

Н.А. Шостак, Д.А. Аничков
*Кафедра факультетской терапии
 им. акад. А.И. Нестерова
 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,
 Москва*

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ ИЛИ ПОДАГРОЙ

Контакты: Аничков Дмитрий Александрович dmitrii.anichkov@mtu-net.ru

Ключевые слова: гиперурикемия, метаболический синдром, антигипертензивные препараты, лизиноприл

Key words: hyperuricaemia, metabolic syndrome, antihypertensive drugs, lisinopril

RATIONAL CHOICE OF AN ANTIHYPERTENSIVE DRUG IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME CONCURRENT WITH HYPERURICEMIA OR GOUT

N.A. Shostak, D.A. Anichkov

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Hyperuricemia is a poor prognostic factor in the general population and in patients with essential hypertension. Elevated serum uric acid levels and gout may be markers of a high cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. Although the cause-and-effect relation of hyperuricemia to essential hypertension is not proved, the effect of drugs on the level of uric acid should be taken into account when therapy is performed. With allowance made for good metabolic effects, the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril may be the drug of choice in the treatment of patients with metabolic syndrome concurrent with hyperuricemia.

Введение

Метаболический синдром (МС) традиционно рассматривается как совокупность нескольких сердечно-сосудистых факторов риска — артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, снижения холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) и нарушений углеводного обмена [1]. По мнению большинства исследователей, в основе патогенеза МС лежит резистентность периферических тканей к биологическому действию инсулина [2]. В свою очередь тканевая инсулинорезистентность часто сочетается с другими аномалиями, которые включают нарушения обмена мочевой кислоты, изменения системы гемостаза, эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня С-реактивного белка и недостаточное снижение АД в ночной период [3]. Повышение уровня мочевой кислоты у больных МС имеет клиническое и прогностическое значение. Несмотря на продемонстрированные в экспериментальных исследованиях антиоксидантные свойства мочевой кислоты и возможные кардиопротективные эффекты [4], гиперурикемия — фактор неблагоприятного прогноза в общей популяции, у больных АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [5].

Цель настоящего обзора — кратко рассмотреть вопросы взаимосвязи гиперурикемии и подагры с сердечно-сосудистым риском и компонентами МС и обсудить проблему выбора антигипертензивного препарата у больных МС в сочетании с гиперурикемией или подагрой.

Гиперурикемия как фактор риска АГ и сердечно-сосудистых заболеваний

Подагра — гетерогенная группа заболеваний, возникающих вследствие отложений кристаллов мочевой кислоты во внеклеточной жидкости на фоне гиперурикемии [6]. Клиническая картина характеризуется острым воспалительным моноартритом и накоплением кристаллов мочевой кислоты в мягких тканях с образованием тофусов [6]. Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл, или 416 мкмоль/л, у мужчин и выше 6 мг/дл, или 360 мкмоль/л, у женщин) далеко не во всех случаях сопровождается симптомами подагры и может не требовать специального лечения. Бессимптомная гиперурикемия долгое время рассматривалась как доброкачественная аномалия [7]. Однако проведенные в последние годы исследования взаимосвязи гиперурикемии и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности заставляют пересмотреть прежние

взгляды на бессимптомное повышение уровня мочевой кислоты [7]. Обнаружено, что увеличение сывроточной концентрации мочевой кислоты у здоровых лиц, даже в пределах нормальных значений, четко взаимосвязано с признаками субклинического атеросклероза, включая увеличение толщины комплекса интима—медиа сонных артерий, снижение эндотелийзависимой вазодилатации и повышение жесткости артериальной стенки [8]. Гиперурикемия у больных АГ рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [9]. По данным одномоментных исследований, гиперурикемия наблюдается приблизительно у 25% пациентов с нелеченой АГ и у 50% больных АГ, леченных диуретиками [10]. Данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что гиперурикемия является независимым фактором риска возникновения АГ [7]. У пациентов, имеющих высокий уровень мочевой кислоты, определяемый как верхний терциль, квартиль или квинтиль распределения, риск АГ в течение ближайших 5–10 лет в 1,6–3 раза выше, чем у пациентов с низким уровнем мочевой кислоты (нижний терциль, квартиль или квинтиль) [11–14]. Увеличение концентрации мочевой кислоты в сывротке крови на 1,0 мг/дл приводит к повышению систолического АД на 27 мм рт. ст. в ближайшие 5 лет [15]. По данным Framingham Heart Study, повышение уровня мочевой кислоты на 1 стандартное отклонение увеличивает риск возникновения и прогрессирования АГ [16].

Несмотря на имеющиеся данные, остается открытым вопрос, является ли гиперурикемия причиной или следствием АГ. В этой связи особого внимания заслуживают результаты Bogalusa Heart Study [17]. Повышение уровня мочевой кислоты в детском возрасте сопровождается повышением АД и при последующем наблюдении (в среднем 12 лет) приводит к формированию АГ [17]. Одной из предпосылок проведения этого исследования были недавно полученные данные о четкой взаимосвязи уровня мочевой кислоты и АД у 124 нелеченых детей с АГ: коэффициенты корреляции с уровнем систолического и диастолического АД составили $r=0,80$ и $r=0,66$ соответственно, $p<0,001$ [18]. Интересно, что похожие результаты были получены группой отечественных авторов в конце 80-х годов 20 века [19]. При обследовании двух групп детей и подростков, здоровых ($n=94$) и больных АГ ($n=106$), гиперурикемия выявлена у 9,5% здоровых, у 48,9% больных пограничной АГ и у 72,9% — умеренной АГ. Авторами был сделан вывод, что повышение уровня мочевой кислоты в детстве является ранним индикатором АГ [19], что получило подтверждение в Bogalusa Heart Study [17]. Проведенные исследования поддерживают гипотезу о патогенетической роли повышения мочевой кислоты при АГ.

Взаимосвязь подагры и сердечно-сосудистых заболеваний была недавно изучена голландскими авторами в популяции из 12000 пациентов, наблюдающихся врачами общей практики [20]. Как оказалось, у больных подагрой чаще наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, диабет и АГ. Однако при многофакторном анализе данных проспективного наблюдения было обнаружено, что подагра не может считаться независимым фактором сердечно-сосудистой заболеваемости, а является маркером высокого риска [20]. Таким образом, диагноз подагры требует всесторонней оценки сердечно-сосудистого риска.

Прогностическое значение бессимптомной гиперурикемии в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изучалось в нескольких проспективных исследованиях [5]. В большинстве исследований продемонстрировано неблагоприятное влияние повышенного уровня мочевой кислоты на прогноз в общей популяции, у больных АГ и у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. Однако при учете других факторов риска с помощью многофакторного анализа гиперурикемия осталась предиктором плохого прогноза только в половине исследований [10]. Тем не менее, по данным недавно опубликованного исследования, проведенного в мужской популяции в Финляндии, повышение уровня мочевой кислоты приводит к увеличению показателей сердечно-сосудистой и общей смертности [21]. Учет факторов, связанных с подагрой и МС, усилил неблагоприятный прогностический эффект гиперурикемии: сердечно-сосудистая смертность была в 4,77 раза (95% доверительный интервал 1,50–15,1) выше у мужчин с исходным уровнем мочевой кислоты от 5,89 до 9,58 мг/дл по сравнению с низкими исходными уровнями мочевой кислоты (от 3,03 до 5,04 мг/дл) [21]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ, связанный с гиперурикемией, может быть опосредован гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Уровень мочевой кислоты независимо связан с индексом массы миокарда ЛЖ у больных АГ; наличие гипертрофии ЛЖ и гиперурикемии одновременно в 2,38 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [22]. Следовательно, уровень мочевой кислоты должен приниматься во внимание при оценке общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ.

Гиперурикемия и подагра у больных с метаболическим синдромом

Как бессимптомная гиперурикемия, так и подагра тесно связаны с инсулинорезистентностью и компонентами МС. Возможный механизм взаимосвязи гиперурикемии и гиперинсулинемии у больных АГ — недостаточная экскреция мочевой кислоты вследствие задержки реабсорбции натрия, вызванной инсулином [23]. Концентрация мочевой кислоты взаимосвязана с уровнем АД, инсулиноре-

зистентностью (HOMA_{IR}) и количеством компонентов МС [24]. Наблюдается также тесная корреляция гиперурикемии и отдельных компонентов МС: гипертриглицеридемии [25] и окружности талии [26]. Распространенность гиперинсулинемии и МС у больных с гиперурикемией и подагрой существенно выше, чем в общей популяции. По данным Р.Н. Dessein и соавт. (2000), гиперинсулинемия наблюдается у 95% лиц с подагрой, метаболический синдром — у 76% [27]. В.Г. Барскова и соавт. (2004) обследовали 55 мужчин с подагрой и у 49% выявили инсулинорезистентность, используя показатель HOMA_{IR} [28]. К сожалению, методы оценки гиперинсулинемии/инсулинорезистентности не унифицированы и сложны для использования в клинической практике, в связи с чем более предпочтительно использование простых критериев МС, например, Национальной образовательной программы по холестеролу (АТР III) [29]. Большой интерес представляют результаты исследования распространенности МС (по критериям АТР III) у больных подагрой по сравнению с общей популяцией [30]. Распространенность МС среди больных подагрой составила 43,6% по сравнению с 5,2% в общей популяции [30]. С учетом представленных данных и мнения экспертов [31] гиперурикемия может служить суррогатным маркером синдрома инсулинорезистентности. Следовательно, при назначении антигипертензивной терапии больным МС нужно обязательно учитывать влияние на уровень мочевой кислоты.

Влияние антигипертензивных препаратов на уровень мочевой кислоты

В руководстве Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии и в 7-м докладе Объединенного национального комитета США (JNC-7) пациентам с сахарным диабетом и МС рекомендованы все эффективные и хорошо переносимые антигипертензивные препараты, причем в JNC-7 сделан акцент на диуретики и бета-блокаторы. В то же время препараты, рекомендованные современными руководствами, так или иначе влияют на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Диуретики. Большинство диуретиков увеличивают реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона, снижают экскрецию и повышают сывороточный уровень мочевой кислоты. Все петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики и спиронолактон демонстрируют подобные эффекты [32]. Увеличение концентрации мочевой кислоты может наблюдаться уже через 24 ч после назначения, но обычно — в течение нескольких дней [33]. Даже назначение в малых дозах (например, 1,5 мг гидрохлоротиазида или 1,25 мг индапамида) увеличивает уровень мочевой кислоты на 9% через 6–12 нед терапии [34, 35]. Клиническое значение вызванного диуретиками повышения уровня мочевой кислоты четко не

определено; есть мнение, что этот эффект объясняет положительное влияние диуретиков на прогноз при АГ [36]. В то же время данные исследований эффективности диуретиков, SHEP [37] и Syst-China [38], свидетельствуют о неблагоприятном значении исходно повышенного уровня мочевой кислоты у больных АГ, а в исследовании LIFE выраженное повышение уровня мочевой кислоты в процессе лечения атенололом ассоциировалось с ухудшением прогноза [39].

Бета-блокаторы. Широко используемые бета-блокаторы пропранолол, атенолол и метопролол увеличивают сывороточную концентрацию мочевой кислоты у больных АГ [32]. Однако механизм повышения уровня мочевой кислоты остается неясным, так как бета-блокаторы практически не влияют на почечный клиренс мочевой кислоты [40].

Антагонисты кальция. Дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин предотвращает индуцированную циклоспорином гиперурикемию у пациентов с АГ, перенесших трансплантацию почки [41]. В исследовании антигипертензивной эффективности двух лекарственных форм амлодипина у больных АГ продемонстрировано статистически значимое снижение уровня мочевой кислоты [42]. Дилтиазем существенно не влияет на концентрацию мочевой кислоты у больных АГ [43].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ингибиторы АПФ обладают способностью увеличивать почечную экскрецию мочевой кислоты за счет снижения реабсорбции в проксимальных канальцах [32]. Каптоприл [44], эналаприл [45], рамиприл [46] и лизиноприл [47] препятствуют повышению уровня мочевой кислоты, вызванному диуретиками. Однако такими эффектами обладают не все ингибиторы АПФ. В частности, периндоприл повышает уровень мочевой кислоты, особенно при увеличении дозы [32], и не препятствует развитию гиперурикемии, ассоциированной с приемом диуретика [48].

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Представитель этого класса препаратов лозартан обладает способностью снижать концентрацию мочевой кислоты как у здоровых [49], так и у пациентов с АГ [50]. В то же время у других блокаторов ангиотензиновых рецепторов, например, эпросартана, таких эффектов нет [51]. Исследование LIFE продемонстрировало, что влияние лозартана на уровень мочевой кислоты имеет клиническое значение: у больных в группе лозартана частота сердечно-сосудистых событий была меньше, чем в группе атенолола [39]. При многофакторном анализе данных результаты были объяснены меньшим изменением уровня мочевой кислоты в группе лозартана (с 328 до 348 ммоль/л) по сравнению с группой атенолола, в которой уровень мочевой кислоты существенно повысился (с 329 до 376 ммоль/л) [39].

Выбор антигипертензивного препарата у больного метаболическим синдромом и гиперурикемией или подагрой

Проблема выбора антигипертензивного препарата у больного МС в сочетании с гиперурикемией и/или подагрой представляет большие сложности. Необходимо учитывать влияние на показатели липидного и углеводного обмена, уровень мочевой кислоты [32], при этом препарат должен обладать высокой антигипертензивной эффективностью и по возможности нормализовать суточный профиль АД [52].

Можно рассматривать ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл и лизиноприл), антагонист кальция амлодипин и блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан [32]. Так как терапия больного МС может потребовать комбинации с низкой дозой диуретика, следует отдать предпочтение представителям группы ингибиторов АПФ, которые препятствуют индуцируемой диуретиком гиперурикемии [44–47]. У больных МС часто наблюдается нарушение суточного профиля АД [3], поэтому желательно однократное назначение препарата с равномерным антигипертензивным эффектом. Этим требованиям полностью отвечает лизиноприл.

Лизиноприл эффективно снижает АД у больных АГ и ожирением [53], повышает чувствительность тканей к инсулину у больных АГ [54, 55]. По данным проведенного в нашей клинике исследования, лизиноприл, применяемый как препарат сравнения, эффективно снижает офисное и среднесуточное АД у женщин с МС и не оказывает неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен [56]. Лизиноприл нивелирует гиперурикемию, вызванную гидрохлоротиазидом [47].

Следует отметить, что почти все данные рандомизированных контролируемых исследований получены с использованием оригинальных препаратов, и лизиноприл не исключение из этого правила. Однако стоимость терапии оригинальным препаратом существенно выше, чем воспроизведенным, так называемым дженериком. Для врача, назначающего препарат, и пациента (в нашем случае с МС и гиперурикемией) выбор препарата с конкретным названием особенно актуален [57]. Общеизвестными доказательствами эквивалентности оригинального препарата и дженерика являются исследования фармацевтической и фармакокинетической

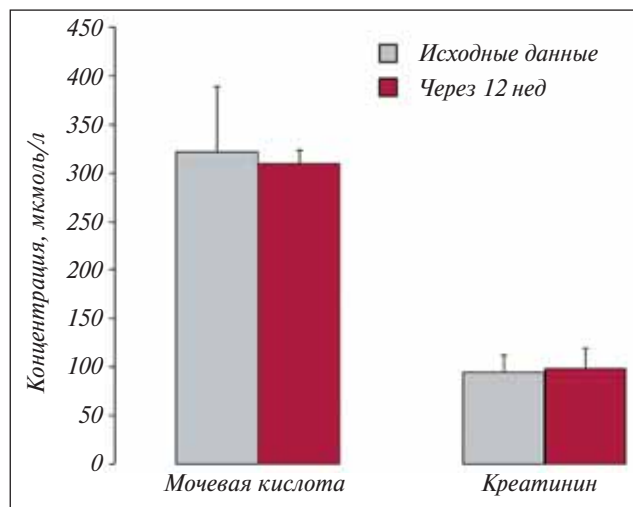


Рис. 1. Влияние лизиноприла (Синоприла) на концентрацию мочевой кислоты и креатинина у больных метаболическим синдромом (n=24).

Данные в виде $M \pm SD$. Адаптировано из [60]

эквивалентности (биоэквивалентности у здоровых добровольцев) [58]. В случае, когда в стране не зарегистрирован оригинальный препарат (в РФ не зарегистрирован лизиноприл), исследования биоэквивалентности проводятся с уже разрешенным к применению дженериком. В итоге могут возникнуть существенные отклонения в эффективности от оригинального препарата.

Если есть данные о биоэквивалентности дженерика лизиноприла и оригинального препарата и сведения о производстве препарата по стандартам Good Manufacturing Practice (GMP), появляется уверенность

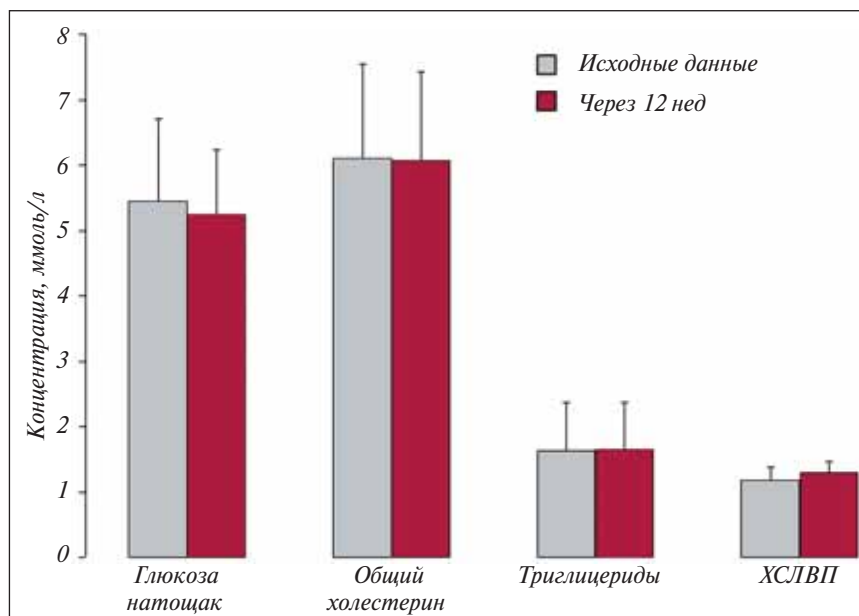


Рис. 2. Влияние лизиноприла (Синоприла) на показатели липидного профиля и уровень глюкозы натощак у больных метаболическим синдромом (n=24).

Данные в виде $M \pm SD$. Адаптировано из [60]

в качестве дженерика. Например, зарегистрированный в РФ препарат Синоприл® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия, совместно с «Eczacibasi Pharmaceuticals Co.», Турция) производится по стандартам GMP и по фармакокинетическим параметрам полностью соответствует оригинальному препарату [59].

Нами было проведено исследование терапевтических эффектов лизиноприла (Синоприла) у больных МС [60]. В исследование включили 36 больных с МС (7 мужчин, 29 женщин, средний возраст 56 лет), соответствующих критериям АТР III. После недельного вводного («отмывочного») периода пациентам в произвольном порядке назначали лизиноприл (Синоприл) 10 мг ($n=24$) или атенолол 50 мг однократно утром ($n=12$). При необходимости дозы препаратов через 4 нед удваивали с сохранением однократного режима приема. Исходно и через 12 нед терапии проводили клиническое обследование, включающее измерение АД и ЧСС; суточное мониторирование АД. В группе Синоприла оценивали также уровень мочевой кислоты, креатинина, калия, липидный профиль и уровень глюкозы натощак через 12 нед терапии.

Группы Синоприла и атенолола были сопоставимы практически по всем исходным клиническим параметрам и показателям суточного мониторирования АД. Через 12 нед терапии Синоприл, как и препарат сравнения атенолол, эффективно снижал среднесуточное АД у больных МС. В то же время частота ответа на терапию (по данным офисных измерений АД) в группе Синоприла составила 79%, в группе атенолола — только 50%. Интересно отметить, что Синоприл в большей степени снижал ночное АД, в

связи с чем наблюдались благоприятные изменения суточного ритма АД, в то время как атенолол ухудшал характеристики суточного циркадианного ритма АД. Терапия Синоприлом привела к снижению уровня мочевой кислоты, не достигшего, однако, уровня статистической значимости (рис. 1). Препарат увеличил уровень холестерина ЛВП, остальные показатели практически не изменились (рис. 2).

По результатам проведенного нами исследования, Синоприл обладает достоверным антигипертензивным эффектом (частота ответа — 79%), характеризующимся нормализацией суточного профиля АД, увеличением степени ночного снижения АД, оказывает благоприятное влияние на показатели липидного профиля (повышение уровня ЛВП) и показатели обмена мочевой кислоты [60].

Таким образом, анализ литературы и собственные данные свидетельствуют о том, что препаратом выбора у больных МС в сочетании с гиперурикемией или подагрой может быть ингибитор АПФ, например, лизиноприл.

Заключение

В заключение следует отметить, что повышение уровня мочевой кислоты является неблагоприятным прогностическим фактором у больных АГ и служит маркером высокого сердечно-сосудистого риска, особенно у больных МС. Независимо от того, есть ли причинно-следственная взаимосвязь между гиперурикемией и АГ, при назначении терапии следует учитывать влияние на уровень мочевой кислоты. Препаратом выбора может быть ингибитор АПФ лизиноприл.

ЛИТЕРАТУРА

- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415–28.
- Reaven G.M. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286–8.
- McFarlane S.I., Banerji M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713–8.
- Simie M.G., Jovanovic S.V. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc* 1989;111:5778–82.
- Daskalopoulou S.S., Athyros V.G., Elisaf M., Mikhailidis D.P. Uric acid levels and vascular disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):951–4.
- Rott K.T., Agudelo C.A. Gout. *JAMA* 2003;289(21):2857–60.
- Johnson R.J., Feig D.I., Herrera-Acosta J., Kang D.H. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005;45(1):18–20.
- Erdogan D., Gullu H., Caliskan M. et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005;59(11):1276–82.
- Puig J.G., Ruilope L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999;17(7):869–72.
- Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6):1183–90.
- Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131:1017–27.
- Hunt S.C., Stephenson S.H., Hopkins P.N., Williams R.R. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension* 1991;17:969–76.
- 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: 1209–15.
- Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H. et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523–30.
- 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;42:474–80.
- Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28–33.
- Alper A.B., Chen W., Yau L. et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34–8.
- Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42(3):247–52.
- Ровда Ю.И., Казакова Л.М., Плаксина Е.А. Параметры мочевого метаболизма у здоровых детей и у больных артериальной гипертензией. *Педиатрия* 1990;(8):19–22.
- Janssens H.J., van de Lisdonk E.H., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. *Fam Pract* 2003;20(4):413–6.
- Niskanen L.K., Laaksonen D.E., 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;164:1546–51.
22. Iwashima Y., Horio T., Kamide K. et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006;47(2):195–202.
23. Puig J.G., Torres R.J., Ruilope L.M. et al. The pathophysiology of hyperuricemia in essential hypertension: a pilot study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23(8-9):1197–9.
24. Yoo T.W., Sung K.C., Shin H.S. et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69(8): 928–33.
25. Clausen J.O., Borch-Johnsen K., Ibsen H., Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:63–9.
26. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия/бедро у пациентов с артериальной гипертензией: связь с уровнем мочевой кислоты в крови. *Клин мед* 2002; 80(1): 31–4.
27. Dessein P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:539–43.
28. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. *Тер арх* 2004; 76(5): 51–6.
29. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома. *РМЖ* 2002;10(27):1255–7.
30. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2005;20(6):1029–33.
31. Fam A.G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002;29:1350–5.
32. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(5-6):397–414.
33. Leary W.P., Reyes A.J., Wynne R.D., van der Byl K. Renal excretory actions of furosemide, of hydrochlorothiazide and of the vasodilator flosequinan in healthy subjects. *J Int Med Res* 1990;18:120–41.
34. MacKay J.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components. *Arch Intern Med* 1996;156:278–85.
35. Hashida J.G. A double-blind multicentre study of indapamide in the treatment of essential hypertension. *Curr Med Res Opin* 1977;5(Suppl 1):116–23.
36. Reyes A.J., Leary W.P. The increase in serum uric acid induced by diuretics could be beneficial to cardiovascular prognosis in hypertension: a hypothesis. *J Hypertens* 2003;21(9):1775–7.
37. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18(8):1149–54.
38. Wang J.G., Staessen J.A., Fagard R.H. et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001;37(4):1069–74.
39. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
40. Leary W.P., Reyes A.J., Maharaj B. Effects of atenolol, propranolol and terbutaline on urinary excretion of water and solutes in healthy subjects. *Cur Ther Res Clin Exp* 1988;44:630–40.
41. Chanard J., Toupance O., Lavaud S. et al. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(10):2147–53.
42. Lee H.Y., Kang H.J., Koo B.K. et al. Clinic blood pressure responses to two amlodipine salt formulations, adipate and besylate, in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 8-week comparison. *Clin Ther* 2005;27(6):728–39.
43. Tramonti G., Donadio C., Silvestri L. et al. Renal effects of prolonged antihypertensive treatment with diltiazem. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S78–80.
44. Perani G., Martignoni A., Muggia C. et al. Metabolic effects of the combination of captopril and hydrochlorothiazide in hypertensive subjects. *J Clin Pharmacol* 1990;30(11):1031–5.
45. Malini P.L., Strocchi E., Ambrosioni E., Magnani B. Long-term antihypertensive metabolic and cellular effects of enalapril. *J Hypertens Suppl* 1984; 2(2):S101–5.
46. Scholze J., Breitstadt A., Cairns V. et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. *The East Germany Collaborative Trial Group. J Hypertens* 1993; 11(2):217–21.
47. Leonetti G. Comparison of metabolic and hemodynamic effects of hydrochlorothiazide in monotherapy and in association with lisinopril. *An Italian multicenter study. Minerva Cardioangiol* 1995;43(9):389–98.
48. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H., Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000;18(3):317–25.
49. Nakashima M., Umemura K. The clinical pharmacology of losartan in Japanese subjects and patients. *Blood Press Suppl* 1996;2:62–6.
50. Tikkanen I., Omvik P., Jensen H.A. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995;13(11):1343–51.
51. Puig J.G., Mateos F., Buno A. et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999;17(7):1033–9.
52. Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? *J Hypertens* 2005;23:1799–801.
53. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension* 1997; 30(1 Pt 1):140–5.
54. Falkner B., Canessa M., Anzalone D. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8(5 Pt 1):454–60.
55. Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:467–71.
56. Anichkov D.A., Shostak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(1):113–9.
57. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск тер профилактика* 2004; 3(4): 77–82.
58. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-генерика. *Артериал гипертенз* 2005;11(3):164–6.
59. Evaluation of the bioequivalence of two oral preparations containing 20 mg lisinopril (Sinopryl 20 mg tablets, Eczacibasi Pharmaceuticals Co., Turkey vs. Acerbon® 20 mg tablets, AstraZeneca, Germany). A monocentric, open, randomized, single dose, two-period crossover trial in 24 healthy volunteers. *Final Study Report*, 2002.
60. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Метаболический синдром и подагра – подходы к антигипертензивной терапии. *РМЖ* 2005;13(27):1880–4.