

А.С. Свінцицький,
Н.П. Козак, М.З. Микичак

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця

ВПЛИВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ (огляд літератури)

Резюме

У статті наведено сучасні дані світової літератури щодо взаємозв'язку між артеріальною гіпертензією та гіперурикемією. Описано патогенетичні механізми прогресування артеріальної гіпертензії та розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із підвищеним рівнем сечової кислоти. Розглянуто роль ранньої діагностики, профілактики та лікування гіперурикемії в цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, сечова кислота, гіперурикемія, ендотеліальна дисфункція.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем, що зумовлено її широкою поширеністю, високою частотою ускладнень і недостатнім контролем.

За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано понад 10 млн хворих на АГ. Дослідження, проведені в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, показали, що артеріальний тиск понад 140/90 мм рт. ст. мають близько 44% дорослого населення нашої держави [3], а підвищення рівня сечової кислоти (СК) у крові виявляється в 15-20% осіб [4].

Зв'язок між АГ та гіперурикемією (ГУ) вперше було описано в 1870 році [11]. Перші патофізіологічні уявлення про вплив підвищеного рівня СК на розвиток АГ представлено в дослідженнях J.R. Stanton та E.D. Freis у 1947 році [24]. Інтенсивне вивчення взаємозв'язку між АГ та ГУ розпочато в останнє десятиліття [1] через стрімке зростання їх поширеності в усьому світі [27].

Значна поширеність ГУ пов'язана зі збільшеним споживанням фруктозо- та пуриновмісних продуктів, зокрема алкогольних напоїв і м'ясних виробів, фруктових соків, які в сучасному світі становлять до 15% усього калоражу раціону населення. Крім цього, причиною ГУ можуть бути ожиріння, інсулінорезистентність і захворювання нирок [27].

Частота ГУ при АГ становить 30-54% та є вищою при лікованій гіпертензії (30-58%), ніж при нелікованій, що доводить вплив сечогінних засобів на рівень СК [5, 9, 15].

У світовій літературі протягом тривалого часу

точилися дискусії, чи справді вважати ГУ незалежним чинником ризику розвитку АГ. Зв'язок між СК і серцево-судинними захворюваннями спостерігався в понад 20 епідеміологічних і клінічних дослідженнях, які включають більше 100 тис. пацієнтів. Ключовими з них стали The Worksite Treatment Program, the PIUMA Study, Systolic Hypertension in the Elderly Trial, в яких показано, що підвищений рівень СК пов'язаний із вищою на 32% частотою розвитку ускладнень АГ порівняно з хворими на АГ без ГУ [1, 25, 28]. Також тривалими спостереженнями, такими як NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Survey) і NHEFS (National Health and Epidemiologic Follow-up Study), доведено, що СК є чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень як у жінок, так і в чоловіків [7].

Багато авторів схиляються до думки, що ГУ при супутній АГ є наслідком порушеної ниркової екскреції СК [12, 22]. Гемодинамічні зміни в нирках, зниження швидкості клубочкової фільтрації, збільшення реабсорбції натрію, інсулінорезистентність та антигіпертензивна терапія є чинниками, які відповідають за зниження кліренсу СК при АГ [8, 14].

Найімовірніше, зв'язок ГУ та АГ зумовлений порушенням гемодинаміки нирок [26]. Згідно з цією теорією, при АГ відбувається збільшення периферійного опору, що призводить до зниження ниркового кровотоку, викликаючи порушення транспорту СК. У результаті знижується нирковий кліренс СК та, відповідно, її концентрація в крові підвищується.

Гемодинамічні зміни в нирках, які є причиною ГУ при АГ, особливо стосуються мікроциркулятор-

ного русла. Тут має місце «артеріосклероз», що спочатку призводить до зменшення кровотоку в нирках і до погіршення швидкості клубочкової фільтрації [16]. N.K. Hollenberg et al. стверджують, що зниження ниркового кровотоку викликано вірогідним скороченням еферентної артеріоли, яке відбувається на ранній стадії АГ. Внаслідок підвищеної адренергічної активності та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи збільшується тонус судин нирок і порушується функція ендотелію [13]. Зростання відношення товщини стінки до просвіту судини призводить до збільшення опору судин. Ендотеліальна дисфункція є типовою для пацієнтів із цукровим діабетом та АГ й відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу, її можна виявити за зниженням ендотеліозалежної судинної релаксації під дією оксиду азоту. В ендотеліальних клітинах присутній ксантин-оксид, який є генератором вільних кисневих радикалів. Рівень СК і ксантин-оксиду визначають у значно вищій концентрації в судинах, уражених атеросклерозом [2]. При тривалому впливі високого артеріального тиску, а також підвищеного рівня СК відбувається незворотна перебудова структурних елементів судини й постійне погіршення вазодилатації у відповідь на стимули й локальну ішемію [19]. Саме нирковим механізмом впливу високого рівня СК на АГ можна пояснити менший вплив СК на артеріальний тиск у людей похилого віку, ніж у молодих [11].

Цікавим є те, що клінічно вплив підвищеного рівня СК при АГ проявляється більш вираженою гіпертрофією лівого шлуночка [29], а також швидшим її розвитком порівняно з хворими на АГ без ГУ [7]. Також існує думка про вплив СК на периферійний опір ниркових судин і прояви ретинопатії у пацієнтів з АГ [17].

У свою чергу, виявлено прямі кореляційні зв'язки рівня артеріального тиску у хворих із АГ із наявністю тофусної подагри, кількістю тофусів, загальною кількістю уражених суглобів, рентгенологічною стадією суглобового ураження, тривалістю ГУ, а також збільшення урикемії прямопропорційно наростанню стадії АГ [5]. Як результат, можна зробити висновок, що тривалість і вираженість ГУ пов'язані з високим ступенем АГ, що, у свою чергу, погіршує прогноз у пацієнтів з АГ і ГУ.

Тому при виборі лікування таких хворих слід враховувати метаболічну нейтральність препаратів, під якою розуміють відсутність негативного

впливу не лише на ліпідний і вуглеводний обміни, а й на рівень СК [6, 23]. Крім того, адекватна антигіпертензивна терапія має впливати на ризик серцево-судинних ускладнень і зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції.

Проте застосування одних антигіпертензивних препаратів (тіазидних діуретиків) призводить до розвитку ГУ, інші (діуретики, симпатолітики, α_2 -адреноблокатори) небажано поєднувати з алопуринолом. Також антагоністи кальцію, α_1 - і β -адреноблокатори, стимулятори центральних α_2 -адренорецепторів, калійзберігаючі діуретики небажано призначати разом із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Так, відомо, що тіазидні діуретики підвищують рівень СК на 35%, що пов'язано зі зменшенням кліренсу СК у зв'язку з підвищеною її реабсорбцією внаслідок виснаження діуретикозалежного об'єму позаклітинної рідини і/або конкуренції за тубулярну секрецію, оскільки й урати, і тіазидні діуретики проходять однаковим органічним аніонним шляхом. Розвивається діуретикозалежна ГУ, яка, у свою чергу, може спричинити напади гострого подагричного артриту [20, 21]. НПЗП, які застосовуються в лікуванні подагри, пригнічують простагландинзалежну вазодилатацію та провокують затримку рідини і солі, що знижує ефект антигіпертензивних засобів. Діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, β -адреноблокатори є найбільш чутливіми до дії НПЗП, тоді як блокатори кальцієвих каналів з ними не взаємодіють. Наприклад, індометацин пригнічує ефект еналаприлу на 50% та не має жодного впливу на ніфедипін [14, 18].

На сьогодні відомо, що метаболічно нейтральними препаратами, які забезпечують оптимальний контроль артеріального тиску при супутній ГУ, є блокатори AT_1 -рецепторів ангіотензину II (лозартан), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду тривалої дії (амлодипін). Комбінація лозартану з гіпоурикемічними засобами є рекомендованою для лікування пацієнтів з АГ, безсимптомною ГУ або подагрою [10].

Таким чином, представлені дані свідчать про багатопланову роль СК у розвитку та прогресуванні АГ, виникненні серцево-судинних ускладнень, тому важливими є рання діагностика, профілактика та лікування ГУ, що покращить прогноз у пацієнтів з АГ та ГУ.

Список використаної літератури

1. Бильченко А.В. Коррекция гиперурикемии как фактора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: Методические рекомендации [Текст] / А.В. Бильченко, Г.В. Дзяк. - К., 2010. - 12 с.
2. Кобалава Ж.Д. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? [Текст] / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Ю.Л. Караулова // Русский медицинский журнал. - 2002. - Том 10, № 10. - С. 431-436.
3. Коваленко В.М. Настанова з кардіології [Текст] / В.М. Коваленко // К.: Моріон, 2009. - 1348 с.
4. Коваль С.Н. Нарушения пуринового обмена и артериальная гипертензия [Текст] / С.Н. Коваль, В.В. Божко, О.В. Мысниченко // Украинский ревматологический журнал. - 2009. - №4. - С. 75-80.

5. Халфина Т.Н. Клиническая взаимосвязь артериальной гипертензии и подагры [Текст] / Т.Н. Халфина, А.Н. Максудова // Клиническая нефрология. - 2011. - №6. - С. 42-44.
6. 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 1105-1187.
7. Alderman M.H. Uric acid and cardiovascular risk [Text] / M.H. Alderman // Curr. Opin. Pharmacol. - 2002. - Vol. 2. - P. 126-130.
8. Barsotti G. Serum uric acid in mild essential hypertension [Text] / G. Barsotti // Clin. Nephrol. - 1983. - Vol. 45. - P. 145-149.
9. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia [Text] / A. Breckenridge // Lancet. - 1966. - Vol. 1. - P. 15-18.
10. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism [Text] / S. Takahashi, Y. Moriwaki, T. Yamamoto [et al.] // Rheum Dis. - 2003. - Vol. 62. - P. 572-575.
11. Feig D. Uric acid and hypertension [Text] / D. Feig // Seminars in Nephrology. - 2011. - Vol. 31. - P. 441-446.
12. Grayzel A. Diagnostic significance of hyperuricemia in arthritis [Text] / A. Grayzel, L. Liddle, J. Seegmiller // N. Engl. J. Med. - 1961. - Vol. 265. - P. 763-769.
13. Hollenberg N. The renal vasculature in early essential hypertension: evidence for pathogenetic role [Text] / N. Hollenberg, L. Borucki, D. Adams // Medicine. - 1978. - Vol. 57. - P. 167-176.
14. Horn J. NSAIDs and antihypertensive agents [Text] / J. Horn, D. Phillip // Pharmacy times. - 2006. - Vol. 4. - P. 54.
15. Itskovitz H. Gout and hyperuricemia after adrenalectomy for hypertension [Text] / H. Itskovitz, A. Sellers // N. Engl. J. Med. - 1963. - Vol. 268. - P. 1105-1109.
16. Johnson R.J. A unifying pathway for essential hypertension [Text] / R.J. Johnson // Am. J. Hypertens. - 2005. - Vol. 18. - P. 431-440.
17. Levinson D. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system [Text] / D.J. Levinson, L.B. Sorensen // Ann. Rheum. Dis. - 1980. - Vol. 39. - P. 173-179.
18. Nitsch D. Safety of coprescribing NSAIDs with multiple antihypertensive agents [Text] / D. Nitsch // BMJ. - 2013. - Vol. 346. - P. e8713.
19. Panza J.A. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway [Text] / J.A. Panza // Circulation. - 1995. - Vol. 91. - P. 1732-1738.
20. Patilas S. The effect of diuretic drugs on the levels of uric acid [Text] / S. Patilas, C. Chalampous // Journal of Hypertension. - 2010. - Vol. 28. - P. e555.
21. Sica D.A. Diuretic-related side effects: development and treatment [Text] / D.A. Sica // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). - 2004. - Vol. 6. - P. 532-540.
22. Simon N.M. Differential uric acid excretion in essential and renal hypertension [Text] / N.M. Simon // Circulation. - 1969. - Vol. 39. - P. 121-128.
23. Stamp L. Gout and its comorbidities: implications for therapy [Text] / L. Stamp, P. Chapman // Rheumatology. - 2012. - Vol. 52. - P. 34-44.
24. Stanton J.R. Serum uric acid concentration in essential hypertension [Text] / J.R. Stanton, E.D. Freis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1947. - Vol. 66. - P. 193-200.
25. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease [Text] / M. Kanbay, M. Segal, B. Afsar [et al.] // Heart. - 2013. - Vol. 99. - P. 759-766.
26. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion [Text] / A. Tykarski // Nephron. - 1991. - Vol. 59. - P. 364-368.
27. Uric acid and the origins of hypertension [Text] / D. Feig, M. Madero, D. Jalal [et al.] // J. Pediatr. - 2013. - Vol. 162. - P. 896-902.
28. Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and incident hypertension: A Chinese cohort study [Text] / T. Yang, C.H. Chu, C.H. Bai [et al.] // Metabolism. - 2012. - Vol. 61. - P. 1747-1755.
29. Uric acid levels, left ventricular mass and geometry in newly diagnosed, never treated hypertension [Text] / P. Xaplanteris, C. Vlachopoulos, G. Vysoulis [et al.] // Journal of Human Hypertension. - 2011. - Vol. 25. - P. 340.

HYPERURICEMIA INFLUENCE ON THE CIRCULATION SYSTEM STATUS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: REVIEW A.S. Svintsitsky, N.P. Kozak, M.Z. Mykychak

Summary

The article presents the current published data about hypertension and hyperuricemia relationship. Pathogenetic mechanisms of progression of hypertension and cardiovascular complications in patients with elevated levels of uric acid are described. The role of early diagnosis, prevention and treatment of hyperuricemia in these patients is reviewed.

Keywords: hypertension, uric acid, hyperuricemia, endothelial dysfunction.