

Лечебное дело

2.2020

Периодическое учебное издание РНИМУ



Возможности
ангиопротекции
у пациентов
с артериальной
гипертонией
и бессимптомной
гиперурикемией
при терапии
аллопуринолом



Возможности ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертонией и бессимптомной гиперурикемией при терапии аллопуринолом

⇨ С.В. Недогода, Т.Н. Санина, В.В. Цома, А.А. Ледяева,
Е.В. Чумачек, А.С. Саласюк, Д.С. Власов

Кафедра внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ

В исследование было включено 40 пациентов с артериальной гипертонией и бессимптомной гиперурикемией, которые получали комбинированную антигипертензивную терапию, но не достигли целевого уровня артериального давления (АД). Исходно и через 24 нед всем пациентам выполнено суточное мониторирование АД, измерение центрального АД, проведена оценка эластических свойств артериальной стенки, выполнены лабораторные тесты. Назначение аллопуринола способствовало дополнительному снижению АД, улучшению показателей эластических свойств артериальной стенки и снижению уровня мочевой кислоты в крови.

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертония, скорость пульсовой волны, аллопуринол.

В последние 15 лет в ходе многочисленных исследований (NHANES I, MONICA/KORA, AMORIS, PIUMA, MRFIT, ARIC) накоплены убедительные данные о тесной взаимосвязи **гиперурикемии** (ГУ) и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с **артериальной гипертонией** (АГ), **метаболическим синдромом** (МС), ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, **хронической болезнью почек** (ХБП) [1–3]. Как результат в рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов (2018 г.) и Российского кардиологического общества (2020 г.) ГУ внесена в обновленный список факторов высокого сердечно-сосудистого риска [4, 5]. Гиперурикемию имеют до 35% пациентов с АГ, до 50% – в случае **антигипертензивной терапии** (АГТ) диуретиками и до 75% – при резистентной АГ [6]. Подтверждена независимая и проч-

ная связь ГУ в условиях МС с такими его компонентами, как ожирение, дислипидемия, гипергликемия [7–11].

Роль **мочевой кислоты** (МК) как предиктора кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов высокого риска в значительной степени объясняется с позиций ее влияния на состояние органов-мишеней. Бессимптомная ГУ у пациентов с МС и АГ тесно ассоциирована с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, каротидного атеросклероза, альбуминурии, а также с нарастанием ригидности артериальной стенки сосудов эластического и мышечного типов [12–19].

Особую актуальность приобретает вопрос назначения гипоурикемической терапии пациентам с бессимптомной ГУ при АГ и МС. В проведенных ранее исследованиях была выявлена способность некоторых антигипертензивных препаратов (лозартан, амлодипин) благоприятно воздействовать на уровень МК, что сопровождалось органопротективными эффектами

Контактная информация: Недогода Сергей Владимирович, nedogodasv@mail.ru

в отношении органов-мишеней [20, 21]. Остается нерешенным вопрос о возможности и целесообразности применения для коррекции бессимптомной ГУ у пациентов с АГ ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола, рекомендованного для лечения подагры.

Практически важным представляется оценить возможности аллопуринола для обеспечения ангиопротекции, дополнительного снижения **артериального давления (АД)** на фоне благоприятного влияния на уровень МК крови у пациентов с бессимптомной ГУ и АГ, которые принимают рациональную комбинированную АГТ, что и стало **целью** проведенного исследования.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (**скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации (ИА), центральное АД (ЦАД)**), и уровня АД на плечевой артерии у пациентов с АГ и бессимптомной ГУ, принимающих рациональную АГТ, но не достигших целевого уровня АД (<130/80 мм рт. ст.). Бессимптомной ГУ считается повышение уровня МК сыворотки крови у мужчин более 420 мкмоль/л, у женщин более 360 мкмоль/л.

В открытое несравнительное исследование было включено 40 пациентов, удовлетворяющих следующим критериям: возраст 18–65 лет; МК сыворотки крови у мужчин более 420 мкмоль/л, у женщин более 360 мкмоль/л; эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь) 1-й степени; отсутствие достижения целевого уровня АД, несмотря на проводимую терапию ≥ 2 препаратами в дозах от минимальных до максимальных (максимально переносимых) в течение как минимум 6 мес до включения в исследование; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие хотя бы один

из следующих критериев: симптоматическая АГ; непереносимость аллопуринола; установленный диагноз подагры (классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism – Американская коллегия ревматологов/Европейская антиревматическая лига), 2015); инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование или нарушение мозгового кровообращения давностью <6 мес; нестабильная стенокардия; стабильная стенокардия III–IV функционального класса; хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального класса; сахарный диабет 1-го типа; ХБП со **скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)** <30 мл/мин; беременность, период лактации; выраженные нарушения функции печени (уровень печеночных ферментов в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В0 – визит скрининга, В1 – визит включения, В3 – контрольный визит (24 нед после визита включения). На визите включения пациенту назначали аллопуринол (Милурит, Эгис) 100 мг/сут. Всем пациентам исходно и после проведенной терапии выполняли **суточное мониторирование АД (СМАД)**, исследование эластичности сосудистой стенки и центральной гемодинамики, лабораторное обследование (МК сыворотки крови, креатинин крови с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, альбуминурия в разовой утренней моче).

Суточное мониторирование АД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7:00 до 23:00) измерения проводили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23:01 до 06:59) – каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с окружностью плеча более 32 см. Скорость пульсовой

волны, ИА и ЦАД определяли на приборе Sphygmocor [22, 23]. Определение содержания МК крови проводилось с помощью ферментативного фотометрического теста с N-этил-N-(гидрокси-3-сульфопропил)-m-толуидином (TOOS) без предварительного осаждения белка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого t-критерия для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий χ^2 в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен региональным исследовательским этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Исходно пациенты получали следующие двойные антигипертензивные комбинации:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик (кроме тиазидных диуретиков) – 17,5%;
- ИАПФ + антагонист кальция – 13,1%;

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы

Показатель	Значение
Возраст, годы	54,2 ± 4,9
Длительность АГ, годы	7,0 ± 1,7
СД 2-го типа/НТГ, абс.	5/11
Мужчины/женщины, абс.	14/26
ИМТ, кг/м ²	34,3 ± 2,2
ОТ, см	105,8 ± 5,0
ОБ, см	107,4 ± 8,4

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, СД – сахарный диабет.

Таблица 2. Динамика показателей офисного АД (мм рт. ст.) в течение 24 нед терапии аллопуринолом в дополнение к стандартной АГТ

Показатель	Исходно	24 нед
САД	152,0 ± 8,2	136,0 ± 3,7*
ДАД	92,0 ± 6,4	85,0 ± 4,8*

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: * $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика данных СМАД (мм рт. ст.) на фоне терапии аллопуринолом в дополнение к стандартной АГТ в течение 24 нед

Показатель	Исходно	24 нед
Среднее САД за сутки	144,6 ± 12,5	133,5 ± 5,8*
Среднее ДАД за сутки	86,2 ± 6,4	80,9 ± 1,1*
Среднее САД в дневные часы	147,4 ± 8,5	135,8 ± 9,1*
Среднее ДАД в дневные часы	89,2 ± 3,3	84,4 ± 10,1*
Среднее САД в ночные часы	141,8 ± 16,1	136,0 ± 3,3*
Среднее ДАД в ночные часы	83,2 ± 8,3	80,5 ± 6,1*

- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик (кроме тиазидных диуретиков) – 20,6%;
- БРА + антагонист кальция – 27,5%;
- β -блокатор + ИАПФ – 10,4%;
- β -блокатор + БРА – 7,6%;
- агонист имидазолиновых рецепторов + ИАПФ – 3,3%.

Таблица 4. Динамика показателей центральной гемодинамики и эластических свойств артериальной стенки в течение 24 нед терапии

Показатель	Исходно	24 нед
СПВ на каротидно-фemorальном участке, м/с	11,2 ± 1,2	10,4 ± 2,8*
цСАД, мм рт. ст.	134,0 ± 10,1	128,0 ± 6,7*
цДАД, мм рт. ст.	85,0 ± 9,6	81,3 ± 9,2*
цПАД, мм рт. ст.	49,0 ± 3,6	46,5 ± 4,3*
ИА, %	32,4 ± 8,5	30,5 ± 7,4*

Обозначения: цДАД – центральное ДАД, цСАД – центральное САД, цПАД – центральное пульсовое АД.

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей в течение 24 нед терапии

Показатель	Исходно	24 нед
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	119,4 ± 14,0	112,2 ± 10,7*
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин	43,4 ± 11,2	45,0 ± 9,7*
МК сыворотки крови, мкмоль/л	428,4 ± 50,4	304,0 ± 38,2*
Альбуминурия, мг/л	42,4 ± 11,3	40,0 ± 10,2*

По данным офисных измерений АД, добавление аллопуринола к стандартной АГТ обеспечило дополнительное гипотензивное действие – снижение **систолического АД (САД)** на 10,2% от ранее достигнутого уровня, **диастолического АД (ДАД)** – на 7,4% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Данные СМАД иллюстрируют достоверное положительное влияние терапии аллопуринолом на среднесуточные (–8 и –6%), среднедневные (–7,9 и –5,4%), средненочные (–4,1 и –3,3%) значения САД и ДАД при сопоставлении с ранее достигнутым уровнем на фоне АГТ ($p < 0,05$) (табл. 3).

В табл. 4 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки и центральной гемодинамики при дополнении АГТ аллопуринолом. Отмечено снижение СПВ на 7,1% ($p < 0,05$), ИА на 5,8% ($p < 0,05$), центрального САД на 4,5% ($p < 0,05$), центрального

ДАД на 4,3% ($p < 0,05$), центрального пульсового АД на 5,1% ($p < 0,05$).

Терапия аллопуринолом сопровождалась закономерным снижением уровня МК сыворотки крови на 28,9% ($p < 0,05$), креатинина на 6,0% ($p < 0,05$), повышением СКФ на 3,7% ($p < 0,05$), снижением экскреции альбумина с мочой на 5,6% ($p < 0,05$) (табл. 5).

Обсуждение

Несмотря на то что в настоящее время бессимптомная ГУ не является прямым показанием к назначению ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, его применение имеет смысл у пациентов с АГ в первую очередь с точки зрения улучшения прогноза. Доказана возможность аллопуринола снижать риск смерти [24]. По результатам плацебоконтролируемого исследования с длительным периодом наблюдения, снижение риска кардиоваскулярных событий (коронарная реваскуляризация, стабильная стенокардия напряжения, инфаркт миокарда) у пациентов с бессимптомной ГУ при приеме аллопуринола составляет 71%, а снижение частоты госпитализаций – 62% [25]. Одним из потенциальных механизмов влияния аллопуринола на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с бессимптомной ГУ принято считать его способность к подавлению малоинтенсивного воспаления [26]. В среднем при 12-месячном курсе аллопуринола можно достичь снижения в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка с 4,4 до 3,0 мг/л [25].

Противовоспалительный эффект обеспечивает также улучшение состояния артериальной стенки. На фоне терапии аллопуринолом возможно улучшение как эндотелиальной функции (увеличение показателя потокзависимой вазодилатации, связанное со снижением уровня МК), так и эластических свойств артериальной стенки [27, 28]. При добавлении к стандартной АГТ аллопуринол достоверно улучшает эластиче-

ские свойства артериальной стенки: $-7,1\%$ СПВ и $-5,8\%$ ИА в проведенном исследовании. По оценке других авторов, в среднем СПВ снижается с $10,7 \pm 1,4$ до $10,0 \pm 1,2$ м/с у пациентов, исходно принимавших ИАПФ (периндоприл), и с $11,5 \pm 1,7$ до $10,4 \pm 1,5$ м/с при исходной терапии тиазидными диуретиками [29].

Назначение аллопуринола при бессимптомной ГУ и АГ обеспечивает дополнительное снижение уровня АД [28, 30]. Положительная динамика на фоне приема аллопуринола отмечается со стороны почек. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что при терапии аллопуринолом у пациентов с бессимптомной

ГУ отмечается увеличение СКФ как при исходно сохранной почечной функции, так и при уже имеющейся умеренно выраженной ХБП, что в конечном счете снижает частоту наступления неблагоприятных почечных событий (начало диализной терапии, смерть) [31].

Таким образом, медикаментозная коррекция бессимптомной ГУ аллопуринолом у пациентов с АГ является оправданной с позиции дополнительного гипотензивного эффекта, ангио- и нефропротективного действия.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Angioprotective Effects of Allopurinol in Patients with Arterial Hypertension and Asymptomatic Hyperuricemia

S.V. Nedogoda, T.N. Sanina, V.V. Tsoma, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachek, A.S. Salasyuk, and D.S. Vlasov

The study included 40 patients with arterial hypertension and asymptomatic hyperuricemia who received combination antihypertensive therapy but did not reach target level of blood pressure (BP). At baseline and after 24 weeks all patients underwent 24-hour BP monitoring, central BP measurement, assessment of elastic properties of arterial wall, and laboratory tests. The administration of allopurinol contributed to additional decrease in BP, improvement in elastic properties of arterial wall and decrease uric acid level in blood.

Key words: hyperuricemia, arterial hypertension, pulse wave velocity, allopurinol.

