две группы: 1-ой группе была назначена терапия семаглутидом с начальной дозой 0,25 мг и постепенной титрацией каждые 4 недели до 1,0 мг, 2-ой группе был назначен эмпаглифлозин в дозе 10 или 25 мг. Через 24 недели всем пациентам повторно проведено обследование.
Результаты: лечение семаглутидом и эмпаглифлозином улучшало структурно-функциональное состояние левых отделов сердца — снижало массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, индекс объема ЛП, улучшало большинство показателей диастолической функции ЛЖ (соотношение Е/А, диастолического наполнения ЛЖ, скоростных показателей движения фиброзного кольца от латеральной и митральной стенок ЛЖ) у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа. Кроме того, в группе семаглутида выявлено выраженное уменьшение толщины ЭЖТ в систолу с 0,76 см [0,56; 0,8] до 0,71 см [0,5; 0,74] ($p<0,001$), чего не наблюдалось в группе эмпаглифлозина. По-видимому, положительное влияние семаглутида и эмпаглифлозина на состояние левых отделов сердца достигается разными механизмами. В 1-й группе за счет уменьшения ИММЛЖ, толщины ЭЖТ, во 2-й за счет снижения преднагрузки на ЛЖ и уменьшения давления наполнения ЛЖ, что приводит к улучшению процессов релаксации.
Заключение: у лиц с СД 2 типа и ССЗ или высоким риском их развития необходимо назначение современных классов сахароснижающих препаратов с учетом их влияния на сердечно-сосудистый прогноз, а в некоторых случаях рассмотрения необходимости комбинации этих препаратов.
Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертония, диастолическая дисфункция, ожирение, аГПП-1, иНГЛТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствииконфликта интересов.
Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2022
Для цитирования: Азимова М.Р., Жернакова Ю.В., Саидова М.А., Чазова И.Е. Сравнительная оценка влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа семаглутида и ингибитора натрий зависимого ко-траспортера глюкозы эмпаглифлозина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Системные гипертензии. 2022;19(1):39-48. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-39-48

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Азимова Марина Ризвановна, аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация; email: azimovamak@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7092-8689

Жернакова Юлия Валерьевна, https://orcid.org/ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495) 414-63-00; email: juli001@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7895-9068

Саидова Марина Абдулатиповна, д-р мед. наук, проф., рук. отдела ультразвуковых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация https://orcid.org/0000-0002-3233-1862

Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, рук. отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Академика Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7(495)415-52-05; email: c34h@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9822-4357

Information about the authors:

***Corresponding author:** Marina R. Azimova, Postgraduate Student, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology; 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation; email: azimovamak@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7092-8689

Yuliya V. Zhernakova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone: +7(495) 495-414-63-00, Email: juli001@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7895-9068

Marina A. Saidova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound Diagnostic Methods, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology; 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-3233-1862

Irina E. Chazova (chairman), Prof., Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7(495) 415-52-05, email: c34h@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-1576-4877

© Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2022, rsh@gipertonik.ru
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-39-48

BY-NC-SA 4.0 Check for updates

Comparative evaluation new glucagon-like peptide 1 receptor agonist semaglutide and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors empagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus

*Marina R. Azimova, Yuliya V. Zhernakova, Marina A. Saidova, Irina E. Chazova

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

The aim of this study is conducting a comparative analysis of the effect of 24 weeks of therapy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (aGLP-1) semaglutide and a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2) empaglifosin on the left heart chambers and the severity of epicardial adipose tissue (EAT) in patient with arterial hypertension (AH), obesity and diabetes mellitus (DM).

Materials and methods: 91 patients (40.7% women and 59.3% men) aged 44-65 years with type 2 DM (glycated hemoglobin level over 6.5%) and obesity (WC over 80 cm in women and over 94 cm in men) were successively included in the study. All patients received standard antihypertensive and hypolipidemic therapy, in addition, all patients were on metformin monotherapy at a dose of 1000-2000 mg/day (during the follow-up, the therapy did not change). Anthropometric measurements, echocardiography were carried out to evaluate the structural and functional parameters of LV using transmitral and tissue Doppler and determine the thickness of EAT. After a preliminary examination, all patients were randomized on two groups: the 1st group was prescribed semaglutide therapy with an initial dose of 0.25 mg and gradual titration every 4 weeks to 1.0 mg, the 2nd group was prescribed empagliflozin at a dose of 10 or 25 mg. After 24 weeks, all patients were re-examined.

Results: semaglutide and empagliflozin improved a structural and functional condition of the left heart chambers — LV mass, LV mass index (LVMI), the LA index volume, practically all of indicators of the LV diastolic function (E/A ratio, LV-filling pressure, Emlat , Emsept velosity) in patients with AH, obesity and DM 2 types. In addition, in the semaglutide group, a pronounced decrease in the EAT thickness with 0.76 cm [0.56; 0.8] to 0.71 cm [0.5; 0.74] ($p < 0.001$), which was not observed in the empagliflozin group.

Apparently, semaglutide and empagliflozin positive effect on the left heart chambers achieved by the different mechanisms. In the 1st group by means of decrease LVMI and EAT thickness, in the 2nd group through reduction heart preload and LV-filling pressure according improve LV relaxation.

Conclusion: the new sugar-lowering agents should be prescribed to patients with type 2 DM and CVD or a high risk of CVD development taking into account their impact on the cardiovascular prognosis, and in some cases considering the need for a combination of these drugs.

Key words: diabetes mellitus. Arterial hypertension. Diastolic dysfunction, obesity, aGPP-1, and SGLT2.

Conflict of interests. The authors declare that there is notconflict of interests.

For citation: Marina R. Azimova, Yuliya V. Zhernakova, Marina A. Saidova, Irina E. Chazova. Comparative evaluation of the effect of the glucagon-like peptide 1 receptor agonist semaglutide and the sodium-dependent glucose co-transporter inhibitor empagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. Systemic Hypertension. 2022;19(1):39-48. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-39-48

Введение

Быстрый рост ожирения, свидетелем которого стало современное общество, привел к резкому увеличению распространенности как сахарного диабета 2 типа (СД2), так и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Самые последние оценки Международной диабетической федерации показывают, что 463 миллиона человек во всем мире страдают диабетом, из которых ~ 90% приходится на СД 2 типа. По прогнозам, к 2045 году распространенность диабета в мире достигнет почти 700 миллионов человек [1]. В 1970-х годах в отчетах Framingham Heart Study было высказано предположение, что СД 2 типа независимо увеличивает риск ССЗ, в первую очередь, вследствие инфаркта миокарда (ИМ) и/или сердечной недостаточности (СН), при этом риск последней увеличивается в 2,4 раза у мужчин и почти вдвое у женщин [2]. СД 2 также является независимым предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода [3, 4], более того, на долю СД приходится 12,8% глобальной смертности от всех причин среди взрослых, в основном из-за ССЗ [4].

В связи с этим, крайне важно понимание механизмов, способствующих развитию ССЗ у больных с СД, а также терапевтических стратегий, направленных на их нивелирование. За последние десятилетия появилось большое количество данных, демонстрирующих влияние новых классов сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы, а именно ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ) и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГГП-1).

В исследовании EMPA-REG OUTCOME были продемонстрированы возможности иНГЛТ эмпаглифлозина в снижении риска сердечно-сосудистой смертности на 38% и смертности от любых причин на 32% [5]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа иНГЛТ снижали риск госпитализации по поводу СН и риск серьезных побочных эффектов со стороны почек, чего не наблюдалось

© Russian Society for Arterial Hypertension (RSAH) 2022, rsh@gipertonik.ru
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)
License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

при применении других сахароснижающих препаратов. В крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности был на 30–35% ниже среди пациентов, получавших иНГЛТ, чем среди тех, кто получал плацебо [6], это преимущество было наиболее заметным у пациентов, у которых ФВ ЛЖ была ≤ 30% до лечения [7]. Риск прогрессирования заболевания почек (включая возникновение почечной смерти или необходимость диализа, или трансплантации почки) был на 35-50% ниже среди пациентов, получавших иНГЛТ, чем среди тех, кто получал плацебо [7]. Данные преимущества сложно объяснить только действием иНГЛТ на уровень глюкозы крови, поскольку аналогичные эффекты не наблюдались при применении других противодиабетических препаратов, обладающих более выраженным антигипергликемическим действием [8]

Эти наблюдения согласуются с гипотезой о том, что иНГЛТ могут замедлять прогрессирование сердечных и почечных заболеваний независимо от причины и наличия или отсутствия СД [9]. Исследование «DAPA-HF» также показало снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН при применении дапаглифлозина у пациентов независимо от наличия или отсутствия СД [9].

Другими представителями новых классов сахароснижающих препаратов являются аГПП-1, которые демонстрируют положительное влияние на главные нежелательные сердечно-сосудистые исходы (Major adverse cardiovascular events — MACE). В большинстве исследований MACE включают в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Исследование LEADER, опубликованное в июле 2016 года, изучало влияния лираглутида на сердечно-сосудистую систему при добавлении к стандартной терапии СД 2 типа. Что касается первичных исходов, в группе лираглутида был статистически значимо более низкий риск MACE по сравнению с плацебо (14%) (95% ДИ: 0,78–0,97, p=0,04). В отношении смертности от сердечно-сосудистых причин в группе лираглутида риск уменьшился на 22% (ОР = 0,78; 95% ДИ, 0,66–0,93, p=0,007). Риск смерти от любой причины также был ниже в группе лираглутида на 15% (ОР = 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97; p=0,02). При этом препарат не влиял на риск развития нефатального ИМ и инсульта, а также частоту госпитализаций по поводу СН.

Анализ вторичного комбинированного исхода микрососудистых осложнений (нефропатии и ретинопатии) показал, что группа лираглутида имела более низкий риск (ОР = 0,84; 95% ДИ, 0,73-0,97; p = 0,02) по сравнению с группой плацебо. Значительные различия также наблюдались в отношении других сердечно-сосудистых исходов между группой, получавшей лираглутид, и группой, принимавшей плацебо. Потеря веса была на 2,3 кг больше в группе лираглутида вместе с более выраженным снижением САД (–1,2 мм рт. ст.) и ДАД (–0,6 мм рт. ст.) [10].

В исследовании SUSTAIN-6 у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССЗ семаглутид также превзошел плацебо по влиянию на первичную комбинированную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и инсульт (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,95; p = 0,002).

Однако, в отличие от исследования LEADER этот эффект был достигнут преимущественно за счет снижения частоты развития нефатальных инсультов в отсутствие влияния на сердечно-сосудистую смертность [11].

Клинические испытания, направленные на изучение сердечно-сосудистых исходов связанных с приёмом противодиабетических средств, расширили наше понимание потенциального влияния препаратов на сердечно-сосудистый риск. Исследования, проведенные с иНГЛТ и аГПП-1, продемонстрировали свою безопасность и превосходство в отношении ССЗ по сравнению с плацебо при наличии стандартного лечения. Однако у лиц с СД 2 типа и сопутствующим ему ожирением, до сих пор остается неизученной одна из наиболее актуальных проблем — субклиническая диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ). В нескольких работах продемонстрировано, что ДД ЛЖ является одним из самых ранних признаков поражения миокарда при СД 2 типа [12], которая признана важным предиктором развития сердечной СН, в том числе с сохранной ФВ (СНсФВ) [13], а также является ключевым компонентом диабетической кардиомиопатии [14]. Некоторые исследования продемонстрировали независимую связь между диастолической функцией и ожирением [15], особенно абдоминальным ожирением [16] и количеством висцерального жира [17]. Избыточный вес и ожирение сами по себе могут привести не только к дилатации левого желудочка, гипертрофии, нарушению релаксации и диастолической дисфункции, но также могут ухудшать диастолическую функцию через метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гипергликемию) и увеличивать риск ССЗ.

Нарушение релаксации миокарда (E/A < 0,6) приводит к увеличению риска развития СНсФВ и смертности от ССЗ в несколько раз [18]. Это наблюдение повысило осведомленность о рисках развитии СНсФВ [19, 20]. Однако, несмотря на впечатляющее влияние изолированной ДД на смертность, по-прежнему не хватает доказанных схем предотвращения ДД. Очевидно, что все более важной областью становится понимание потенциала новых классов сахароснижающих препаратов в отношении диастолической функции ЛЖ и возможности предотвратить развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе и развитие СНсФВ.

Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния 24 недельной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 семаглутидом и ингибитором натрий зависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозином на структурно-функциональные состояния левых отделов сердца и выраженность эпикардиальной жировой ткани у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа.

Материалы и методы

В исследование с ноября 2019 г. по август 2021 г. последовательно был включен 91 пациент (40,7% женщин и 59,3% мужчин) в возрасте от 44-65 лет с СД 2 типа (уровень гликированного гемоглобина более 6,5%) и ожирением (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), проходивших амбулаторное или стационарное обследование и лечение в отделе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Все пациенты получали стандартную антигипертензивную и гиполипидемическую

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-39-48

терапию, кроме того, все пациенты находились на монотерапии метформином в дозе 1000-2000 мг/сут (за время наблюдения терапия не менялась).

После предварительного обследования все пациенты были рандомизированы на две группы: 1-ой группе была назначена терапия семаглутидом с начальной дозой 0,25 мг и постепенной титрацией каждые 4 недели до 1,0 мг, 2-ой группе был назначен эмпаглифлозин в дозе 10 или 25 мг. В начале исследования с пациентами обеих групп проводилась беседа о необходимости соблюдения принципов питания с исключением легкоусвояемых углеводов, ограничением жиров, необходимости увеличения физической активности, проводился мониторинг дневников самоконтроля один раз в месяц с коррекцией сахароснижающей терапии по мере необходимости. Через 24 недели всем пациентам повторно проведено обследование.

Критериями исключения являлись: ИБС, острая или хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца; вторичные рефрактерные формы артериальной гипертонии; сахарный диабет 1 типа; наличие хотя бы одного из клинически значимых нарушений функции почек (таких как скорость клубочковой фильтрации, СКФ менее 30 мл/мин/1,73, креатинин более 130 ммоль/л, протеинурия) и печени; наличие в анамнезе данных о перенесенным остром панкреатите, холецистите, онкологические заболевания; острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; наличие в анамнезе рецидивирующих мочеполовые инфекции; тяжёлая ретинопатия; плохое акустическое окно или плохое качество эхокардиографической визуализации.

Методы исследования включали: антропометрическое определение ОТ (показатель абдоминального ожирения) при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги; расчет ИМТ по формуле Кетле: ИМТ = вес (кг)/рост ($м^2$). ЭхоКГ выполняли на приборах Vivid E9 (GE Healthcare, США). Определяли следующие показатели: конечно-диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, переднезадний размер левого предсердия, объем и индексированный объем ЛП, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, индекс относительной толщины стенок, рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) у пациентов с ожирением рассчитывали по формуле: ИММЛЖ ($г/м^{2,7}$) = ММЛЖ(г)/рост ($м^{2,7}$). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным транс-митральной и тканевой миокардиальной допплерографии (ТМД), определялась максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) по отношению к максимальной скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А) — Е/А, определялись скоростные показатели движения фиброзного кольца от латеральной (Emlat.) и септальной (Emsep.) стенок ЛЖ, определение давление наполнения ЛЖ = E/em. Толщину ЭЖТ измеряли в В-режиме в парастернальной позиции по длинной и короткой осям ЛЖ в конце систолы и в конце диастолы по линии, перпендикулярной свободной стенке миокарда правого желудочка в течение 3-х сердечных циклов, за значение толщины ЭЖТ принимали среднее из 3-х последовательных величин.

Статистический анализ данных производили с использованием пакета статистических программ Statistica v. 10.0. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, приведены средние значения и стандартные отклонения. Непрерывные показатели, для которых отвергалась гипотеза о нормальном распределении, представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, максимального (max) и минимального (min) значений. Меру линейной связи между непрерывными показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми при проверке гипотез считали различия при p с заданным уровнем надежности 95%.

Результаты

Из представленных в таблицах 1 и 2 клинических данных следует, что анализируемые группы исходно не различались по возрасту, полу, антропометрическим данным и были сопоставимы по основным факторам риска. В таблицах 1 и 2 показаны клинические характеристики групп до и после 24 недель лечение семаглутидом (1 группа) и эпаглифлозином (2 группа). При сравнении в 1-й группе отмечено достоверное снижение ИМТ с 34,9 ± 5,1 $кг/м^2$ до 31,5 ± 3,6 $кг/м^2$ (p = 0,001); ОТ с 107,4 ± 13,7 см до 102,1 ± 10,5 см (p=0,001) и ОБ с 109,4 ± 6,4 см до 104,7 ± 4.1 см (p = 0,001), тогда как в 2-й группе динамика данных параметров была статистически незначима. Уровень САД и ДАД статистически значимо снизился в обеих группах, стоит отметить более выраженное снижение САД на — 3,8 мм рт. ст. и ДАД на — 4,2 мм рт. ст. в группе эмпаглифлозина.

Таблица 1. Клиническая характеристика 1 группы до и после 24 недель терапии семалутидом
Table 1. Clinical characteristics of group 1 before and after 24 weeks of therapy with semalutide

	До лечения		После лечения		P
Количество человек	46		46		
Пол	муж	жен	муж	жен	
	26 56,5%	20 43,5%	26 56,5%	20 43,5%	
Средний возраст, лет	48,3 ± 7,3		48,3 ± 7,3		1,000
ИМТ, $кг/м^2$	31,5 ± 3,6		34,9 ± 5,1		0,001
ППТ, $м^2$	2,1 ± 0,2		2,2 ± 0,2		0,001
ОТ, см	107,4 ± 13.7		102,1 ± 10.5		0,001
ОБ, см	104,7 ± 4.1		109,4 ± 6,4		0,001
САД клин, мм рт. ст.	131 ± 12,6		129,2 ± 10,8		0,047
ДАД клин, мм рт. ст.	82,2 ± 12,2		80,6 ± 9,8		0,042

Таблица 2. Клиническая характеристика 2 группы до и после 24 недель терапии эмпаглифлозином
Table 2. Clinical characteristics of group 2 before and after 24 weeks of empagliflozin therapy

	До лечения		После лечения		P
Количество человек	45		45		
Пол	жен	муж	жен	муж	
	17 37,8%	28 62,2%	17 37,8%	28 62,2%	
Средний возраст, лет	47,7 ± 5,1		47,7 ± 5,1		0,09
ИМТ, кг/м^2	35 ± 4,8		34,6 ± 4,7		0,052
ППТ, м^2	2,2 ± 0,2		2,2 ± 0,2		1,000
ОТ, см	109,8 ± 11,4		109,6 ± 10,6		0,056
ОБ, см	106,7 ± 7.4		106,1 ± 6.2		0,062
САД клин, мм рт. ст.	134,2 ± 13,1		130,4 ± 11,6		0,034
ДАД клин, мм рт. ст.	83,7 ± 12,3		79,5 ± 10,7		0,002

Анализ данных ЭхоКГ указывает на сопоставимые по группам значения параметров ремоделирования ЛЖ и показателей диастолической функции ЛЖ по данным трансмитрального потока и ТМД исходно. В таблицах 3 и 4 представлены результаты эхокардиографического исследования структурно-функционального состояния левых отделов сердца: исходные и полученные через 24 недели лечения самаглутидом. В 1-й группе при оценке ремоделирования ЛЖ у части обследованных пациентов (27,3%) выявлена гипертрофия ЛЖ. Средние значения ММЛЖ и ИММЛЖ составили 196 ± 39,5 г и 44,8 ± 8,7 г/м$^{2.7}$, соответственно. Традиционная формула ИММЛЖ, рассчитываемая как отношение ММЛЖ (г) к ППТ (м^2), не использовалась в виду наличия у всех пациентов ожирения и колебания веса на фоне лечения, что привело бы к недостоверным результатам.

Анализ данных ЭхоКГ показал статистически значимое снижение ММЛЖ до 191,6 ± 34,8 г (p<0,001) и индексированную ММЛЖ до 43,2 ± 7,2 г/м$^{2.7}$ (p < 0,001) на фоне лечения семаглутидом. Стоит отметить, что снижение ММЛЖ и ИММЛЖ обусловлены уменьшением КДР ЛЖ, так как ТМЖП и ТЗЛЖ оставались низменными. Данная динамика привела к уменьшению количества пациентов с ГЛЖ — по окончанию исследования, их доля составила 21,6%.

Отмечена тенденция к уменьшению КДО и КСО, однако результаты статистически незначимы. Средние значения объема ЛП, индексированного к ППТ, составили 29,5 ± 4,0 мл/м^2 после лечения. Как видно из данных таблицы 3, средние значения индексированного объема ЛП до и после лечения статистически значимо не различались, так как у подавляющего большинства обследованных пациентов не

Таблица 3. Динамика показателей ремоделирования ЛЖ до и после 24 недель лечения семаглутидом
Table 3. Dynamics of LV remodeling parameters before and after 24 weeks of treatment with semaglutide

Показатели	До начала терапии	После 24 недель	p
Конечной диастолический размер левого желудочка, см	5,10 ± 0,4	5,1 ± 0,3	0,02
Конечной систолический размер левого желудочка, см	3,2 ± 0,3	3,2 ± 0,4	0,043
Конечной диастолический объем левого желудочка, мл	148 ± 20,4	146 ± 14,8	0,044
Конечной систолический объем левого желудочка, мл	68 ± 16,5	68 ± 15,7	0,056
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,000
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,000
Относительная толщина стенок, см	0,41 ± 0,2	0,40 ± 0,2	< 0,001
ММЛЖ, г	196,4 ± 39,5	191,6 ± 34,8	< 0,001
ИММЛЖ, г/м$^{2.7}$	44,8 ± 8,7	43,2 ± 7,2	< 0,001
Толщина эпикардиального жира в систолу, см	0,76 [0,56; 0,8]	0,71 [0,5; 0,74]	< 0,001
Толщина эпикардиального жира в диастолу, см	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,4]	0,022
Фракция выброса левого желудочка%	54	54	1,000

Таблица 4. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ до и после 24 недель терапии семаглутидом
Таблица 4. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ до и после 24 недель терапии семаглутидом

Показатели	До начала терапии	После 24 недель	p
Переднезадний размер левого предсердия, см	3,7 ± 0,4	3,7 ± 0,3	0,013
Объем левого предсердия, мл	66,4 ± 11,3	65,9 ± 11,0	0,034
Индекс объема ЛП	29,5 ± 4,0	29,7 ± 3,4	0,338
E, см/с	64,3 ± 8,7	60,5 ± 7,5	< 0,001
E/a	0,78 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	< 0,001
E/Em, мм рт. ст.	8,5 ± 2,1	7,9 ± 1,5	< 0,001
Em/lat, см/с	8,0 [7,5; 8,5]	8,4 [8,0; 9,2]	< 0,001
Em/sept, см/с	7,1 [5,5; 9,0]	7,6 [6,0; 9,5]	< 0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	19 ± 7,2	18 ± 7,5	0,064

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-39-48

отмечалось превышения нормы для данных параметров исходно (34 мл/м^2).

Диастолическая дисфункция ЛЖ, оцениваемая с помощью метода импульсноволновой и трансмитральной допплерографии была выявлена у всех исследуемых пациентов. Параметр соотношения скоростей раннего систолического наполнения ЛЖ и потока в систолу ЛП (E/A) широко используется в отечественной и зарубежной практике как классический показатель ДД миокарда ЛЖ. Согласно рекомендациям, пороговый интервал его значений находится между 0,8 и 2,0. Таким образом, полученные средние величины демонстрируют снижение этого показателя ниже пороговых значений. Изучив параметры трансмитральной и каневой миокардиальной допплерографии выявлено достоверное увеличение отношения максимальных скоростей кровотока раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ с 0,78 [0,6; 1,0] до 0,8 [0,6; 1,0] ($p < 0,001$); также, отмечалось увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу: Em lat с 8,0 см/с [7,5; 8,5] до 8,4 см/с [8,0; 9,2] ($p < 0,001$); Em sept с 7,1 см/с [5,5; 9,0] до 7,6 см/с [6,0; 9,5] ($p < 0,001$). В следствие чего, достоверно уменьшилось давление наполнения ЛЖ (E/Em) с 8,5 ± 2,1 мм рт. ст. до 7,9 ± 1,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Таким образом, можно говорить об улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне 24-недельной терапии семаглутидом. Кроме того, отмечено статистически значимое уменьшение выраженности ЭЖТ, более достоверно в систолу с 0,76 см [0,56; 0,8] до 0,71 см [0,5; 0,74] ($p < 0,001$).

В таблицах 5 и 6 представлены результаты динамики структурно-функционального состояния левых отделов сердца на фоне лечения эмпаглифлозином.

Во 2-й группе при оценке ремоделирования ЛЖ у (29,4%) выявлена гипертрофия ЛЖ. Анализ данных ЭхоКГ показал статистически значимое снижение ММЛЖ до 196 ± 45,4 г до 189,4 ± 40,9 г ($p < 0,001$) и индексированной ММЛЖ с 42,7 ± 7,9 г/м$^{2.7}$ до 41,4 ± 7,2 г/м$^{2.7}$ ($p < 0,001$), что в свою очередь также привело к уменьшению количества пациентов с ГЛЖ (27,2%). Достоверно снизился КДО ЛЖ с 149 ± 20,7 мл до 147 ± 16,4 мл ($p = 0,034$) и КСО ЛЖ с 67 ± 18,2 мл до 65 ± 14,8 мл ($p = 0,002$), что привело к некоторому повышению ФВ ЛЖ, но не достигающему статистической значимости. Достоверно снизился индексированный объем ЛП с 30,2 ± 4,3 мл/м^2 до 29,6 ± 3,6 мл/м^2 ($p < 0,001$).

При анализе параметров трансмитрального потока было выявлено значимое повышение соотношения пиков E/A с 0,79 ± 0,1 до 0,82 ± 0,9 ($p < 0,001$). На фоне проводимого лечения по данным ТМД отмечалась существенная положительная динамика всех исследуемых показателей. Em sept. от кольца митрального клапана в области МЖП повысилась с 7,3 см/с [6,0; 7,5] до 7,7 см/с [6,3; 8,0] ($p < 0,001$), Em lat. от кольца митрального клапана в области боковой стенки ЛЖ изменилось с 8,1 см/с [7,4; 8,8] до 8,3 см/с [7,5; 9,2] ($p = 0,002$), статистически значимое снижение давления наполнения ЛЖ E/Em с 8,4 ± 2,2 мм рт. ст. до 7,5 ± 1,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Достоверной динамики толщины ЭЖТ во 2-й группе не выявлено.

Обсуждение

Одобренные для лечения СД 2 типа новые классы лекарств, включая ингибиторы НГЛТ, а также агонисты ГПП-1 вызывают большой интерес не только у эндокринологов, но и у кардиологов, с учётом полученных пози-

Таблица 5. Динамика показателей ремоделирования ЛЖ до и после 24 недель лечения эмпаглифлозином
Table 5. Dynamics of LV remodeling parameters before and after 24 weeks of treatment with empagliflozin

Показатели	До начала терапии	После 24 недель	p
Конечной диастолический размер левого желудочка, см	5,1 ± 0,4	5,0 ± 0,4	p<0,001
Конечной систолический размер левого желудочка, см	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,3	0,03
Конечной диастолический объем левого желудочка, мл	149 ± 20,7	147 ± 16,4	0,034
Конечной систолический объем левого желудочка, мл	67 ± 18,2	65 ± 14,8	0,02
Фракция выброса левого желудочка, %	55	55	1,000
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,000
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,000
Относительная толщина стенок, см	0,40 ± 0,3	0,40 ± 0,2	<0,001
ММЛЖ, г	196,2 ± 45,4	189,4 ± 40,9	<0,001
ИММЛЖ, г/м$^{2.7}$	42,7 ± 7,9	41,4 ± 7,2	<0,001
Толщина эпикардиального жира в систолу, см	0,75[0,6; 0,9]	0,73[0,6; 8,8]	0,005
Толщина эпикардиального жира в диастолу, см	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,5]	0,08

Таблица 6. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ до и после 24 недель терапии эмпаглифлозином
Table 6. Changes in LV diastolic function before and after 24 weeks of empagliflozin therapy

Показатели	До начала терапии	После 24 недель	p
Переднезадний размер левого предсердия, см	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,4	<0,001
Объем левого предсердия, мл	68,5 ± 1,6	65,2 ± 10,2	<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м^2	30,2 ± 4,3	29,6 ± 3,6	<0,001
E, м/с	63,2 ± 8,7	59,8 ± 7,5	<0,001
E/a,	0,79 ± 0,1	0,82 ± 0,9	<0,001
E/Em, мм рт. ст.	8,4 ± 2,2	7,5 ± 1,5	<0,001
Em/lat, см/с	8,1 [7,4;8,8]	8,3 [7,5; 9,2]	0,002
Em/sept, см/с	7,3 [6,0; 7,5]	7,7 [6,3; 8,0]	<0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	20 ± 8,3	17 ± 8,5	0,02

тивных результатов в отношении сердечно-сосудистых исходов. Наиболее интересным и актуальным в настоящее время является изучение влияния препаратов данных групп на параметры ремоделирования сердца. Известно, что СД 2 типа с сопутствующей АГ или без нее независимо связан с замедлением процессов релаксации миокарда (E/a) с последующим повышением давления наполнения ЛЖ (E/Em) [21]. При этом бессимптомная стадия диастолической дисфункции может сохраняться в течение многих лет или десятилетий и сопровождаться прогрессирующим нарушением процессов релаксации миокарда, что неизбежно приведет к компенсаторному повышению давления наполнения ЛЖ и появлению симптомов СНсФВ.

В представленном нами исследовании было оценено влияние 24-недельной терапии семаглутидом и эмпаглифлозином на структурно-функциональное состояние левых отделов сердца и выраженность ЭЖТ у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа.

Семаглутид представляет собой агонист рецепторов ГПП-1 одобренный для лечения СД 2 типа, на основании результатов фазы 3 программы клинических исследований SUSTAIN. Семаглутид имеет 94% гомологии аминокислотной последовательности с нативным ГГП-1, с тремя структурными модификациями, которые продлевают период полувыведения примерно до 1 недели [22]. ГПП-1 представляет собой инкретиновый гормон, синтезируемый и секретируемый энтероэндокринными L-клетками в основном в тонком кишечнике в ответ на прием пищи, также он продуцируется нейронами мозга, экспрессирующими проглюкагон. Агонисты ГПП-1 имеют важное значение для гликемического контроля при СД 2 типа, так как они действуют на островковые β-клетки рецепторов ГПП-1, усиливая секрецию инсулина глюкозозависимым образом, значительно снижая риск гипогликемии по сравнению с другими стимуляторами секреции инсулина. Помимо усиления секреции инсулина они обладают множеством других плейотропных эффектов, которые приносят пользу пациентам с СД 2 типа. Одним из таких важных эффектов является снижение массы тела, модулируемый за счет замедления скорости опорожнения желудка и повышения чувства сытости, что, в свою очередь, приводит к снижению аппетита [23].

Эмпаглифлозин является селективным ингибитором натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа, уменьшающим реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах и не позволяющим уже отфильтрованной почками глюкозе попадать обратно в кровоток. Благодаря уникальному инсулиннезависимому механизму действия ингибиторы НГЛТ имеют значительно более низкий риск гипогликемии, снижая при этом уровень гликированного гемоглобина на сопоставимые уровни [24]. Наряду с первичным антигипергликемическим эффектом иНГЛТ обладают дополнительными свойствами, которые могут благоприятно влиять на прогноз ССЗ [25-27]. Они способствуют снижению веса, что, возможно, является результатом потери калорий за счет глюкозурии [28]; снижению уровня артериального давления, что объясняется натрийурезом и диуретическим эффектом [29]; снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке, что связано с усилением ее экскреции с мочой [30]. Поскольку иНГЛТ не экспрессируется в сердечных миоцитах [31], также уделяется все больше внимания тому, чтобы выяснить механизмы, с помощью которых ингибиторы НГЛТ вызывают кардиопротекцию.

В нашем исследовании в группе семаглутида было отмечено достоверное снижение веса — в среднем 8,2 кг, снижение ИМТ с 34,9 ± 5,1кг/м^2 до 31,5 ± 3,6 кг/м^2 ($p > 0,001$). Такие же положительные результаты был представлены и в других исследованиях [32, 33], так Wadden T.A. и соавт. показали, что у пациентов с ожирением подкожное введение семаглутида один раз в неделю по сравнению с плацебо, используемое в качестве дополнения к интенсивной модификации образа жизни и низкокалорийной диете, привело к значительно большей потере веса в течение 68 недель [34]. В группе эмпаглифлозина также имелась тенденция к снижению веса, в среднем на 0,8 кг, которая, однако, не достигла статистической значимости. Вероятные механизмы уменьшение веса во 2-й группе обусловлены гемодинамическими эффектами эмпаглифлозина, такими как усиление диуреза и натрийуреза [31], снижение объема внеклеточной жидкости (на 5-10%) [35]. Что также объясняет более значимое снижение уровня АД в этой же группе. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании SACRA изучали антигипертензивный эффект при добавлении эмпаглифлозина к проводимой антигипертензивной терапии у 132 пожилых пациентов с СД 2 типа без ожирения и неконтролируемой ночной АГ. Эмпаглифлозин, в отличие от плацебо, значительно снижал ночное систолическое АД по сравнению с исходным уровнем (-6,3 мм рт. ст.; $p = 0,004$). Снижение дневного, 24-часового, утреннего домашнего и клинического систолического АД на 12-й неделе лечения эмпаглифлозином было достоверно выше, чем при применении плацебо (–9,5; –7,7; –7,5 и –8,6 мм рт. ст., соответственно; все $p \leq 0,002$) [36].

Мы провели оценку ремоделирования левых отделов сердца, состояния диастолической функции ЛЖ и выраженности ЭЖТ у больных с АГ, ожирением и СД 2 типа, а также определили динамику этих показателей на фоне проводимой терапии.

По данным ЭхоКГ в обеих группах было отмечено достоверное снижение ММЛЖ и ИММЛЖ. Положительное воздействие семаглутида на регресс гипертрофии сердечной мышцы в большей степени обусловлен снижением постнагрузки на миокард ЛЖ и уменьшением КДР ЛЖ, реализуемый через непосредственное вазодилятирующее действие препарата [37]. В группе эмпаглифлозина снижение ММЛЖ и ИММЛЖ обусловлены, вероятнее всего, снижением преднагрузки на ЛЖ, что подтверждается достоверным уменьшением КДО с 149 ± 20,7 мл до 147 ± 16,4 ($p = 0,034$) и КСО ЛЖ с 67 ± 18,2 мл до 65 ± 14,8 мл ($p = 0,02$). В небольшом обсервационном исследовании данные МРТ сердца 25 пациентов с СД 2 типа продемонстрировали, что лечение эмпаглифлозином в течение 6 месяцев (10 мг один раз в день) снижает КДО ЛЖ по сравнению с контрольными (средняя разница –15,4 мл) [38].

На фоне лечения отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах, в виде достоверного повышения соотношения пиков E/A, увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, как от латеральной, так и септальной стенок, уменьшение давления наполнения ЛЖ.

Потеря массы тела улучшает процессы релаксации ЛЖ, отражающиеся в увеличении соотношения E/A, вероятно, в результате снижения и массы миокарда ЛЖ [39], что объясняет улучшение данного показателя в 1-й группе. Также, в группе семаглутида по данным ТМД от-

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-39-48

мечена более выраженная динамика увеличения Emlat. ($p < 0,001$), в сравнении с эмпаглифлозином ($p = 0,002$). Ранее рядом исследователей было показано положительное влияние аГГП-1 на ДФ ЛЖ. Так введение лираглутида оказывало благоприятное влияние на BNP и ДФ ЛЖ, но не ФВ ЛЖ, в клиническом исследовании с небольшой выборкой у пациентов с СД 2 типа и СНсФВ [40]. Оценка регрессии диастолической дисфункции с помощью МРТ сердца в исследовании MAGNA VICTORIA представляла собой одноцентровое исследование с участием 49 пациентов с СД 2 типа без ССЗ, рандомизированных для лечения лираглутидом (1,8 мг один раз в день) или плацебо. [41]. Лечение лираглутидом в течение 6 месяцев улучшило ДФ, что проявлялось в улучшении процессов релаксации и податливости ЛЖ — увеличении Em. Аналогичным образом, в небольшом обсервационном исследовании 37 пациентов с СД 2 типа без острого коронарного заболевания в анамнезе лечение лираглутидом в течение 6 месяцев (1,8 мг один раз в день) также улучшало диастолическую функцию, о чем свидетельствовало увеличение Em и соотношения Em/Am, а также уменьшение соотношения E/Em. Улучшение диастолической функции ЛЖ происходило независимо от изменений параметров систолической функции [42].

Что касается иНГЛТ, ретроспективный анализ ЭхоКГ у 10 пациентов в итоговом испытании EMPA-REG показал снижение ИММЛЖ на 15%, а также увеличение скорости раннего диастолического движения (Em) у пациентов, получавших эмпаглифлозин в течение 3 месяцев [43]. У 37 пациентов с СД 2 типа, 32% из которых имели ССЗ, 3-х месячное лечение канаглифлозином (100 мг один раз в день) уменьшило как E/e ' (12%), так и ИММЛЖ (6%) [44], также лечение дапаглифлозином в течение 6 месяцев у 57 пациентов с СД 2 типа и СНсФВ также снизило как E e ' (9%), так и ИММЛЖ (11%) [45]. Аналогично, в нашей работе в группе эмпаглифлозина отмечено более значимое снижение E/Em — 9 мм рт. ст. Снижение E/Em ЛЖ является многообещающей перспективой с учетом того, что повышенное давление наполнения независимо предсказывает прогрессирование СНсФВ у пациентов с СД 2 типа [46].

Другой важный сердечно-сосудистый эффект, полученный в группе семаглутида достоверное уменьшение ЭЖТ. ЭЖТ служит модифицируемой терапевтической мишенью для препаратов, модулирующих жировую ткань, таких как агонисты ГПП-1 [47]. Iacobellis G и соавт. продемонстрировали, что через 12 недель лечения толщина ЭЖТ значительно уменьшилась (20%) как в группе семаглутида, так и в группе дулаглутида ($p < 0,001$). При этом уменьшение толщины ЭЖТ было значительно больше при более высоких дозах семаглутида (1 мг) и дулаглутида (1,5 мг), соответственно [48]. Схожие результаты авторы получили в более поздних исследованиях, так дополнительная терапия лираглутидом 1 один раз в сутки значительно уменьшала толщину ЭЖТ почти на 30% через 12 недель у пациентов с СД 2 типа [49]. Примечательно, что ЭЖТ человека экспрессирует ген и белок рецептора ГГП-1, это позволяет предположить, что снижение ЭЖТ может быть опосредовано прямым эффектом и активацией рецептора ГГП-1 [50]. Так, в соответствии с исследованием SUSTAIN 7 [51], пациенты теряли вес как на семаглутиде, так и на дулаглутиде. Однако степень потери массы тела была меньше по сравнению со снижением толщины ЭЖТ (примерно 5% против 20%), что свидетельствует о возможном независимом эффекте препаратов. Кроме того, в многочисленных исследованиях с использованием пошагового регрессионного анализа показано, что ЭЖТ является независимым предиктором развития ДД и фиброза миокарда [52-54]. В исследованиях Азимовой М.О. и соавт. было показано, что толщина ЭЖТ статистически значимо коррелирует с параметрами ДД: прямая связь с отношением E/Em (ЭЖТ в систолу $r = 0,62$, $p < 0,05$, ЭЖТ в диастолу $r = 0,56$, $p < 0,05$), обратная связь с Em/lat (ЭЖТ в систолу $r = -0,62$, $p < 0,05$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,52$, $p < 0,05$), с Em/sept (ЭЖТ в систолу $r = -0,65$, $p < 0,05$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,60$, $p < 0,05$). Также были выявлены статистически значимые различия по толщине ЭЖТ и объему ЭЖТ между пациентами с сохранной и нарушенной ДФ ЛЖ по данным ТМД ($p < 0,0001$) [55]. Соответственно, мы предполагаем, что в улучшение ДФ ЛЖ в группе семаглутида дополнительный вклад вносит снижение толщины ЭЖТ. В группе эмпаглифлозина достоверного уменьшения ЭЖТ получено не было.

Заключение

Настоящее исследовании показало, что лечение семаглутидом и эмпаглифлозином улучшает структурно-функциональное состояние левых отделов сердца в виде снижения ММЛЖ, ИММЛЖ, индекса объема ЛП, улучшения практически всех показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа. Вместе с тем при сравнительном анализе показано, что положительное влияние семаглутида и эмпаглифлозина на состояние левых отделов сердца, по-видимому, достигаются разными механизмами. Результаты настоящего исследования могут открыть новые возможности клинического использования аГГП-1 и иНГЛТ2, выходящие за рамки текущих показаний, в том числе их комбинации.

Литература/References

1. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. Diabetes Res. Clin. Pract. 2019; 157:107843. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Kannel W.B., Mcgee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. the framingham study. JAMA 1979 May 11;241(19):2035-8. https://doi.org/10.1001/jama.241.19.2035, PMID: 430798
3. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M., Burchardt H., Hildebrandt P., Kober L., et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2004 Mar 3;43(5):771-7. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.024, PMID: 14998615
4. Matsue Y., Suzuki M., Nakamura R., Abe M., Ono M., Yoshida S., et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. Circ. J. 2011;75(12):2833-2839. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0754, PMID: 22008319
5. Zinman B., Wanne Ch., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117-2128. https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720, PMID: 26378978
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019 Jan 5;393(10166):31-39. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32590-x, PMID: 30424892
7. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2019;139(22):2528-2536. https://doi.org/10.1161/

circulationaha.119.040130, PMID: 30882238

8. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. Diabetes Care 2020;43(3):508-511. https://doi.org/10.2337/dci19-0074, PMID: 32079684
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381(21):1995-2008. https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303, PMID: 31535829
10. Marso S., Daniels G., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine 2016 Jul 28; 375(4):311-322. https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827, PMID: 27295427, PMCID: PMC4985288
11. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(19):1834-1844. https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141, PMID: 27633186
12. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2001;87(3):320-3. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01366-7, PMID: 11165968
13. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett Jr JC, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA. 2011;306(8):856-63. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201, PMID: 21862747, PMCID: PMC3269764
14. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation. 2007;115(25):3213-23. https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.679597, PMID: 17592090
15. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. J Am Coll Cardiol. 2011;57(12):1368-74. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.042, PMID: 21414533 PMCID: PMC3077126
16. Canepa M, Strait JB, Abramov D, Milaneschi Y, AlGhatrif M, Moni M, et al. Contribution of central adiposity to left ventricular diastolic function (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). Am J Cardiol. 2012;109(8):1171-8. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.054, PMID: 22257709 PMCID: PMC3319236
17. Canepa M, Strait JB, Milaneschi Y, Alghatrif M, Ramachandran R, Makrogiannis S, et al. The relationship between visceral adiposity and left ventricular diastolic function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(12):1263-70. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.003, PMID: 23809149 PMCID: PMC3835727
18. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. Circulation. 2002;105(16):1928-1933. https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015076.37047.d9, PMID: 11997279
19. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥65 years of age. Am J Cardiol. 2001;87(4):413-419. https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01393-x, PMID: 11179524
20. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobson SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355:251–259.
21. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1943-1949. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01230-X
22. Lau J, Bloch P, Schaffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. J Med Chem. 2015;58:7370-7380. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726, PMID: 26308095
23. Campbell J. E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab. 2013 Jun 4;17(6):819-837. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008, PMID: 23684623
24. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H., Husain M., and Cherney D.Z. Sodium glucose cotransporter. 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation 2016 Sep 6;134(10):752-72. https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021887, PMID: 27470878
25. Abdul-Ghani M.A., Norton L., Defronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011 Aug;32(4):515-31. https://doi.org/10.1210/er.2010-0029, PMID: 21606218
26. Scheen A.J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2015 Jan;75(1):33-59. https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y, PMID: 25488697
27. . Inzucchi S.E. , Zinman B. , Wanner C. , et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res. 2015 Mar;12(2):90-100. https://doi.org/10.1177/1479164114559852, PMID: 25589482 PMCID: PMC4361459
28. . Cai X., Ji L., Chen Y., et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: meta-analysis. J Diabetes Investig. 2017 Jul;8(4):510-517. https://doi.org/10.1111/jdi.12625, PMID: 28106956 PMCID: PMC5497054
29. Mazidi M., Rezaie P., Gao H.K., et al. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. J Am Heart Assoc. 2017 May 25;6(6):e004007. https://doi.org/10.1161/jaha.116.004007, PMID: 28546454 PMCID: PMC5669140
30. Zhao Y., Xu L., Tian D., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20(2):458-462. https://doi.org/10.1111/dom.13101, PMID: 28846182
31. Chen, J., Williams, S., Ho, S., Loraine, H., Hagan, D., Whaley, J. M., et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. Diabetes Ther. 2010 Dec;1(2):57-92. https://doi.org/10.1007/s13300-010-0006-4, PMID: 22127746 PMCID: PMC3138482
32. Food and Drug Administration. Ozempic (semaglutide) injection, for subcutaneous use [prescribing information]. Accessed September 25, 2020.
33. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet. 2018;392(10148):637-649. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2, PMID: 30122305
34. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831, PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.
35. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation 2016 Sep 6;134(10):752-72. https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021887, PMID: 27470878
36. Kario K., Okada K., Kato M. et al. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. Circulation. 2018 Nov 29;139(18):2089-2097. https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037076, PMID: 30586745 PMCID: PMC6493695
37. Koska J, Sands M, Burciu C, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans. Diabetes. 2015 Jul;64(7):2624-35. https://doi.org/10.2337/db14-0976, PMID: 25720388 PMCID: PMC4477348
38. Cohen, N. D., Gutman, S. J., Briganti, E. M., and Taylor, A. J. (2019). Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type. 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. Intern. Med. J 2019 Aug;49(8):1006-1010. https://doi.org/10.1111/imj.14260, PMID: 30784160
39. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. J Am Coll Cardiol. 2008;52(12):1006–1012. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.068, PMID: 18786482
40. Yagi K., Imamura T., Tada H. et al. Diastolic cardiac function improvement by liraglutide is mainly body weight reduction dependent but independently contributes to B-type natriuretic peptide reduction in patients with type 2 diabetes with preserved ejection fraction. Journal Diabetes Research. 2021 Mar 27;2021:8838026. https://doi.org/10.1155/2021/8838026, PMID: 33855087 PMCID: PMC8019623
41. Bizino MB, Jazet IM, Westenberg JJM, van Eyk HJ, Paiman EHM, Smit JWA, Lamb HJ. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2019 Apr 30;18(1):55. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0857-6, PMID: 31039778; PMCID: PMC6492440.
42. Saponaro, F., Sonaglioni, A., Rossi, A., Montefusco, L., Lombardo, M., Adda, G., et al. Improved diastolic function in type. 2 diabetes after a six month liraglutide treatment. Diabetes Res. Clin. Pract. 2016 Aug;118:21-8. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.046, PMID: 27485853
43. Verma, S., Garg, A., Yan, A. T., Gupta, A. K., Al-Omran, M., Sabongui, A., et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? Diabetes Care 2016 Dec;39(12):e212-e213. https://doi.org/10.2337/dc16-1312, PMID: 27679584
44. Matsutani D., Sakamoto M., Kayama Y., Takeda N., Horiuchi R., Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc. Diabetol. 2018 May 22;17(1):73. https://doi.org/10.1186/s12933-018-0717-9, PMID: 29788955 PMCID: PMC5963148
45. Soga F., Tanaka H., Tatsumi K., Mochizuki Y., Sano H., Toki H., et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type. 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. Cardiovasc. Diabetol. 2018 Oct 8;17(1):132. https://doi.org/10.1186/s12933-018-0775-z, PMID: 30296931 PMCID: PMC6174555
46. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. Am J Cardiol. 2009;103(10):1463-1466. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.358, PMID: 19427447 PMCID: PMC2700297
47. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. Curr Opin Pharmacol. 2016 Apr;27:13-8, https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.01.004, PMID: 26848943

48. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of Semaglutide Versus Dulaglutide on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity. J Endocr Soc. 2020 Mar 13;4(4):bvz042, https://doi.org/10.1210/jendso/bvz042, PMID: 32190806 PMCID: PMC7069837
49. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. Obesity (Silver Spring). 2017;25(2):311-316. https://doi.org/10.1002/oby.21718, PMID: 28124506
50. Iacobellis G, Camarena V, Sant DW, Wang G. Human epicardial fat expresses glucagon-like peptide 1 and 2 receptors gene. Horm Metab Res.2017; 49(8):625-630. https://doi.org/10.1055/s-0043-109563, PMID: 28514806 PMCID: PMC7430146
51. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6 (4): 275-286. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30024-x, PMID: 29397376
52. Çetin M, Kocaman SA, Durakoğlugil ME, Erdoğan T, Ergül E, Dogan S, Canga A. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. 2013 May;61(5):359-64. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.12.015, PMID: 23473765
53. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005 Oct;2(10):536-43. https://doi.org/10.1038/ncpcardio0319, PMID: 16186852
54. Sacks H.S., Fain J.N.Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J. 2007 Jun;153(6):907-17. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.019, PMID: 17540190
55. Блинова Н.В., Азимова М.О., Жернакова Ю.В., и др. Оценка эпикардиальной жировой ткани методом эхокардиографии в стратификации риска у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. Системные гипертензии. 2020;17(4):74-79. [Blinova N.V., Azimova M.O., Zhernakova J.V. et al. Assessment of epicardial adipose tissue by echocardiography for risk stratification in in young adults with abdominal obesity. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 74–79 (in Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.4.200557

Современные тенденции применения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему при реноваскулярной артериальной гипертонии

* Чихладзе Н.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Реноваскулярная артериальная гипертония (РВАГ) — одна из наиболее распространенных вторичных форм АГ, в большинстве случаев обусловлена атеросклеротическим стенозом почечных артерий (АСПА). Характерно развитие резистентного к антигипертензивной терапии течения АГ с неблагоприятным прогнозом ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений. В обзоре обсуждаются патофизиологические механизмы развития РВАГ при АСПА, обращено внимание на важную роль активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), определяющую характер течения заболевания, высокую частоту поражения органов-мишеней. Рассматриваются современные подходы к медикаментозному лечению этой формы АГ, вопросы обоснованности и преимуществ применения препаратов, блокирующих эффекты РАС, у пациентов с РВАГ атеросклеротического генеза, составляющих категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются вопросы эффективности применения этих препаратов с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения долгосрочного прогноза течения этой формы АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, атеросклеротический стеноз почечных артерий, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствииконфликта интересов.
Статья поступила в редакцию: 30.03.2022
Статья принята к печати: 30.05.2022
Для цитирования: Чихладзе Н.М. Современные тенденции применения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему при реноваскулярной артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2022;19(1):49-54. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-49-54

Current trends in the use of the renin-angiotensin system blocking drugs in renovascular arterial hypertension

* Novella M. Chikhladze

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Renovascular hypertension (RH) is one of the most common secondary forms of arterial hypertension, in most cases caused by atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS). The development of a course of hypertension resistant to antihypertensive therapy with an unfavorable prognosis of deterioration of kidney function and cardiovascular complications is characteristic. The review discusses the pathophysiological mechanisms of RH development in ARAS, draws attention to the important role of the renin-angiotensin system (RAS) activation, which determines the nature of the course of the disease, the high frequency of target organ damage. Modern approaches to the drug treatment of this form of hypertension, the validity and benefits of the use of drugs that block the effects of RAS in patients with RH of atherosclerotic genesis, constituting a category of high risk of cardiovascular complications, are The issues of the effectiveness of the use of these drugs in order to reduce the risk of cardiovascular complications and improve the long-term prognosis of the course of this form of hypertension are discussed.

Keywords: arterial hypertension, atherosclerotic renal artery stenosis, blockers of the renin-angiotensin system.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.
The article received: 30.03.2022
The article approved for publication: 30.05.2022
For citation: Novella M. Chikhladze. Current trends in the use of the renin-angiotensin system blocking drugs in renovascular arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2022;19(1):49-54. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-49-54

Информация об авторе:

*** Чихладзе Новелла Михайловна,** д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, E-mail: novella.cardio@mail.ru, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, ORCID: 0000-0002-8826-9690

Information about the author:

*** Novella M. Chikhladze,** Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia, адрес, E-mail: novella.cardio@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8826-9690

© Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2022, rsh@gipertonik.ru
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

© Russian Society for Arterial Hypertension (RSAH) 2022, rsh@gipertonik.ru
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)
License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-49-54

Реноваскулярная (вазоренальная) артериальная гипертония (РВАГ) — одна из наиболее распространенных вторичных форм АГ. Распространенность её среди всех форм АГ составляет 1–8% [1, 2]. РВАГ обусловлена одно- или двусторонними стенозирующими поражениями почечных артерий (ПА), приводящими к повреждению почечных механизмов регуляции гемодинамики с развитием АГ. Наиболее распространенными заболеваниями, приводящими к развитию этой формы АГ, являются атеросклероз и фибромышечная дисплазия ПА. Реже наблюдаются стенотические изменения ПА другой этиологии: неспецифический аортоартериит, гипоплазия аорты и ПА, врожденные аневризмы, эмболии, тромбозы, экстравазальные компрессии ПА и некоторые другие редкие причины [3, 4, 5, 6, 7].

Атеросклеротический стеноз ПА (АСПА) — самая частая причина поражения ПА, составляющая 70–95%, распространенность его возрастает в старших возрастных группах, превышая 20% у лиц старше 70 лет [8]. Сужение ПА более или равное 60% считают гемодинамически значимым [1, 4]. Показано, что при стенозе, достигающем 70–80% просвета ПА, на 40% снижается перфузионное давление в почках, такая степень стеноза расценивается как критический стеноз [5, 9]. Выраженный АСПА является независимым предиктором повышенной смертности, нарастание его тяжести независимо связано с увеличением смертности от всех причин [10]. Развитие АСПА сопряжено с нарастающим ухудшением функции почек, что в значительной степени зависит от выраженности стеноза ПА, его функциональной значимости, длительности развития патологического процесса в ткани почек. При гемодинамически значимом двустороннем или одностороннем АСПА единственной почки развивается ишемическая болезнь почек (ИБП), что приводит к проявлениям признаков глобальной почечной гипоперфузии и нарастающего нефросклероза, к прогрессированию АГ и выраженному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4, 9, 11].

РВАГ атеросклеротического генеза имеет ряд особенностей, которые отличают её от АГ на фоне стеноза ПА другой этиологии. В большинстве случаев при АСПА наблюдается высокая АГ, приобретающая при отсутствии адекватного лечения неконтролируемое течение. По мере прогрессирования заболевания и развития ИБП частота АГ 2–3 степени тяжести достигает 85% [11]. Распространенность АСПА среди пациентов с резистентной к терапии АГ может достигать 24% [11, 1, 13].

Кроме того, установлено, что при РВАГ атеросклеротического генеза наблюдается более высокая, по сравнению с эссенциальной АГ, частота поражения органов-мишеней, а также ассоциация с сердечно-сосудистыми осложнениями [14]. Отмечена значительная распространенность АСПА в группах пациентов высокого риска осложнённого течения заболевания [10,11,15,16].

При анализе базы данных, включающей 15 879 пациентов из группы риска, в 54% случаев АСПА выявлен при развитии хронической сердечной недостаточности, в 41% — при хронической почечной недостаточности, в 20% — при сахарном диабете у больных АГ. Установлено также, что АСПА часто сопутствует атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов другой локализации: в 18% — поражение коронарных артерий у больных АГ, в 25% — периферических артерий [17]. Особенно часто течение РВАГ осложняется у лиц пожилого возраста за счёт распространенного атеросклероза и сопутствующей патологии [8, 18].

Эти особенности течения заболевания определяют актуальность и важность разработки обоснованной тактики лечения РВАГ. Вопросы, связанные с тактикой ведения пациентов с РВАГ, широко обсуждаются в современной литературе. Какой метод лечения и в каких случаях является оптимальным? Какое место отводится медикаментозной терапии? Каким антигипертензивным препаратам следует отдавать предпочтение? Ответы на эти вопросы не всегда являются исчерпывающими.

Выбор тактики лечения РВАГ при АСПА до настоящего времени остаётся предметом дискуссий и неоднозначных рекомендаций. Отсутствие убедительных данных со сравнительным анализом различных лечебных подходов не позволяет в должной мере обосновать предпочтение выбора методов почечной реваскуляризации по сравнению с медикаментозным лечением. При обосновании выбора тактики реваскуляризации особенно важно своевременно выявить пациентов с высоким риском прогрессирующего ухудшения функции почек, подтвердить гемодинамическую и функциональную значимость АСПА, резистентное течение АГ, обосновать необходимость проведения методов реваскуляризации у определённой категории больных с установленным фактом вторичного генеза РВАГ [1, 6, 19, 20].

По результатам проведённых в последние годы проспективных исследований у пациентов с РВАГ продемонстрировано, что адекватный медикаментозный контроль АД и сопутствующих факторов риска не уступает по свой эффективности в плане прогноза сохранения функции почек и снижения смертности методам реваскулярозации почек [19,21,22,23].

Важно также подчеркнуть, что пациенты с РВАГ атеросклеротического генеза с учётом поражения органов-мишеней и сочетанной сердечно-сосудистой патологии составляют категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, и вне зависимости от выбора метода лечения во всех случаях обоснована тактика оптимального лечения, сочетающая немедикаментозные методы лечения с учетом установленных факторов сердечно-сосудистого риска и комплексную медикаментозную терапию, включающую применение статинов, антитромбоцитарных лекарственных средств и антигипертензивных препаратов [5, 6, 21, 22, 24, 25].

При разработке дифференцированного подхода к тактике лечения РВАГ, к выбору эффективной антигипертензивной терапии, особое место занимает анализ патофизиологических механизмов развития АГ. Показано, что ведущая роль в патогенезе РВАГ принадлежит активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая возрастает по мере прогрессирования АСПА и уменьшения почечного кровотока. Ключевой компонент РАС — ангиотензин II (AII) — мощный гуморальный вазопрессорный фактор, связываясь с АТ1-рецепторами, приводит к эффекту вазоконстрикции, стимулирует синтез и секрецию альдостерона, реабсорбцию натрия в почечных канальцах и, как следствие, повышение АД. Вызванная AII вазоконстрикция, преимущественно эфферентных артериол в стенозированной почке, способствует поддержанию СКФ, несмотря на снижение почечного кровотока. Помимо этого, AII индуцирует и поддерживает воспалительные и фиброгенные патофизиологические механизмы [5, 7, 25, 26]. Активация системной РАС дополняется эффектами локаль-

ной почечной РАС. Тканевой AII, действуя локально как паракринный фактор, при соединении с АТ1-рецепторами эфферентных артериол приводит к их спазму, развитию внутриклубочковой гипертензии, которая с течением времени приводит к склерозированию ткани почечных клубочков. Кроме того, происходит активация провоспалительных медиаторов, цитокинов, что провоцирует развитие гломерулосклероза, фиброза и, как следствие, прогрессирующее ухудшение функции почек. Таким образом, активация РАС на фоне АСПА приводит к каскаду гемодинамичечских, воспалительных, фиброзных изменений, прогрессирующему ремоделированию структуры почек, развитию неконтролируемого течения АГ.

Особенности клинического течения РВАГ на фоне АСПА, ключевая роль активации РАС в патогенезе этого заболевания, обосновывают интерес к изучению возможности применения при этой патологии препаратов, блокирующих эффекты РАС — ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА), их способности не только контролировать АГ, но и обеспечивать органопротекцию.

В этой связи важно также отметить установленную способность ИАПФ и БРА блокировать провоспалительные эффекты AII, что в значительной мере обусловило их применение при сердечно-сосудистой патологии. Более того, принимая во внимание тот факт, что АСПА обычно является частью системного атеросклероза, важно учитывать роль AII как провоспалительного медиатора, способствующего развитию атеросклероза за счёт индукции пролиферации гладкомышечных клеток и эндотелиальной дисфункции [7, 25, 26].

Возможность блокады неблагоприятных эффектов активации РАС обосновывает важную роль ИАПФ и БРА в осуществлении воздействия на патогенетические механизмы прогрессирования РВАГ. Вместе с тем следует отметить, что применение препаратов, блокирующих эффекты AII при РВАГ, до настоящего времени остаётся предметом дискуссий и неоднозначных рекомендаций, что связано с их потенциальной способностью при определенных условиях индуцировать развитие острого повреждения почек. Более 35 лет назад были опубликованы первые наблюдения, в которых лечение больных с высокой АГ при двустороннем АСПА или АСПА единственной функционирующей почки большими дозами каптоприла приводило к развитию острой почечной недостаточности, что связывали с нарастанием клубочковой гипоперфузии на фоне блокады РАС. После отмены каптоприла функция почек восстанавливалась [27]. В дальнейших наблюдениях также приводились редкие случаи развития острого повреждения почек при АСПА на фоне лечения препаратами, блокирующими РАС, вместе с тем отмечалось, что в большинстве случаев эти повреждения после отмены ИАПФ носили преходящий, обратимый характер [15,28]. Показано, что при гипоперфузии почечных клубочков вследствие стеноза ПА, блокада вазоконстрикторного эффекта AII на эфферентные артериолы в некоторых случаях может вызвать острое повреждение почек, так как устраняется сужение выносящей артериолы — главный механизм поддержания внутриклубочкового давления при снижении их кровоснабжения [29].

Устранение эффекта AII под воздействием ИАПФ или БРА может резко снизить СКФ, но при этом важно учитывать некоторые особенности поражения ПА. Так, при одностороннем стенозе ПА и наличии еще функционирующей контрлатеральной почки снижение СКФ может быть незначительным. Вместе с тем при двустороннем СПА или СПА единственной функционирующей почки терапия этими препаратами должна проводиться с особой осторожностью из-за возможного быстрого ухудшения функции почек [7].

На протяжении последующих лет с учётом гемодинамических почечных эффектов препаратов, блокирующих РАС, возможности развития острого повреждения почек, сложилось осторожное отношение к назначению этих препаратов при РВАГ на фоне АСПА, особенно при гемодинамически значимых стенозах ПА [21, 24, 30]. Предметом дискуссий оставался вопрос обоснованности и преимуществ применения препаратов, блокирующих РАС при РВАГ. Важно подчеркнуть, что обоснование показаний к применению этих препаратов в значительной мере основано на анализе клинического течения РВАГ. Как уже было отмечено, к особенностям течения РВАГ атеросклеротического генеза относят высокую распространенность резистентного к терапии течения АГ, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний. Способность препаратов, блокирующих РАС, эффективно контролировать АГ продемонстрирована в ряде исследований. Следует отметить, что контролируемых исследований, изучающих влияние различных схем медикаментозной терапии РВАГ при АСПА не проводилось, поскольку при характерном для данной патологии резистентном течении АГ требуется проведение комбинированной медикаментозной терапии, и эффективность ИАПФ или БРА оценивалась в составе многокомпонентной антигипертензивной терапии. При обсуждении возможности применения препаратов, блокирующих РАС при РВАГ, особый интерес представляет анализ эффективности длительной терапии данными препаратами. В этой связи заслуживают внимания результаты длительного, более 5 лет, наблюдения за пациентами с РВАГ, в котором продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность ИАПФ и БРА в достижении целевых значений АД даже у категории пациентов высокого риска с гемодинамически значимыми стенозами ПА [16].

Важно также учитывать, что в многочисленных контролируемых исследованиях (HOPE, EUROPA, PEACE, REIN) продемонстрирована органопротективная эффективность ИАПФ и БРА. Среди различных классов антигипертензивных средств ИАПФ и БРА при сопоставимой степени снижения АД более эффективны в обеспечении кардиопротекции, регресса гипертрофии миокарда левого желудочка [31,32]. Установлено, что эти классы препаратов устраняют клубочковую гипертензию и ишемию почечного тубулоинтерстиция, обладают антипротеинурическим действием, подавляют процессы воспаления и фиброза [33].

Важно подчеркнуть, что применение ИАПФ или БРА при РВАГ должно основываться на тщательном анализе характера поражения ПА, функционального состояния почек и ситуаций, связанных с возможным риском ухудшения фильтрационной функции почек. Вместе с тем ключевая роль гиперактивации РАС в прогрессировании поражения почек при РВАГ, а также убедительные данные, подтверждающие нефропротективную эффективность препаратов, блокирующих эффекты РАС, способствовали более широкому их применению, в том числе при ИБП [1, 15].

В настоящее время, основываясь на проведённых за последнее десятилетие исследованиях, показания к примене-

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-49-54

нию препаратов, блокирующих РАС, несколько расширились: терапия ИАПФ или БРА, как и ранее, рекомендована для лечения вазоренальной АГ, ассоциированной с односторонним стенозом ПА [1, 4, 30,], кроме того, по мнению экспертов, возможность терапии ИАПФ или БРА может быть рассмотрена также и при выраженном двустороннем стенозе ПА или при стенозе ПА единственной функционирующей почки в случаях хорошей переносимости и при условии тщательного динамического наблюдения за функциональным состоянием почек [1, 6, 15, 34]. Следует отметить, что рассматривая возможность применения ИАПФ или БРА при выраженном двустороннем стенозе ПА, эксперты указывают на недостаточно высокий класс (IIb) и уровень (B) доказательности [1]. Возможность применения препаратов, блокирующих эффекты РАС у этой категории пациентов, требует особого внимания и нуждается в дальнейшем обосновании.

Способность препаратов, блокирующих эффекты РАС, оказывать воздействие на патофизиологические механизмы поражения почек при АСПА, послужила основанием для дальнейшего анализа возможности и особенностей их применения при РВАГ. Так, при рассмотрении вопросов эффективного лечения РВАГ привлечено внимание к клинически важной проблеме развития рестеноза после ангиопластики ПА и возможному пути его преодоления. Показано, что патофизиологический механизм, способствующий внутрипочечному повреждению дистальнее стеноза ПА характеризуют изменения, вызванные длительной вазоконстрикцией, окислительным стрессом и формированием фиброза [35, 36]. Эффекты активации РАС, приводящие к микрососудистым изменениям, эндотелиальной дисфункции, рассматриваются как возможные причины рестеноза ПА, что создаёт предпосылки для возможного применения препаратов, блокирующих РАС, с целью предотвращения его развития. Для проверки гипотезы о том, что длительная блокада РАС может благоприятно воздействовать на микрососуды в стенозированной почке, было предпринято исследование в условиях эксперимента на модели одностороннего стеноза ПА у свиньи [37]. Согласно полученным результатам, 4-недельное применение БРА валсартана не ухудшало гемодинамику и функцию стенозированной почки и приводило к улучшению кортикальной перфузии и внутрипочечной микроциркуляции. Проведённая терапия активировала ряд ангиогенных факторов в стенозированных почках, возможно, по мнению авторов, за счёт уменьшения окислительного стресса и процессов воспаления — патогенетических механизмов, наблюдаемых при других формах ХБП. Полученные результаты представляют интерес и требуют дальнейших исследований.

Одним из наиболее значимых аспектов проблемы лечения РВАГ является анализ прогноза течения этой формы АГ. По результатам длительного наблюдения за пациентами с РВАГ при АСПА продемонстрировано, что это заболевание приобретает прогностически неблагоприятное течение в связи с высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений и возрастающей частотой развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [38]. Учитывая высокий риск неблагоприятных исходов, особую важность представляют исследования возможности препаратов, блокирующих РАС, оказывать положительное влияние на прогноз течения РВАГ. В проведённых ранее исследованиях установлена способность ИАПФ значительно снижать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ХБП [39, 40], а также улучшать выживаемость при хронической сердечной недостаточности [41].

В этой связи интерес представляют исследования по анализу факторов, влияющих на долгосрочный прогноз, выживаемость и сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с АСПА, получавших только медикаментозную терапию или в сочетании её с процедурой реваскуляризации. Одно из первых исследований по анализу долгосрочного прогноза было проведено в Италии и включало 195 пациентов с АСПА (стенозы более 50%, по данным ангиографии) [38]. Развитие РВАГ наблюдалось у 164 пациентов старше 60 лет, из них 62 получали ИАПФ. Срок наблюдения был более 5 лет, оценивалась сердечно-сосудистая выживаемость — смертельные исходы от сердечно-сосудистых причин и выживаемость почек — развитие ТПН с проведением гемодиализа. Показано, что применение ИАПФ было связано с более длительной выживаемостью, как в случаях реваскуляризации ПА и сопутствующей медикаментозной терапии, так и у пациентов, получавших только медикаментозное лечение. При анализе факторов риска неблагоприятных почечных исходов проведённый авторами многофакторный анализ выживаемости почек установил, что исходный уровень креатинина более 1,6 мг/дл явился достоверным предиктором ухудшения функции почек — дальнейшего повышения его уровня более чем на треть. При этом отмечено, что применение ИАПФ ассоциировалось с уменьшением риска поражения почек. По результатам еще одного длительного проспективного исследования продемонстрировано, что выживаемость в группе пациентов, получавших препараты, блокирующие РАС, была на 44% выше по сравнению с группой, которая не получала эту терапию [15]. В другом крупном популяционном исследовании, проведённом в Канаде, изучалась связь приёма препаратов, блокирующих РАС, с прогнозом по сердечно-сосудистым исходам в когорте, состоящей по базе данных из 3570 пациентов старше 65 лет с реноваскулярной патологией [28]. Пропорция лиц, получавших ИАПФ или БРА, составила 53%. По результатам исследования показано, что риск наступления первичных исходов (смертельные исходы, инфаркт миокарда или инсульт) у пациентов, получавших указанные препараты, был снижен на 25%. Кроме того, было меньше госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности, меньше случаев начала хронического диализа, а также смертельных исходов от всех причин.

Представленные результаты позволяют предположить, что препараты, блокирующие РАС, способны улучшить прогноз по развитию сердечно-сосудистых исходов у пожилых пациентов с реноваскулярной патологией, что особенно важно, учитывая значительную распространенность сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных АГ.

В последние годы целесообразность применения ИАПФ и БРА при РВАГ атеросклеротической этиологии обсуждается в ряде публикаций. Вместе с тем, как свидетельствуют результаты проведённых исследований, несмотря на преимущества, которыми обладают ИАПФ и БРА и обоснованные показания к их назначению, частота их применения при РВАГ не превышает 50–53% [15, 28, 34]. Высказывается мнение о недооценке важности их применения у этой категории пациентов высокого риска сердечно-сосуди-

стых осложнений с обоснованными показаниями к их назначению, что требует, по мнению авторов, «развенчания мифа», связанного с опасениями по поводу их возможных побочных эффектов [15].

С целью анализа факторов, связанных с частотой применения ИАПФ и БРА при АСПА был предпринят вторичный анализ результатов лечения 419 пациентов с АСПА более 60%, включённых в проспективное международное исследование сердечно-сосудистых исходов при АСПА — «CORAL» [34]. Показано, что частота их применения колебалась в разных исследовательских центрах в пределах 39–91%, что было проанализировано в ассоциации с наличием или отсутствием сопутствующей патологии, а также в зависимости от выраженности АСПА. Установлено, что их чаще назначали лицам с сопутствующим сахарным диабетом и реже при развитии ХБП (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2). Не установлено связи частоты их назначения с фактом наличия двустороннего стеноза ПА, а также с исходной застойной сердечной недостаточностью. По мнению авторов, проведённый анализ не позволяет установить причинно-следственную связь, обосновывающую частоту назначения этих препаратов, и высказывается предположение о связи разброса данных в разных исследовательских центрах в большей мере не с исходными клиническими характеристиками пациентов, а с принятыми в этих местных центрах схемами назначения медикаментозной терапии.

В последние годы проведены исследования, посвящённые анализу возможностей, безопасности и особенностей применения препаратов, блокирующих РАС при РВАГ на фоне АСПА. Представлены интересные данные, свидетельствующие о хорошей переносимости этих препаратов. Так, в крупном проспективном обсервационном исследовании, охватывающем 10-летний период, были прослежены эффективность и переносимость (отсутствие побочных эффектов, включая развитие острого повреждения почек) терапии ИАПФ или БРА у более 600 больных с РВАГ, обусловленной АСПА [15]. Хорошая переносимость терапии отмечена у большинства больных (в 92%), в том числе в 78,3% случаев при двустороннем гемодинамически значимом стенозе ПА. Побочные эффекты или непереносимость препаратов, блокирующих РАС, наблюдались в 5,6% случаев. Среди причин отмены данных препаратов: острое повреждение почек (n=4), ухудшение функции почек (n=11), гиперкалиемия (n=2), ангионевротический отек (n=1). В 8% случаев потребовалась заместительная почечная терапия, при этом отмечена тенденция к большей частоте применения диализа в случаях, когда терапия ИАПФ или БРА не проводилась. В случаях развития острого повреждения почек (1% случаев) отмена препаратов, блокирующих РАС, приводила к восстановлению функции почек; у этой категории больных исходно в анамнезе наблюдалась сопутствующая сердечно-сосудистая патология.

Сходные результаты были получены в проспективном обсервационном исследовании пациентов старше 65 лет с гемодинамически значимыми одно- и двусторонними АСПА [16]. Длительность наблюдения превышала 6 лет, продемонстрирована не только упомянутая ранее антигипертензивная эффективность, но и хорошая переносимость, а также безопасность терапии ИАПФ и БРА как у пациентов после ангиопластики ПА, так и получавших только медикаментозную терапию. Следует подчеркнуть особую значимость процедуры реваскуляризации почек у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ПА в плане дальнейшей оптимизации медикаментозной терапии, повышения безопасности применения ИАПФ и БРА и хорошей их переносимости [15]. О важности такого подхода свидетельствуют и результаты более раннего ретроспективного наблюдения за пациентами с двусторонними стенозами ПА, рефрактерным течением АГ и убедительными клиническими показаниями для длительного применения ИАПФ (дисфункция левого желудочка, сахарный диабет) [42]. Авторами было показано, что после успешной реваскуляризации с использованием стентирования ПА дальнейшая долгосрочная терапия препаратами, блокирующими РАС, эффективна и безопасна.

Важно отметить, что применение ИАПФ или БРА лишь в некоторых случаях РВАГ приводит к развитию острого повреждения почек. В этой связи особого внимания требует анализ факторов и клинических ситуаций, ассоциированных с их применением [28, 34]. К факторам риска, предрасполагающим к гипоперфузии почечных клубочков, относят пожилой возраст, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, неадекватную терапию вазодилататорами и диуретиками. К ухудшению функции почек может также приводить сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, рекомендована отмена этих препаратов в ходе лечения пациентов с РВАГ [11, 15, 28, 29].

Применение препаратов, подавляющих РАС при РВАГ, требует повышенной осторожности, анализа индивидуальных особенностей пациентов и наличия рассмотренных факторов риска, предрасполагающих к прогрессирующему ухудшению функции почек [15, 28, 29]. При стойком, сохраняющемся в ходе лечения в течение 2 недель, повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более 30% от исходного уровня рекомендована отмена терапии ИАПФ или БРА [22, 30, 43]. Следует также учитывать риск развития гиперкалиемии. Начальные дозы ИАПФ или БРА должны быть минимальными, с постепенным их титрованием и частым контролем уровня креатинина и калия сыворотки крови [43]. В случаях плохой переносимости препаратов, блокирующих РАС, ухудшения функции почек, особенно при значимых двусторонних АСПА, заслуживает внимания возможность проведения реваскуляризации почек и последующего возобновления терапии данными препаратами у категории пациентов высокого риска, нуждающихся в их назначении [15].

Подводя итог, можно заключить, что у пациентов с РВАГ, обусловленной АСПА, в большинстве случаев развивается резистентное к антигипертензивной терапии течение АГ с неблагоприятным прогнозом ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений. Адекватный контроль АГ, обеспечение органопротекции — первостепенные задачи лечения этой категории пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Результаты проведённых в последние годы исследований, продемонстрировавшие антигипертензивную эффективность препаратов, блокирующих эффекты РАС, потенциальную возможность обеспечения органопротекции и прогностически более благоприятного течения в долгосрочной перспективе, свидетельствуют об обоснованности их применения в составе комбинированной медикаментозной терапии у этой категории пациентов и важности для клиницистов своевременно сбалансировать потенциальные преимущества и риски при лечении РВАГ.

https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-49-54

Литература/References

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095, PMID: 28886620
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339, PMID: 3016551
3. Покровский АВ, Богатов ЮП. Вазоренальная гипертония. Гл. в кн.: Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. ЕИ Чазова, ИЕ Чазовой. М.: МедиаМедика. 2005;95-117. [Pokrovskij AV., Bogatov YuP. Vazorenal'naya gipertoniya. Gl. v kn.: Rukovodstvo po arterial'noj gipertonii. Pod red. EI Chazova, IE Chazovoj. M.: MediaMedika. 2005;95-117 (in Russian)].
4. Шилов ЕМ, Батюшкин ММ. Реноваскулярная артериальная гипертензия и ишемическая болезнь почек. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. ЕМ Шилова, АВ Смирнова, НЛ Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016;449-460. [Shilov EM, Batyushkin MM. Renovaskulyarnaya arterial'naya gipertenziya i ishemicheskaya bolezn' pochek. V kn.: Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. EM.Shilova, AV Smirnova, NL Kozlovskoj. M.: GEOTAR-Media. 2016;449-460 (in Russian)].
5. Textor SC. Renal Arterial Disease and Hypertension. Med Clin North Am. 2017 Jan;101(1):65-79. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.010, PMID: 27884236
6. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. Am J Hypertens. 2018 Jan 12;31(2):139-149. https://doi.org/10.1093/ajh/hpx154, PMID: 28985335
7. Dobrek L. An Outline of Renal Artery Stenosis Pathophysiology-A Narrative Review. Life (Basel). 2021 Mar 7;11(3):208. https://doi.org/10.3390/life11030208, PMID: 33799957
8. Coen G, Calabria S, Lai S, et al. Atherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an hypertensive and/or uremic elderly population. BMC Nephrol. 2003 Feb 6;4:2. https://doi.org/10.1186/1471-2369-4-2, PMID: 12622875
9. Khatami MR. Ischemic nephropathy: more than a simple renal artery narrowing. Iran J Kidney Dis. 2013 Mar;7(2):82-100. PMID: 23485531.
10. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. Kidney Int. 2001 Oct;60(4):1490-7. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x, PMID: 11576364
11. Мухин НА, Фомин ВВ. Атеросклеротический стеноз почечных артерий. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. ЕИ Чазова, ВВ Кухарчука, СА Бойцова. Media Medica, 2007;248-273. [Mukhin NA, Fomin VV. Ateroskleroticheskij stenoz pochechnykh arterij. V kn.: Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoj bolezni serdtsa. Pod red. El CHazova., VV Kukharchuka, SA Bojtsova. Media Medica, 2007; 248-273 (in Russian)].
12. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, et al. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. Am J Cardiol. 2014 Feb 15;113(4):687-90. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.046, PMID: 24342757
13. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, et al. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. Am J Kidney Dis. 2014 Feb;63(2):186-97. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.020, PMID: 24074824
14. Losito A, Fagugli RM, Zampi I, et al. Comparison of target organ damage in renovascular and essential hypertension. Am J Hypertens. 1996 Nov;9(11):1062-7. https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00199-9, PMID: 8931830
15. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2012 Apr;27(4):1403-9. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr496, PMID: 21993376
16. Sofroniadou S., Kassimatis T., Srirajaskanthan R. et al. Long-term safety and efficacy of renin–angiotensin blockade in atherosclerotic renal artery stenosis. Int Urol Nephrol. 2012 Oct;44(5):1451-9. https://doi.org/10.1007/s11255-011-0091-y, PMID: 22127407
17. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. J Hypertens. 2009 Jul;27(7):1333-40. https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328329bbf4, PMID: 19365285.
18. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. Kidney Int. 2005 Jul;68(1):293-301. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00406.x, PMID: 15954920.
19. Bavishi C, de Leeuw PW, MD, Messerli FH. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspective. Am J Med. 2016 Jun;129(6):635.e5-635.e14. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.010, PMID: 26522797
20. Van der Niepen P, Rossignol P, Lengele J-P, et al. Renal Artery Stenosis in Patients with Resistant Hypertension: Stent It or Not? Curr Hypertens Rep. 2017;19(1):5. https://doi.org/10.1007/s11906-017-0703-8, PMID: 28150134
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-1357. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc, PMID: 23817082
22. Balafa O, Kalaitzidis R, Siamopoulos KC. Optimal medical management in patients with renovascular hypertension. Am J Cardiovasc Drugs. 2013 Apr;13(2):71-8. https://doi.org/10.1007/s40256-013-0011-x, PMID: 23494905
23. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014 Jan 2;370(1):13-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310753, PMID: 24245566
24. Vassallo D, Kalra PA. Progress in the treatment of atherosclerotic renovascular disease: the conceptual journey and the unanswered questions. Nephrol Dial Transplant. 2016 Oct;31(10):1595-605. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv278, PMID: 26187997
25. Herrmann SM, Textor SC Renovascular hypertension. Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am. 2019;48:765-778. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.007, PMID: 31655775
26. Senitko M, Fenves AZ. An Update on Renovascular Hypertension. Curr. Cardiol. Rep. 2005;7:405–411. https://doi.org/10.1007/s11886-005-0057-8, PMID: 16256008
27. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. N Engl J Med. 1983 Feb 17;308(7):373-6. https://doi.org/10.1056/NEJM198302173080706, PMID: 6337327.
28. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: A population-based cohort study. Am Heart J. 2008 Sep;156(3):549-55. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.013, PMID: 18760140
29. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation. 2005 Aug 30;112(9):1362-74. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492348, PMID: 16129817
30. Tendera M., Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Eur Heart J. 2011 Nov;32(22):2851-906. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211, PMID: 21873417
31. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3, PMID: 11937178
32. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA. 1996 May 15;275(19):1507-13. PMID: 8622227.
33. Kobori H, Nangaku ML, Navar G, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. Pharmacol Rev. 2007 Sep;59(3):251-87. https://doi.org/10.1124/pr.59.3.3, PMID: 17878513
34. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jul;9(7):1199-206. https://doi.org/10.2215/CJN.11611113, PMID: 24903387
35. Zhu XY, Chade AR, Rodriguez Porcel M, et al. Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney: role of increased oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Oct;24(10):1854-1859. https://doi.org/10.1161/01.atv.0000142443.52606.81, PMID: 15308558
36. Lerman LO, Textor SC, Grande JP. Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. Prog Cardiovasc Dis. 2009 Nov-Dec;52(3):196-203. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.09.002, PMID: 19917330
37. Zhang X, Eirin A, Li ZL, et al. Angiotensin receptor blockade has protective effects on the poststenotic porcine kidney. Kidney Int. 2013 Oct;84(4):767-75. https://doi.org/10.1038/ki.2013.144, PMID: 23615504
38. Losito A, Errico R, Santirosi P, et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. Nephrol Dial Transplant. 2005 Aug; 20(8):1604-9. https://doi.org/10.1093/ndt/gfh865, PMID: 15870215
39. Brugts JJ, Boersma E, Chonchol M, et al. EUROPA Investigators. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Nov 27;50(22):2148-55. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.029, PMID: 18036453
40. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. HOPE Investigators: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. Ann Intern Med. 2001 Apr 17;134(8):629-636. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007, PMID: 11304102
41. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991 Aug 1;325(5):293-302. https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501, PMID: 2057034
42. Khosla S, Ahmed A, Siddiqui M, et al. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bilateral renal artery stenosis following successful renal artery stent revascularization. Am J Ther. 2006 Jul-Aug;13(4):306-8. https://doi.org/10.1097/00045391-200607000-00005, PMID: 16858164
43. Кутырина ИМ, Швецов МЮ, Фомин ВВ и др. Артериальная гипертония при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. ЕМ Шилова, АВ Смирнова, НЛ Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016;389-448. [Kutyrina IM, Shvetsov MYu, Fomin VV, et al. Arterial'naya gipertoniya pri khronicheskoj bolezni pochek. V kn.: Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. EM Shilova, AV Smirnova, NL Kozlovskoj. M.: GEOTAR-Media, 2016;389-448 (in Russian)]

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ РОССИИ
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ОБЩЕСТВ КАРДИОЛОГОВ СТРАН:
АЗЕРБАЙДЖАНА, АРМЕНИИ, БЕЛАРУСИ, КАЗАХСТАНА, КИРГИЗИИ,
МОЛДАВИИ, УЗБЕКИСТАНА, ТАДЖИКИСТАНА, ТУРКМЕНИИ

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СПОРНЫЕ И НЕРЕШЁННЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ 2022»

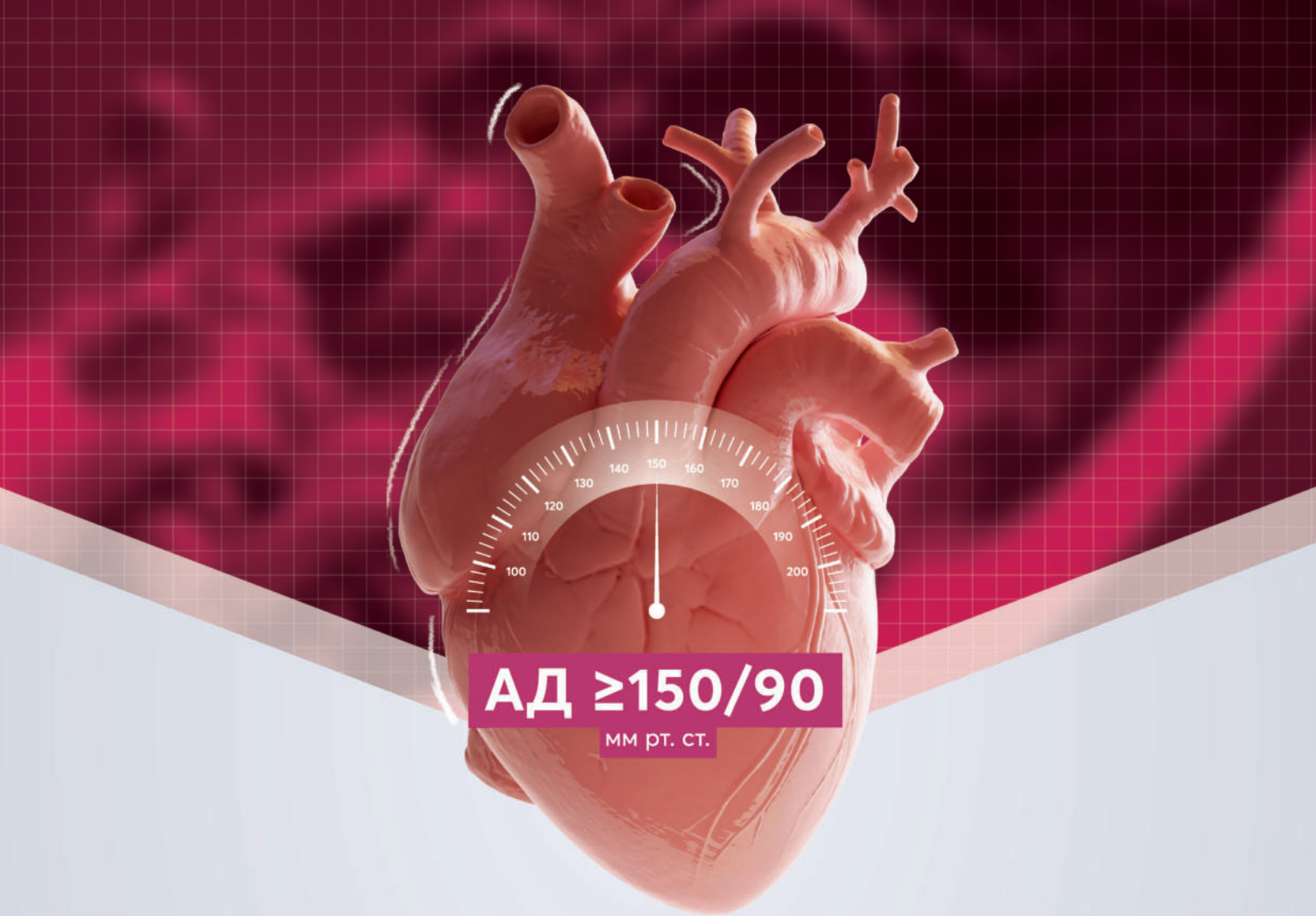
19–20 октября 2022 г.
Москва + онлайн-трансляция

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ РОССИИ

X ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ 2022

5-6 декабря 2022 г.
МОСКВА
ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯ



Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. **Торговое название:** ЭГИПРЕС®. **Международное непатентованное название:** амлодипин + рамиприл. **Лекарственная форма:** Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приёма пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых - пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** *Со стороны ССС:* периферические отеки (лодыжек и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; *Со стороны центральной нервной системы (ЦНС):* головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; *Со стороны дыхательной системы:* «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; *Со стороны пищеварительной системы:* боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; *Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек:* кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; *Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* мышечные судороги, миалгия; *Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей:* повышение содержания калия в крови; *Общие нарушения:* боли в груди, чувство усталости. **Код АТХ:** C09BB04

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

EGP_ADV_dec2021 Реклама

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, https://ru.egis.health/

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ