

Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии

С.В. Недогода, Е.В. Чумачок, А.А. Ледяева, В.В. Цома

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Losartan therapy and hyperuricemia correction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

S.V. Nedogoda, E.V. Chumachok, A.A. Ledyeva, V.V. Tsoma

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценить возможности коррекции гиперурикемии (ГУ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) при назначении блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана.

Материалы и методы. В открытое, рандомизируемое, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (лозартан vs традиционной терапии на протяжении 12 нед.) были включены 60 больных АГ с МС и ГУ.

Результаты. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, оказалось то, что достоверных различий между группами лозартана и традиционной терапии по антигипертензивной активности выявлено не было. В группе лозартана было отмечено значительно большее снижение уровня мочевой кислоты (МК) — 34,7 % vs 7,8 % в группе традиционной терапии ($p < 0,05$); также имело место достоверное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластического типов, что проявилось снижением СПВ на соответствующих режимах терапии: каротидно-фemorальный — на 27,8 % vs 8,1 % ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной — на 30,2 % и 12,6 % ($p < 0,05$).

Заключение. Большее снижение уровня МК у пациентов с АГ, МС и ГУ, что приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов.

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, лозартан.

Aim. To assess the potential of the angiotensin II receptor antagonist losartan for the correction of hyperuricemia (HU) in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. This open, randomised, controlled comparative study in parallel groups included 60 AH patients with MS and HU. The patients received losartan or standard therapy for 12 weeks.

Results. Throughout the follow-up period, no significant difference in antihypertensive effect was observed between the losartan and standard therapy groups. Losartan group patients demonstrated a more pronounced decrease in uric acid levels (-34,7 % vs. -7,8 % in the standard therapy group; $p < 0,05$). In addition, losartan therapy, compared to the standard treatment, was associated with improved vascular elasticity, as manifested by the pulse wave velocity decrease (-27,8 % vs. -8,1 % for carotid-femoral index, and -30,2 % vs. -12,6 % for carotid-radial index, respectively; both $p < 0,05$).

Key words: Hyperuricemia, arterial hypertension, pulse wave velocity, losartan.

Проблема взаимоотношений гиперурикемии (ГУ), артериальной гипертензии (АГ) [24–26], метаболического синдрома (МС) [28–30] становится все более актуальной в связи с тем, что такое сочетание патологий часто встречается в условиях реальной клинической практики [2,4,13,42,43]. Распространенность ГУ среди взрослого населения варьирует от 2 % до 20 % [30]. В России она составляет 14,2 % — 19,3 % [47,51] среди лиц с повышением артериального давления (АД).

Нарушение почечной экскреции уратов является ключевым моментом развития ГУ и подагры, которые часто встречаются у лиц с МС [32] и АГ [6].

В течение последнего десятилетия появились многочисленные, убедительные данные и публикации [5,46,48–51] о тесной взаимосвязи между повышением уровня мочевой кислоты (МК) и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ, МС, сахарном диабете 2 типа (СД-2),

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: nedogodasv@ranbler.ru
Тел.: 8- 902-364-32-26

[Недогода С.В. (*контактное лицо) — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии, Чумачок Е.В. — аспирант кафедры, Ледяева А.А. — аспирант кафедры, Цома В.В. — ассистент кафедры].

ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности (СН) и снижении функции почек [16-19,34].

Ряд крупных исследований: SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), WORKSITE Study, PIUMA Study (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale Study), у пациентов с АГ показал, что более высокий уровень МК ассоциируется с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий (ССС) [14,27,44]. По данным PIUMA Study наличие ГУ повышает риск кардиоваскулярных осложнений в 1,73 раза, а риск смерти в 1,96 раза.

Было показано, что у пациентов с АГ повышение уровня МК на 59,5 мкмоль/л увеличивает риск ССО на 10 %, что эквивалентно повышению систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. или повышению уровня холестерина (ХС) на 0,52 ммоль/л. В New York study (n=7978 с АГ) ГУ повышала риск развития ССО в 1,53 раза, превосходя риск от курения (1,22) и ожирения (Ож) (1,09). Известно, что сочетание ГУ и АГ повышает риск развития ССО в ~ 5 раз. Было показано, что ГУ (повышение содержания МК ≥ 370 мкмоль/л у мужчин и ≥ 274 мкмоль/л у женщин) является независимым предиктором повышения риска сердечно-сосудистой заболеваемости — 1,73; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,02-3,79, и смертности от любых причин (ОС) — 1,63; 95 % ДИ, 1,02-2,57, у пациентов с нелеченой АГ [44].

В настоящее время основным механизмом развития ГУ при СД-2, Ож и МС принято считать уменьшение канальцевой секреции МК на фоне повышения канальцевой реабсорбции натрия вследствие гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР) [20,21,41].

Результаты последних исследований [51] свидетельствуют о том, что распространенность ГУ при сочетании АГ и МС составляет 37,8 %, а при его отсутствии — 22 %. При этом длительность заболеваний не влияет на частоту ГУ. При этом авторы исследований показали, что у пациентов с уровнем МК > 300 мкмоль/л более выражены метаболические факторы риска (ФР), которые находятся в прямой зависимости от степени (ст.) ГУ.

Урикозурические препараты корригируют ГУ за счет увеличения экскреции МК с мочой. Они используются при бессимптомной ГУ и подагрическом хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. Классические урикозурические препараты, в отличие от лозартана, противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе и хронической почечной недостаточности (ХПН).

В последние годы стало очевидным, что влияние антигипертензивных препаратов (АГП) на уровень МК является важным фактором их дифференцированного применения, особенно у “проблемных” пациентов с АГ (МС, Ож и ГУ). Понятно, что

АГП с урикозурическим действием может обеспечить дополнительные благоприятные эффекты при АГ [33].

У пациентов с АГ и ГУ антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА) лозартан со своим неактивным предшественником позволяет блокировать реабсорбцию секретированной МК в проксимальных канальцах почки, значительно снижая уровень МК [15].

Очень важно, что лозартан обладает умеренной урикозурической активностью, что позволяет избежать ряда проблем типичных для “классических” урикозурических средств [35,36].

Показано, что урикозурической активностью обладает сам лозартан, а не его активный метаболит Е-3174 [1]. Следовательно, она обусловлена особенностями молекулы, а не блокадой АТ₁-рецептора, что принципиально важно при анализе класс-специфических эффектов этой группы АГП.

Урикозурическая активность лозартана у здоровых людей носит дозозависимый характер, начинается через 4 ч и сохраняется на протяжении 1 нед. после приема препарата. Лозартан увеличивает экскрецию МК в ~ 3 раза, но при этом абсолютное выделение уратов остается небольшим [23,37].

Лозартан блокирует 2 основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид) и защищает структуры почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов. При применении лозартана экскреторный пул МК увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза.

При изучении урикозурического эффекта лозартана у пациентов с АГ [7] было показано, что лозартан (в дозах 50 мг/сут. и 100 мг/сут.) увеличивает экскрецию МК и уменьшает ее уровень в плазме. Увеличение экскреции МК наблюдалось уже через 1 ч и достигало максимального уровня через 2-3 ч после приема препарата. Увеличение рН мочи началось через 1 ч и сохранялось на протяжении 6 ч. Уровень МК в крови снижался через 6 ч после приема препарата. Все эти эффекты были более выраженными при использовании более высокой дозы лозартана. Необходимо акцентировать внимание врачей на том, что увеличение рН при приеме препарата может предотвращать выпадение МК в осадок с образованием конкрементов, и, что урикозурическое действие длится не более 6 ч в отличие от его более продолжительного антигипертензивного эффекта.

Лозартан вызывает зависимое от времени снижение содержания МК — от 5,9 $\pm$ 0,9 до 5,2 $\pm$ 1,0 мг/дл с максимальной экскрецией уратов через

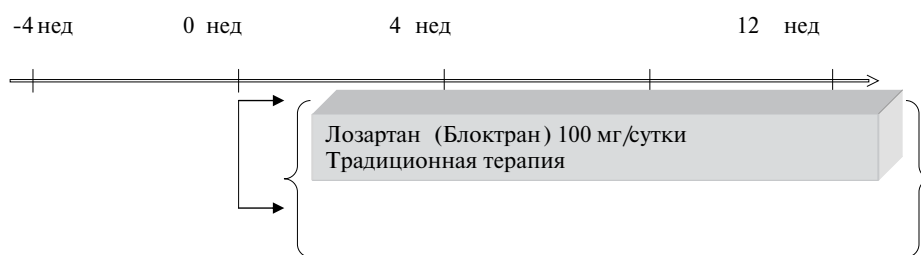


Рис. 1 Схема исследования.

2 ч. После приема лозартана отмечается повышение уровня гипоксантина (максимально через 4 ч) и снижение его почечного клиренса, при этом экскреция МК с мочой выше, чем экскреция оксипуринов. Препарат сравнения в этом исследовании эналаприл подобными эффектами не обладал [23].

Таким образом, благоприятное влияние лозартана на обмен МК может быть целенаправленно использовано при ведении пациентов с АГ и ГУ.

В этой связи представлялось целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить возможность коррекции ГУ у пациентов с АГ и МС при назначении АРА лозартана.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (гр.) (рисунок 1) были включены 60 больных ГУ.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 18-65 лет
- Повышение уровня МК у мужчин ≥ 420 ммоль/л и у женщин ≥ 350 ммоль/л и/или увеличение суточной экскреции МК в норме >750 мг/ 24 ч.
- Повышение АД $> 140/90$ мм рт.ст.
- Наличие МС (согласно Российским рекомендациям)
- Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- Прием диуретиков
- Прием аллопуринола и других, средств, влияющих на пуриновый обмен
- Постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств
- Заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза выше верхних границ нормы (ВГН)

- ПН — уровень креатинина (Кр) >300 ммоль/л
- Острые состояния: инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства
- Злоупотребление алкоголем
- Гиперчувствительность к сартанам в анамнезе
- Беременность и лактация
- Онкологические заболевания
- Неспособность пациента понять суть программы исследования

Длительность наблюдения больного в исследовании составляла 12 нед. В качестве препарата использовался лозартан (Блоктран, Фармстандарт, Россия).

Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. По основным показателям сравниваемые гр. достоверно не различались между собой, а особенностью АГ были высокая частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурии (МАУ). В гр. пациентов на “традиционной терапии” все пациенты получали антигипертензивную монотерапию (АГМТ): 9 — эналаприл, 6 — рамиприл, 7 — эпрозартан, 5 — метопролол, 3 — моксонидин.

В таблице 2 представлена динамика изменений САД и диастолического АД (ДАД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выяв-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых гр.

Показатель	Блоктран 100 мг	Традиционная терапия
Число пациентов (n)	30	30
Возраст, годы	52,6 $\pm$ 13,8	54,4 $\pm$ 10,6
Длительность АГ	5,6 $\pm$ 3,2	5,9 $\pm$ 4,1
Мужчины/женщины (n)	24/6	25/5
ИМТ, кг/м ²	28,9 $\pm$ 5,8	29,12 $\pm$ 3,1
МАУ (n)	13	17
ГЛЖ (n)	28	26

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при различных вариантах лечения

Показатель	Блоктран Исходно/ 12 недель	Традиционная терапия Исходно/12 нед.
САДсут, мм рт.ст.	149,1+9,8//125,8+4,2	149,2+8,3/129,8+4,5
ДАДсут, мм рт.ст.	94,1 +6,1/74,5+12,2	89,3+7,9/76,4+6,6

Таблица 3

Динамика СПВ при различных вариантах лечения

Показатель	Блоктран Исходно/12 нед.	Традиционная терапия Исходно/12 нед.
СПВ кф, м/с	11,5+2,7/8,3+1,3	11,1±2,5/10,2±1,8
СПВ кр, м/с	10,9+1,1//7,6+1,4	11,1±2,2//9,7±2,1

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

Показатель	Блоктран Исходно/12 нед.	Традиционная терапия Исходно/12 нед.
ОХС, ммоль/л	4,28+0,37/4,16+0,47	4,18+0,32/4,19+0,37
ТГ, ммоль/л	1,59+0,28/1,52+0,16	1,58+0,27/1,53+0,16
ЛВП, ммоль/л	1,48+0,24/1,03+0,32	1,47+0,23/1,13+0,32
ЛНП, ммоль/л	2,54+0,41/2,61+0,32	2,56+0,42/2,61+0,37
МК, ммоль/л	473,9+45,3/309,3+30,6	481,1±48,8/443,3±44,8

Примечание: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

ленной на всех сроках лечения, оказалась то, что достоверных различий между гр. лозартана (Блоктран) и традиционной терапии выявлено не было: снижение САД через 12 нед. лечения составило 15,6 % и 13,1 %, соответственно, а снижение ДАД — 20,8 % и 4,1 %, соответственно ($p<0,05$).

В таблице 3 представлена динамика изменений скорости пульсовой волны (СПВ) при различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, оказалась то, что лозартан при монотерапии эффективнее, чем традиционная терапия по улучшению эластичности сосудов мышечного и эластического типов, что проявилось снижением СПВ на соответствующих режимах терапии — каротидно-фemorальной (кф) на 27,8 % vs 8,1 % ($p<0,05$) и каротидно-радиальной (кр) на 30,2 % vs 12,6 % ($p<0,05$).

В таблице 4 представлена динамика изменений биохимических показателей при различных вариантах лечения. Достоверные различия по влиянию лозартана и традиционной терапии на показатели липидного обмена отсутствовали. Однако по наиболее важному критерию — влиянию на уровень МК были выявлены достоверные различия. В гр. лозартана отмечено снижение ее уровня на 34,7 % vs 7,8 % в гр. традиционной терапии ($p<0,05$).

Обсуждение

Коррекцию нарушений пуринового обмена необходимо рассматривать с двух точек зрения [9]. Во-первых, необходимо знать, как влияет применение классических средств для лечения ГУ,

на состояние “органов-мишеней” при АГ и существуют ли данные о взаимодействии этих препаратов с наиболее важными классами лекарств, применяемыми для коррекции АД и других проявлений МС [3]. Во-вторых, оценить особенности, возможности АГП и других классов лекарственных средств, применяемых при лечении МС на уровень МК.

Результаты настоящего исследования указывают, что лозартан имеет существенные преимущества по нормализации уровня МК в крови по сравнению с традиционной АГТ. Нормализация уровня МК и АД у пациентов с АГ, МС и ГУ при терапии лозартаном приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов по сравнению с традиционной терапией.

Ранее было выполнено несколько исследований, продемонстрировавших положительный эффект лозартана при ГУ и подагре. У 38 пациентов с ГУ было показано, что лозартан в дозе 50 мг/сут. через 4 нед. снижал уровень МК с 7,2 (1,1) мг/дл до 6,7 (1,0) мг/дл ($p<0,05$) и через 48 нед. содержание МК оставалось тем же 6,7 (1,1) мг/дл [7].

В клинических исследованиях было показано, что в среднем длительный прием лозартана сопровождается снижением уровня МК на 12–24 мкмоль/л, но при этом имеет место повышение pH мочи, что приводит к уменьшению образования дигидроурата и риска кристаллообразования [1].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [8] 373 больных (185 в гр. ателолола и 188 в гр. лозартана) имели ≥ 1 атак подагры. Ежегодное повышение уровня

МК в гр. атенолола составляло 10 мкмоль/л и 6 мкмоль/л в гр. лозартана. К моменту завершения исследования 86 % больных в гр. лозартана и 85 % больных в гр. атенолола получали гидрохлортиазид (средняя доза ~ 20 мг/сут/). У тех, кто впервые стал принимать тиазидный диуретик, уровень МК повысился на 41 мкмоль/л в гр. атенолола и 12 мкмоль/л в гр. лозартана. При этом в обеих гр. было отмечено повышение Кр сыворотки. Очевидно, что комбинация лозартана и диуретика может предотвращать ГУ при лечении АГ, и это делает эту комбинацию целесообразной.

В настоящее время лозартан является одним из немногих АГП, доказавшим свое положительное влияние на обмен МК как в небольших [10-12,22,31,38-40,45], так и крупных, рандомизированных, клинических исследованиях. Исследование

LIFE, которое оценивало эффект лозартана и атенолола на ССО и смертность у больных АГ с высоким риском и с ГЛЖ, также позволило изучить связь исходного уровня МК с другими ФР и прогнозом заболевания. Оно стало первым крупномасштабным исследованием, продемонстрировавшим, что снижение уровня МК связано с положительным влиянием на частоту осложнений при лечении АГ.

Выводы

Монотерапия лозартаном, при одинаковом снижении АД в сравнении с традиционной АГТ вызывает достоверно большее снижение уровня МК у пациентов с АГ, МС и ГУ.

Нормализация уровня МК и АД у пациентов с АГ, МС и ГУ при терапии лозартаном приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов по сравнению с традиционной терапией.

Литература

1. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 3: 369-79.
2. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:126-30.
3. Athyros VG, Elisaf M., Papageorgiou A. A. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREck Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 589-99.
4. Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N, Hatzidimou KG, Tsianos EV, Seferiadis KI, et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1225-32.
5. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988;224:549-55.
6. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J* 1975;37:1210-5.
7. Daijiro U, Hiroaki K. Long-term effects of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism in hyperuricemic patients. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* 2002; 26: 25-32.
8. Daskalopoulou SS. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 66 (4): 1714-5.
9. Dawson J, Quinn T, Walters M. Uric acid reduction: a new paradigm in the management of cardiovascular risk? *Curr Med Chem* 2007;14: 17: 1879-86.
10. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2): 133-40.
11. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-11.
12. Foley RJ, Weiman EJ. Urate nephropathy. Review. *Am J Med Sci* 1984; 288(5): 208-11.
13. Ford ES, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115:2526-32.
14. France LV, 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: 1149-54.
15. Hamada T, Hisatome I, Kinugasa Y, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 2002; 41: 793-7.
16. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225-34.
17. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-9.
18. 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.
19. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20: 347.
20. López-Suárez A, Elvira-González J, Bascuñana-Quirell A, et al. Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 321-4.
21. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6): 917-33.
22. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. *Clin Ther* 2000; 22: 1186-203.
23. Masako F, Toshihiro H. Mechanism of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* 2000; 24: 31-7.
24. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991-7.
25. Messerli FH, Frohlich E, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93(6): 817-21.
26. Milionis H, Kakafika A. Effects of Statin Treatment on Uric Acid Homeostasis in Patients With Primary Hyperlipidemia. *Am*

- Heart J 2004; 148(4): 635-40.
27. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors// The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Prev Med 1985; 14(3): 312-35.
28. Nakagawa T, Tuttle K, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. Nat Clin Pract Nephrol 2005; 1: 80-6.
29. Owens P, Kelly L, Nallen R, et al. Comparison of antihypertensive and metabolic effects of losartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide — a randomized controlled trial. J Hypertens 2000; 18: 339-45.
30. Puig J, Martínez M. Hyperuricemia, Gout, and the Metabolic Syndrome Curr Opin Rheumatol 2008; 20(2): 187-91.
31. Puig JG, Mateos F, Buno A, et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. J Hypertens 1999; 17: 1033-9.
32. Quarantino CP, Di Sci acio N, Rucci C, et al. The normal range of serum urate levels and of fractional urate excretion. Adv Exp Med Biol 1994; 370: 91-3
33. Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17(5-6): 397-414.
34. Ruilope LM, Garcia-Puig J. Hyperuricemia and Renal Function// Current Hypertension Reports 2001; 3:197-202.
35. Shahinfar S, Simpson R, Carides A, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia. JASN 1997; 8: 322.
36. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. Kidney Int 1999; 56: 1879-85.
37. Sica DA, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 475-82.
38. Soffer BA, Wright JT, Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. Hypertension 1995; 26: 112-7.
39. Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. Nephron 1999; 81 Suppl 1: 45-9.
40. Takahashi S, Moriwaki Y. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. Ann Rheum Dis 2003; 62: 572-5.
41. Tsouli S, Liberopoulos E. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? Metabolism 2006; 10: 1293-301.
42. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. Nephron 1991; 59: 364-8.
43. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. J Rheumatol 2002; 29: 1950-3.
44. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072-8.
45. Würzner G. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens 2002; 20(2):347.
46. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушение пуринового обмена. Тер архив 1996; 68: 36-9.
47. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абильдинова А.Ж., Соболев К.Э. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертензией. РКЖ 2002; 6: 16-23.
48. Джанашия П.Х., Диденко В.А Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? РКЖ 2001; 1: 15-9.
49. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертензией. Тер архив 1999; 6: 53-6.
50. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: Автореф дис канд мед наук. Москва 1999.
51. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота — ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. Кардиоваск тер профил 2008; 4: 95-106.

Поступила 16/08-2011