

УДК [616.12-005.4+616.72-002]-08

Мохначёв А.В.

ПОДАГРА, ГИПЕРУРИКЕМИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава, Украина.

В работе указаны последние данные международных исследований посвящённых изучению вопросов подагры, гиперурикемии и их связи с артериальной гипертензией. Освещена тема патогенетического подхода к лечению гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией. Указаны рекомендации к применению и противопоказания ряда антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: Подагра, гиперурикемия, гипертензия, лечение.

Статья является частью научно-исследовательской работы на тему: Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с нестабильной стенокардией в сочетании с подагрой и ожирением.

Интерес к изучению подагры, которое длится уже более двух с половиной тысячелетий, ещё со времён описания Гиппократом синдрома острых болей в области большого пальца стопы, всегда носил волнообразный характер, как правило, связанный с появлением нового взгляда и нового открытия. К концу XX в. её стали рассматривать как болезнь накопления уратных кристаллов в структуре сустава, подкожной клетчатке и костях, почках в виде уролитиаза или тубулярной нефропатии. В связи с чем, подагра – это заболевание, в основе которого лежит нарушение пуринового обмена с повышением содержания мочевой кислоты в крови, избыточным отложением солей мочевой кислоты, прежде всего в тканях опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, и с развитием в них воспалительных, а затем и деструктивно-склеротических изменений. [1].

В Европе и США частота подагры составляет 0,3% общей заболеваемости, среди ревматических болезней на её долю приходится 5%, в странах СНГ – 7-8%. В нашей стране в годы войны и послевоенные годы, в связи с ограниченностью белкового питания, частота подагры снизилась, как и интерес к ней, но в последнее время частота её появления значительно возросла и приобрела большую социальную значимость. Истинный процент пациентов с подагрой, при этом, сильно занижен, так как диагностируется подагра поздно. [2] Несмотря на мнение, что это заболевание преимущественно свойственно мужчинам, обычно старше 30 лет, ряд исследователей отмечает значительный рост численности подагрического артрита среди женщин. Выявлена обратная зависимость между уровнем эстрогенов и концентрацией мочевой кислоты. Снижение их уровня в крови во время менопаузы способствует появлению гиперурикемии и образованию депозитов в тканях. Особенности заболевания в последние годы стали возникновение его в более раннем возрасте, раннее формирование осложнений, частое вовлечение в процесс сердечнососудистой системы и почек. В более молодом возрасте чаще наблюдается тяжёлое течение заболевания с множественным поражением суставов,

частыми и длительными обострениями, множественными тофусами и более выраженной гиперурикемией [3].

Среди населения в целом распространённость гиперурикемии составляет от 2 до 13,2%. Как известно, чем выше концентрация мочевой кислоты в сыворотке, тем больше вероятность развития подагры. Согласно исследованиям, заболеваемость подагрой при концентрации мочевой кислоты в сыворотке более 540 мкмоль/л (9мг%) составила 4,9%, а при концентрации 415-535 мкмоль/л (7-9мг%) – 0,5%. Течение подагры зависит от продолжительности и тяжести гиперурикемии. Первый приступ чаще всего возникает через 20-30 лет стойкой гиперурикемии. Однако следует уточнить, что выявление гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь около 10% больных гиперурикемией страдают подагрой. Парадокс в том, что у всех больных с подагрой определяется гиперурикемия, но подавляющее большинство никогда не переносят приступов острого артрита. Гиперурикемия – необходимое, но не достаточное предшествующее явление для развития уратной микрокристаллической болезни, а следовательно – отличный от подагры клинический синдром. Наряду с гиперурикемией важное значение имеют другие факторы. [4,5] Причины же, самоограничивающие течение острого подагрического артрита, до конца не выяснены, но, вероятнее всего связаны с синтезом «антивоспалительных» медиаторов (рецепторный антагонист ИЛ-1, трансформирующий фактор роста β и др.) [6].

В то же время, стойкая гиперурикемия (> 420 мкмоль/л у мужчин и > 340 мкмоль/л у женщин), относится к факторам риска развития артериальной гипертензии. По данным исследований, повышение систолического давления > 140 мм.рт.ст. регистрируется у 45 % больных подагрой, а диастолического > 90 мм.рт.ст. — у 43 % [7, 8, 9].

В генезе артериальной гипертензии при подагре участвуют почечные механизмы (уратная нефропатия), стимуляция симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, гипертрофия сосудистой стенки, инсулино-

резистентность, увеличение реабсорбции натрия и повышение периферического сосудистого сопротивления. Многофакторный дисперсионный анализ показал, что характер артериального давления (АД) оказывает достоверное влияние на состояние пуринового обмена (уровень мочевой кислоты и оксипуринола в крови, их клиренс, активность ксантиноксидазы, аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы), но не нарушенный метаболизм липидов (параметры холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности). Успешная борьба с артериальной гипертензией, является одной из составляющих эффективности лечения подагры в целом [10] и обязана отвечать общим требованиям к антигипертензивной терапии: начало лечения с минимальных доз одного препарата; использование препаратов продолжительного действия для достижения суточного эффекта при одноразовом приеме; при неудовлетворительном эффекте переход к препаратам другого класса после предварительного увеличения дозы первого средства; использование оптимальных комбинаций препаратов для достижения максимального эффекта и минимализации нежелательных проявлений. Кроме того, антигипертензивные средства, применяемые при подагре, должны положительно влиять на состояние пуринового и липидного обменов, чувствительность тканей к инсулину и не воздействовать отрицательно на имеющуюся нефропатию. [11] Сказанное определяется тем, что дислипидемия регистрируется у 72 % таких больных, ожирение III–IV степени — у 16 %, сахарный диабет II типа — у 7 %, гиперинсулинемия — у каждого четвертого пациента, латентный, уролитиазный и протеинурический типы подагрической нефропатии — во всех наблюдениях (соответственно в пропорции 5:3:2). К сожалению, одни антигипертензивные препараты вызывают гиперурикемию (тиазидовые диуретики), другие нежелательно сочетать с урикодепрессантами (диуретики, симпатолитики, стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов) и нестероидными противовоспалительными препаратами (антагонисты кальция, α_1 - и β -адреноблокаторы, стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов, калийсберегающие диуретики), третьи уменьшают гипогликемическое действие противодиабетических средств, используемых при подагре (α_1 - и β -адреноблокаторы, стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов). [12]

Поскольку дисфункция симпатико-адреналовой системы — один из ведущих патогенетических факторов АГ у больных подагрой, перспективной группой средств, действующих на центральную симпатическую активность, являются агонисты α_1 -имидазолиновых рецепторов. Последние расположены в ростральной и вентролатеральной частях продолговатого мозга — центре периферической регуляции арте-

риального давления, а также в почках, мозговом веществе надпочечников, поджелудочной железе (в островках Лангерганса) и других органах. Представителем этой группы препаратов является моксонидин, эффект которого объясняется его высокоизбирательным и специфичным связыванием с α_1 -имидазолиновыми рецепторами, что приводит к уменьшению центральной и периферической симпатической активности. Это вызывает уменьшение системного сосудистого сопротивления путем снижения уровня катехоламинов в крови и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а значит и артериального давления [13]. Моксонидин оказывает положительное влияние на метаболические процессы (инсулинорезистентность и липидный обмен), что обуславливает целесообразность его использования именно при подагре. В отличие от других гипотензивных препаратов, моксонидин способен повышать чувствительность к инсулину и значительно снижать уровень глюкозы в плазме крови. К тому же, препарат не оказывает отрицательного действия на спектр сывороточных липидов и угнетает экскрецию альбуминов с мочой, что имеет большое значение у больных с подагрической нефропатией. В терапевтических дозах моксонидин восстанавливает исходный уровень симпатического тонуса, обеспечивая эффективное снижение артериального давления. Прием препарата у больных подагрой не влияет на систолический выброс крови левым желудочком, частоту сердечных сокращений и легочную гемодинамику. Лечение рекомендуется начинать с дозы 0,2 мг, принимаемой утром. Спустя 2 недели при необходимости возможно увеличение дозы моксонидина в два раза (прием остается однократным). В связи с тем, что взаимодействие моксонидина с пресинаптическими α_2 -адренорецепторами невелико, побочные эффекты, связанные со стимуляцией этих рецепторов, не выражены. Очень редко беспокоят больных сухость во рту, головная боль, головокружение и нарушения со стороны пищеварительной системы. При прекращении лечения моксонидином синдром отмены не развивается и препарат не накапливается ни при однократном введении, ни при нарушении функции почек у лиц с подагрической нефропатией. Очень важен факт, что моксонидин при подагре безопасно принимать с пероральными сахароснижающими средствами. К сожалению, пиразолоновые урикозурические препараты (сульфинпиразон, бенетазон) уменьшают антигипертензивное действие моксонидина за счет снижения синтеза сосудорасширяющих простагландинов, задержки натрия и воды. Однако перечисленные урикозурики в настоящее время крайне редко используются в качестве патогенетической терапии подагры.

У больных подагрой из группы α_1 -адреноблокаторов допустимо использование

доксазозина (доксазозин, топирамат), поскольку он не обладает гиперурикемическим действием, снижает в крови концентрацию атерогенных липидов, отрицательно не взаимодействует с аллопуринолом, урикозурическими средствами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Начальная доза доксазозина составляет однократный прием по 1 мг/сут. с последующим ее увеличением (при необходимости) через 1–2 недели до 2–4–8 мг/сут. (но не более 16 мг/сут.) [14].

У больных с подагрической нефропатией показаны блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРАТ), поскольку они обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучший эффект в отношении уменьшения уровня мочевой кислоты в крови дает лосартан (50–100 мг/сут.), хуже подобные влияния на пуриновый обмен у валсартана (80–160 мг/сут.), ирбесартана (150–300 мг/сут.) и кандесартана (8–16 мг/сут.) [15]. Урикозурическое их действие сопровождается усилением экскреции оксипуринола. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Индуцированная ангиотензином-II продукция супероксида является результатом прямой стимуляции никотинамидадениннуклеотид-фосфатоксидазы, осуществляемой через рецепторы ангиотензина I типа, а у больных подагрой она блокируется лосартаном [16]. Помимо гипоурикемического, лосартан оказывает и нефропротекторное действие, снижает уровень альдостерона, повышает экскрецию натрия и в меньшей степени калия, вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда и патологического ремоделирования сосудов за счет торможения гиперплазии гладкомышечного слоя сосудов. При лечении лосартаном пациентов с подагрической нефропатией может развиваться персистирующее повышение уровня креатинина в крови, а у 1 % больных возникает гиперкалиемия. Необходимо подчеркнуть, что лосартан у больных подагрой потенцирует эффекты гипоурикемических препаратов [17].

Благодаря высокой избирательности действия, отсутствию способности к накоплению брадикинина, БРАТ существенно превосходят при подагре ингибиторы АПФ по переносимости. иАПФ являются классом антигипертензивных препаратов, обладающих ренопротекторными свойствами в плане клубочков и канальцев почек, которые доказаны в эксперименте на животных и в крупных проспективных контролируемых исследованиях. На фоне использования иАПФ в канальцах улучшается «обработка» натрия, воды и белка, за счет восстановления реабсорбционной способности, снижается внутри-

тубулярное давление, вследствие чего улучшается процесс фильтрации. Необходимо отметить, что у некоторых больных подагрой иАПФ повышают частоту побочных действий аллопуринола (в первую очередь — в плане развития лейкопении), плохо сочетаются с нестероидными противовоспалительными средствами (производными индолуксусной и арилпропионовой кислот), урикозуриками (пробенецидом) и противодиабетическими средствами. [18, 19] Учитывая метаболическую нейтральность или даже положительное действие иАПФ в отношении углеводного и липидного обмена, все же рекомендуется использовать эту группу препаратов у больных подагрой. Необходимо отметить, что как БРАТ, так и иАПФ обладают гиполипидемическим действием, что может служить дополнительным доводом в пользу их назначения больным подагрой. Комбинированное применение БРАТ и иАПФ при подагрической нефропатии обеспечивает больший ренопротекторный эффект. Метаболическая нейтральность и органопротекторные свойства позволяют рассматривать комбинированное применение иАПФ и антагонистов кальция как один из вариантов антигипертензивной терапии больных с «первичным метаболическим синдромом» [20].

Антагонисты кальция у некоторых больных с гиперурикемией могут обладать урикодепрессивным действием. У таких пациентов подобная комбинация не оказывает отрицательного действия на коагулогические свойства крови, липидный и углеводный обмен. b-адреноблокаторы первых поколений запрещались для использования у больных подагрой вследствие способности индуцировать гиперурикемию. В настоящее время b1-селективные блокаторы, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью (атенолол, бетаксол, биспролол, метопролол, небиволол), широко применяются при подагре. Более того, они способны при длительном использовании вызывать уменьшение в крови уровня мочевой кислоты. Среди антигипертензивных средств b1-селективные блокаторы являются препаратами выбора у лиц с мерцанием предсердий, над- и желудочковой экстрасистолической аритмией.

Большинство диуретиков при артериальной гипертензии у больных подагрой используется крайне редко ввиду их выраженного гиперурикемического (гипоурикозурического) эффекта. У таких больных на фоне назначения тиазидных мочегонных препаратов возможно даже развитие острой почечной недостаточности [21].

В клинической практике редко встречается использование патогенетического подхода к лечению таких пациентов, несмотря на достаточно обширные данные опубликованные в последнее время. Подводя итоги, согласно последним исследованиям, для лечения повышенного АД препаратами выбора считаются агонист i1-имидазольных рецепторов моксонидин, a1-

адреноблокатор доксазозин и БРАТ лосартан. Комбинированное назначение антагонистов кальция и иАПФ может быть полезным у пациентов с подагрической нефропатией. [22] Применение других групп антигипертензивных препаратов зачастую ограничено, а тиазидовые диуретики противопоказаны [23, 24].

Литература

1. Синяченко О.В. Страницы истории подагры / О.В.Синяченко // Укр. ревматол. журн. – 2004. – №4(18). – 66-70 с.
2. Барскова В.Г. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры / В.Г.Барскова, В.А.Насонова, И.Я. Якунина [и др.] // Клини. геронтология. – 2004. – № 6. – С. 12-17.
3. Шукурова С.М. Подагра. / С.М. Шукурова // Под редакцией проф. Алекберовой З.С. – М., Институт ревматологии РАМН, 1997. – 71 с.
4. Лиля А.М. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней: Иммунодефицитные состояния / А.М. Лиля, А.А. Новик ; Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб. : Фолиант, 2000. – С. 189-235.
5. Зборовская И.А. Ревматические заболевания в практике врача / Зборовская И.А. - М. : «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 347-352.
6. Harris M.D. Gout and hyperuricemia / M.D.Harris, L.B.Siegel, J.A.Alloway // Am. Fam. Physician. – 1999. – V.59. – P. 925-934.
7. Mateus M. P. Prevalence and characterisation of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic / M. P.Mateus, C. M.Cruz, A. C.Alves de Matos [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – V. 60. – P. 328.
8. Brand F.N. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study / F.N.Brand, M D.L.cGee, W.B.Kannel [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1985. – V.121. – P. 11-18.
9. Dyer A.R. Ten year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study / A.R.Dyer, K.Liu, M. Walsh [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1999. – V.13. – P.13-21.
10. Синяченко О. В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри / О.В. Синяченко // Укр. ревматол. журн. – 2003. – Т. 11, № 1. – С. 35–41.
11. Hayden M.R. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes melli-

- tus: The urate redox shuttle / M.R.Hayden, S.C.Tyagi // Nutr. Metab. (Lond.) – 2004. – V.1. – P.10.
12. Dehghan A. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes / A.Dehghan, M.van Hoek, E.J.Sijbrands [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – V.31. – P. 361-362.
13. Дороднева Е. Ф. Метаболический синдром / Е. Ф.Дороднева, Т. А.Пугачева, И. В. Медведева // Тер. арх. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 7–12.
14. Клиническая фармакология в практике врача / [Налетов С. В., Бахтеева Т. Д., Казаков В. Н. и др.]. – Севастополь : Вебер, 2003. – Т. 2. – 123 с.
15. Диденко В. А. Влияние блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана на метаболические показатели и морфофункциональное состояние миокарда в процессе терапии больных гипертонической болезнью / В. А.Диденко, Д. В.Симонов // Клини. мед. – 1998. – Т. 76, № 9. – С. 33–37.
16. Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia / W.Taylor // Clin med. – 2002. – V. 80, № 2. – P. 77–78.
17. Takahashi S. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism / Takahashi S., Moriaki Y., Yamamoto T. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – V. 62. – P. 572–575.
18. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства / Насонов Е.Л. – М., 2000. – С. 143.
19. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. / [Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др.] – М., 2006. – 40 с.
20. Катеренчук І.П. Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на метаболічний синдром Х / І.П.Катеренчук, В.І.Катеренчук, О. А.Ровда // Мистецтво лікування. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 61–66.
21. Мухин И. В. Современные подходы к медикаментозному лечению больных с первичной подагрой / И.В.Мухин // Укр. ревматол. журн. – 2001. – Т. 4, № 2. – С. 12–17.
22. Насонова В.А. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. / В.А.Насонова, В.Г.Барскова // Научно-практическая ревматология – 2004. - №1. С. 5-7.
23. Елисеев М.С. Диагноз подагра — противопоказание для назначения диуретиков / М.С.Елисеев, В.Г.Барскова, И.Я.Якунина, В.А.Насонова // Фарматека. – 2003. – № 5. – С. 67-70.
24. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний : Руководство для практикующих врачей / [В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов и др.] - М. : Литтерра, 2003. – 507 с.

Реферат

ПОДАГРА, ГІПЕРУРИКЕМІЯ І АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

Мохначов О.В.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, гіпертензія, лікування.

В роботі вказані останні відомості стосовно міжнародних дослідів, що стосуються вивчення питань подагри, гіперурикемії та їх зв'язку з артеріальною гіпертензією. Розкрита тема патогенетичного підходу до лікування гіпертензії у пацієнтів з супутньою патологією. Вказані рекомендації до примінення та протипоказання груп антигіпертензивних препаратів.

Summary

GOUT, HYPERURICEMIA AND HYPERTENSION: CURRENT APPROACH TO THE PROBLEM.

Mokhnachov O.

Key words: gout, hyperuricemia, hypertension, treatment.

This paper highlights the latest data on international studies referring gout, hyperuricemia and their associations with arterial hypertension. Special attention is paid to the pathogenetic approach to the hypertension therapy in patients with concomitant diseases. Some recommendations regarded to indication and contraindication for the group of antihypertensive drugs are presented as well.