

Гиперурикемия и подагра в свете кардиоваскулярных рисков

Резник И.И.

19 сентября 2019 г.

АГ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РИСК



Williams, Manchia et al. J Hypertens 2018
and Eur Heart J **2018** in press

Факторы риска

2013	2018
Мужской пол	Мужской пол
Возраст ≥ 55 лет для мужчин и ≥ 65 лет для женщин	Возраст > 55 лет для мужчин и > 65 лет для женщин
Курение	Курение (в т.ч. в прошлом)
Дислипидемия	Дислипидемия
Глюкоза плазмы натощак 5,9-6,9 ммоль/л	Глюкоза плазмы натощак 5,9-6,9 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	Повышение мочевой кислоты
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	Повышенная масса тела или ожирение
Абдоминальное ожирение – объем талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин	Ранняя менопауза
Семейный анамнез ранних ССЗ – у родственников мужского пола в возрасте < 55 лет и женского < 65 лет	Семейный анамнез ранних ССЗ (возраст тот же)

Лабораторные исследования



Рутинные исследования

Гемоглобин и/ или гематокрит

Глюкоза плазмы натощак

ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ

Сывороточные Na^+ и K^+

Мочевая кислота

Уровень креатинина (+СКФ)

Анализ мочи: белок, МАУ

ЭКГ в 12 отведениях

Дополнительные исследования, основанные на осмотре, анамнезе, результатах лабораторных тестов

Гликированный гемоглобин

ПУ (если белок - +): K^+ / Na^+ соотношение

СМАД

Холтеровское мониторирование ЭКГ (при аритмии)

УЗИ сонных артерий

УЗИ периферических артерий/ брюшной полости

Скорость распространения пульсовой волны

Лодыжечно-плечевой индекс

Исследование глазного дна

Расширенное обследование

Мозговые, кардиоваскулярные, почечные, нарушения, характерные для резистентной/ сложно АГ

Вторичная АГ, если проведены все обследования

Мочевая кислота

- Конечный продукт расщепления пуринов
- В организме человека **нет фермента уриказы**, под воздействием которого МК превращается в хорошо растворимый аллантиин.
- Человек потерял ген уриказы в результате мутации, которая, как предполагают, произошла миллионы лет тому назад
- У женщин бóльшая экскреция МК с мочой вследствие эффекта эстрогенов

Гиперурикемией

рекомендуется считать
уровень мочевой кислоты (МК)

> 0,36 ммоль/л (6 мг/дл),

что основано
на результатах исследований,
продемонстрировавших 4-кратное
повышение риска развития подагры у
мужчин и 17-кратное у женщин **при**
превышении указанного уровня МК.

Причины гиперурикемии

- генетическая предрасположенность
- избыточное потребление пищи, богатой пуринами и продуктов, содержащих фруктозу
- алкоголь, особенно пиво
- гематологические заболевания: полицитемия, миелопролиферат. и лимфопролиферативные синдромы
- ожирение
- псориаз
- гипертриглицеридемия
- **снижение экскреции уратов** (гипертензия, ХПН любой этиологии, ЛС)

Пути развития гиперурикемии

1. **Метаболический тип** – за счет повышенного образования и (или) повышенного поступления пуринов
2. **Выделительный тип** – за счет снижения экскреции мочевой кислоты (МК)

При метаболическом типе выделяют 2 последовательные стадии :

- Первая стадия **компенсаторной гипеурикозурии** - повышенное образование МК и увеличение её экскреции с мочой, что ведет к нормализации содержания мочевой кислоты в крови
- Вторая стадия - **гиперурикемическая** наступает вследствие **специфического уратного повреждения почек**, что ведет к снижению почечной экскреции уратов и повышению уровня уратов на фоне их повышенного синтеза

Алкоголь

Алкоголь повышает уровень мочевой кислоты за счет:

- повышения продукции уратов
- снижения почечного клиренса уратов
- ПИВО** содержит пурины, **повышается продукция уратов**
- **свинец**, входящий в состав виски, портвейна и др. напитков, **снижает экскрецию мочевой кислоты**
- алкоголь снижает эффект аллопуринола



Фруктоза



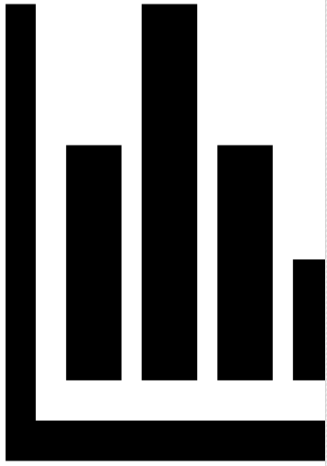
Сколько среди них больных с гиперурикемией?



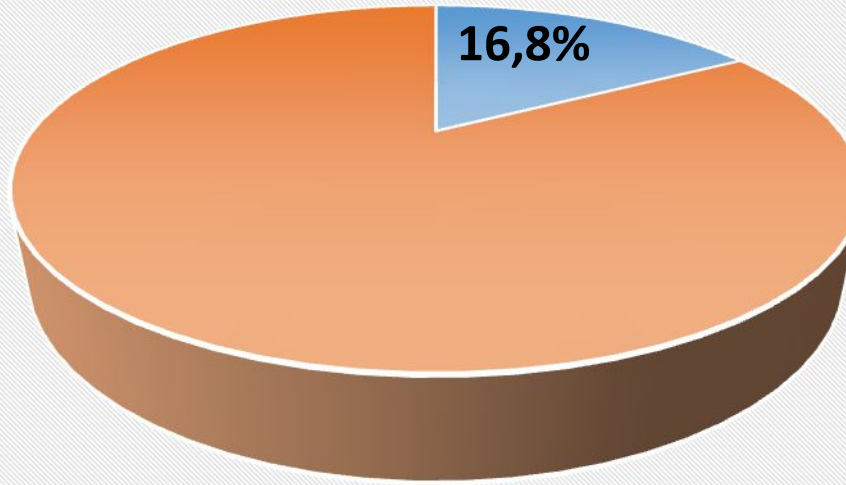
Частота встречаемости гиперурикемии и подагры в общей популяции (Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л., 2008 г.)

- * Частота бессимптомной гиперурикемии в общей популяции – до 20% жителей развитых стран
- * Однако подагра развивается только у 5-20% из них

Гиперурикемия в РФ.

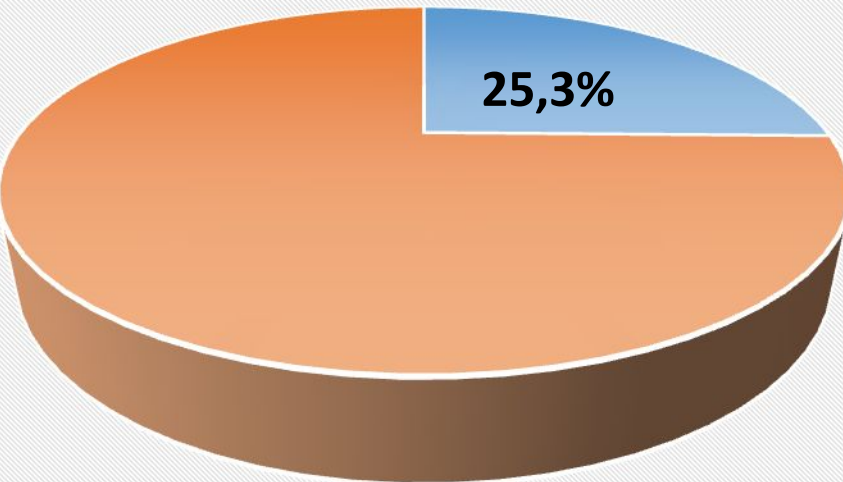


ГУ в РФ

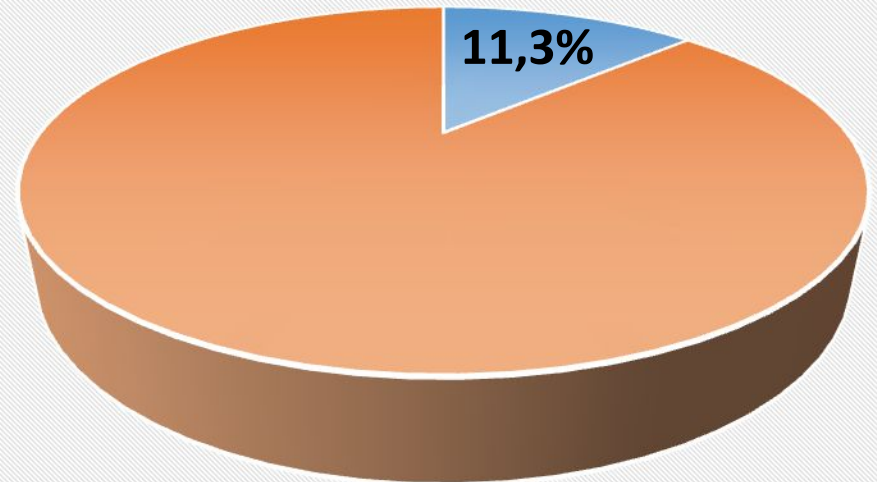


**10 регионов,
16 080 участников
(м- 5805, ж- 10275)**

ГУ в РФ (мужчины)



ГУ в РФ (женщины)



**Ассоциация между гиперурикемией
и ССЗ не настолько сильная, нежели
с курением, дислипидемией, СД и АГ,
тем не менее...**

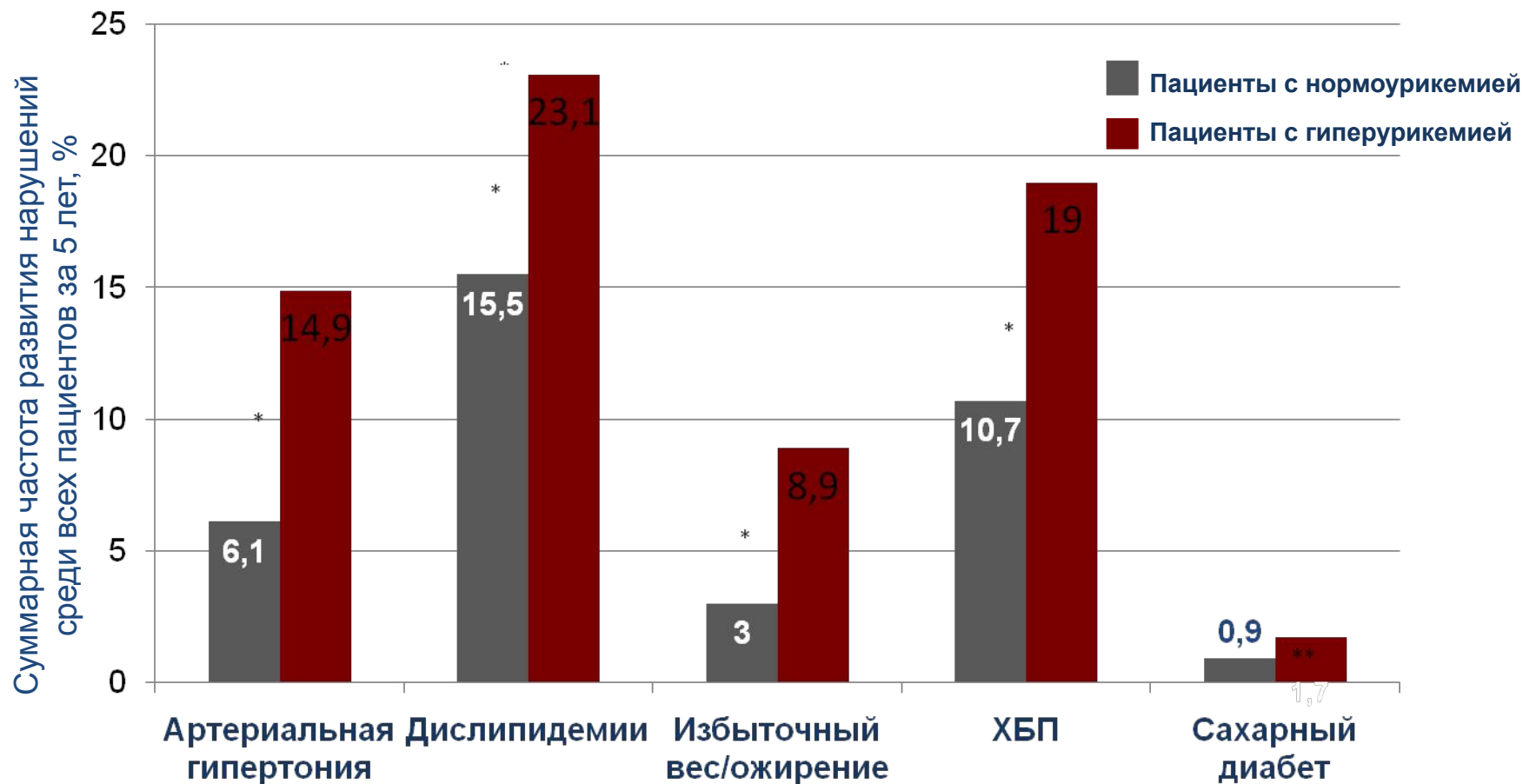
Гиперурикемия и СС-патология: немного истории.

- ✓ С конца XIX века наблюдалась ассоциация подагры с гипертонией, диабетом, хронической болезнью почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такие исследователи, как Фредерик Магомед, Александр Хейг и Натан Смит Дэвис, предполагали, что МК может быть причиной гипертонии и ХБП.
- ✓ В 1897 году в своем обращении к Американской медицинской ассоциации доктор Дэвис писал: «**Высокое артериальное давление при подагре частично связано с мочевой кислотой** или другими токсическими веществами в крови, которые **увеличивают тонус [почечных] артериол**».

МК-индуцированная
АГ

При повышении МК возрастает риск развития АГ, метаболических нарушений, ХБП¹

5899 пациентов 46,7±10,1 лет, период наблюдения – 5 лет



* - $p < 0,001$, ** - $p = 0,087$

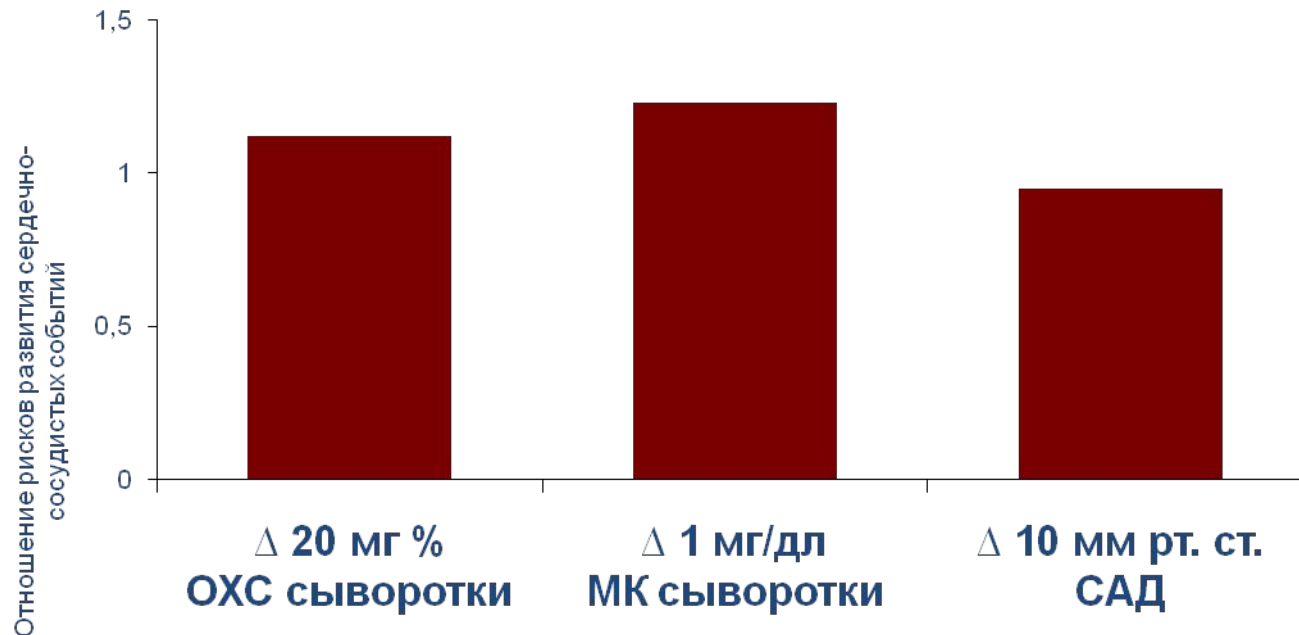
1. Kuwabara M. et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. Hypertension •

**«Говорят, у Тургенева от подагры
сделалась грудная жаба»**

**А.П.Чехов
(дневники)**

Мочевая кислота – независимый фактор риска развития ССО у пациентов с АГ¹

Влияние изменения факторов риска на фоне лечения на частоту сердечно-сосудистых событий в Worksite Study²



Повышение уровня МК на 1 мг/дл увеличивает риск развития СС событий сопоставимо с повышением САД на 10 мм рт.ст. и повышением общего холестерина крови на 20 мг%

1. Рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник, **2014** (1):3-57
2. Кобалава Ж.Д. и соавт. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. ГЭОТАР-Медиа, 2009, с.365.

Мочевая кислота – независимый фактор риска СС смертности^{1,2}

Данные мета-анализа 42 клинических исследований,
584 771 пациентов:

Увеличение МК приводит
✓ к повышению риска смерти по любой причине на **24%**,
✓ к повышению риску СС-смертности на **37%**.

1. Gang Zhao et al. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies.

Atherosclerosis. Volume 231, Issue 1, November **2013**, Pages 61-68

2. Y. Xu, J. Zhu, L. Gao, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis PLoS One, 8 (2013), p. 70226

**Гиперурикемия способствует
стимуляции РАС**

**повышенный уровень МК
коррелирует с эндотелиальной
дисфункцией**

Подагра

Pus, Podos – нога, стопа

Agra – охота, ловля

К сожалению, это не вся патология...



В капкан попадает не только стопа...

Каскад гиперурикемии

подагра
Воспаление



**Асимптомная гиперурикемия и
подагра:
особенности кардиоваскулярной
терапии**

Европейские рекомендации по управлению АД 2018:

Целевые значения офисного АД

Первичной целью для **ВСЕХ** пациентов должно быть снижение АД
 $< 140/90$ мм рт.ст.

Возрастны ые группы	Целевое САД, мм рт. ст.		Целевое ДАД, мм рт. ст.
	АГ, + СД, + Инсульт/ТИА, +ИБС	+ХБП	
18-65 лет	<u>Цель:</u> до 130 Или ниже при переносимости терапии Не ниже 120	<u>Цель:</u> <140 до 130	<80 до 70
≥65 лет	<u>Цель:</u> <140 до 130 При переносимости терапии		

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ТИА – транзиторная ишемическая атака, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Европейские рекомендации по управлению АГ 2018: Алгоритм медикаментозной терапии неосложненной АГ

! Алгоритм обновлён

Также применим для пациентов с ПОМ, ЦВБ, СД и периферическим атеросклерозом

Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации 2 препаратов, предпочтение отдается фиксированным комбинациям.
Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты низкого риска ССЗ и с АД < 150 мм рт. ст.

Класс
рекомендаций
I

Уровень
доказательности
B

**Начальная
терапия**

**иАПФ или БРА + АК или
диуретик**

Монотерапия:

- для пациентов низкого риска,
- очень пожилых (>80 лет)
- или ослабленных пациентов

**Двойная
комбинация**

1 таб.

**Тройная
комбинация**

1 таб.

иАПФ или БРА + АК + диуретик

**Тройная
комбинация +
спиронолактон или
другой препарат**

2 таб.

Резистентная АГ
Спиронолактон (25-50 мг/сут) или другой диуретик, альфа-блокатор или бета-блокатор

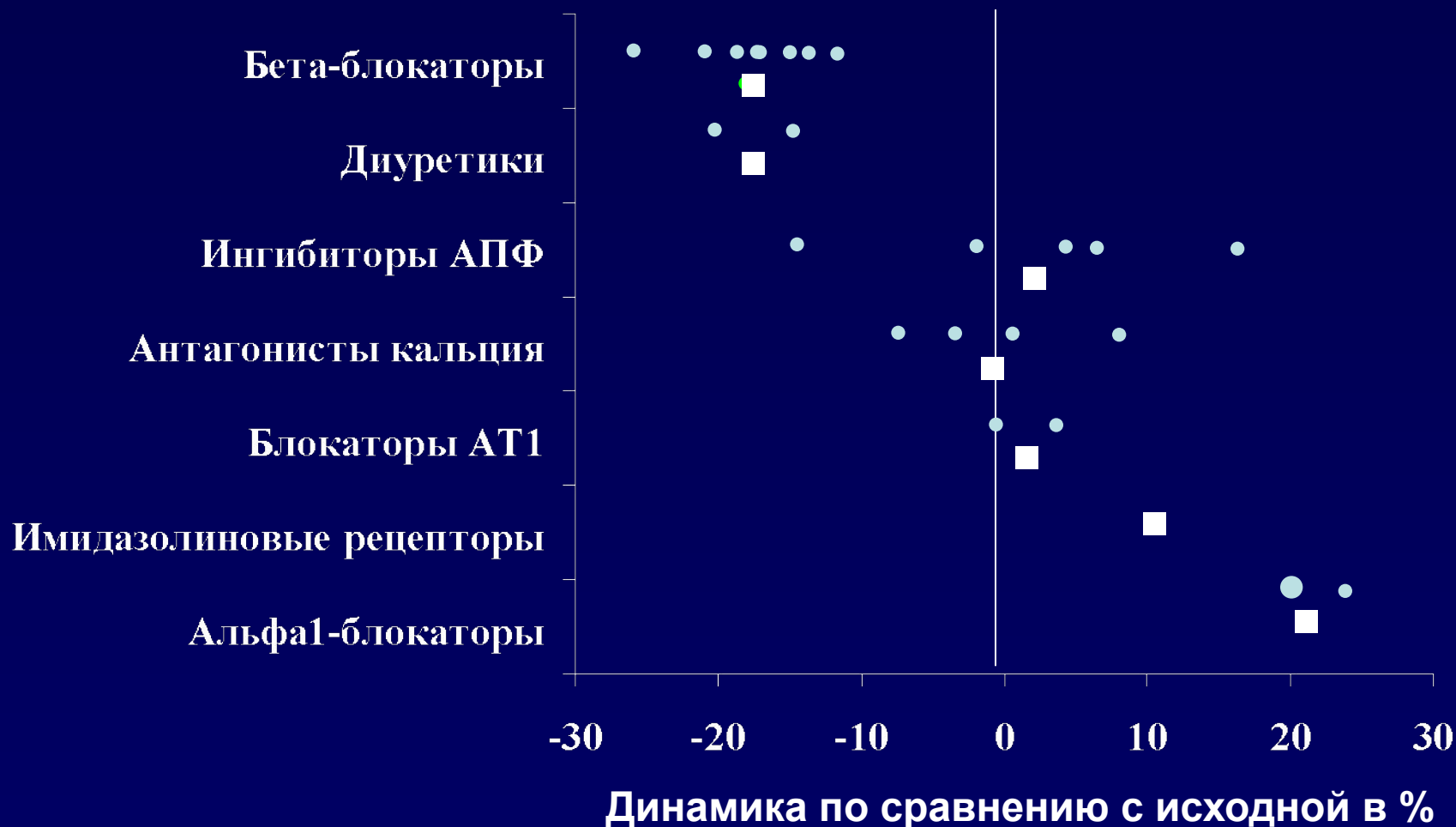
**Направление в
специализированный
центр для
дообследования**

Бета-блокаторы

Рассмотреть назначение на любом этапе при наличии особых показаний (ХСН, ИБС, перенесенный ИМ, ФП, беременность (планирование беременности))

Упоминание международных торговых наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в справочных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или оценку качества препаратов. Информация предназначена исключительно для медицинских специалистов.

Антигипертензивная терапия и чувствительность к инсулину



АГ 21 век: патофизиологические акценты

- Ключевая роль артериальной ригидности
- Сдвиг от атеросклеротических к артериолосклеротическим осложнениям
- **Роль воспаления в инициации и прогрессировании АГ**

Артериальная Гипертония =
Состояние Раннего Ускоренного Старения
Сердечно-Сосудистой Системы

Компоненты синдрома EVA (преждевременного сосудистого старения)

Первичный (основной) критерий

- Артериальная ригидность (↑СРПВ)

Вторичные критерии

- Повышение ПД в плечевой артерии и аорте
- Хроническое воспаление: общее, локальное и периваскулярное
- **Нарушение углеводного обмена, включая инсулинорезистентность**
- Окислительный стресс
- **Абдоминальное ожирение, метаболический синдром**
- **Дислипидемия (↑ТГ, ↓ ХС-ЛВП)**
- Укорочение теломер
- **Альбинурия**
- Нарушение микроциркуляции

Рекомендации EULAR

(Европейская лига борьбы с ревматизмом)
по диагностике и лечению подагры
2006

- Параллельное применение **лозартана, фенофибрата, метформина** для лечения сопутствующих артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена может способствовать достижению целевого уровня мочевой кислоты при применении меньших доз аллопуринола

Контроль фактора риска

ЛОЗАРТАН

Уникальная способность вызывать
урикозурию и снижать содержание МК в
сыворотке крови

Контроль фактора риска

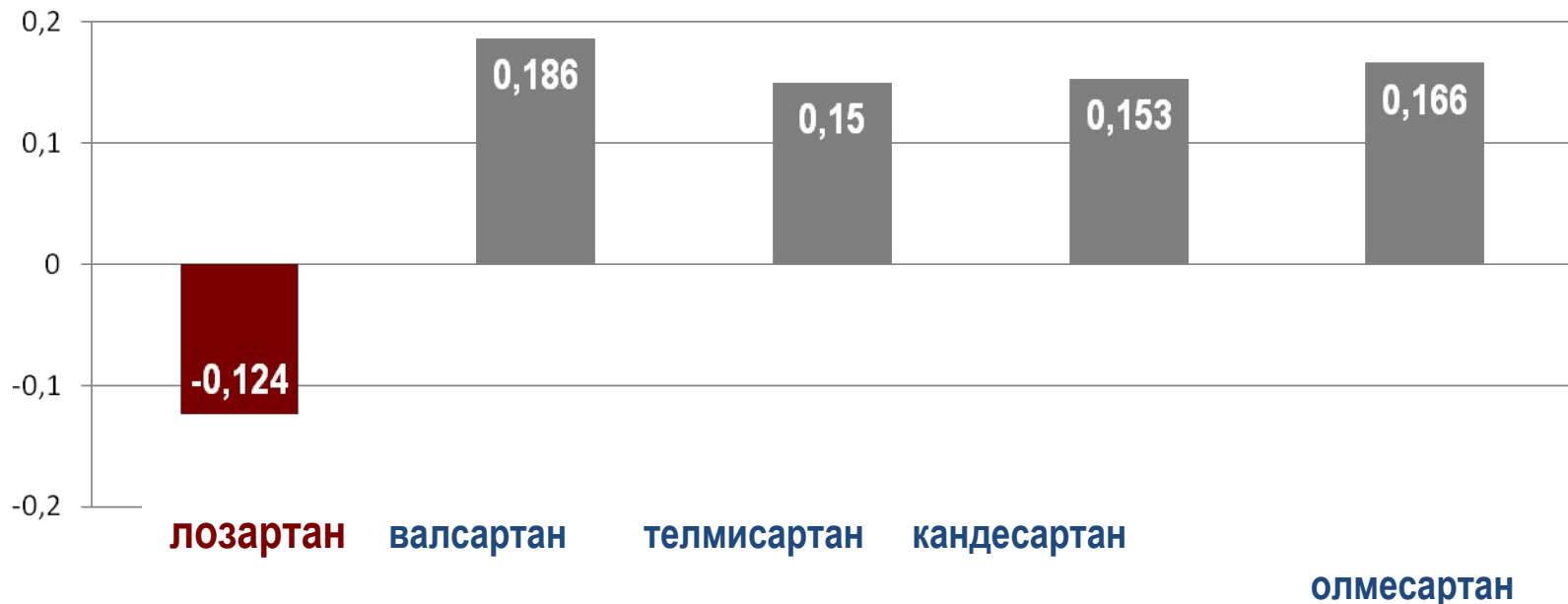
ЛОЗАРТАН - антагонист AT_2 рецепторов

1992 г. - первое наблюдение, посвященное способности ЛОЗАРТАНА снижать сывороточный уровень МК за счет увеличения ее экскреции почками

Динамика мочевой кислоты на терапии лозартаном по сравнению с другими БРА^{1,2}

- Сравнение изменений концентрации мочевой кислоты в крови пациентов с АГ, которые получали монотерапию лозартаном (n = 214), валсартаном (n = 266), телмисартаном (n = 185), кандесартаном (n = 458) или олмесартаном (n = 192)
- Длительность терапии составила от 234 до 265 дней

Скорректированное среднее изменение уровня мочевой кислоты от исходного, мг/дл



Только лозартан приводил к снижению уровня мочевой кислоты в крови

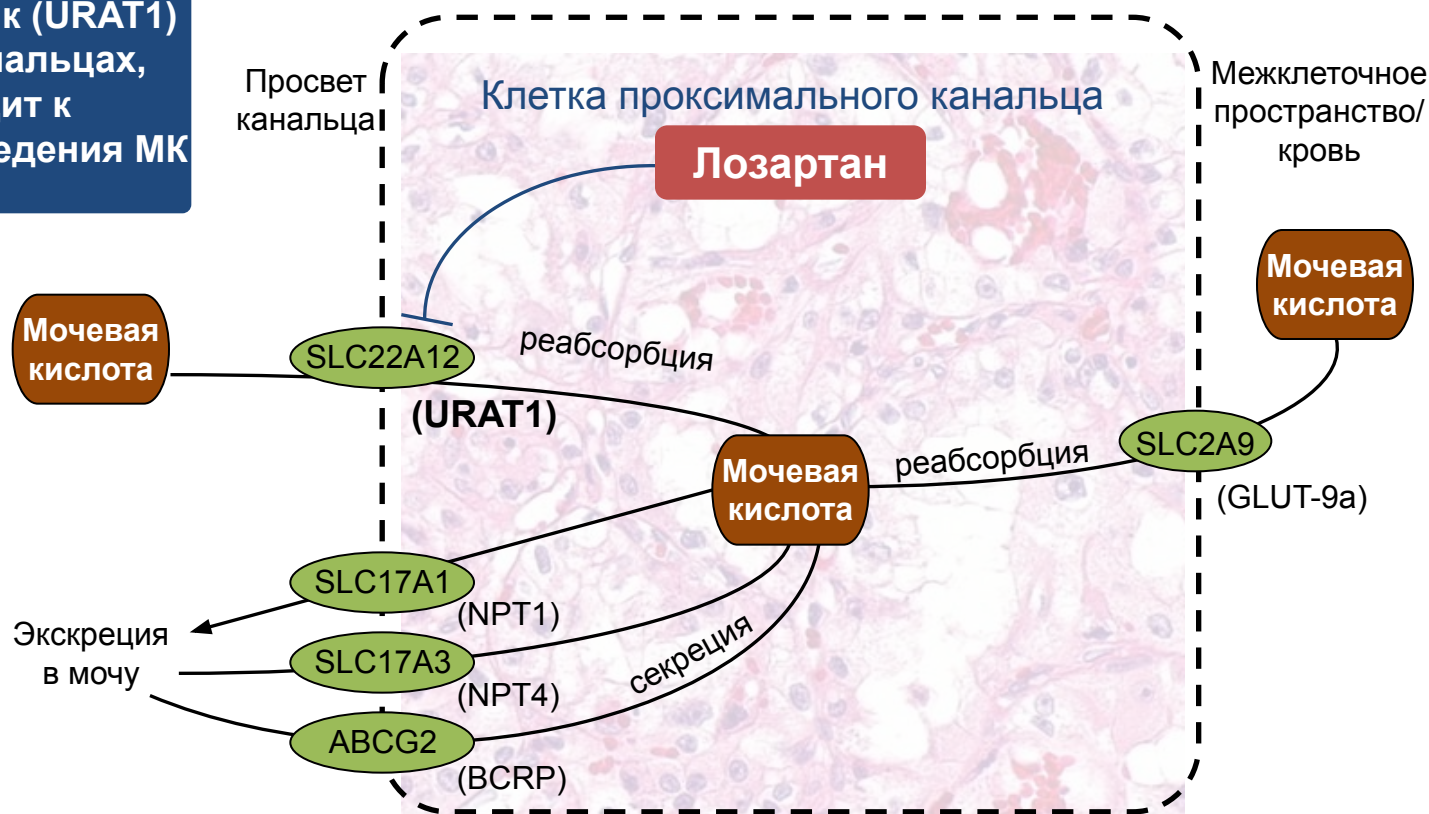
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Лозап® АМ, РУ номер: ЛП-001481 от 03.04.2017.

2. Nishida et al. Cardiovascular Diabetology **2013**, 12:159

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Механизм снижения уровня мочевой кислоты лозартаном^{1,2} (не класс-специфический урикозурический эффект)

Лозартан ингибирует
белок-переносчик (URAT1)
в почечных канальцах,
что приводит к
повышению выведения МК



1. Hamada T., et al. Uricosuric Action of Losartan via the Inhibition of Urate Transporter 1 (URAT 1) in Hypertensive Patients. Am J Hypertens, 2008; 21 (10): 1157–1162.

2. Moriwaki Y. Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics. J Bioequiv Availab, 2014; 6:1.

SLC – solute carrier family – белки-переносчики органических катионов через клеточную мембрану. SLC22A12 – переносчик мочевой кислоты. SLC2A9 – белки, облегчающие транспорт GLUT-9a. SLC17A1 – белок-переносчик везикулярного глутамата. SLC17A3 – белок-переносчик везикулярного глутамата. ABCG2 – белок-переносчик АТФ-связывающей кассеты.

Контроль фактора риска

Клеточный механизм действия ЛОЗАРТАНА:

- Влияет на уратный транспортер URAT1, ингибируя реабсорбцию уратов, повышая фракционную экскрецию МК (3-30%)
- Снижает уровень МК **плавно**, предупреждая **возможное развитие обострений суставного синдрома**
- Вызывает **повышение pH мочи**, предотвращая осаждение МК и камнеобразование в почках и мочевых путях.

- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
- Bardin T. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 497-8.

Контроль фактора риска

- **ЛОЗАРТАН** имеет дополнительное преимущество при лечении тиазидными диуретиками

Клиническое значение

уменьшение индуцированной диуретиками ГУ
(одной из частых причин подагры)

- **ЛОЗАРТАН** повышает РН мочи, в отличие от других урикозуриков !!!!!!!

Клиническое значение

уменьшение риска уратного нефролитиаза

LIFE

**В исследовании LIFE было впервые
показано,
что снижение уровня МК ассоциируется
с
улучшением сердечно-сосудистых
исходов у
пациентов с АГ**

Результаты исследования LIFE

Лозартан значительно снижает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений ¹



Лозартан эффективно снижает уровень мочевой кислоты ²



К концу исследования концентрация мочевой кислоты в группе лозартана была меньше, чем в группе атенолола

1. Dahlöf B 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

2. Høieggen A et al The Impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041–1049

Европейские рекомендации по управлению АГ 2018: Алгоритм медикаментозной терапии неосложненной АГ

! Алгоритм обновлён

Также применим для пациентов с ПОМ, ЦВБ, СД и периферическим атеросклерозом

Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации 2 препаратов, предпочтение отдается фиксированным комбинациям.
Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты низкого риска ССЗ и с АД < 150 мм рт. ст.

Класс
рекомендаций
I

Уровень
доказательности
B

**Начальная
терапия**

**иАПФ или БРА + АК или
диуретик**

Монотерапия:

- для пациентов низкого риска,
- очень пожилых (>80 лет)
- или ослабленных пациентов

**Двойная
комбинация**

1 таб.

**Тройная
комбинация**

1 таб.

иАПФ или БРА + АК + диуретик

**Тройная
комбинация +
спиронолактон или
другой препарат**

2 таб.

Резистентная АГ
Спиронолактон (25-50 мг/сут) или другой диуретик, альфа-блокатор или бета-блокатор

**Направление в
специализированный
центр для
дообследования**

Бета-блокаторы

Рассмотреть назначение на любом этапе при наличии особых показаний (ХСН, ИБС, перенесенный ИМ, ФП, беременность (планирование беременности))

Упоминание международных наименований лекарственных препаратов / торговых наименований препаратов приведено на данном сайте исключительно в справочных целях, не направлено на продвижение, привлечение внимания или оценку качества, преимуществ в качестве препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских специалистов.

ДИУРЕТИК?

Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	подагра	МС, НТГ, длп, беременность
БАБ	атриовентрикулярная блокада 2-3 степени БА	заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые		тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, ХСН	
ИАПФ	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	
БРА	беременность, гиперкалиемия двусторонний стеноз почечных артерий	

Механизм гиперурикемии на фоне терапии диуретиками

- **Диуретики стимулируют реабсорбцию уратов**
- **действуя на 4 вида белков ионообменных каналов эпителия канальцев**

Европейские рекомендации по управлению АГ 2018:

Алгоритм медикаментозной терапии неосложненной АГ

! Алгоритм обновлён

Также применим для пациентов с ПОМ, ЦВБ, СД и периферическим атеросклерозом

Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации 2 препаратов, предпочтение отдается фиксированным комбинациям.
Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты низкого риска ССЗ и с АД < 150 мм рт. ст.

Класс
рекомендаций
I

Уровень
доказательности
B

**Начальная
терапия**

**иАПФ или БРА + АК или
диуретик**

Монотерапия:

- для пациентов низкого риска,
- очень пожилых (>80 лет)
- или ослабленных пациентов

**Двойная
комбинация**

1 таб.

**Тройная
комбинация**

1 таб.

иАПФ или БРА + АК + диуретик

**Тройная
комбинация +
спиронолактон или
другой препарат**

2 таб.

Резистентная АГ

Спиронолактон (25-50 мг/сут) или другой диуретик, альфа-блокатор или бета-блокатор

**Направление в
специализированный
центр для
дообследования**

Бета-блокаторы

Рассмотреть назначение на любом этапе при наличии особых показаний (ХСН, ИБС, перенесенный ИМ, ФП, беременность (планирование беременности))

Упоминание международных наименований лекарственных препаратов / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в информационных целях. Не рекомендуется использовать в качестве основы для принятия клинических решений. Информация предназначена исключительно для медицинских специалистов.

- **Дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин) –**
- **церебропротективный потенциал, метаболическая нейтральность, нет снижения эффекта на фоне приема НПВП**

Мета-анализ 54 исследований; n=1324 (n=1213 [92%] с АГ)

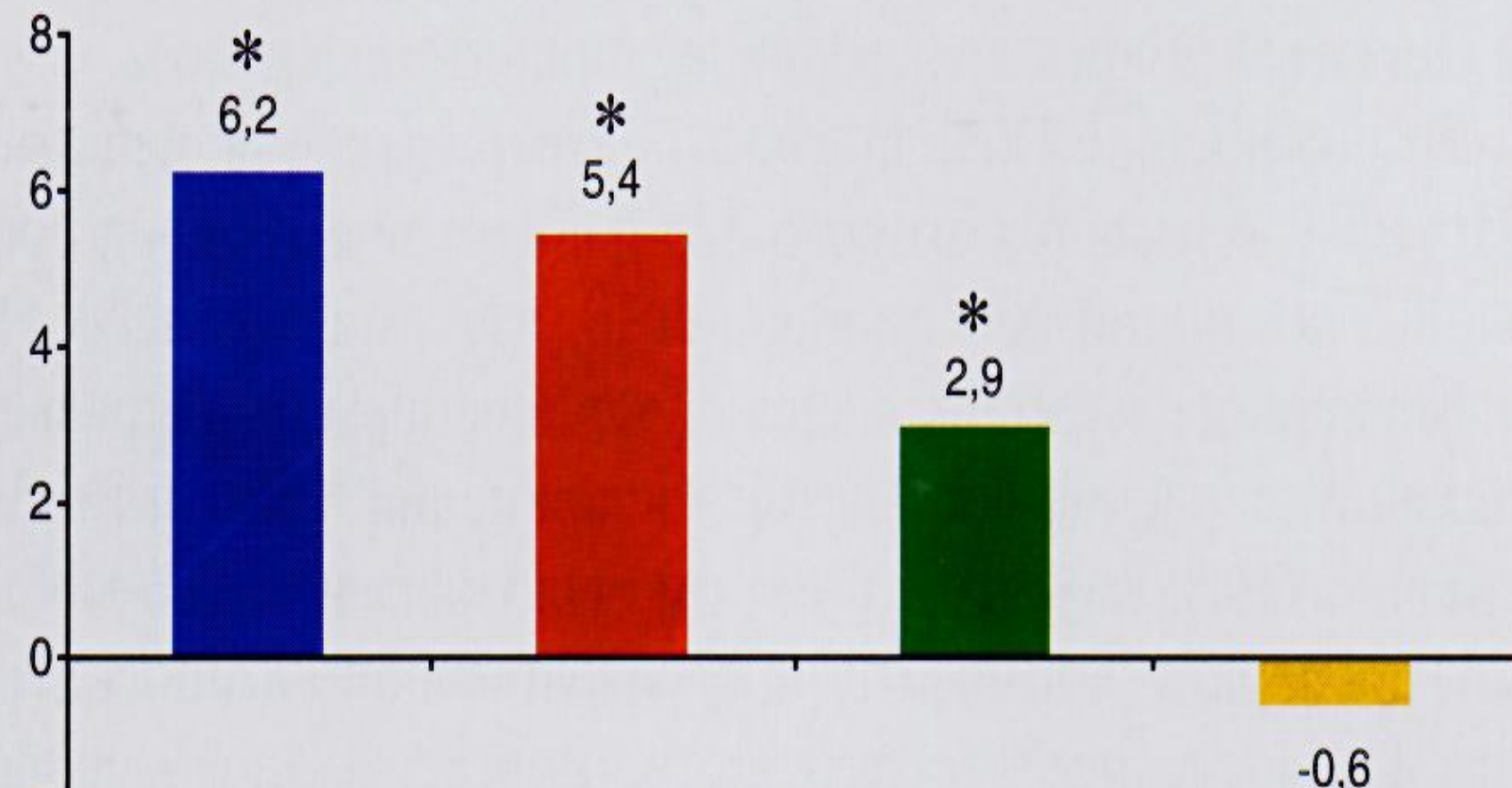
мм рт. ст.

БАБ

иАПФ

Тиазиды

БМКК



J.E.Pope Arch.Intern.Med.,1993:153, 477-484; A.G.Johnston et al.,Ann.Intern.Med.,1994:121,289-300

**Степень повышения САД («ускользания эффекта»)
разных гипотензивных препаратов при сочетании с НПВП**

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ АК И ПОДАГРА

- **АК сохраняют антигипертензивную активность на фоне приема НПВП**

ЕОК 2018

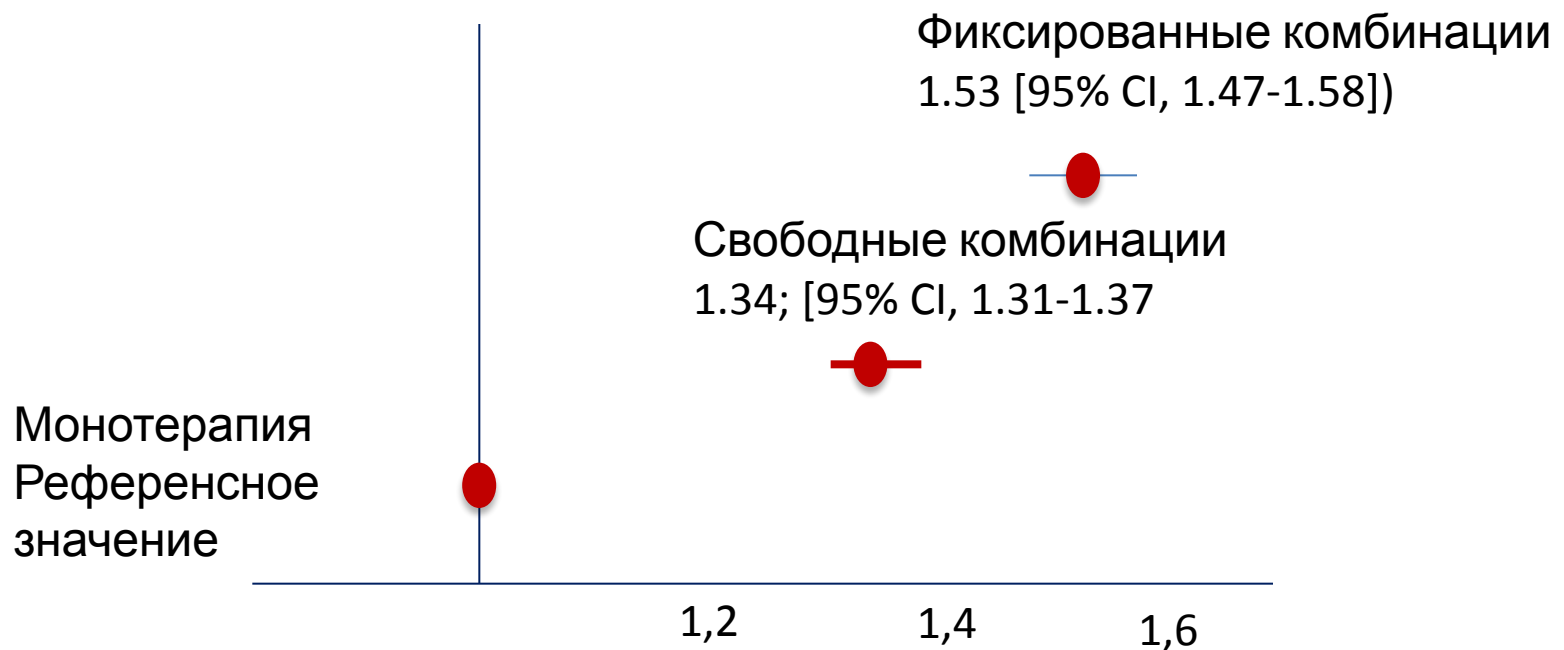
□ Преимущества начала лечения с фиксированной комбинации:

- для достижения контроля АД требуется на 20% меньше времени;
- более высокий показатель контроля АД через 6 месяцев (проф. Г. Манчиа)
- У 15-20% пациентов требуется комбинация 3х препаратов.
Целесообразно выбирать фиксированную комбинацию, т.к. уменьшение таблеток на прием повышает приверженность к лечению.
- Комбинация б-блокаторов и тиазидных диуретиков **не рекомендуется** пациентам с множественными метаболическими факторами риска из-за высокого риска развития СД (III В)

Вероятность достижения целевых значений АД в течение первого года в зависимости от моно- или типа комбинированной терапии

Ретроспективный анализ 1 414 020 историй болезни участвующих в Outpatient Quality Improvement Network (январь 2004 – июнь 2009)

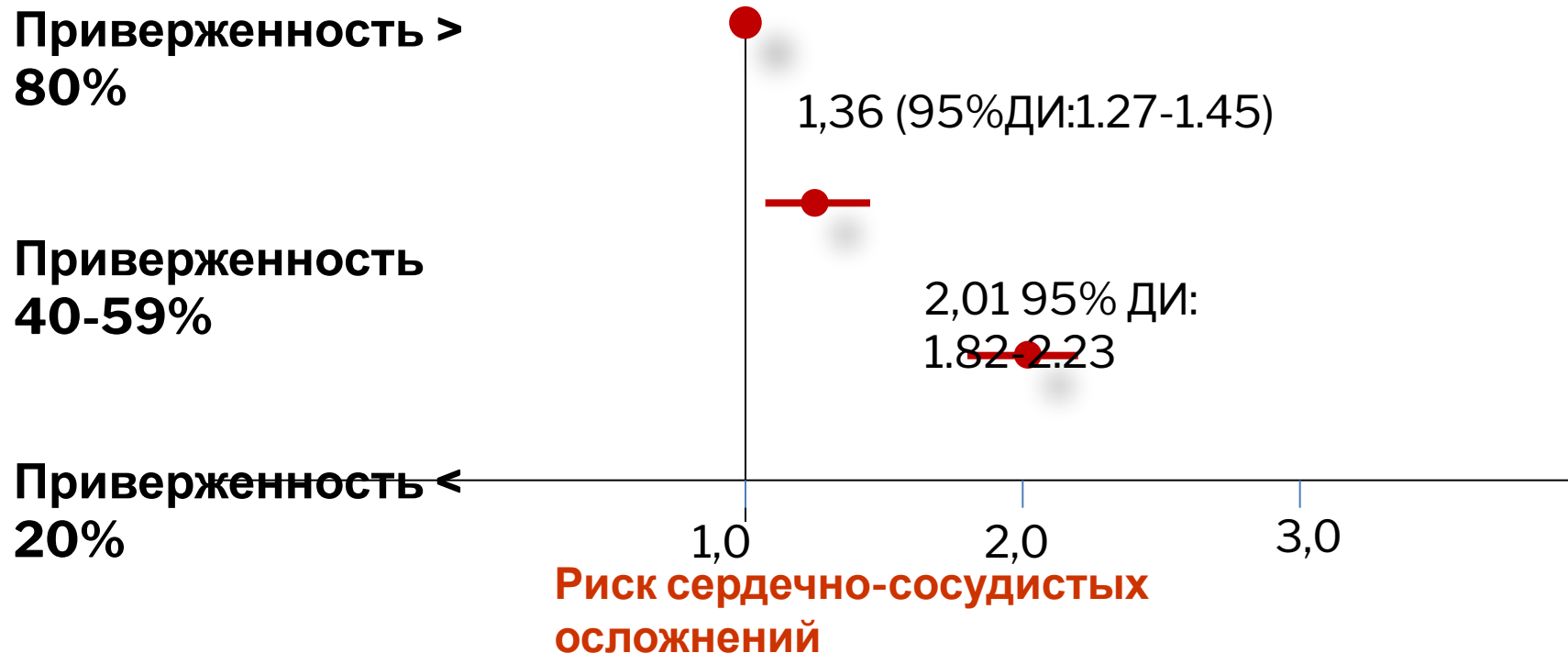
отобрано 106 621 историй болезни, отвечающие критериям включения и взяты в анализ



Приверженность к приему препаратов и риск сердечно-сосудистых осложнений

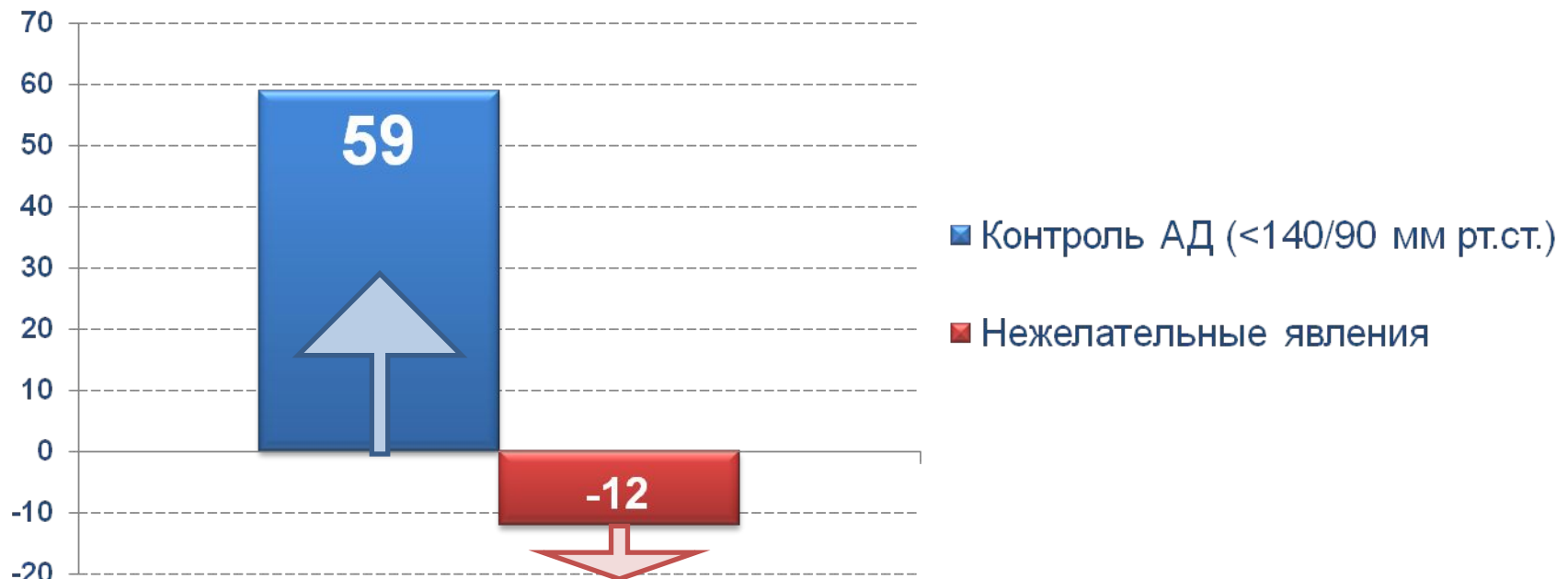
4294773 пациента с вновь диагностированной АГ

Включено в наблюдение 564782 человека которые была разделены на 3 группы по приверженности



Применение комбинации сартаны + антагонисты кальция vs монотерапия: мета-анализ

- 7 рандомизированных контролируемых исследований, 3 909 пациентов
- Сравнение комбинации сартан+АК и монотерапии АК
Вероятность на комбинированной терапии vs монотерапия, %



Комбинация сартан+АК приводит к улучшению контроля АД и снижению частоты нежелательных явлений по сравнению с монотерапией АК

Фиксированная комбинация амлодипин+лозартан

Компоненты комбинации изучены в исследованиях по оценке прогноза с участием большого количества пациентов

Амлодипин снижает риск сердечно-сосудистых осложнений⁴

-31%

**Снижение
относительного риска
сердечно-сосудистых
осложнений**

$p < 0,05$ vs. плацебо

~ 40 000

пациентов

Лозартан снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с АГ и ГЛЖ^{1, 3}

-13%

**Снижение относительного
риска смертности от ССЗ,
инфаркта, инсульта**

$p = 0,021$ по сравнению с бета-блокатором

~ 20 000

пациентов

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лозап АМ: ЛП-001481 от 03.04.2017

2. Dahlöf B, et al. Lancet 2002;359:995–1003

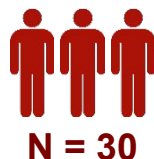
3. Nissen S.E., et al. Jama. 2004; 292: 2217–2225

Комбинированная терапия амлодипин+лозартан обладает способностью снижать уровень мочевой кислоты у пациентов с АГ¹⁻³

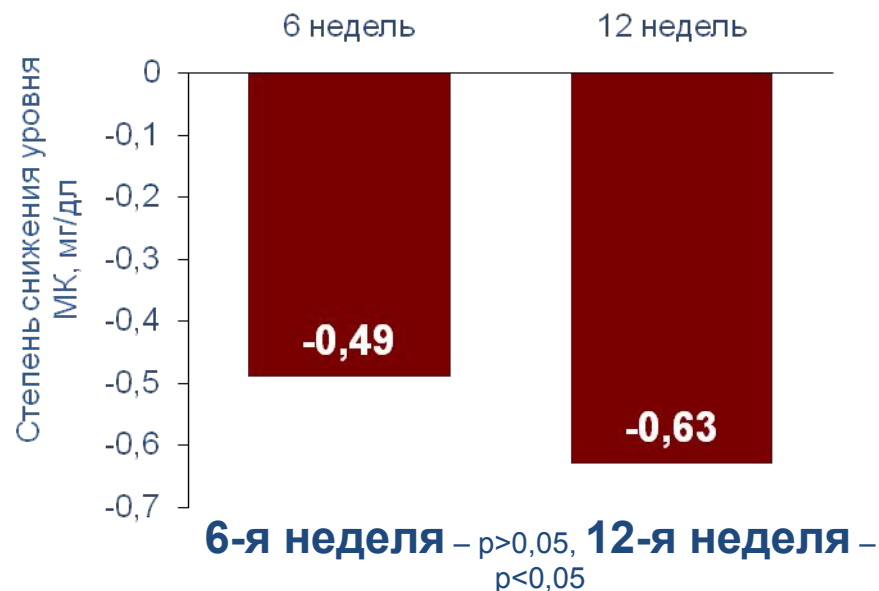
Проспективное, рандомизированное, открытое, сравнительное исследование.

60 пациентов 18-75 лет с впервые диагностированной АГ: 30 пациентов – амлодипин 5-10 мг+лозартан 25-50 мг однократно в сутки, 30 пациентов – амлодипин 5-10 мг однократно в сутки.

Длительность наблюдения – 12 недель. Измерение уровня мочевой кислоты – на 6й и 12й неделях терапии.



**амлодипин 5–10 мг +
лозартан 25–50 мг раз в сутки**

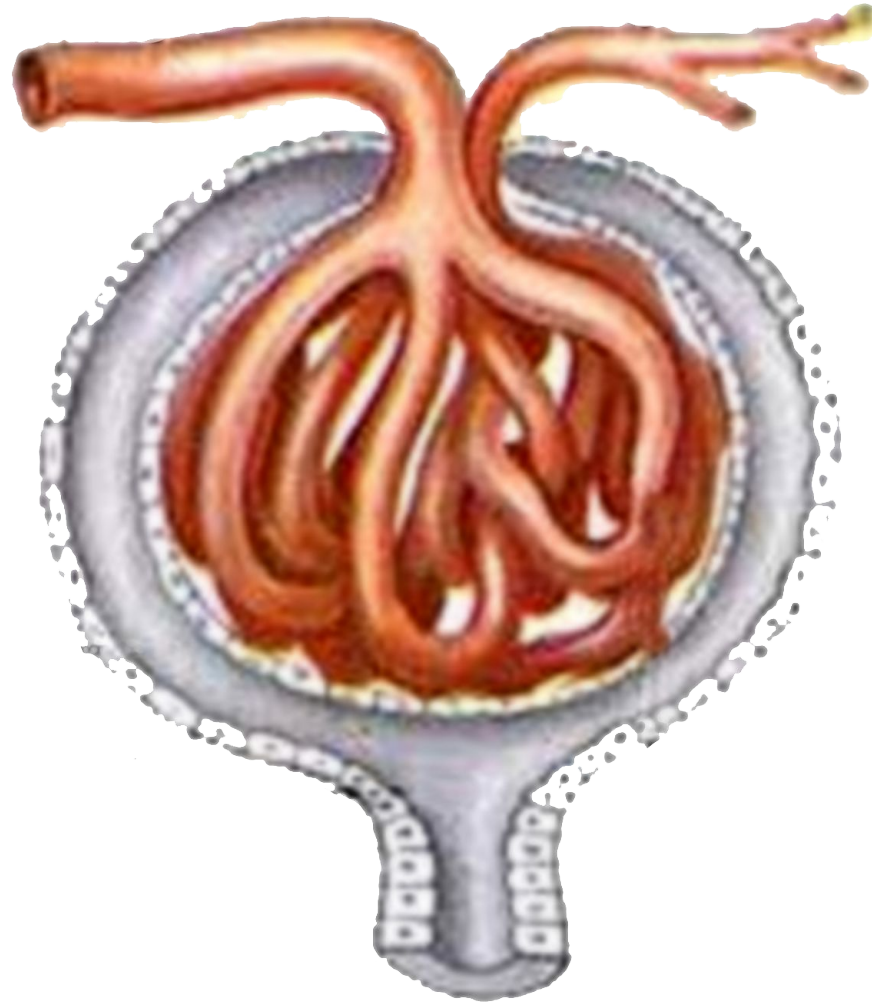


Лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, сохранявшееся при длительном лечении²

1. За счет урикозурического эффекта лозартана; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Лозап® АМ, РУ номер: ЛП-001481 от 03.04.2017;
3. Nidhi S., et al. The effects of Amlodipine plus Losartan combination versus Amlodipine alone on serum uric acid levels in hypertension at a tertiary care hospital of north

Мальпигиев клубочек

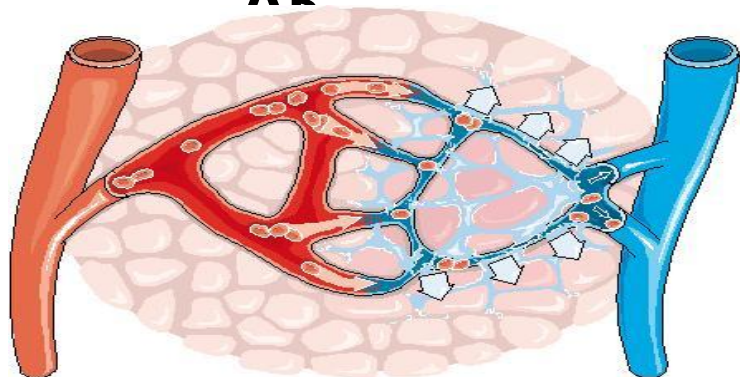
Афферентная
(приносящая)
артериола



Эфферентная
(отводящая)
артериола

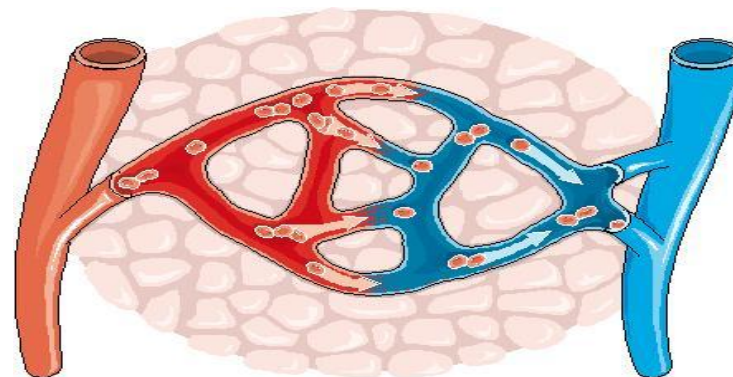
Синергизм блокатора РААС и амлодипина приводит к уменьшению побочных эффектов (периферических отеков) по сравнению с монотерапией амлодипином

**Только
АК**



**Прекапиллярная
вазодилатация => отек**

АК + ингибитор АПФ или сартан



**Венозная вазодилатация
приводит к нормализации
капиллярного давления**

Частота развития отеков на антагонистах кальция в монотерапии и в комбинации с блокаторами РААС

- **Мета-анализ 25 рандомизированных исследований 17 206 пациентов, средняя длительность исследования – 9,2 недели**
- Частота отеков и отказа от терапии в связи с отеками существенно ниже при применении АК в комбинации с блокаторами РААС:



При терапии фиксированной комбинацией амлодипин+лозартан периферические отеки развивались реже в 4-5 раз^{1,2}

Частота развития периферических отеков, %

	0 – 12 неделя терапии	20 – 52 неделя терапии
Монотерапия амлодипином	7,5%	15,9–18,2%
Терапия комбинацией амлодипин+лозартан	4,5% 	2,1–4,3% 

*- Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017.

[Электронный ресурс], 08.09.2017, URL:

http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

1. По сравнению с монотерапией амлодипином

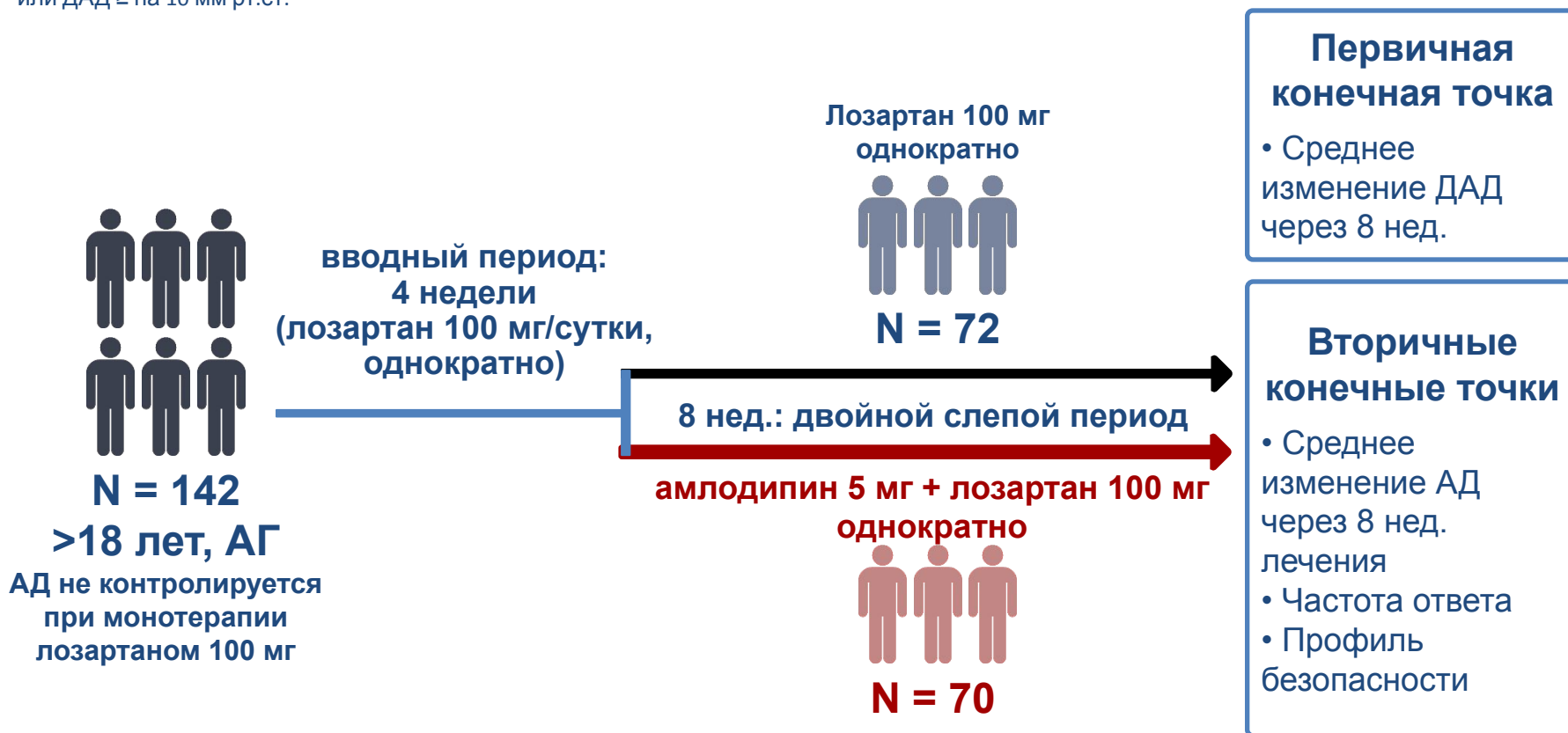
2. С 20й недели терапии, по данным Kohlmann O.Jr., et al. The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. Arq. Bras. Cardiol. 2006 Jan; 86(1): 39–51.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Сравнительное исследование оценки эффективности перехода с монотерапии лозартаном на комбинированную терапию препаратом Лозап® АМ* у пациентов с эссенциальной АГ

Дизайн сравнительного исследования по оценке антигипертензивной эффективности перехода на препарат амлодипин+лозартан (5/100 мг) и продолжения терапии лозартаном 100 мг

Частота ответа определялась количеством пациентов (%), достигших целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. или снижения САД $\geq$ на 20 мм рт.ст. или ДАД $\geq$ на 10 мм рт.ст.

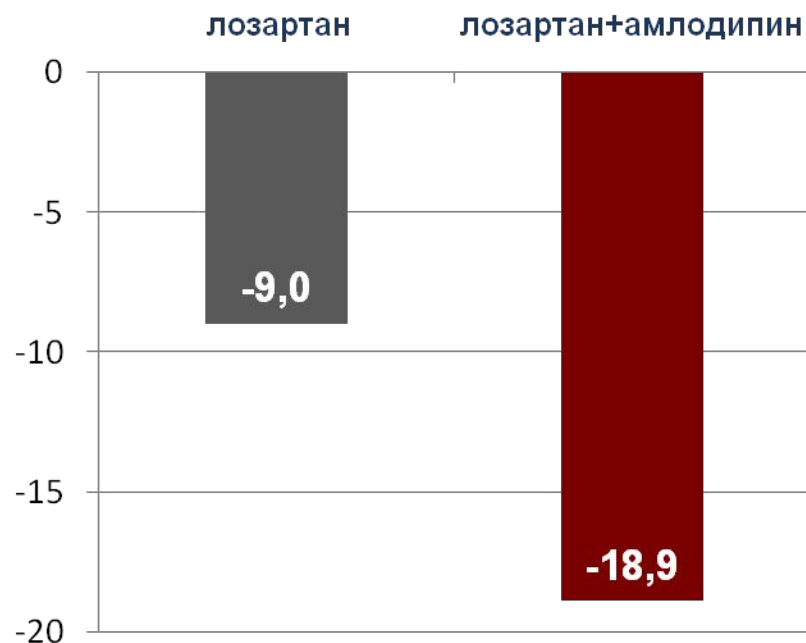


*Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017. [Электронный ресурс], 08.09.2017, URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

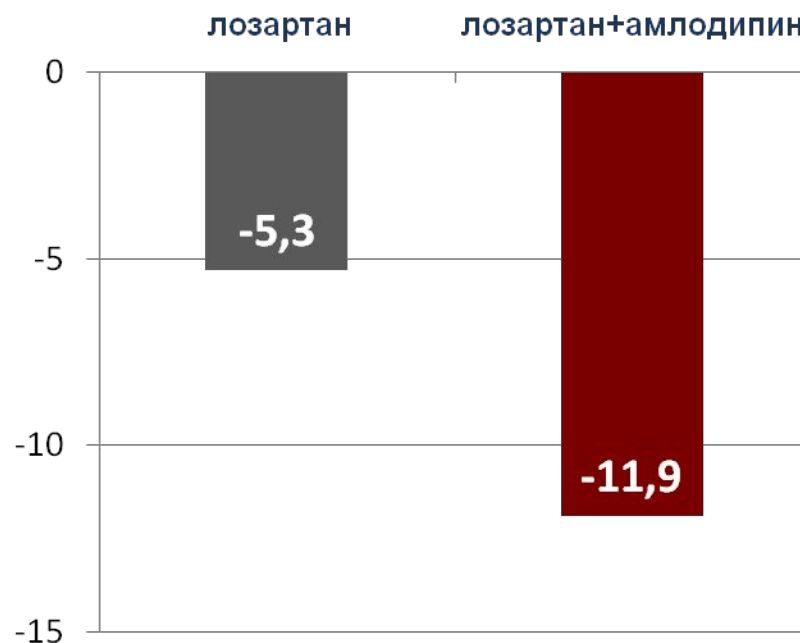
Hong B.K., et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012 Jun 1; 12(3): 189–95.

Лозап® АМ* – снижение АД в 2 раза эффективнее чем при монотерапии лозартаном^{1,2}

Разница в снижении САД,
мм рт.ст.



Разница в снижении ДАД,
мм рт.ст.



Через 12 недель терапии

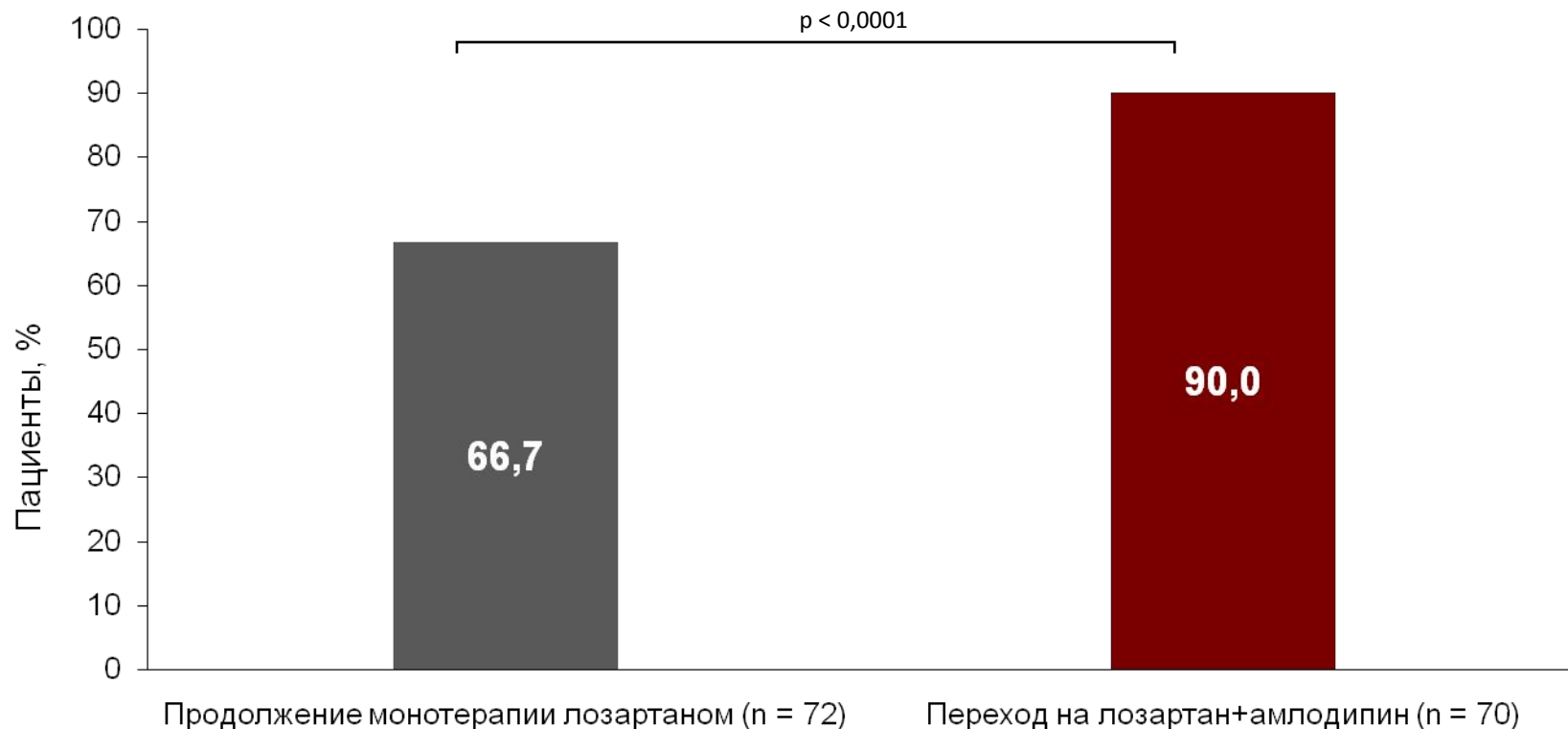
*- Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017. [Электронный ресурс], 08.09.2017, URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

1. По сравнению с монотерапией лозартаном 2. Kohlmann O. Jr., et al. The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. Arq. Bras. Cardiol. 2006 Jan; 86(1): 39–51.

У 90% пациентов достижение целевого АД или снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при переходе с монотерапии лозартаном⁴

Частота ответа на лечение АГ

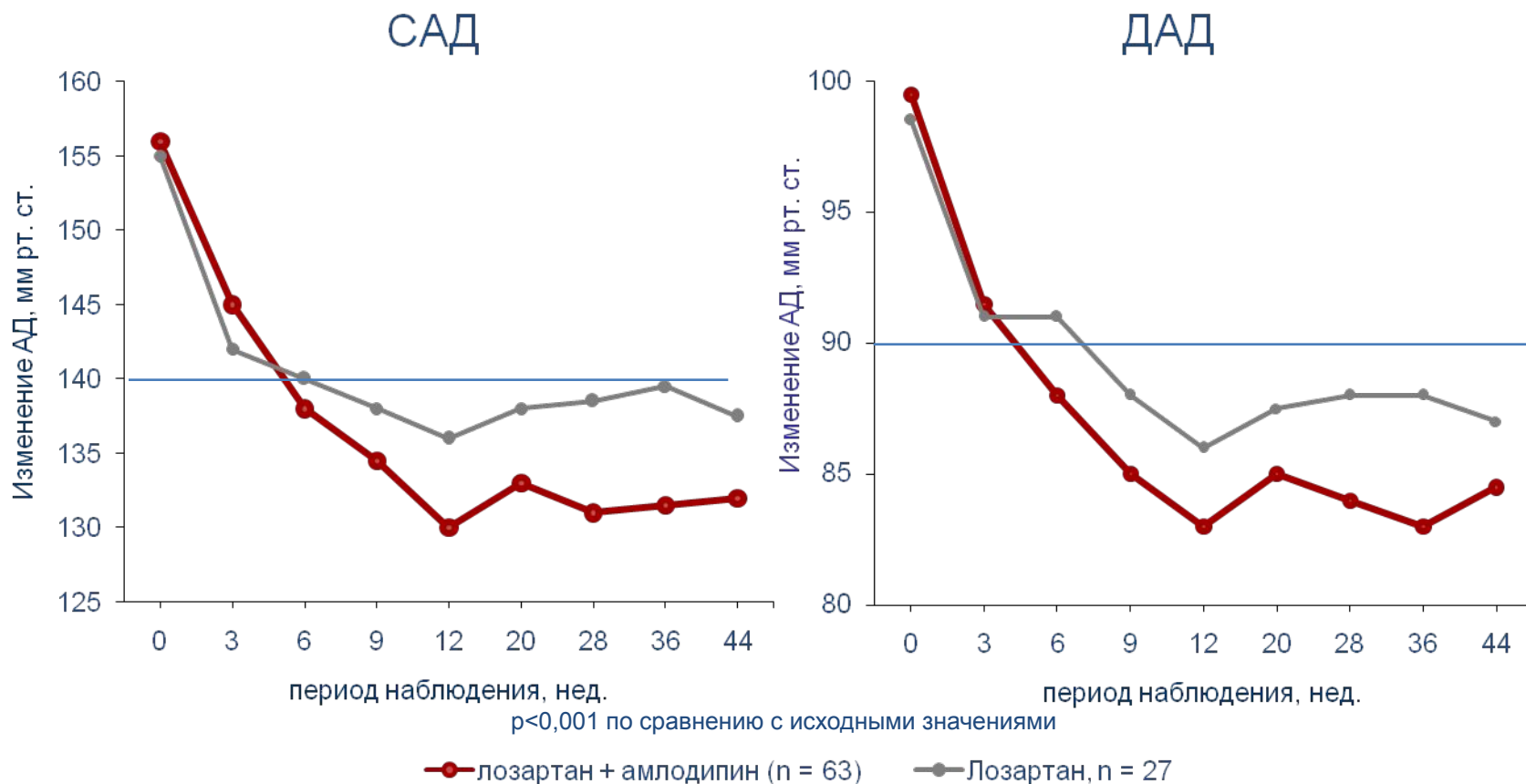
Частота ответа определялась количеством пациентов (%), достигших целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. или снижения САД $\geq$ на 20 мм рт.ст. или ДАД $\geq$ на 10 мм рт.ст.



*Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017. [Электронный ресурс], 08.09.2017, URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

Hong B.K., et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012 Jun 1; 12(3): 189–95.

Терапия комбинацией Лозап® АМ* позволяет обеспечить длительный контроль АД по сравнению с монотерапией лозартаном



*Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017.
[Электронный ресурс], 08.09.2017, URL:
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

Kohlmann O.Jr., et al. The LOTHAR study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. Arq. Bras. Cardiol. 2006 Jan; 86(1): 39–51.

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

- **В заключение**

Несколько слов об аспирине и статинах

Лекарственные препараты, нарушающие выведение МК почками

- циклоспорин
- НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА
- **тиазиды**
- лазикс и другие петлевые диуретики
- этамбутол
- **аспирин (малые дозы)**
- пиразинамид
- леводопа
- теофиллин
- фенацетин

- **Терапевтический потенциал
предупреждения**

преждевременного старения:

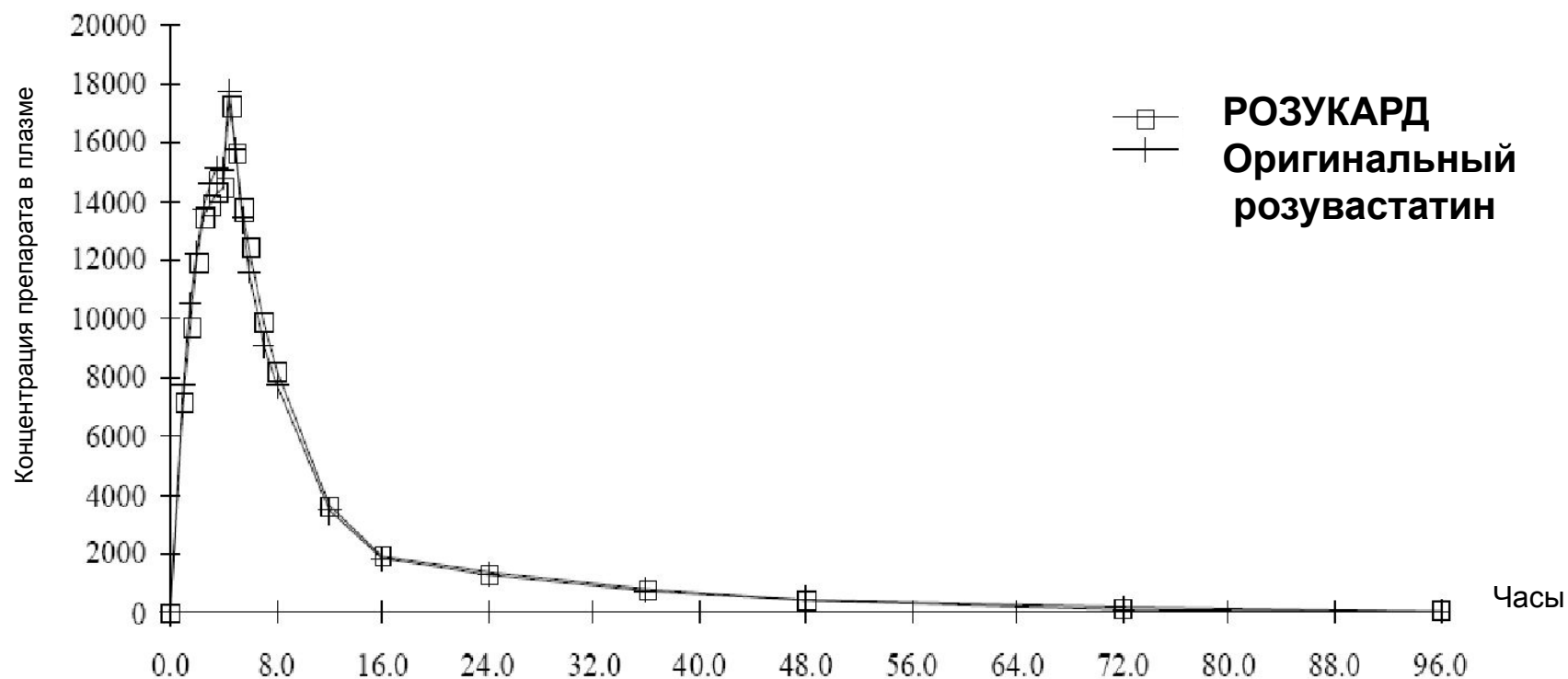
АГТ + статин

Стратегия двойного пути !

Изоферменты CYP 3A4 (47% всех лекарств)

Изофермент							3A4
<i>Субстраты</i>							Варфарин, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин Бензодиазепины – диазепам, мидазолам, алпразолам БМКК - нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем Статины – симвастатин, аторвастатин , правастатин Антиаритмические ЛС – хинидин, дигитоксин, дигоксин Антигистаминные – астемизол, лоратидин Клопидогрел, тикагрелор, ингибиторы протеаз при ВИЧ Лосартан, силденафил, другие – хинин, тамоксифен, циклоспорин, винкристин, доксорубицин, такролимус
<i>Ингибиторы</i>							Эритромицин, кларитромицин, фторхинолоны Интраконазол, кетоконазол, флуконазол (высокие дозы) Антиретровирусные препараты (ритонавир) Грейпфрутовый сок, сельдерей, петрушка, пастернак Амлодипин , дилтиазем, верапамил Амиодарон Циклоспорин Циметидин Омепразол ИП для лечения ХВГС
<i>Индукторы</i>							Барбитураты Карбамазепин? Преднизолон, дексаметазон, фенитоин? Рифампицин, зверобой продырявленный, зеленый чай, розмарин

Розукард: доказанная биоэквивалентность



***«Хорошо принять лекарства
от судьбы и государства»***

Иосиф Бродский

***Хорошо принять лекарства
от подагры... и ее альянса***

Благодарю за внимание!

Мочевая кислота как предиктор метаболического синдрома.

Данные когортного исследования Brisighella Heart Study
(BHS),

923 пациента, возраст > 60 лет (72.0±5.6 г.)

Parameters	Whole population		Male		Female	
	r	P	r	P	r	P
Age (years)	0.218	<0.001	0.132	0.006	0.368	<0.001
Body mass index (Kg/m ²)	0.353	<0.001	0.323	<0.001	0.387	<0.001
Waist Circumference (cm)	0.500	<0.001	0.365	<0.001	0.468	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	0.237	<0.001	0.133	0.006	0.256	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.196	<0.001	0.101	0.036	0.094	0.038
Total cholesterol (mg/dL)	0.161	<0.001	0.167	<0.001	0.214	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	0.333	<0.001	0.358	<0.001	0.278	<0.001
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	-0.301	<0.001	-0.217	<0.001	-0.174	<0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	0.157	<0.001	0.129	0.007	0.201	<0.001
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	-0.312	<0.001	-0.166	0.001	-0.186	<0.001
Apolipoprotein B (mg/dL)	0.231	<0.001	0.141	0.003	0.256	<0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	0.345	<0.001	0.130	<0.001	0.343	<0.001
Aspartate aminotransferase (U/L)	0.224	<0.001	0.173	<0.001	0.168	<0.001
Alanine aminotransferase (U/L)	0.209	<0.001	0.085	NS	0.085	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.286	<0.001	-0.275	<0.001	-0.467	<0.001

- МК коррелирует со всеми основными компонентами МС как и мужчин, так и у женщин
- При пороговых значениях МК сыворотки (среднепопуляционные значения):

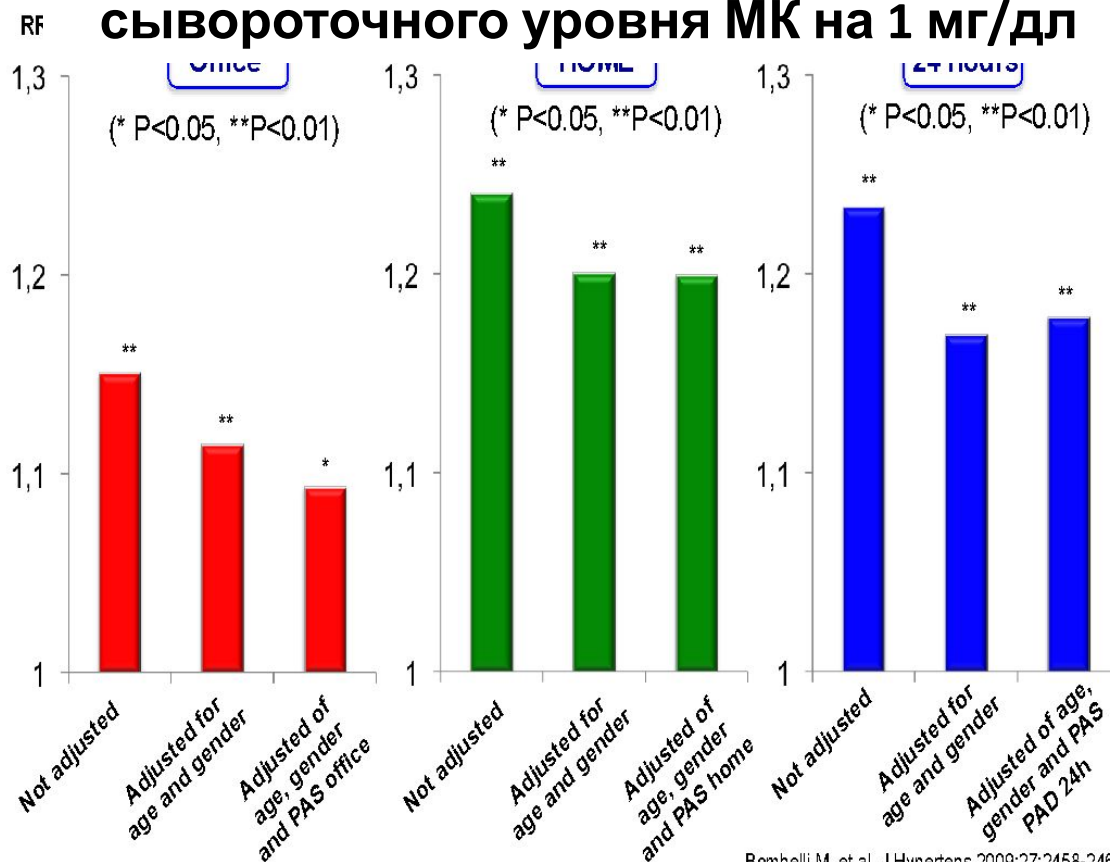
>4.8 мг/дл (286 мкмоль/л) у женщин

ОШ – 2.12 (95%ДИ 1.55, 2.90)

>5.6 мг/дл (333 мкмоль/л) у мужчин

ОШ – 2.59 (95%ДИ 1.58, 4.24)

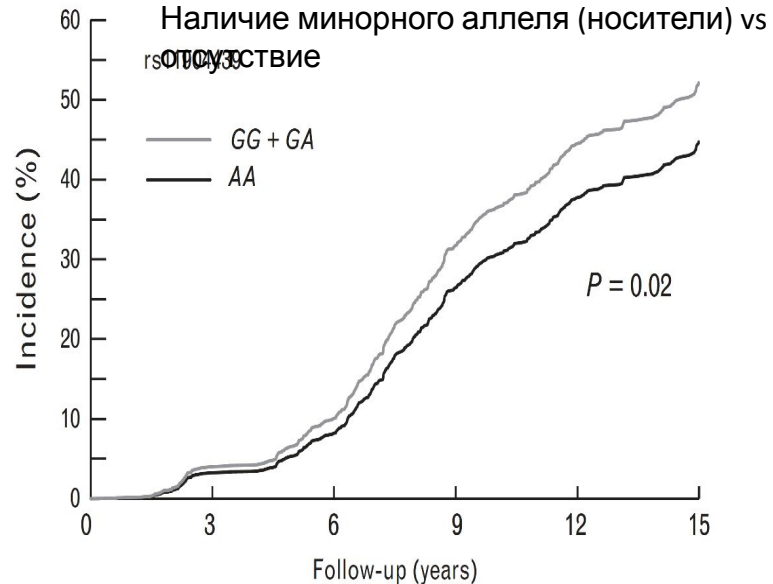
Относительный риск развития гипертензии для различия сывороточного уровня МК на 1 мг/дл



Вариативность генов ксантиноксидазы и их связь с артериальным давлением и развитием артериальной гипертензии.



GG + GA	50	46	37	22	11	9
AA	2000	1858	1649	1032	589	400



GG + GA	159	146	130	80	43	31
AA	1891	1758	1156	974	557	378

- Наличие минорных аллелей rs14876340 или rs11904439 увеличивало риск АГ, соответственно на 31% и 69%; при этом регистрировалось увеличенное пульсовое, среднесуточное и диастолическое давление
- Изменения продукции МК, связанные с генетическим вариациями гена ксантиноксидоредуктазы, может быть предиктором повышения АД и риска АГ

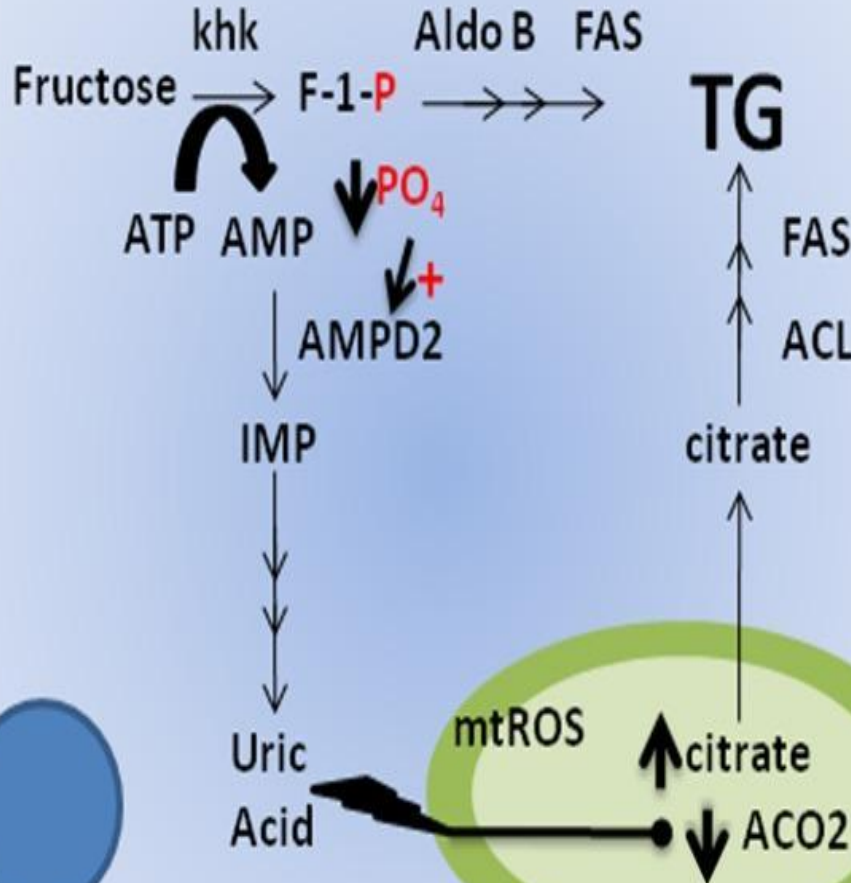
Гипертоническая болезнь.



Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort.

Ann Rheum Dis 2013; 72:1321-1327.

Фруктоза, МК и липогенез. Классический и альтернативный пути липогенеза фруктозы.



□ В классическом пути ТГ являются прямым продуктом метаболизма фруктозы под действием нескольких ферментов, включая альдолазу В и синтазу жирных кислот.

□ Альтернативный механизм: МК, образуемая путем фосфорилирования фруктозы (фруктоза-1-фосфат) приводит к окислительному стрессу митохондрий (mtROS), что приводит к уменьшению активности аконитазы (ACO2) в цикле Кребса. Как следствие, цитрат накапливается и

МК и дислипидемия.

a)High LDL cholesterol		Crude			Adjusted*		
Men		OR	95% C.I	P	OR	95% C.I	P
Age	per 1 year increase	0.994	0.982-1.006	0.32	0.990	0.976-1.004	0.15
Body mass index	per 1 kg/m ² increase	1.050	0.999-1.103	0.054	0.982	0.927-1.040	0.53
Smoking habits	positive vs negative	0.915	0.705-1.187	0.50	1.016	0.759-1.359	0.92
Drinking habits	positive vs negative	0.776	0.597-1.008	0.058	0.765	0.571-1.025	0.072
Baseline eGFR	per 1 mL/min/1.73m ² increase	1.006	0.996-1.015	0.23	1.010	0.999-1.022	0.073
Baseline LDL cholesterol	per 1 mg/dL increase	1.077	1.065-1.088	<0.001	1.081	1.069-1.093	<0.001
Baseline serum uric acid	per 1 mg/dL increase	1.050	0.940-1.174	0.39	1.159	1.009-1.331	0.037
Serum uric acid change	per 1 mg/dL increase	1.343	1.135-1.591	<0.001	1.709	1.401-2.084	<0.001
Women		OR	95% C.I	P	OR	95% C.I	P
Age	per 1 year increase	1.045	1.035-1.055	<0.001	1.004	0.993-1.016	0.46
Body mass index	per 1 kg/m ² increase	1.159	1.120-1.199	<0.001	1.068	1.028-1.110	<0.001
Smoking habits	positive vs negative	0.827	0.644-1.062	0.14	0.816	0.612-1.090	0.17
Drinking habits	positive vs negative	0.662	0.536-0.818	<0.001	0.939	0.736-1.197	0.61
Baseline eGFR	per 1 mL/min/1.73m ² increase	0.996	0.990-1.002	0.24	1.009	1.002-1.017	0.016
Baseline LDL cholesterol	per 1 mg/dL increase	1.088	1.079-1.096	<0.001	1.087	1.079-1.096	<0.001
Baseline serum uric acid	per 1 mg/dL increase	1.216	1.095-1.350	<0.001	1.215	1.061-1.390	0.005
Serum uric acid change	per 1 mg/dL increase	1.630	1.409-1.886	<0.001	2.031	1.700-2.426	<0.001

✓ Риск повышения ХС-ЛПНП на каждый 1 мг/дл МК сыворотки (60 мкмоль/л) – 16% (м) и 22 (ж).

✓ При изменении уровня МК в процессе наблюдения на каждый 1 мг/дл МК сыворотки (60 мкмоль/л) – 71% (м) и 203% (ж).

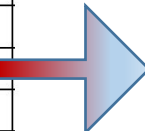
✓ Среди других факторов риска

b)Low HDL cholesterol		Crude			Adjusted†		
Men		OR	95% C.I	p	OR	95% C.I	P
Age	per 1 year increase	1.008	0.981-1.036	0.58	1.017	0.986-1.050	0.28
Body mass index	per 1 kg/m ² increase	1.149	1.027-1.285	0.015	0.949	0.829-1.087	0.45
Smoking habits	positive vs negative	0.822	0.442-1.527	0.53	0.783	0.398-1.543	0.48
Drinking habits	positive vs negative	0.654	0.352-1.216	0.18	1.162	0.587-2.300	0.67
Baseline eGFR	per 1 mL/min/1.73m ² increase	0.987	0.963-1.011	0.28	0.997	0.969-1.026	0.86
Baseline HDL cholesterol	per 1 mg/dL increase	0.760	0.704-0.821	<0.001	0.761	0.704-0.823	<0.001
Baseline serum uric acid	per 1 mg/dL increase	1.447	1.130-1.930	0.004	1.309	0.937-1.827	0.11
Serum uric acid change	per 1 mg/dL increase	0.864	0.584-1.279	0.465	0.968	0.631-1.486	0.88
Women		OR	95% C.I	p	OR	95% C.I	P
Age	per 1 year increase	0.987	0.927-1.051	0.69	0.986	0.917-1.060	0.70
Body mass index	per 1 kg/m ² increase	1.303	1.125-1.508	<0.001	1.143	0.956-1.367	0.14
Smoking habits	positive vs negative	1.560	0.421-5.777	0.51	1.141	0.288-4.515	0.85
Drinking habits	positive vs negative	0.204	0.026-1.586	0.13	0.357	0.042-3.016	0.34
Baseline eGFR	per 1 mL/min/1.73m ² increase	0.999	0.962-1.038	0.97	0.988	0.947-1.031	0.59
Baseline HDL cholesterol	per 1 mg/dL increase	0.803	0.738-0.872	<0.001	0.814	0.748-0.885	<0.001
Baseline serum uric acid	per 1 mg/dL increase	1.055	0.547-2.034	0.87	0.733	0.342-1.570	0.42
Serum uric acid change	per 1 mg/dL increase	0.807	0.320-2.037	0.65	0.719	0.275-1.878	0.50
c)Hypertriglyceridemia		Crude			Adjusted‡		
Men		OR	95% C.I	p	OR	95% C.I	P
Age	per 1 year increase	0.980	0.967-0.993	0.003	0.979	0.963-0.995	0.010
Body mass index	per 1 kg/m ² increase	1.127	1.069-1.188	<0.001	1.018	0.959-1.081	0.56
Smoking habits	positive vs negative	1.671	1.237-2.259	<0.001	1.465	1.047-2.051	0.026
Drinking habits	positive vs negative	1.308	0.967-1.768	0.082	0.953	0.681-1.332	0.78
Baseline eGFR	per 1 mL/min/1.73m ² increase	1.005	0.995-1.015	0.32	1.006	0.994-1.018	0.37
Baseline triglyceride	per 1 mg/dL increase	1.038	1.032-1.044	<0.001	1.036	1.031-1.042	<0.001
Baseline serum uric acid	per 1 mg/dL increase	1.438	1.270-1.628	<0.001	1.370	1.179-1.591	<0.001
Serum uric acid change	per 1 mg/dL increase	1.264	1.053-1.518	0.012	1.517	1.244-1.850	<0.001
Women		OR	95% C.I	P	OR	95% C.I	P
Age	per 1 year increase	1.004	0.982-1.027	0.74	0.959	0.934-0.985	0.002
Body mass index	per 1 kg/m ² increase	1.187	1.108-1.271	<0.001	1.063	0.986-1.146	0.11
Smoking habits	positive vs negative	1.947	1.214-3.123	0.006	1.224	0.732-2.044	0.44
Drinking habits	positive vs negative	1.642	1.065-2.533	0.025	1.463	0.913-2.342	0.11
Baseline eGFR	per 1 mL/min/1.73m ² increase	0.979	0.964-0.995	0.010	0.981	0.964-0.999	0.038
Baseline triglyceride	per 1 mg/dL increase	1.039	1.032-1.046	<0.001	1.038	1.030-1.046	<0.001
Baseline serum uric acid	per 1 mg/dL increase	1.894	1.506-2.382	<0.001	1.942	1.462-2.578	<0.001
Serum uric acid change	per 1 mg/dL increase	1.748	1.255-2.433	<0.001	2.219	1.578-3.121	<0.001

Мочевая кислота как предиктор метаболического синдрома.

Данные когортного исследования Brisighella Heart Study (BHS),
923 пациента, возраст > 60 лет (72.0±5.6 г.)

Parameters	Whole population		Male		Female	
	r	P	r	P	r	P
Age (years)	0.218	<0.001	0.132	0.006	0.368	<0.001
Body mass index (Kg/m ²)	0.353	<0.001	0.323	<0.001	0.387	<0.001
Waist Circumference (cm)	0.500	<0.001	0.365	<0.001	0.468	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	0.237	<0.001	0.133	0.006	0.256	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.196	<0.001	0.101	0.036	0.094	0.038
Total cholesterol (mg/dL)	0.161	<0.001	0.167	<0.001	0.214	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	0.333	<0.001	0.358	<0.001	0.278	<0.001
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	-0.301	<0.001	-0.217	<0.001	-0.174	<0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)	0.157	<0.001	0.129	0.007	0.201	<0.001
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	-0.312	<0.001	-0.166	0.001	-0.186	<0.001
Apolipoprotein B (mg/dL)	0.231	<0.001	0.141	0.003	0.256	<0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	0.345	<0.001	0.130	<0.001	0.343	<0.001
Aspartate aminotransferase (U/L)	0.224	<0.001	0.173	<0.001	0.168	<0.001
Alanine aminotransferase (U/L)	0.209	<0.001	0.085	NS	0.085	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.286	<0.001	-0.275	<0.001	-0.467	<0.001

- 
- МК коррелирует со всеми основными компонентами МС как и мужчин, так и у женщин
 - При пороговых значениях МК сыворотки (среднепопуляционные значения):

>4.8 мг/дл (286 мкмоль/л) у женщин
ОШ – 2.12 (95%ДИ 1.55, 2.90)

>5.6 мг/дл (333 мкмоль/л) у мужчин
ОШ – 2.59 (95%ДИ 1.58, 4.24)

МК и дислипидемия.

Возможные причины.

При высоких концентрациях МК действует как прооксидант:

- ✓ Индуцируют митохондриальную транслокацию никотинамидадениндинуклеотида фосфат (NADPH) -оксидазы, NADPH-оксидаза 4 (Nox4), что приводит к развитию митохондриального окислительного стресса, дисфункции митохондрий и высвобождению цитрата в цитозоль для липогенеза de novo и синтезу триглицеридов¹.
- ✓ МК способна образовывать обладающие прооксидантными свойствами промежуточные продукты, путём взаимодействия с пероксинитритом².
- ✓ Ксантинооксидаза-опосредованное превращение гипоксантина/ксантина в МК связано с генерацией свободных радикалов³.
- ✓ Как растворённая МК, так и её кристаллы ингибируют АМР-киназу, уменьшая способность жирных кислот к окислению, приводя к накоплению триглицеридов⁴⁻⁶.

¹ — Canalispa MA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. J Biol Chem. 2012;287:40732-44.

² — Gersch C, et al. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. Nucleosides, nucleotides & nucleic acids. 2009;28:103-19.

³ — Borghi C, Cicero AFG. Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease: Another Brick in the Wall? Hypertension. 2017;69:1011-3.

⁴ — Hejblum L, et al. Uric acid inhibits AMP-kinase-mediated glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. FASEB J. 2014;28:3339-50.

⁵ — Kratzer JT, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:3763-8.

⁶ — Wang X, Viallet P, Tardif C, et al. AMP-activated protein kinase suppresses

Высокий сыровоточный уровень МК ингибирует липопротеиновую активность липазы в эндотелиальных клетках

High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid
Jacob George, Elaine Carr, Justine Davies, J.J.F. Belch and Allan Struthers

Circulation. 2006;114:2508-2516; originally published online November 27, 2006;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2006 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure
Colin A.J. Farquharson, Robert Butler, Alexander Hill, Jill J.F. Belch and Allan D. Struthers

Circulation. 2002;106:221-226; originally published online June 17, 2002;
doi: 10.1161/01.CIR.0000022140.61460.1D
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2002 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
<http://circ.ahajournals.org/content/114/23/2508>

Пробенецид
Доза аллопуринола 300 мг и 6001000 мг

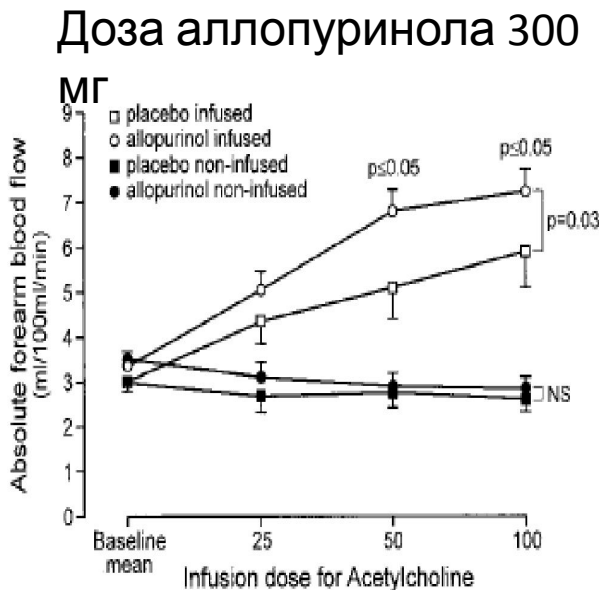


Figure 2. Absolute FBF data for allopurinol vs placebo-infused and noninfused arm data.

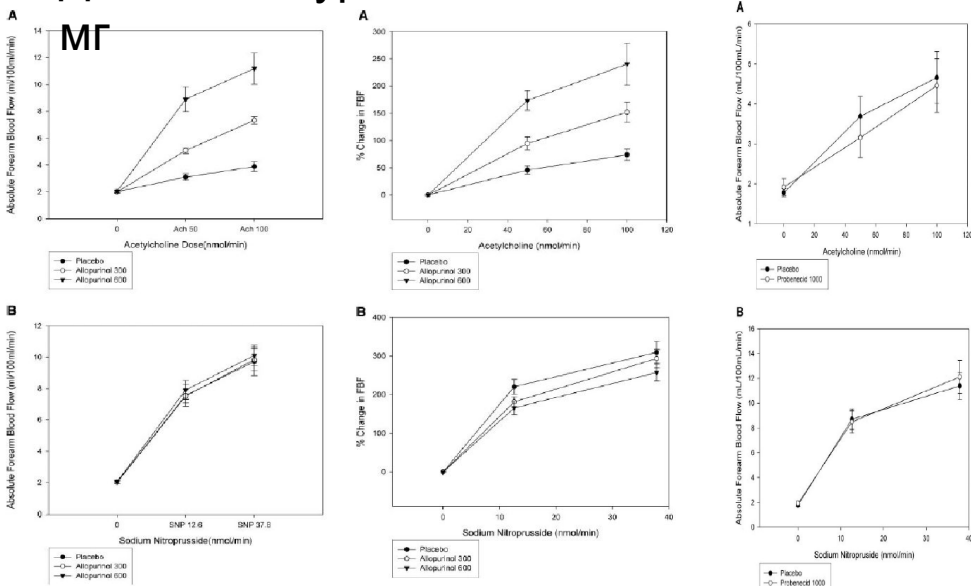


Figure 1. Absolute FBF data for placebo versus 300 mg allopurinol versus 600 mg allopurinol (mean±SEM). Dose 0=baseline mean. A, Acetylcholine (50, 100 nmol/min); B, sodium nitroprusside (SNP) (12.5, 37.8 nmol/min); C, sodium nitroprusside (SNP) (12.5, 37.8 nmol/min); D, sodium nitroprusside (SNP) (12.5, 37.8 nmol/min); E, Acetylcholine (50, 100 nmol/min); F, sodium nitroprusside (SNP) (12.5, 37.8 nmol/min).

Figure 2. Percentage changes in FBF (corrected for noninfused arm data) for increasing doses of (A) acetylcholine (50, 100 nmol/min); (B) sodium nitroprusside (SNP) (12.5, 37.8 nmol/min) for placebo versus 300 mg allopurinol versus 600 mg allopurinol (mean±SEM).

Figure 4. Absolute FBF data for placebo versus 1000 mg probenecid (mean±SEM). Dose 0=baseline mean. A, Acetylcholine (50, 100 nmol/min); B, sodium nitroprusside (12.5, 37.8 nmol/min).

□ Т.о. снижение сывороточного уровня МК не улучшало функцию эндотелия, тогда как аллопуринол полностью подавлял окислительный стресс и улучшал показатели эндотелиальной функции.

High-Dose Allopurinol Reduces Left Ventricular Mass in Patients With Ischemic Heart Disease

Sushma Rekhraj, MBCrB,* Stephen J. Gandy, PhD,† Benjamin R. Szejewski, MBCrB,*
M. Adnan Nadir, MD,* Awan Noman, MBCrB,* J. Graeme Houston, MD, MA,†
Chim C. Lang, MD,* Jacob George, MD,* Allan D. Struthers, MD*
Dundee, Scotland, United Kingdom

А Масса миокарда ЛЖ

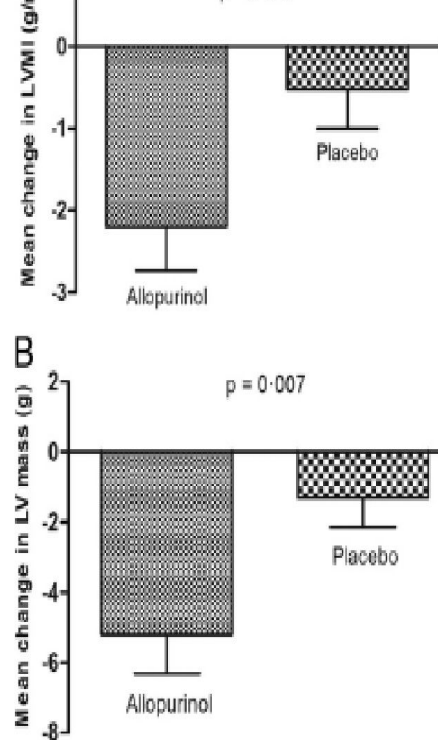


Figure 2 Effect of Allopurinol on Change in LVMI and LVM

(A) This graph illustrates the effect of 9 months of allopurinol or placebo treatment on the change in LVMI. Allopurinol significantly reduced LVMI after 9 months of therapy compared with placebo ($p = 0.023$). Data are expressed as mean $\pm$ SEM. (B) This graph illustrates the effect of 9 months of allopurinol or placebo treatment on the change in LVM. Allopurinol significantly reduced LVM after 9 months of therapy compared with placebo ($p = 0.007$). Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

Эндотелиальная функция

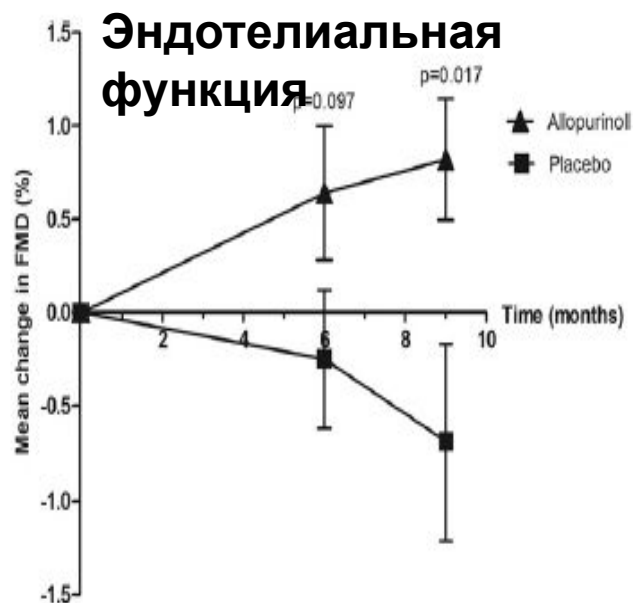


Figure 3 Effect of Allopurinol on the Change in FMD

This graph illustrates the effect of 6 months and 9 months of allopurinol (triangles) or placebo (squares) treatment on the change in flow-mediated dilation (FMD). Allopurinol significantly improved FMD after 9 months of therapy compared with placebo ($p = 0.017$). Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

Индекс аугментации

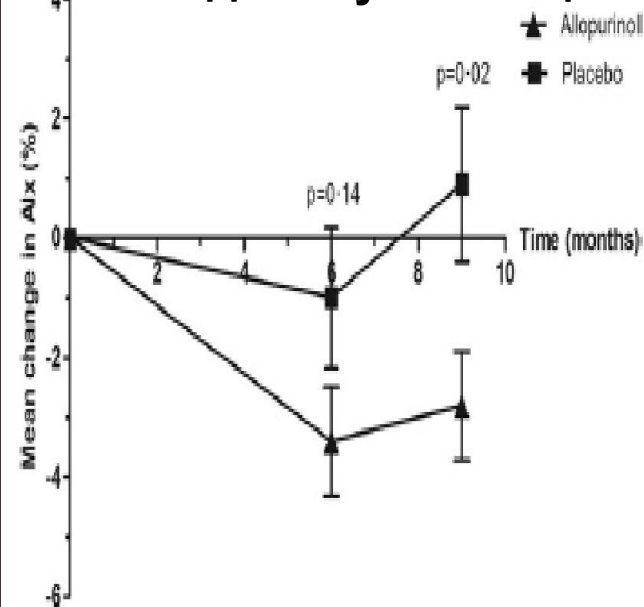
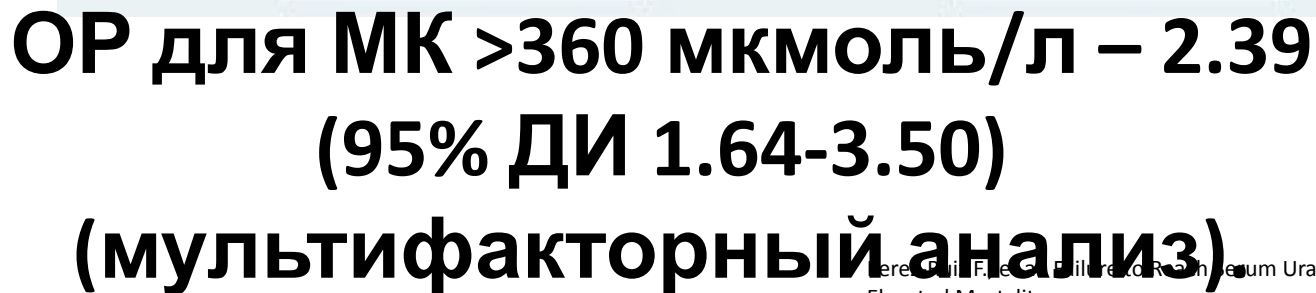


Figure 4 Effect of Allopurinol on the Change in Aix

This graph illustrates the effect of 6 months and 9 months of allopurinol (triangles) or placebo (squares) treatment on the change in augmentation index (Aix). Allopurinol significantly improved Aix after 9 months of therapy compared with placebo ($p = 0.02$). Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

• Анализ когорты из 1 193 пациентов с подагрой (с подтвержденными данными микроскопии или УЗИ), о

- Поддержив



where P_{crit} is the critical P_{crit} value for the target is associated with elevated mortality in Gout, Arthr Rheum. ABSTRACT SUPPLEMENT, Volume 70, Number S9.

Гиперурикемия и смертность.

Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study



Stephen P. Juraschek^{a,b,c}, Hugh Tunstall-Pedoe^d, Mark Woodward^{a,b,d,e,*}

^aDepartment of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

^bWelch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Baltimore, MD, USA

^cDepartment of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Australia

^dCardiovascular Epidemiology Unit, Institute of Cardiovascular Research, University of Dundee, Australia

^eThe George Institute for Global Health, Australia

Table 2

Hazard ratios for mortality according to fifths of uric acid concentration, hyperuricemia, and continuous uric acid concentrations ($N = 15,083$).

	Hazard ratio (95% CI)		
	Model 1	Model 2	Model 3
<i>Fifths of uric acid, $\mu\text{mol/L}$</i>			
37.88–218.55	1.01 (0.90, 1.13)	1.04 (0.92, 1.16)	1.03 (0.92, 1.16)
218.56–258.97	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
259.01–296.58	1.03 (0.93, 1.14)	1.02 (0.92, 1.13)	1.03 (0.93, 1.14)
296.59–344.41	1.04 (0.94, 1.16)	1.03 (0.93, 1.14)	1.04 (0.93, 1.15)
344.43–782.75	1.20 (1.08, 1.33)	1.16 (1.04, 1.29)	1.18 (1.06, 1.31)
<i>P</i> -trend across fifths	<0.001	0.02	0.008
<i>Hyperuricemia</i>	1.49 (1.34, 1.65)	1.39 (1.24, 1.55)	1.39 (1.24, 1.55)
<i>P</i> value	<0.001	<0.001	<0.001
<i>Uric acid per 100 $\mu\text{mol/L}$</i>	1.15 (1.09, 1.20)	1.12 (1.07, 1.18)	1.13 (1.07, 1.19)
<i>P</i> value	<0.001	<0.001	<0.001

Model 1: Adjusted for age and sex.

Model 2: Model 1 + systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood pressure medication use, systolic blood pressure & medication use interaction, smoking status, number of cigarettes per day among smokers, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, body mass index, baseline diabetes status, and daily alcohol use.

Model 3: Model 2 + Scottish Index of Multiple Deprivation.

Table 3

Hazard ratios (95% CI) for specific causes of mortality according to fifths of uric acid concentration, hyperuricemia, and continuous uric acid concentrations ($N = 15,083$).

	Cardiovascular mortality	Cancer-related mortality	Kidney-related mortality
<i>Fifths of uric acid</i>			
37.88–218.55	1.12 (0.95, 1.32)	0.93 (0.78, 1.10)	0.64 (0.35, 1.18)
218.56–258.97	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
259.01–296.58	0.95 (0.82, 1.10)	0.99 (0.85, 1.15)	1.38 (0.87, 2.18)
296.59–344.41	0.98 (0.84, 1.13)	0.88 (0.75, 1.03)	1.35 (0.84, 2.17)
344.43–782.75	1.14 (0.98, 1.32)	1.02 (0.86, 1.21)	2.08 (1.31, 3.32)
<i>P</i> -trend across fifths	0.28	0.69	<0.001
<i>Hyperuricemia</i>	1.40 (1.21, 1.62)	1.27 (1.05, 1.53)	3.10 (2.17, 4.43)
<i>P</i> value	<0.001	0.014	<0.001
<i>Uric acid per 100 $\mu\text{mol/L}$</i>	1.11 (1.04, 1.20)	1.06 (0.98, 1.15)	1.92 (1.58, 2.34)
<i>P</i> value	0.003	0.17	<0.001

All models adjusted for age, sex, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood pressure medication use, systolic blood pressure & medication use interaction, smoking status, number of cigarettes per day among smokers, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, body mass index, baseline diabetes status, daily alcohol use, and the Scottish Index of Multiple Deprivation.

Гиперурикемия в диагностике подагры?

Уровень МК > 6мг/дл (360 мкмоль/мл) для диагностики подагры

Чувствительность : 0.67 (0.47-0.87)

Специфичность : 0.78 (0.51-1.05)

Zhang et al Ann Rheum Dis 2006; 65: 1301-11

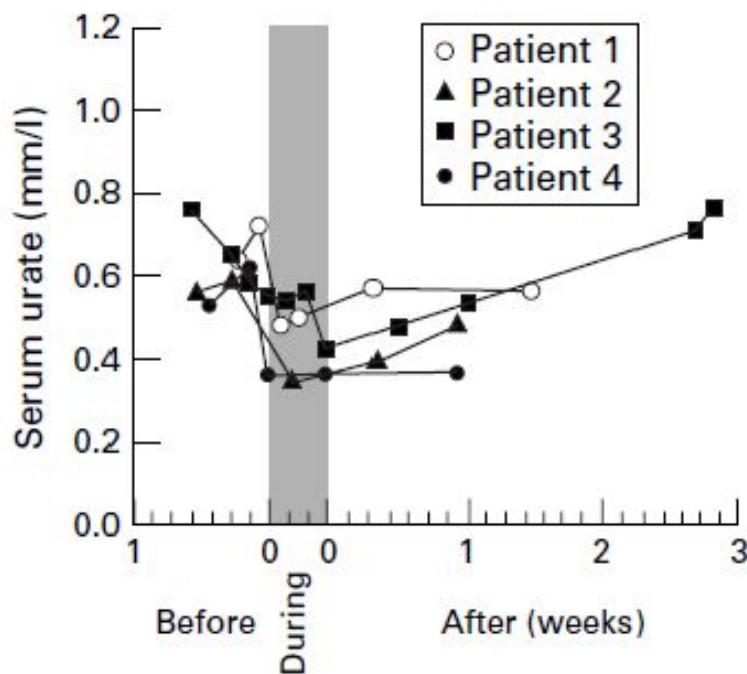


Figure 1 Serum uric acid values before, during, and after an episode of acute gout in four patients.

Урикемия снижается во время подагрической атаки, приводя к снижению диагностической чувствительности

Logan et al Ann Rheum Dis 1997; 21: 700-4

Urano et al J Rheumatol 2002;29:1950-3

Schlesinger et al J Rheumatol 1997;24:2265-6

Измерение МК должно быть дистанцированным от атаки

Данные института ревматологии РАМН

(2010)

Среди госпитализированных пациентов с подагрой

- АГ – у 83 %
- ИБС – у 38%
- ХБП – у 20%
- СД 2 типа – у 20%
- ХСН – у 10%
- МС – у 99%!

Фенофибрат снижает уровень...

Фибриногена	-19%
С-реактивного белка	-25%
Интерлейкина –6	-22%
Фактора VII	-19%
Фактора некроза опухоли α (TNF- α)	- 32%
Сосудистых молекул адгезии (VICAM-1)	-10%
Мочевой кислоты	-24%

Фармакологическая характеристика сартанов

Молекула сартана	Период полувыведения (часы)	Tmax (часы)	Биодоступность	Пути выведения: почки, %- печень, %	Взаимодействие с системой цитохрома
Лозартан¹	2	1-1.5	33%	35% - 60%	2C9. 3A4
Кандесартан	9	2-5 ²	42%	33% - 67%	2C9 (незначительное)
Эпросартан	5-9	1-3	63%	7% - 90%	Нет
Ирбесартан	11-15	1.3-3	60-80%	20% - 80%	2C9. 3A4 (незначительное)
Телмисартан	24	0.5-1	43%	<1% - >97%	Нет
Валсартан	6	2-4	23%	13% - 83%	2C9 (слабое)
Олмесартан	12-14	1.7-2.5	26%	35—50% - 50-65%	Нет
Азилсартан	12	1.5-3	60%	42% - 55%	2C9, CYP2B6, CYP2C8 (незначительное)

1 - лозартан в организме метаболизируется в активный метаболит EXP-3174 с периодом полувыведения 6-9 часов и T_{max} в 4-6 часов

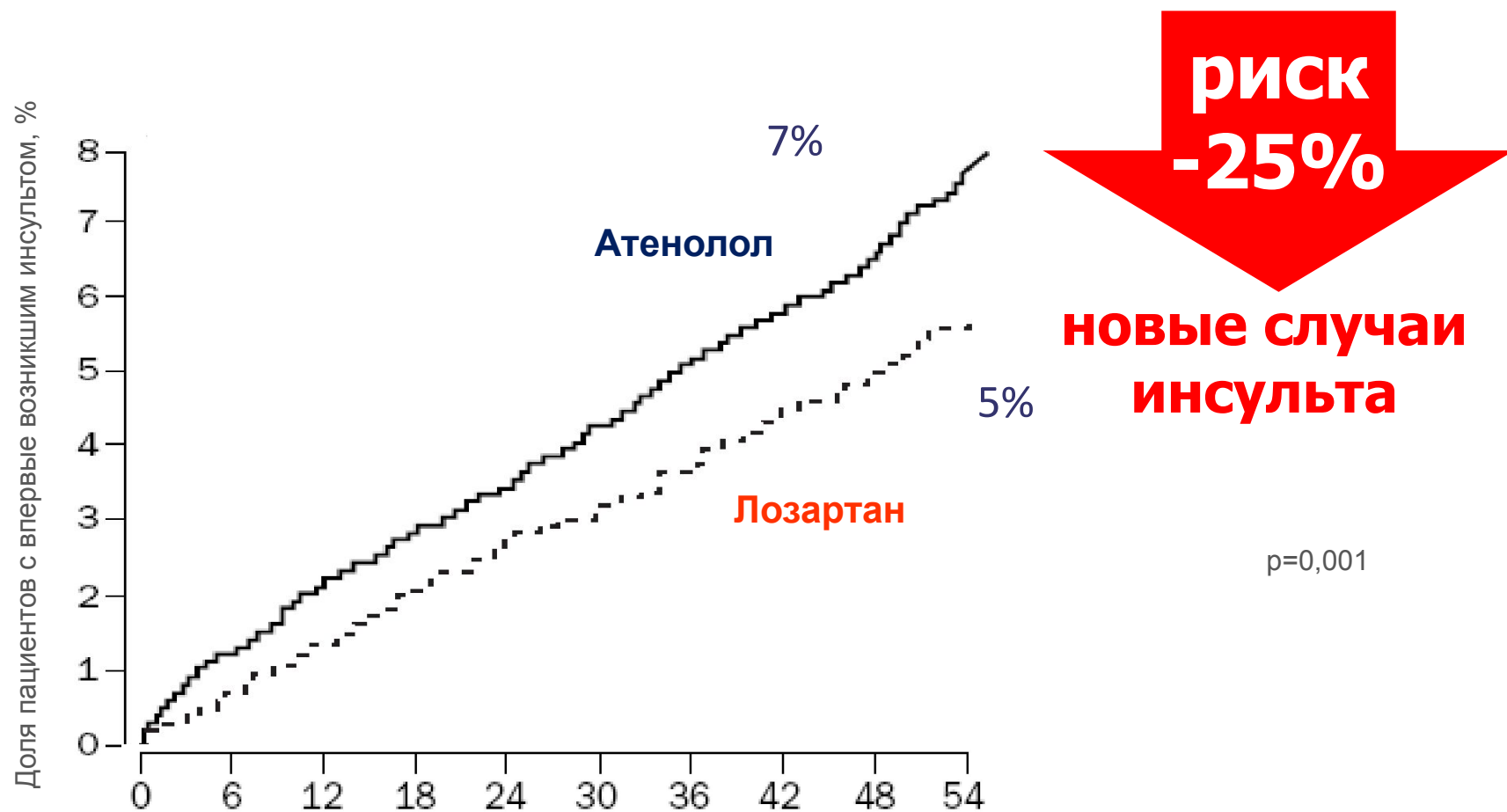
2 - Tmax кандесартана, активного метаболита

Европейская лига ревматологов

Рекомендации по лечению подагры

ЛОЗАРТАН – препарат выбора у больных подагрой, нуждающихся в гипотензивной терапии.

Снижение риска развития инсульта

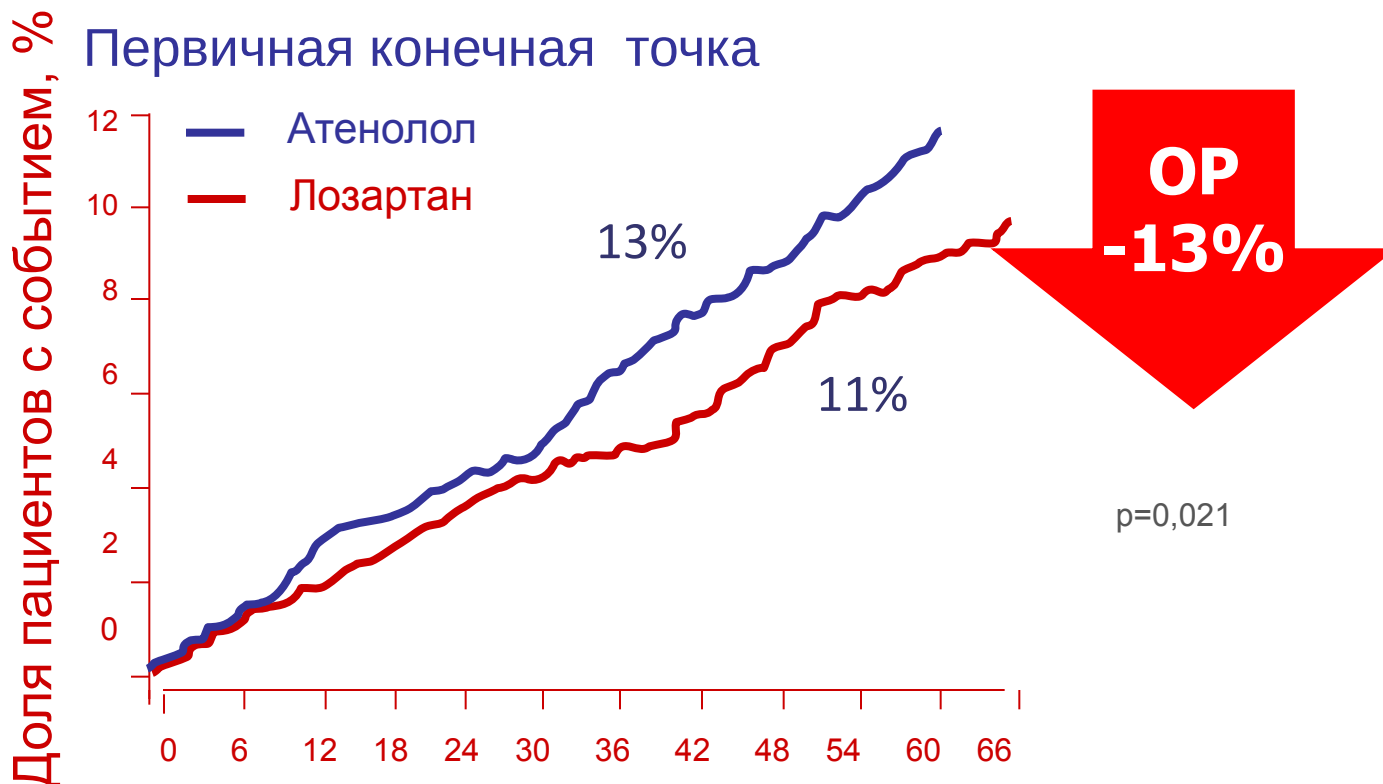


Адаптировано из: Dahlöf B, et al. Lancet 2002;359:995–1003

Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Уменьшение сердечно-сосудистой смертности, частоты инфарктов и инсультов

Двойное слепое рандомизированное сравнение длительного лечения пациентов С АГ и ГЛЖ лозартаном 50-100 мг (n=4605) и атенололом 50-100 мг (n=4588)
9193 пациентов в возрасте 55-80 лет, 4,8 года лечения



Адаптировано из: Dahlöf B, et al. Lancet 2002;359:995–1003, ОР – относительный риск

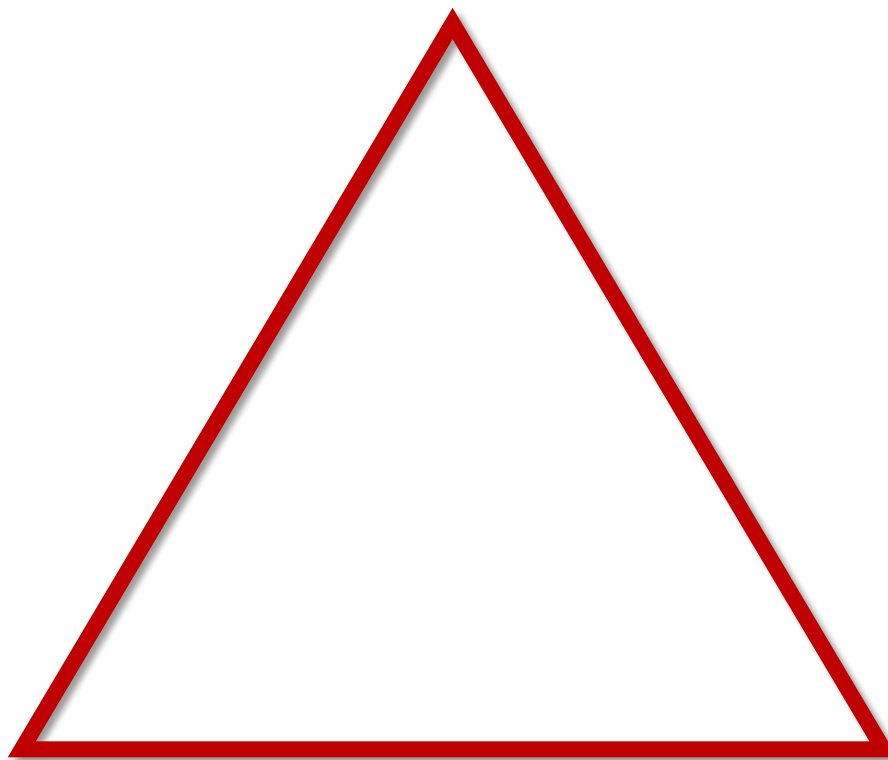
Упоминание международных непатентованных наименований / торговых наименований препаратов приведено на данном слайде исключительно в научных целях и не направлено на продвижение, привлечение внимания или акцентирование преимуществ какого-либо препарата или производителя. Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Изоферменты CYP 3A4 (47% всех лекарств)

Изофермент						3A4
<i>Субстраты</i>						Варфарин, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин Бензодиазепины – диазепам, мидазолам, алпразолам БМКК - нифедипин, амлодипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем Статины –симвастатин, аторвастатин, правастатин Антиаритмические ЛС – хинидин, дигитоксин, дигоксин Антигистаминные – астемизол, лоратидин Клопидогрел, тикагрелор, ингибиторы протеаз при ВИЧ Лосартан, силденафил, другие – хинин, тамоксифен, циклоспорин, винкристин, доксорубицин, такролимус
<i>Ингибиторы</i>						Эритромицин, кларитромицин, фторхинолоны Интраконазол, кетоконазол, флуконазол (высокие дозы) Антиретровирусные препараты (ритонавир) Грейпфрутовый сок, сельдерей, петрушка, пастернак Амлодипин, дилтиазем, верапамил Амиодарон Циклоспорин Циметидин Омепразол ИП для лечения ХВГС
<i>Индукторы</i>						Барбитураты Карбамазепин? Преднизолон, дексаметазон, фенитоин?

Рекомендуемые комбинации антигипертензивных препаратов

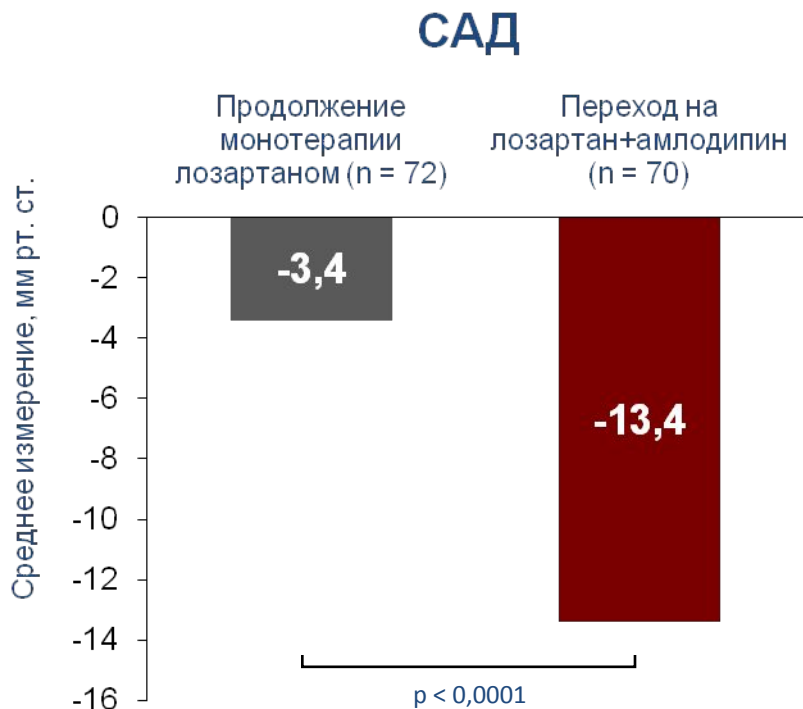
Препараты,
ингибирующие
активность РАС



Диуретики

Антагонисты
кальция

Переход на терапию комбинацией Лозап® АМ* приводит к более выраженному снижению АД vs монотерапия лозартаном



Динамика среднего САД на фоне 8-недельной терапии амлодипином+лозартаном 5/100 мг и продолжения лечения лозартаном 100 мг (n = 142)



Динамика среднего ДАД на фоне 8-недельной терапии амлодипином+лозартаном 5/100 мг и продолжения лечения лозартаном 100 мг (n = 142)

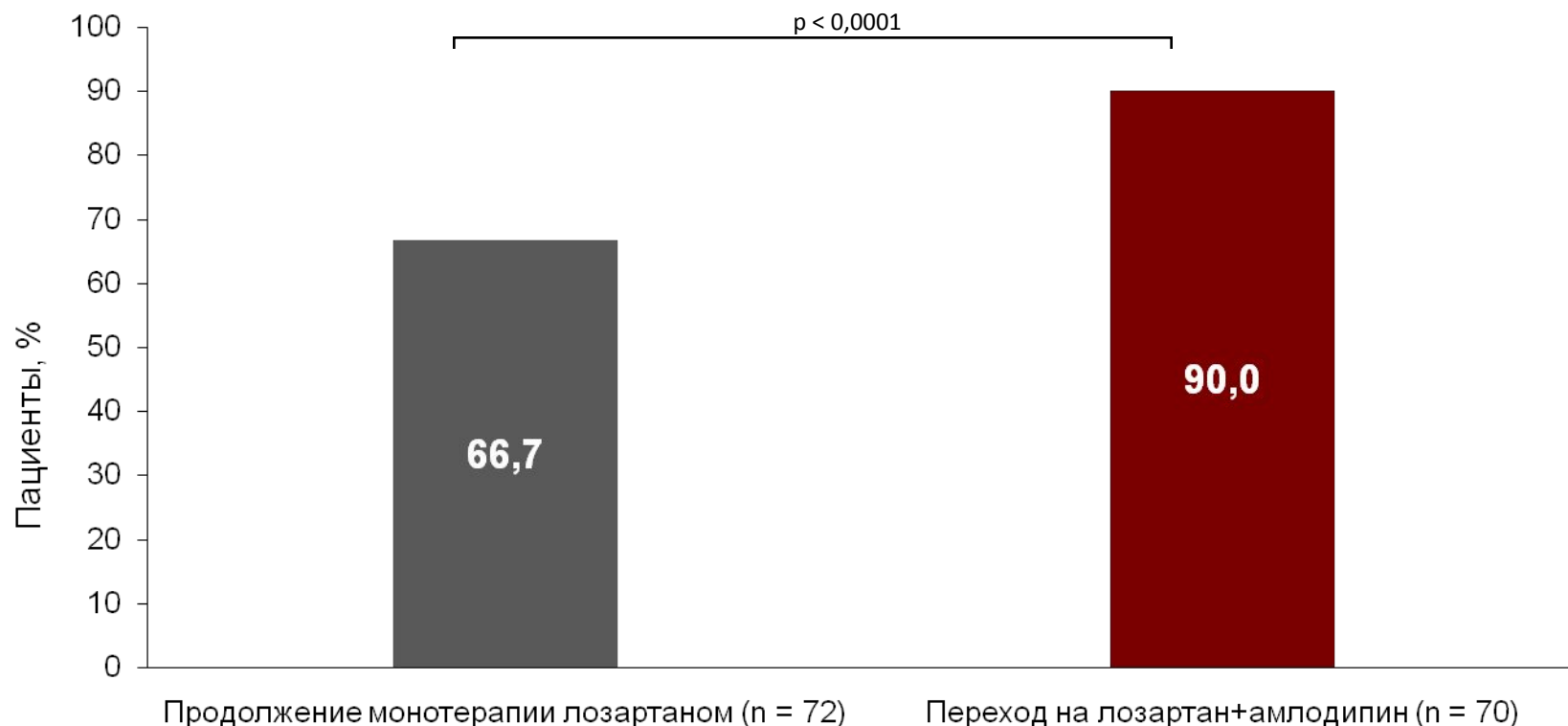
*Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017. [Электронный ресурс], 08.09.2017, URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

Hong B.K., et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012 Jun 1; 12(3): 189–95.

У 90% пациентов достижение целевого АД или снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. при переходе с монотерапии лозартаном⁴

Частота ответа на лечение АГ

Частота ответа определялась количеством пациентов (%), достигших целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. или снижения САД $\geq$ на 20 мм рт.ст. или ДАД $\geq$ на 10 мм рт.ст.



*Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств торговое название Амзаар заменено на торговое название Лозап АМ 03.04.2017. [Электронный ресурс], 08.09.2017, URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=621e77dc-2d19-4a82-8ede-95f1759f897e&t=a930c9a2-f4a1-44db-b9c6-896d748b20e3 дата последнего доступа 04.10.2017

Hong B.K., et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012 Jun 1; 12(3): 189–95.

Розукард

Таблетки 10 мг:

продолговатые, двояковыпуклые
таблетки с риской, покрытые
плёночной оболочкой светло-
розового цвета

Таблетки 20 мг:

продолговатые, двояковыпуклые
таблетки, покрытые плёночной
оболочкой розового цвета

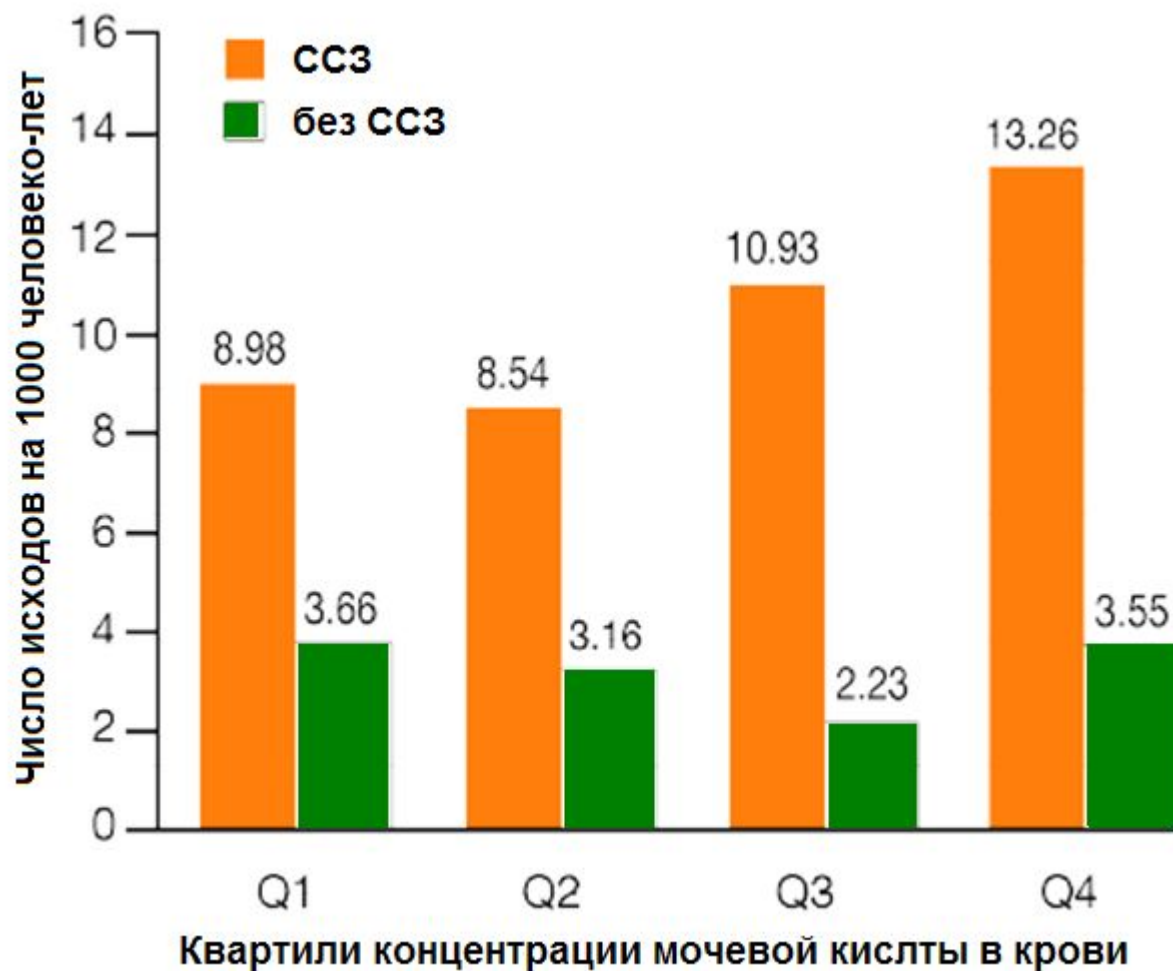
Таблетки 40 мг:

продолговатые, двояковыпуклые
таблетки, покрытые плёночной
оболочкой темно-розового цвета



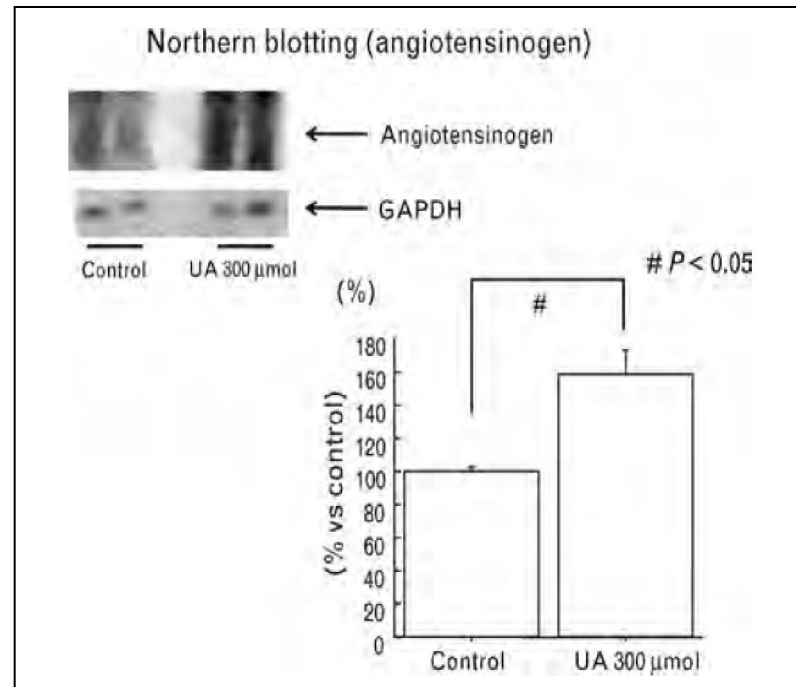
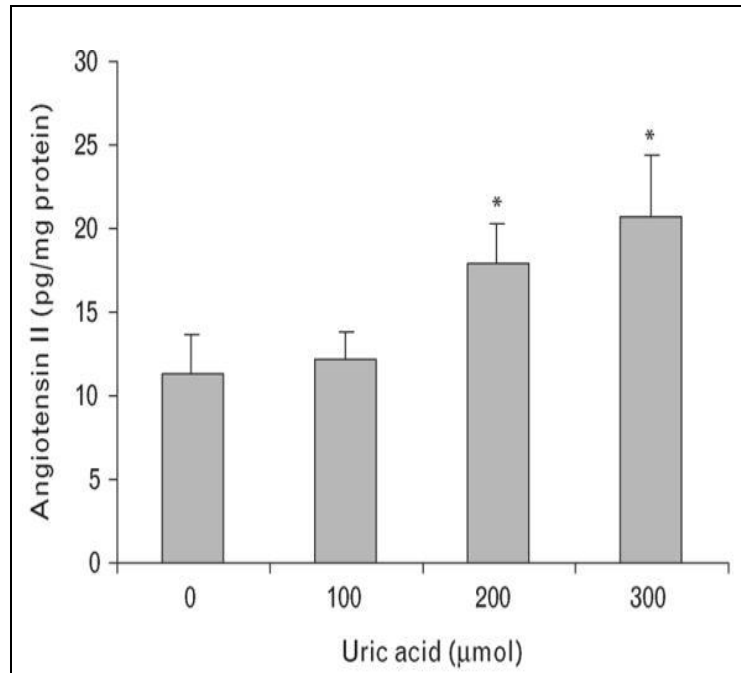
Рег.уд. ЛП-001704

Связь между уровнем мочевой кислоты в крови и риском развития осложнений ССЗ



*Alderman MH
et al.,
Hypertension
2009;34:
144-150*

МК стимулирует продукцию ангиотензина II



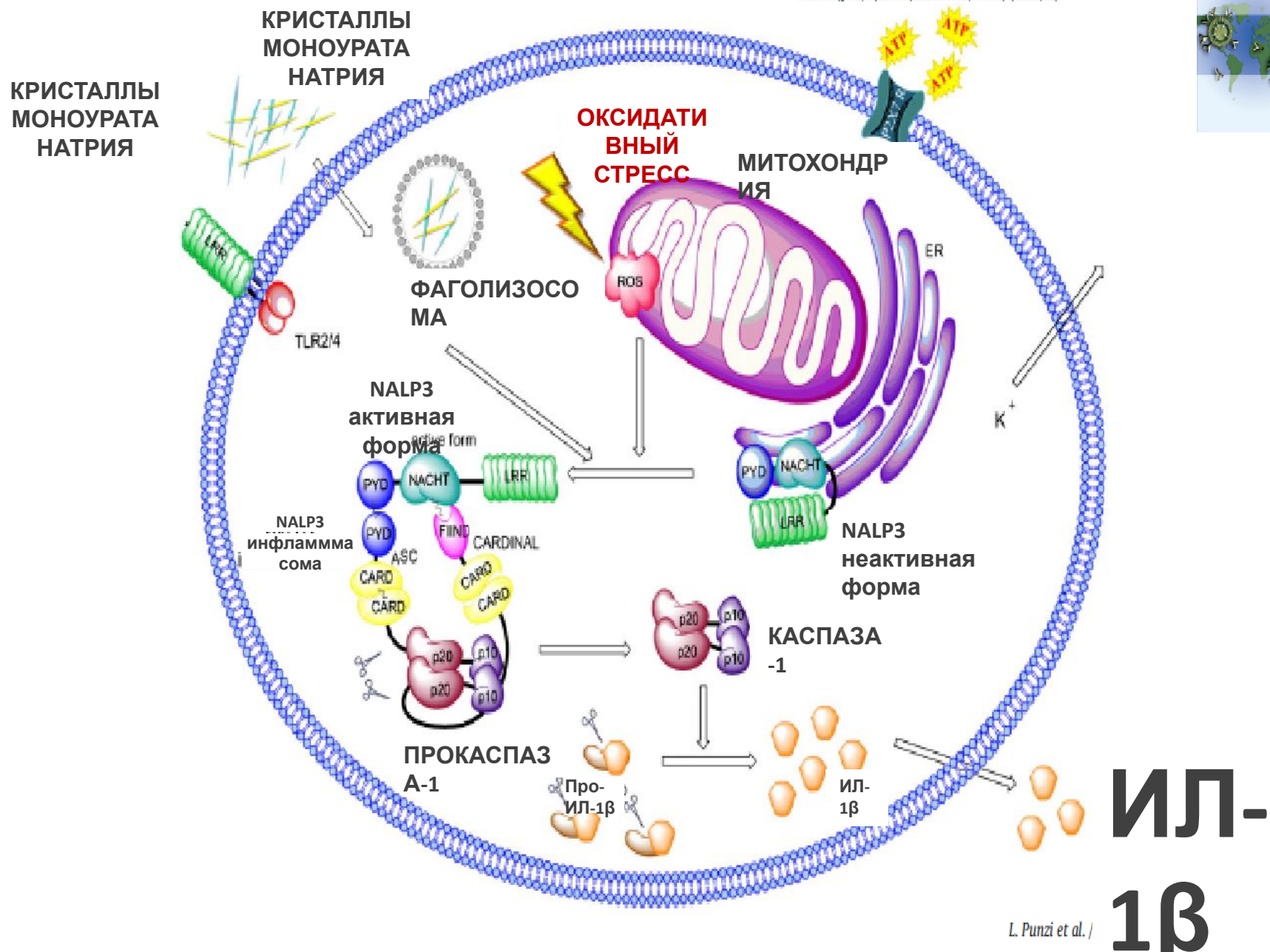
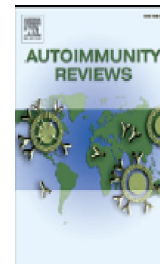
- ❑ Мочевая кислота стимулирует пролиферацию, производство ангиотензина II и окислительный стресс в клетках гладкомышечных клетках сосудов тканевой RAS.
- ❑ Это предполагает, что мочевая кислота способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний посредством стимуляции RAS сосудов

Гиперурикемия и аутовоспаление.

Gout as autoinflammatory disease: New mechanisms for more appropriated treatment targets

Leonardo Punzi*, Anna Scanu, Roberta Ramonda, Francesca Oliviero

Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova, Italy

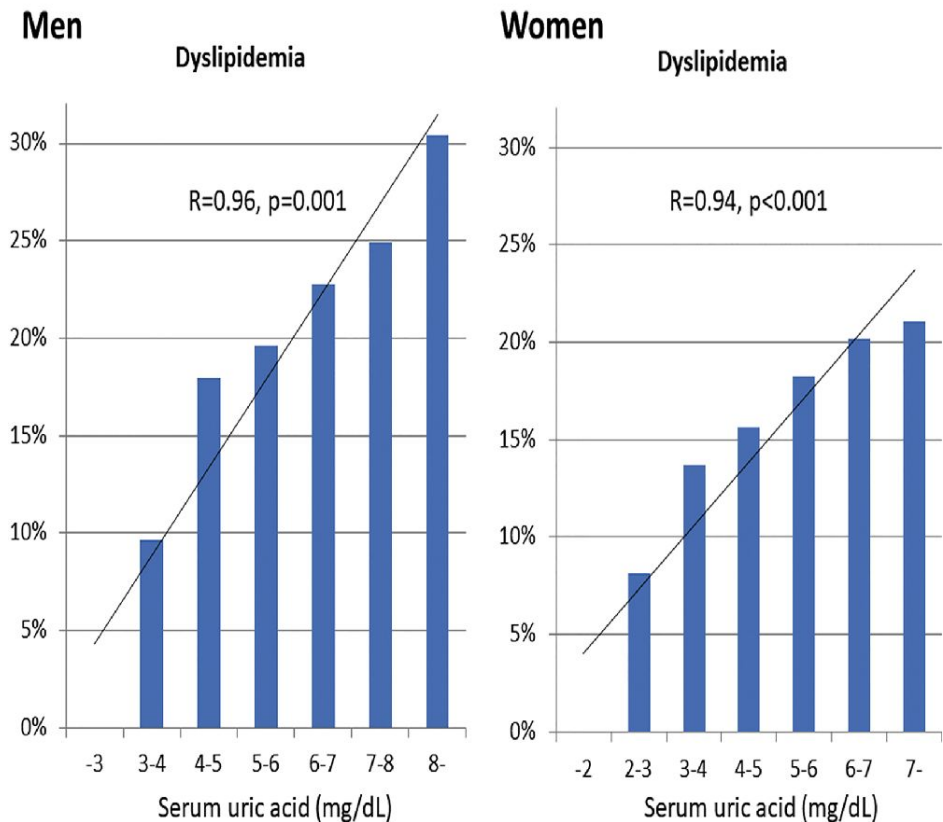


МК и дислипидемия.

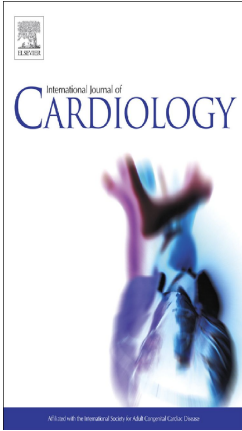


- ✓ Популяция здоровых японцев 30-85 лет (n= 6 476).
- ✓ Оценивали влияние МК на ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ и кумулятивно (многовариантный регрессионный анализ).
- ✓ >5 лет наблюдения.

Cumulative incidences for developing dyslipidemia over 5 years
in each serum uric acid level

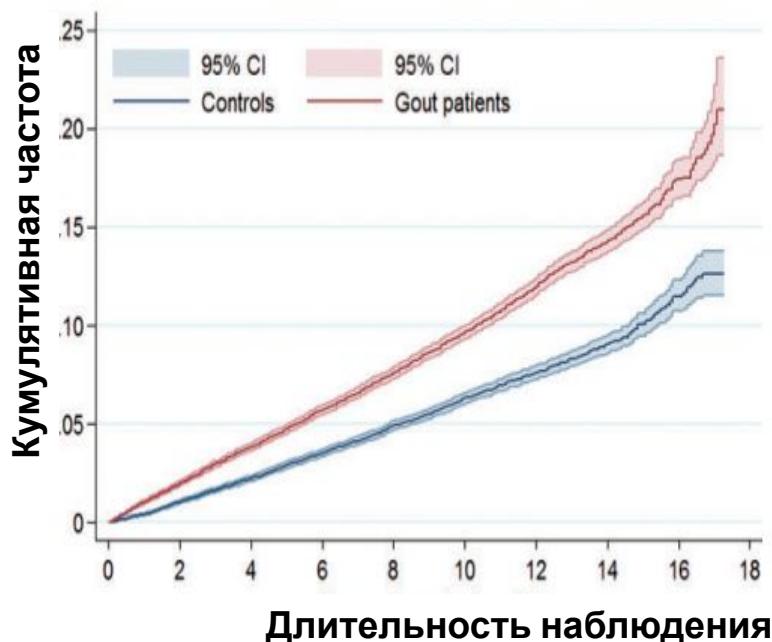


Kuwabara M, Borghi C, Cicero AF, et al. Elevated Serum Uric Acid Increases Risks for Developing High LDL Cholesterol and Hypertriglyceridemia: A Five-Year Cohort Study in Japan. Int J Cardiol. 2018;261:183-188.



МК и нарушения (фибрилляция предсердий).

- ✓ Распространённость мерцательной аритмии при подагре - **7,42%** (7,18–7,66), контроль – **2,83%** (2,67-2,98) (база данных Великобритании: 45 378 пациентов с подагрой и 45 378 – сопоставимый по основным параметрам контроль).
- ✓ Относительный риск – **1.45 (1.29, 1.62)** (после всех поправок).



Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring.

Mantovani A¹, Rigolon R², Civettini A², Bolzan B³, Morani G³, Bonapace S⁴, Dugo C⁴, Zoppini G², Bonora E², Targher G².

Обследование 245 амбулаторных больных, которым проводился 24-часовой мониторинг ЭКГ-Холтера. Диагноз пароксизмальной ФП подтвержден у пораженных лиц на основе 24-часового мониторинга ЭКГ-Холтера опытными кардиологами.

- ✓ Увеличение уровня МК сыворотки на 1 SD – **2,5-кратное** увеличение риска фибрилляции предсердий.
- ✓ Гиперурикемия независимо связана с приблизительно **4-кратным** увеличением риска распространенной пароксизмальной ФП у пациентов с СД 2.

□ Потенциальным механизмом, лежащим в основе повышенного риска АФ у пациентов с подагрой, является гиперурикемия. Увеличивающиеся данные свидетельствуют о том, что мочевая кислота участвует в процессе ремоделирования предсердий, что повышает риск возникновения АФ.

Хроническая болезнь почек (ХБП)

распространена среди лиц с гиперурикемией, и ее частота увеличивается с повышением уровня мочевой кислоты

Распространенность ХБП стадии ≥ 2 (СКФ < 60) в зависимости от уровня уратов в сыворотке крови



Общая распространенность ХБП стадии ≥ 2 у лиц с гиперурикемией составила 61,4%, тогда как у лиц без гиперурикемии 38,2%

При содержании уратов в сыворотке крови ≥ 10 мг/дл 86% испытуемых имели ХБП стадии ≥ 2

Zhu Y, et al. Am J Med. 2012; 125 (7): 679-687. e1.

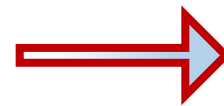
Гиперурикемия и почки

Curr Med Res Opin. 2017 Aug 24;1-17. doi: 10.1080/03007995.2017.1372157. [Epub ahead of print]

Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals.

Barkas F¹, Elisaf M¹, Liberopoulos E¹, Kalaitzidis R², Liamis G¹.

Наблюдательное исследование 1 269 пациентов, проведенное в Греции в течение 3 лет. У пациентов с МК ≥ 6 мг/дл наблюдался более высокий риск возникновения ХБП по сравнению с таковыми в низких квартилях МК (HR: **2.01, 95% ДИ: 1.11-3.65, $p = 0.02$).**

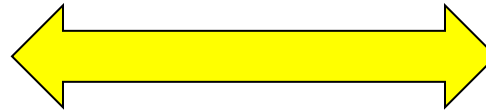


Повышение МК является независимым фактором риска хронической болезни почек.

**Эпидемиологическое исследование:
уровень мочевой кислоты крови и
кардиоваскулярная смертность**

**ГИПЕРУРИКЕМИЯ –
и независимый фактор развития, и маркер**

**Кардиоваскулярные
болезни**



**Болезни
почек**

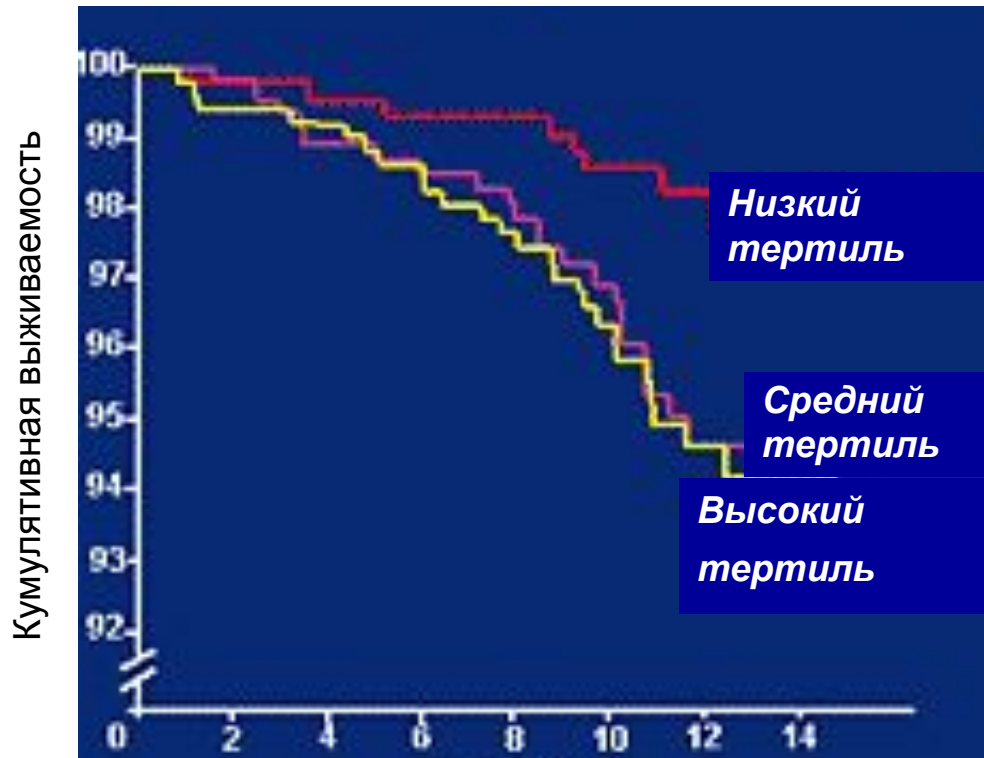
кардиоренальные болезни

**Риск смерти вследствие ИБС повышается на 77% у мужчин и 300% у женщин
в случае уровня МК >416μмоль/л**

В этом исследовании МК показана независимым фактором риска

Кардиоваскулярная летальность и мочевая кислота

Проспективное исследование 1423 здоровых мужчин среднего возраста



В зависимости от уровня мочевой кислоты мужчины разделены на три группы

- Низкий тертиль: 3.03-5.04 мг%
- Средний тертиль: 5.05-5.88 мг%
- Высокий тертиль: 5.89-9.58 мг%

Гиперурикемия и смертность

Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study



Stephen P. Juraschek^{a,b,c}, Hugh Tunstall-Pedoe^d, Mark Woodward^{a,b,d,e,*}

^a Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

^b Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Baltimore, MD, USA

^c Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Australia

^d Cardiovascular Epidemiology Unit, Institute of Cardiovascular Research, University of Dundee, Australia

^e The George Institute for Global Health, Australia

S.P. Juraschek et al. / Atherosclerosis 233 (2014) 623–629

