



# Клініко-патогенетичні аспекти формування, ранньої діагностики та корекції кардіоренальних порушень при гіпертонічній хворобі на тлі порушень пуринового обміну (огляд літератури)

О. В. Дудко<sup>Ю\*</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

**Мета роботи** – огляд фахових літературних джерел з аналізом сучасного погляду на механізми розвитку ураження нирок, серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ), гіперурикемії та способи їхньої медикаментозної корекції.

**Матеріали та методи.** Здійснили огляд наукової літератури за останні 10 років. З'ясували, що нині високий рівень сечової кислоти (СК) вважають не тільки наслідком погіршення функції нирок, але й одним із чинників ниркового ураження. Роль нирок у патогенезі та розвитку ГХ – предмет дискусії, значення якій додає наявність тривалого латентного періоду ниркової дисфункції. За відомостями фахової наукової літератури, у хворих на ГХ виявлено пряму кореляцію рівня СК із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ). Рання діагностика уражень серця можлива за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії, що є інноваційною технологією дослідження деформації міокарда та дає змогу здійснювати субклінічну діагностику ураження серцевого м'яза. Ця методика інформативна при ГХ, навіть якщо немає гіпертрофії та ДДЛШ.

Наведено сучасні маркери діагностики ушкодження нирок при ГХ, зокрема ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL). За даними фахової літератури, цистатин С – маркер ранньої діагностики серцево-судинних подій і маркер функції клубочків нирок, коли не виявлено збільшення рівня сироваткового креатиніну. Роль цього маркера доведена для багатьох захворювань нирок і серцево-судинної системи.

**Висновки.** Виявлення причинно-наслідкових зв'язків і механізмів розвитку ускладнень у пацієнтів із ГХ і порушенням пуринового обміну потребує продовження вивчення. Тому важливою є рання діагностика структурно-функціональних змін основних органів-мішеней (серця, нирок) і визначення біохімічних маркерів (NGAL, цистатин С) для виявлення порушень їхніх функцій на доклінічному етапі.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, гіперурикемія, NGAL, цистатин С, рання діагностика уражень нирок і серця, лікування, периндоприл, лозартан.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 93–101**

## Clinical and pathogenetic aspects of formation, early diagnosis, and medicated correction of cardiorenal disorders in men with hypertension against the background of purine metabolism disturbance

O. V. Dudko

**Aim:** to review literary sources and analyse the modern view of the mechanisms of development of kidney and heart damage in patients with combination of hypertension (HP) and hyperuricemia and methods of their medicated correction.

**Materials and methods.** A review of the scientific literature for the last 10 years was done. It demonstrates that today high levels of uric acid (UA) are considered not only as a consequence of deteriorating renal function, but also as one of the factors of renal damage. The role of the kidneys in the pathogenesis and development of hypertension is the subject of a lively debate, whose significance is determined by the presence of a long period of latent renal dysfunction. According to the literature, in patients with essential hypertension, a direct correlation was found between the uric acids level and the left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). Early diagnosis of heart lesions is possible using speckle-tracking echocardiography, which is an innovative technology for studying myocardial deformation, allowing subclinical diagnosis of heart muscle lesions. This technique is informative in hypertension even in the absence of hypertrophy and LVDD.

The article also elucidates modern methods for diagnosing kidney damage against the background of hypertension, in particular, lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL). However, the significance of this biomarker in impaired renal function under conditions of hyperuricemia has not been studied. According to the literature, cystatin C is a marker of early diagnosis of cardiovascular events and a marker of renal glomerular function in the absence of an increase in serum creatinine levels. The role of this marker has been proven for many diseases of the kidneys and the cardiovascular system; however, there are no data on their definition as markers of damage to the heart and kidneys in hypertension in conditions of hyperuricemia.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/246775>

UDC 616.12-008.46-06:616.12-008.331.1]-07-08

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.246775](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.246775)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 93–101

**Key words:** hypertension, hyperuricemia, lipocalin-2, cystatin C, early diagnosis, kidney diseases, heart diseases, treatment, perindopril, losartan.

\*E-mail: [odudko.doc@gmail.com](mailto:odudko.doc@gmail.com)

Received: 10.11.2021 // Revised: 10.12.2021 // Accepted: 15.12.2021

**Conclusions.** The identification of causal relationships and mechanisms of complications in hypertensive patients with purine metabolism disturbance needs further study. Therefore, early diagnosis of structural and functional changes in the main target organs (in particular, the heart and kidneys) and the determination of biochemical markers (NGAL, cystatin C) to identify their functional disturbances at the preclinical stage are important.

**Key words:** hypertension, hyperuricemia, lipocalin-2, cystatin C, early diagnosis, kidney diseases, heart diseases, treatment, perindopril, losartan.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 93–101**

### Клинико-патогенетические аспекты формирования, ранней диагностики и коррекции кардиоренальных нарушений при гипертонической болезни на фоне нарушений пуринового обмена (обзор литературы)

Е. В. Дудко

**Цель работы** – обзор специализированных литературных источников с анализом современного взгляда на механизмы развития поражения почек, сердца при сочетанном течении гипертонической болезни (ГБ), гиперурикемии и методы их медикаментозной коррекции.

**Материалы и методы.** Проведён обзор научной литературы за последние 10 лет. Показано, что сегодня высокий уровень мочевой кислоты (МК) определяют не только как следствие ухудшения функции почек, но и как один из факторов почечного поражения. Роль почек в патогенезе и развитии ГБ остается предметом дискуссии, значение которой придает наличие длительного периода латентной почечной дисфункции. По данным научной литературы, у больных ГБ установлена прямая корреляция уровня МК с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ). Ранняя диагностика поражений сердца возможна с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, инновационной технологии исследования деформации миокарда, позволяющей проводить субклиническую диагностику поражения сердечной мышцы. Эта методика информативна при ГБ даже при отсутствии гипертрофии и ДДЛЖ.

Представлены современные маркеры диагностики повреждения почек при ГБ, в частности липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). По данным специализированной литературы, цистатин С – маркер ранней диагностики сердечно-сосудистых событий и маркер функции клубочков почек при отсутствии увеличения уровня сывороточного креатинина. Роль этого маркера доказана для многих заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы.

**Выводы.** Определение причинно-следственных связей и механизмов развития осложнений у пациентов с ГБ и нарушением пуринового обмена требует дальнейшего изучения. Поэтому важна ранняя диагностика структурно-функциональных изменений основных органов-мишеней (сердца, почек) и определение биохимических маркеров (NGAL, цистатин С) для выявления нарушений их функции на доклиническом этапе.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, гиперурикемия, NGAL, цистатин С, ранняя диагностика поражений почек и сердца, лечение, периндоприл, лозартан.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 93–101**

Серцево-судинна патологія посідає перше місце серед причин смертності, інвалідності та непрацездатності населення [1]. Хвороби органів кровообігу в Україні у 2021 році становили 276 070 випадків на 100 тисяч (62,82 %) [2].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) – найпоширеніше хронічне захворювання, що призводить до розвитку різноманітних ускладнень із боку серця та судин. У світі постійно збільшується поширеність гіпертензії. Так, у 2015 році її оцінювали в 1,13 млрд випадків, у Центральній і Східній Європі – понад 150 млн [3,4]. Протягом останніх 18 років в Україні поширеність ГХ виросла у 2,3 раза, захворюваність – в 1,9 раза. За підрахунками, кількість хворих-гіпертоніків в Україні до 2025 року збільшиться на 66,0 % [5].

Основні фактори розвитку серцево-судинних захворювань – ГХ, порушення обміну ліпідів і глюкози, тютюнокуріння, ожиріння, недостатня фізична активність, соціальні чинники. Останніми роками чимало уваги приділяють гіперурикемії як незалежному додатковому фактору кардіо-васкулярного ризику. За рекомендаціями EULAR (Європейської антиревматичної ліги), гіперурикемією вважають підвищення сечової кислоти (СК) сироватки крові понад 420 мкмоль/л у чоловіків і понад 360 мкмоль/л у жінок

[6]. Порушення пуринового обміну та подагра не тотожні. Патологічне підвищення СК – доволі поширене явище в популяції, здебільшого безсимптомне, втім у частини хворих розвивається подагра. Чоловіки віком понад 40 років хворіють на подагру частіше порівняно з жінками (7:1) [7]. Сироватковий рівень СК показує баланс між її продукцією та виведенням з організму, що відбувається здебільшого через нирки (75 %), решта виводиться кишечником. Підвищення СК часто спостерігають при хронічній хворобі нирок (ХХН), що є результатом зменшення її екскреції на тлі зниження ренального кровотоку [8].

Безсимптомна гіперурикемія – фактор ризику розвитку подагри, уратної нефропатії та ХХН. Результати дослідження RIUMA показали її роль у прогнозуванні серцево-судинних захворювань і смертності від усіх причин [9]. Дослідження Sephar III підтвердило зв'язок рівня СК із розвитком ГХ і порушенням функції нирок [10]. Метааналіз 18 досліджень за участю 55 607 хворих із середнім періодом спостереження 6 років показав: гіперурикемія збільшує імовірність виникнення ГХ на 40 % (відносний ризик 1,41; 95 % довірчий інтервал, 1,23–1,58) [11]. СК має прямий негативний вплив на гладкі м'язи (стимуляція проліферації гладком'язових клітин судин шляхом активації ростових факторів, вазо-

констрикторних і прозапальних молекул) та ендотелій судин (пригнічення синтезу оксиду азоту (NO), стимулювання оксидативного стресу) [12,13].

Нині високий рівень СК вважають не тільки наслідком погіршення функції нирок, але й одним із чинників ниркового ураження. Результати низки масштабних популяційних досліджень указують на прогностичну роль СК у розвитку та прогресуванні ХХН [8]. Високий показник СК – наслідок зниження ниркової екскреції в пацієнтів із ХХН, а отже може бути чутливим маркером дисфункції нирок [14]. За результатами сучасних досліджень, СК – один із вагомих чинників розвитку та прогресування ГХ.

Підвищений артеріальний тиск (АТ) має несприятливий вплив на різні органи, тим самим збільшуючи ризик інсульту, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, прискорює темп зниження когнітивної та ниркової функцій. Виявлення субклінічного ураження органів-мішеней створює передумови для раннього призначення лікарських засобів, уповільнює процес деструкції ниркового клубочка та запобігає прогресуванню серцево-судинних захворювань [15,16]. Посилення інтересу до порушення нирок при ГХ може бути виправданим, зважаючи на поширеність нефросклерозу як причини розвитку ниркової недостатності, а також те, що виникнення навіть незначних симптомів порушення функції нирок (підвищення вмісту креатиніну, зниження кліренсу креатиніну, поява мікро- та макроальбумінурії) призведе до істотного підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і кардіальної смерті [17].

## Мета роботи

Огляд фахових літературних джерел з аналізом сучасного погляду на механізми розвитку ураження нирок, серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби, гіперурикемії та способи їхньої медикаментозної корекції.

**Патогенетичні механізми та діагностика кардіоренальних порушень.** Маркерами пошкодження нирок вважають мікроальбумінурію, протеїнурію, креатинін сироватки крові та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). При ХХН ці маркери визначають пізню стадію ураження нирок, коли медикаментозна терапія не завжди ефективна, а процес ураження нирок може бути незворотним [18].

Відомо, що вміст креатиніну залежить від впливу різних позаренальних факторів (характер харчування, маса тіла, гендерні, вікові й етнічні відмінності). Альбумінурія належить до так званих скринінгових маркерів, основним недоліком яких є відносно низька специфічність і нездатність показувати динаміку змін.

Загальний недолік формул розрахунку ШКФ – певна неточність при нормальній або незначно зниженій нирковій функції. Саме тому поглибився інтерес до біологічних маркерів, що дають змогу оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [19]. Останніми роками все більше уваги приділяють пошуку біомаркерів гострого та хронічного ураження нирок, що дали б змогу здійснити раннє виявлення

патологічних змін у нирках та визначити їхній характер, диференціювати ураження різних відділів нефрону, вірогідно встановити стадію патологічного процесу. Серед нових маркерів, які активно досліджують, найбільше значення мають молекула пошкодження нирок-1 (КІМ-1), нейтрофільний желатиназ-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18 (ІЛ-18), цистатин С [18].

Цистатин С вважають «золотим стандартом» визначення ниркової функції, а його дослідження в сечі дає змогу оцінити ступінь тубулярних порушень [20]. Цистатин С виробляється з постійною швидкістю, вільно фільтрується, реабсорбується і катаболізується у проксимальних канальцях нефрону. На його рівень не впливають статута і м'язова маса, а тому вважають, що він є точнішим показником функції нирок порівняно з сироватковим креатиніном [21].

У кількох дослідженнях повідомляли, що цистатин С також є незалежним фактором ризику ураження органів-мішеней і серцево-судинних подій у пацієнтів із ГХ. Тому вважають, що моніторинг його рівня важливий для клінічного ведення таких пацієнтів [22].

У дослідженні, здійсненому в Арміському медичному коледжі (Пакистан), показано зв'язок між підвищенням рівня цистатину С у сироватці крові та виникненням повноцінної гіпертензії з розвитком нефропатії. Встановили лінійний зв'язок між підвищенням рівня сироваткового цистатину С, легкими порушеннями функції нирок, високим ризиком серцево-судинних захворювань і смертністю [23]. Останні дослідження показали, що цистатин С не тільки характеризує функцію нирок, але і є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності у хворих і з ХХН, і без неї. З'ясували, що він має зв'язок із маркерами ураження органів-мішеней при ГХ: гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), товщиною комплексу «інтима-медіа» сонних артерій і мікроальбумінурією [24]. Встановили також, що рівень маркера в сироватці крові має сильну кореляцію з індексом маси міокарда лівого шлуночка, доволі високу чутливість (78 %) як предиктор розвитку ГЛШ у пацієнтів із ХХН. Водночас його рівень переважно пов'язаний із концентричним типом ГЛШ [25]. Гіперурикемія спричиняє підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), гіпертрофію клубочкового апарату, розвиток тубулоінтерстиціальних ушкоджень, збільшення канальцевої ішемії та раннє формування ХХН. У пацієнтів із подагрою виявили суттєве збільшення цистатину С, більш виражене при супутній ГХ. Включення цього показника у формулу розрахунку показує тяжчі стадії ХХН порівняно з традиційними методиками розрахунку ШКФ. Отже, цистатин С можна вважати новим раннім маркером доклінічного ураження нирок у хворих на подагру [26].

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, нейтрофільний желатиназ-асоційований ліпокалін) – глікопротеїн, який належить до суперсімейства ліпокалінів, що складається з 20 невеликих секреторних білків [27]. Тривалий час NGAL вважали тільки маркером клінічного гострого пошкодження нирок, але в низці досліджень

показано: він може бути і раннім маркером початку ХХН різного генезу, зокрема при ураженні нирок у результаті ГХ. Є дослідження, що рівень NGAL вищий у хворих на ГХ порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем АТ [28]. Визначення ліпокаліну у крові можна використовувати для оцінювання ниркової функції у хворих на ГХ і, можливо, для прогнозування перебігу гіпертонічної нефропатії [29].

Нині в поняття гіпертонічного серця вже не вкладається тільки наявність ГЛШ. Активно використовують термін «ремоделювання серця», що включає комплекс змін розмірів, форми, структури, біохімічних і функціональних властивостей міокарда під впливом різних факторів, насамперед ГХ. Наявність ГЛШ автоматично дає підстави визначити пацієнта у групу високого ризику кардіоваскулярних ускладнень [30]. Метод ехокардіографії (ЕхоКГ) дає змогу визначити геометрію, сегментарну скоротливість, систолічну та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ), розмір та об'єм лівого передсердя (ЛП), що також пов'язані з підвищенням ризику ускладнень. Ехокардіографічні ознаки ГЛШ – потужний предиктор смерті й у хворих на ГХ, і в загальній популяції, а їхня регресія на тлі антигіпертензивної терапії поліпшує прогноз [31].

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) – більш раннє порушення, характерне для багатьох серцево-судинних захворювань. При ГХ порушення наповнення ЛШ можуть виявлятися на ранній стадії, а також часто передують порушенню його систолічної функції [30]. Епідеміологічний зв'язок між ГХ і ДДЛШ підтверджений у низці останніх досліджень. До 50 % пацієнтів із ГХ мають дані про ДДЛШ, що пов'язано з 8–10-разовим збільшенням ризику смерті. Гіпертонія асоціюється з посиленням відкладення колагену, розвитком інтерстиціального фіброзу та порушенням гомеостазу кальцію в міокарді, що може призводити до погіршення ДДЛШ. Подібні процеси відбуваються і в судинах, що спричиняє збільшення їхньої жорсткості, погіршення функції [32].

У пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском ГЛШ – потужний і незалежний предиктор захворюваності та смертності. Втім, багато авторів вважають, що зміни в морфології та функціонуванні ЛП можуть відбуватися ще до появи структурних змін у ЛШ [33]. Високий кров'яний тиск підвищує кінцевий діастолічний тиск ЛШ та індукує ДДЛШ, що згодом підвищує тиск у ЛП і спричиняє навантаження на стінки ЛП. Перевантаження тиском у ЛП викликає патофізіологічні зміни, що зумовлюють структурно-функціональну перебудову [34]. Порушення функції ЛП часто реєструють у пацієнтів із середньою та тяжкою формою гіпертонії. Встановлено, що об'єм ЛП є маркером ДДЛШ. Ця зміна – фактор ризику виникнення фібриляції передсердь (ФП), згідно з Фремінгемським дослідженням, яке показало: збільшення розміру ЛП на 5 мм призвело до збільшення випадків ФП на 39 % [35].

У хворих на ГХ виявили пряму кореляцію рівня СК зі станом ДДЛШ. Рівень СК вірогідно вищий у пацієнтів

із ДДЛШ порівняно з пацієнтами, в яких функція розслаблення збережена; найвищий рівень СК визначили у групі хворих із псевдонормальним типом ДДЛШ [36].

**Методи корекції кардіоренальних порушень при гіпертонічній хворобі на тлі порушень пуринового обміну.** Антигіпертензивна терапія призводить до зниження АТ і смертності від серцево-судинних захворювань, запобігає розвитку ХХН. Так, зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. і зниження діастолічного АТ (ДАТ) на 5 мм рт. ст. асоціюються зі зменшенням ризику серцево-судинної системи (на ~20 %), загальної смертності (на 10–15 %), інсультів (на ~35 %), коронарних подій (на ~20 %) і серцевої недостатності (на ~40 %) [5].

Розрізняють п'ять класів антигіпертензивних препаратів першої лінії. Говорячи про критерії вибору, необхідно зважати на субклінічне ураження органів-мішеней або супутні клінічні стани в конкретного пацієнта. Нині лікування пацієнтів із ГХ ґрунтується саме на препаратах, що блокують РААС, і блокаторах кальцієвих каналів (БКК) [37]. ГХ виявляють у 36–41 % хворих на подагру, а в пацієнтів із метаболічним синдромом її частота може становити 80 %. Немедикаментозні заходи передбачають дотримання дієти з обмеженням продуктів, що містять пурини. Терапія подагри включає препарати, що сприяють зниженню рівня уратів, оскільки досягнення ремісії захворювання і зниження рівня СК може супроводжуватися зниженням і стабілізацією АТ. Препаратами вибору для пацієнтів із поєднанням подагри й ГХ є метаболічно нейтральні БКК та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), що не впливають на рівень гіперурикемії, а також представник блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) лозартан [38].

За сучасними уявленнями, активація РААС відіграє найважливішу роль у регуляції АТ. Ангіотензин II (АТ II) як ключовий ефекторний гормон РААС через вазоконстрикцію, збільшення післянавантаження ЛШ, затримку натрію та води підвищує АТ. Довгострокові ефекти підвищення рівня АТ II, особливо у тканинах, призводять до серцевого й судинного ремоделювання, ураження нирок, що через органи порушення спричиняють зростання ризику серцево-судинних захворювань і ниркової недостатності [39]. Тому в кардіологічній практиці широко застосовують антигіпертензивні препарати – ІАПФ та БРА II 1 типу. Показано, що застосування ІАПФ як монотерапії дає змогу досягти цільового рівня АТ у 40–60 % осіб із м'якою або помірною ГХ у поєднанні з регресом гіпертрофії міокарда.

У низці досліджень отримали дані, що свідчать: ІАПФ характеризуються багатогранною активністю, а їхні кардіопротекторні властивості не обмежуються антигіпертензивною дією. У пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком без ГХ (SOLVD, HOPE, EUROPA) застосування ІАПФ супроводжувалося статистично значущим зменшенням смертності від серцево-судинних причин (інфаркту міокарда, інсульту). Дані підтверджують неповну залежність кардіопротекторного ефекту ІАПФ від їхньої антигіпертензивної дії. Ця група пре-

паратів сприяє також нормалізації перфузійного тиску в ниркових судинах, екскреції натрію та води, запобігає розвитку й прогресуванню протеїнурії. Частково дія пов'язана із запобіганням деградації брадикініну, що супроводжується збільшенням продукції оксиду азоту, простагліцину та простагландину E<sub>2</sub>. Ці ефекти визначають вазодилататорну, антитромботичну, антиатерогенну й антипроліферативну дію ІАПФ [40].

Актуальною проблемою є вибір патогенетично обґрунтованої, безпечної гіпотензивної терапії у хворих на подагру. Відомо, що деякі антигіпертензивні препарати можуть призводити до зростання рівня уратів у сироватці крові, а отже підвищувати ризик розвитку подагри. ІАПФ збільшують ниркову екскрецію СК шляхом зниження реабсорбції у проксимальних канальцях [41].

Результати більшості сучасних метааналізів показують абсолютно зіставну ефективність ІАПФ і БРА II щодо зниження частоти розвитку різних серцево-судинних ускладнень, зокрема летальних [42]. Клінічні ефекти БРА II проявляються функціональними змінами: системною вазодилатацією, зниженням загального периферичного судинного опору, діуретичного ефекту, впливом на судини (поліпшення ендотеліальної функції та системи антиоксидантного захисту, ремоделювання ЛЛШ і судин, зниження концентрації СК) [43]. Лозартан завдяки особливостям молекулярної будови змінює реабсорбцію уратів у проксимальних канальцях нирок, знижує рівень СК у сироватці крові, збільшуючи її екскрецію. Препарат викликає помірне підвищення екскреції СК, що не спричиняє розвиток суглобового синдрому при подагрі, збільшує рН сечі, запобігаючи випадінню СК в осад і розвитку нефролітіазу. Особливої важливості урикозуричні властивості лозартану набувають у лікуванні пацієнтів із ГХ і подагрою [44]. Лозартан знижує рівень СК у монотерапії [45], а при поєднаному призначенні з амлодипіном цей ефект посилюється [46].

Специфічне місце серед БКК належить амлодипіну, представнику III покоління, що характеризується найбільш тривалими антигіпертензивною та антиішемічною діями, успішно пройшов всебічне вивчення з позицій доказової медицини в різних клінічних дослідженнях [47].

В основі антигіпертензивної дії всіх БКК – здатність викликати виражену артеріальну вазодилатацію в результаті інактивації потенціал-залежних кальцієвих каналів судинної стінки. Амлодипін блокує надходження іонів кальцію через клітинну мембрану в серцевий і гладкі м'язи. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну пояснюється прямим розслаблювальним впливом на гладкі м'язи судин, що призводить до зниження загального периферичного судинного опору. При тривалому застосуванні амлодипіну відбувається зворотний розвиток ГЛШ, і за здатністю викликати регресію ГЛШ він не поступається діуретикам та ІАПФ. Доведено також, що амлодипін не має негативного впливу на ліпідний, пуриновий і вуглеводний обміни; це особливо важливо під час лікування хворих на ГХ, адже багато з них мають його порушення [48]. Застосування БКК призводить до

зниження ризику виникнення подагри, що пов'язано з їхнім впливом на функцію нирок, збільшенням екскреції СК, зростанням ШКФ, а отже швидкості кліренсу СК і креатиніну [49].

Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматології з лікування подагри 2020 року, препаратом першої лінії для корекції метаболічних порушень, пов'язаних із порушенням пуринового обміну, є алопуринол [50].

Коригувати рівень СК у хворих із високим ризиком розвитку серцево-судинних подій необхідно навіть при безсимптомній гіперурикемії. Алопуринол – неселективний інгібітор ксантиноксидази, що пригнічує синтез СК залежно від дози. Його вважають одним із найефективніших препаратів, що зменшують концентрацію уратів у сироватці крові, має захисний вплив на серцево-судинну систему [51,52]. У дослідженнях доведено: призначення препарату пов'язане зі зниженням загального рівня смертності [51,53] та сприяє істотному зниженню САТ у пацієнтів, які отримували гіпотензивні препарати, а також у нелікованих. Гіпотензивний ефект можна пояснити позитивним впливом препарату на жорсткість артерій, а отже зниження серцево-судинних ускладнень [51,54]. Алопуринол також має незалежний від АТ і СК вплив на судинну мережу, включаючи регрес ГЛШ і поліпшення ендотеліальної функції. Ці ефекти пов'язані зі зниженням окислювального стресу, викликаного активністю ксантиноксидази [55]. Ксантиноксидаза – джерело активних форм кисню в серцево-судинній системі та нирках. Її активація спричиняє окислювальний стрес і асоційоване з ним ушкодження судин, що важливо в патофізіології гіпертонії [56]. Лікування алопуринолом пов'язане також зі зниженням ризику інсульту, серцевих подій у пацієнтів віком понад 65 років із ГХ [57].

## Висновки

1. Останніми роками активно вивчають роль гіперурикемії в розвитку та прогресуванні змін із боку серцево-судинної системи та функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу. Однак результати таких досліджень мають суперечливий характер.

2. Необхідні додаткові дослідження для виявлення причинно-наслідкових зв'язків і механізмів розвитку супутніх захворювань під час порушення пуринового обміну.

3. Виявлення маркерів ранньої діагностики ураження міокарда та нирок, антигіпертензивна терапія метаболічно нейтральними препаратами сприятимуть профілактиці ускладнень і покращенню прогнозу у хворих на гіпертонічну хворобу під час порушення пуринового обміну.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Дудко О. В., аспірантка каф. сімейної медицини, терапії, кардіології і неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0367-6300](https://orcid.org/0000-0002-0367-6300)

## Information about author:

Dudko O. V., PhD Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Дудко Е. В., аспирант каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Дод. 3. С. 5-14.
- [2] Державна служба статистики України. URL : [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua)
- [3] Загородний М. І. Клінічні основи артеріальної гіпертензії: фармакотерапевтичний аспект. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 2. С. 296-34.
- [4] Теренда Н. О. Основні тенденції загальної та первинної захворюваності на гіпертонічну хворобу в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 4. С. 39-43.
- [5] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, Iss. 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [6] 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020. Vol. 79, Iss. 1. P. 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [7] Корж О. М., Краснокутський С. В. Подагра: клініка, діагностика та лікування. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015. № 1. С. 40-47.
- [8] Міщенко Л. А. Гіперурикемія й артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок? *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5. С. 55-60. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.5.49.2016.83865>
- [9] Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension, The PIUMA Study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi et al. *Hypertension*. 2000. Vol. 36, Iss. 6. P. 1072-1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
- [10] Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey / R. Buzas, O. F. Tautu, M. Dorobantu et al. *PloS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 7. e0199865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199865>
- [11] Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis / P. C. Grayson, S. Y. Kim, M. LaValley, H. K. Choi. *Arthritis care & research*. 2011. Vol. 63, Iss. 1. P. 102-110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
- [12] Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R. J. Johnson, D. H. Kang, D. Feig et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 41, Iss. 6. P. 1183-1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
- [13] Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans / T. S. Perlstein, O. Gumieniak, P. N. Hopkins et al. *Kidney international*. 2004. Vol. 66, Iss. 4. P. 1465-1470. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x>
- [14] Головач І. Ю., Егудина Е. Д., Ханюков А. А. Подагра, кардіо-васкулярні ризики і серцево-судинні захворювання: кристалічна нерозбериха. *Артеріальна гіпертензія*. 2019. № 2. С. 5-19. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750>
- [15] Ofori S. N., Odiya, O. J. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vascular health and risk management*. 2014. Vol. 10. P. 253-261. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S61363>
- [16] Хімюм Л. В., Тимошук Л. С. Сучасні погляди на діагностику ураження нирок у хворих з артеріальною гіпертензією з метою ранньої профілактики. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. № 3. С. 12-16.
- [17] Іванкова А. В., Іванова Є. І. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. № 4. С. 64-67.
- [18] Корюк О. Гіпертрофія лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії: сучасні уявлення та діагностично-лікувальний підхід. *Здоров'я України*. 2018. № 23. С. 21-22.
- [19] Нюшко Т. Ю. Структурно-функціональні зміни лівого шлуночка та судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від типу добового профілю артеріального тиску. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. Т. 19, № 2. С. 379-385.
- [20] Ingle V. V. Study of diastolic dysfunction in essential hypertension patients in relation to age and duration of treatment. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017. Vol. 4, Iss. 5. P. 1447-1450. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20174301>
- [21] Sáez G. C., González H. R., López D. G. Afectación atrial izquierda en pacientes con hipertensión arterial no complicados. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2019. Vol. 25, Iss. 3. P. 273-285.
- [22] Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension / E. Tenekecioglu, F. V. Agca, O. A. Ozluk et al. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014. Vol. 102, Iss. 3. P. 253-262. <https://doi.org/10.5935/abc.20140009>
- [23] Ztati M., Bendriss L., Elkhatouri A. Left atrium function assessment in hypertensive patients. *International Journal of Advanced Research*. 2017. Vol. 5. P. 963-967. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4804>
- [24] Гребеник М. В., Коцюба О. І. Особливості корекції діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з гіперурикемією. *Ліки України*. 2016. № 3. С. 62-65. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3\(199\).203676](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3(199).203676)
- [25] Гоженко А. І., Ковалевська Л. А., Телятников О. В. У пошуках універсального біомаркера гострого ушкодження нирок при гострому коронарному синдромі (огляд літератури). *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2015. № 4. С. 33-44.
- [26] Крайдашенко О. В., Долінна М. О. Цистатин С сироватки крові як маркер гломерулярного ураження нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит зі збереженою функцією нирок. *Запорожський медичний журнал*. 2015. № 3. С. 29-33.
- [27] Шулькіна С. Г., Смирнова Е. Н. Діагностичне значення цистатина С і колагену IV типу у больових артеріальної гіпертензії та ожиренням. *Артеріальна гіпертензія*. 2017. Т. 23, № 6. С. 552-560. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560>
- [28] Fernando S., Polkinghorne K. R. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *Jornal brasileiro de nefrologia*. 2020. Vol. 42, Iss. 1. P. 6-7. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240>
- [29] Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients / J. Han, Y. Gao, Q. Guo et al. *BMJ open*. 2016. Vol. 6, Iss. 9, e011166. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011166>
- [30] Колесник М. Ю. Цистатин С як маркер ремоделювання міокарда в чоловіків з артеріальною гіпертензією без хронічної хвороби нирок. *Серце і судини*. 2015. № 3. С. 73-79.
- [31] Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy / U. Wali, M. M. Hussain, N. Wali et al. *JPMa. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019. Vol. 69, Iss. 3. P. 313-316.
- [32] Цистатин С – новий маркер гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / М. П. Васильєва, Т. Е. Руденко, І. М. Кутырина, Н. І. Соломашина. *Терапевтичний архів*. 2015. Т. 87, № 6. С. 17-22. <https://doi.org/10.17513/spno.29538>
- [33] Кушнаренко Н. Н., Медведєва Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю. Цистатин С в діагностиці преклінічного поразення почек у больових подагрой. *Нефрологія*. 2018. Т. 22, № 1. С. 75-82. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-2-1-75-82>
- [34] Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Протасевич П. П. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (новые критерии оценки почечного повреждения). Часть 2. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016. № 3. С. 6-11.
- [35] Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых / С. А. Миронова, Ю. С. Юдина, М. В. Ионов и др. *Артериальная гипертензия*. 2018. Т. 21, № 2. С. 223-236. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236>
- [36] Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014. № 4. С. 125-130.
- [37] Міщенко Л. А. Комбінована антигіпертензивна терапія: критерії вибору препаратів. *Український медичний часопис*. 2018. № 2. С. 1-5.
- [38] Бенца Т. М. Обґрунтування вибору антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією. *Ліки України*. 2020. № 6-7. С. 19-23. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7\(242-3\).212667](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7(242-3).212667)
- [39] Мерецький В. М. Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 1. С. 98-101.
- [40] Залевська Т. Д. Плейотропні ефекти препаратів, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи, їх значення для клінічної практики. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 3. С. 73-78.

- [41] Камбачокова З. А., Арамисова Р. М. Трудности ведения пациентов с подагрой на фоне коморбидных состояний. *Трудный пациент*. 2018. Т. 16, № 6. С. 46-52.
- [42] Іванов В. П. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці. *Український медичний часопис*. 2013. № 1. С. 97-101.
- [43] Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension? *Reumatologia*. 2018. Vol. 56, Iss. 2. P. 106-110. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.75522>
- [44] Трисветова Е. Л. Лозартан в лечении артериальной гипертензии и коморбидности: достижение нескольких целей. *Медицинские новости*. 2014. № 8. С. 20-24.
- [45] Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study / S. Ueno, T. Hamada, S. Taniguchi et al. *Drug research*. 2016. Vol. 66, Iss. 12. P. 628-632. <https://doi.org/10.1055/s-0042-113183>
- [46] The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoiegggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen et al. *Kidney international*. 2004. Vol. 65, Iss. 3. P. 1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>
- [47] Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes / H. Fares, J. J. DiNicolantonio, J. H. O'Keefe, C. J. Lavie. *Open heart*. 2016. Vol. 3, Iss. 2. P. 1-7. <https://doi.org/10.1136/openhr-2016-000473>
- [48] Косарев В. В., Бабанов С. А. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии и ассоциированных состояний: в фокусе – антагонисты кальция. *Кардиосоветы*. 2013. № 4. С. 16-22.
- [49] Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H. K. Choi, L. C. Soriano, Y. Zhang, L. A. Rodríguez. *BMJ*. 2012. Vol. 344. d8190. <https://doi.org/10.1136/bmj.d8190>
- [50] American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls et al. *Arthritis care & research*. 2020. Vol. 72, Iss. 6. P. 744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- [51] Ханюков О. О., Єлудіна Є. Д., Калашникова О. С. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з гіперурікемією: основи патогенезу, клінічне значення, діагностика, підходи до лікування. *Артеріальна гіпертензія*. 2018. № 3. С. 37-49. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.3.59.2018.139904>
- [52] Allopurinol for chronic gout / R. Seth, A. S. Kydd, R. Buchbinder et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014. Iss. 10. CD006077. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006077.pub3>
- [53] Allopurinol initiation and all cause mortality in the general population / M. Dubreuil, Y. Zhu, Y. Zhang et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015. Vol. 74, Iss. 7. P. 1368-1372. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269>
- [54] Allopurinol to influence blood pressure in hypertension patients: systematic review and meta-analysis / J. D. Zhao, P. S. Dong, J. J. Jia et al. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2018. Vol. 11, Iss. 3. P. 1390-1400.
- [55] Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / M. P. Kao, D. S. Ang, S. J. Gandy et al. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011. Vol. 22, Iss. 7. P. 1382-1389. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111185>
- [56] Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease / U. Landmesser, S. Spiekermann, C. Preuss et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007. Vol. 27, Iss. 4. P. 943-948. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258415.32883.bf>
- [57] Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension / R. L. Maclsaac, J. Salatzki, P. Higgins et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 67, Iss. 3. P. 535-540. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344>
- pharmacotherapeutic aspect]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (2), 29-34. [in Ukrainian].
- [4] Terenda, N. O. (2015). Osnovni tendentsii zahalnoi ta pervynnoi zakhvoriuvannosti na hipertonichnu khvorobu v Ukraini [Main trends of general and primary morbidity for hypertension in Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, (4), 39-43. [in Ukrainian].
- [5] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [6] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda, J., Coyfish, M., Guillo, S., Jansen, T., Janssens, H., Lioté, F., Mallen, C. D., Nuki, G., Perez-Ruiz, F., Pimentao, J., Punzi, L., Pywell, A., So, A. K., Tausche, A. K., Uhlig, T., ... Bardin, T. (2020). 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1), 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [7] Korzh, O. M., & Krasnokutskiy, S. V. Podagra: klinika, diahnozyka ta likuvannia [Gout: clinics, diagnostics and treatment]. *Skhidnoievropaisky zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*, (1), 40-47. [in Ukrainian].
- [8] Mishchenko, L. A. (2016). Giperurikemiia y arterialna gipertenziia – chy isnuie zv'iazok? [Hyperuricemia and Arterial Hypertension – is There a Correlation?]. *Arterial'naya gipertenziya*, (5), 55-60. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.5.49.2016.83865>
- [9] Verdecchia, P., Schillaci, G., Reboldi, G., Santeusano, F., Porcellati, C., & Brunetti, P. (2000). Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*, 36(6), 1072-1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
- [10] Buzas, R., Tautu, O. F., Dorobantu, M., Ivan, V., & Ligezan, D. (2018). Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey. *PLoS one*, 13(7), e0199865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199865>
- [11] Grayson, P. C., Kim, S. Y., LaValley, M., & Choi, H. K. (2011). Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*, 63(1), 102-110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
- [12] Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., Tuttle, K. R., Rodriguez-Iturbe, B., Herrera-Acosta, J., & Mazzali, M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*, 41(6), 1183-1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>
- [13] Perlstein, T. S., Gumieniak, O., Hopkins, P. N., Murphey, L. J., Brown, N. J., Williams, G. H., Hollenberg, N. K., & Fisher, N. D. (2004). Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney international*, 66(4), 1465-1470. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x>
- [14] Golovach, I. Yu., Yehudina, Ye. D., & Khaniukov, O. O. (2019). Podagra, kardiovaskulyarnye riski i serdechno-sosudistye zabolevaniya: kristallicheskaya nerazberikha [Gout, cardiovascular risks and cardiovascular diseases: crystal confusion]. *Arterialna hipertenziia*, (2), 5-19. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750>
- [15] Ofori, S. N., & Odia, O. J. (2014). Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vascular health and risk management*, 10, 253-261. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S61363>
- [16] Khimion, L. V. & Timoshchuk, L. S. (2017). Suchasni pohliady na diahnozyku urazhennia nyrok u khvorykh z arterialnoiu hipertenzieiu z metoiu rannoï profilaktyky [The modern views to diagnosis of kidney damage in patients with arterial hypertension for early prevention]. *Український журнал нефрології та діалізу*, (3), 12-16. [in Ukrainian].
- [17] Ivankova, A. V. & Ivanova, E. I. (2017). Stan funktsii nyrok u khvorykh na hipertonichnu khvorobu z riznymy formamy ekstrasytolii [Nursing Function Condition in Patients with Hypertonic Disease Including Different Forms of Extrastololy]. *Український журнал медыцны, біології та спорту*, (4), 64-67. [in Ukrainian].
- [18] Koroliuk, O. (2018). Hipertrofiia livoho shlunochka pry arterialnii hipertenzii: suchasni uaviennia ta diahnozychno-likovalnyi pidkhid [Left ventricular hypertrophy in hypertension: modern ideas and diagnostic and therapeutic approach]. *Zdorovia Ukrainy*, (23), 21-22. [in Ukrainian].
- [19] Nyushko, T. Yu. (2015). Strukturno-funktsionalni zminy livoho shlunochka ta sudyn u khvorykh na hipertonichnu khvorobu II stadii

## References

- [1] Kovalenko, V. M. & Dorogoi, A. P. (2016). Sertsevo-sudynni khvoroby: medychno-sotsialne znachennia ta stratehiia rozvytku kardiologii v Ukraini [Cardiovascular disease: medical and social value and strategy of cardiology in Ukraine]. *Український кардіологічний журнал*, (Suppl 3), 5-14. [in Ukrainian].
- [2] *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy* [State Statistics Service of Ukraine]. <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- [3] Zahorodnyi, M. I. (2017). Klinichni osnovy arterialnoi hipertenzii: farmakoterapevtychnyi aspekt [Clinical bases of arterial hypertension:

- v залеzhnosti vid typu dobovoho profilu arterialnogo tysku [Structural and functional changes of the left ventricle and vessels in the patients with essential hypertension of the 2nd stage depending on the type of the daily profile of arterial pressure]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 19(2), 379-385. [in Ukrainian].
- [20] Ingle, V. V. (2017). Study of diastolic dysfunction in essential hypertension patients in relation to age and duration of treatment. *International Journal of Advances in Medicine*, 4(5), 1447-1450. <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20174301>
- [21] Sáez, G. C., González, H. R., & López, D. G. (2019). Afectación atrial izquierda en pacientes con hipertensión arterial no complicados. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 25(3), 273-285.
- [22] Tenekcioglu, E., Agca, F. V., Ozluk, O. A., Karaagac, K., Demir, S., Peker, T., Kuzeytemiz, M., Senturk, M., & Yilmaz, M. (2014). Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 102(3), 253-262. <https://doi.org/10.5935/abc.20140009>
- [23] Ztati, M., Bendriss, L., & Elkhatouri, A. (2017). Left atrium function assessment in hypertensive patients. *International Journal of Advanced Research*, 5, 963-967. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4804>
- [24] Hrebenyk, M. V., & Kotsyuba, O. I. (2016). Correction particularities of left ventricular diastolic dysfunction in patients with essential arterial hypertension with hyperuricemia. *Liky Ukrainy*, (3), 62-65. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3\(199\).203676](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.3(199).203676)
- [25] Gozhenko, A. I., Kovalevskaya, L. A., & Telyatnikov, O. V. (2015). U poshukakh universalnogo biomarkeru hostroho ushkozhdzhennia nyrok pry hostromu koronarnomu syndromi (ohliad literatury) [In search of universal biomarkers of acute kidney damage in acute coronary syndromes]. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny: navkolnyshnie seredovyshe; profesiine zdorovia; patolohiia*, (4), 33-44. [in Ukrainian].
- [26] Kraydashenko, O. V., & Dolinna, M. A. (2015). Tsystatyn S syrovatky krovi yak marker hlomerularnogo urazhennia nyrok u khvorykh na khronichnyi hlomerulonefryt z zberezhenoiu funktsiieiu nyrok [Serum cystatin C as a marker of glomerular kidney damage in patients with chronic glomerulonephritis with saved renal function]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 29-33. [in Ukrainian].
- [27] Shulkina, S. G. & Smirnova, E. N. (2017). Diagnosticheskoe znachenie tsistatina S i kollagena IV tipa u bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ozhireniem [Diagnostic value of cystatin c and collagen type IV in patients with hypertension and obesity]. *Arterial'naya gipertenziya*, 23(6), 552-560. [in Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560>
- [28] Fernando, S., & Polkinghorne, K. R. (2020). Cystatin C: not just a marker of kidney function. *Jornal brasileiro de nefrologia*, 42(1), 6-7. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240>
- [29] Han, J., Gao, Y., Guo, Q., Su, D., Yan, B., Peng, L., Du, Y., Li, K., & Wang, G. (2016). Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients. *BMJ open*, 6(9), e011166. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011166>
- [30] Kolesnyk, M. Yu. (2015). Tsystatyn C yak marker remodeliuvannia miokarda v cholovikiv z arterialnoi hipertenzieiu bez khronichnoi khvoroby nyrok [Cystatin C as marker of myocardial remodeling in hypertensive males without chronic kidney disease]. *Sertse i sudyny*, (3), 73-79. [in Ukrainian].
- [31] Wali, U., Hussain, M. M., Wali, N., Nadeem, A., & Majeed, F. (2019). Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 69(3), 313-319.
- [32] Vasilyeva, M. P., Rudenko, T. Ye., Kutryna, I. M., & Solomakhina, N. I. (2015). Tsistatin S – novyi marker gipertrofii miokarda levogo zheludochka u patsientov s khronicheskoi bolezn'yu pochek [Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease]. *Terapevticheskii arkhiv*, 87(6), 17-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.17513/spno.29538>
- [33] Kushnarenko, N. N., Medvedeva, T. A., Govorin, A. V., & Mishko, M. Yu. (2018). Tsistatin C v diagnostike preklinicheskogo porazhennia pochek u bolnykh podagroii [Cystatin C in the diagnosis of pre-clinical kidney injury in patients with gout]. *Nefrologiya*, 22(1), 75-82. [in Russian]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82>
- [34] Yakubtsevich, R. E., Spas, V. V., & Protasevich, P. P. (2016). Sovremennye podkhody k otsenke ostrogo povrezhdeniya pochek (novye kriterii otsenki pochechnogo povrezhdeniya). Chast' 2 [Current approaches to acute renal failure assessment (new criteria of acute renal failure assessment). Part 2]. *Journal of the Grodno State Medical University*, (3), 6-11. [in Russian].
- [35] Mironova, S. A., Yudina, Yu. S., Ionov, M. V., Avdonina, N. G., Emelyanov, I. V., Vasil'eva, E. Yu., Zvartau, N. E., & Konradi, A. O. (2018). Markery por azheniia pochek u bolnykh arterialnoi gipertenzieii: novye protiv starykh [Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel]. *Arterial'naya gipertenziya*, 21(2), 223-236. [in Russian]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236>
- [36] Urazayeva, L. I., & Maksudova, A. N. (2014). Biomarkery rannego povrezhdeniya pochek: obzor literatury [Biomarkers of early renal injury: review of literature]. *Prakticheskaya meditsina*, (4), 125-130. [in Russian].
- [37] Mishchenko L. A. (2018). Kombinovana antyhipertenzivna terapiia: kryterii vyboru preparative [Combination antihypertensive therapy: criteria for drug selection]. *Ukrainskii medychnyi chasopys*, (2), 1-5. [in Ukrainian].
- [38] Bentsa, T. M. (2020). Obgruntuvannia vyboru antyhipertenzivnykh preparativ dlia likuvannia patsientiv iz arterialnoi hipertenzieiu ta komorbidnoi patolohieiu [Rationale for the choice of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension and comorbid pathology]. *Liky Ukrainy*, (6-7), 19-23. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7\(242-3\).212667](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7(242-3).212667)
- [39] Meretskyi, V. M. (2015). Zastosuvannia blokatoriv retseptoriv anghiotenzynu II v likuvanni arterialnoi hipertenzii [Using of angiotensin II receptor blockers in treatment of hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (1), 98-101. [in Ukrainian].
- [40] Zalevska, T. D. (2017). Pleiotropni efekty preparativ, shcho pry-nichuiut aktyvnist renin-anghiotenzynovoi systemy, yikh znachennia dlia klinichnoi praktyky [Pleiotropic effects of drugs suppressing renin-angiotensin system activity, their importance for clinical practice]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (3), 73-78. [in Ukrainian].
- [41] Kambachokovam, Z. A., & Aramisovam, R. M. (2018). Trudnosti vedeniya patsientov s podagroii na fone komorbidnykh sostoyanii [Difficulties of Gout Management in Patients with Comorbid Conditions]. *Trudnyi patsient*, 16(6), 46-52. [in Russian].
- [42] Ivanov, V. P. (2013). Blokatory retseptoriv do angiotenzynu II: aspekty klinichnogo zastosuvannia v terapevtichnii praktytsi [Angiotensin II receptor blockers: aspects of clinical use in therapeutic practice]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (1), 97-101. [in Ukrainian].
- [43] Nieradko-Ivanicka B. (2018). What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension?. *Reumatologia*, 56(2), 106-110. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.75522>
- [44] Trisvetova, E. L. (2014). Lozartan v lechenii arterial'noi gipertenzii i komorbidnosti: dostizhenie neskol'kikh tselei [Losartan in the treatment of hypertension and comorbidity: achieving several goals]. *Meditsinskie novosti*, (8), 20-24. [in Russian].
- [45] Ueno, S., Hamada, T., Taniguchi, S., Ohtani, N., Miyazaki, S., Mizuta, E., Ohtahara, A., Ogino, K., Yoshida, A., Kuwabara, M., Yoshida, K., Ninomiya, H., Kotake, H., Taufiq, F., Yamamoto, K., & Hisatome, I. (2016). Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug research*, 66(12), 628-632. <https://doi.org/10.1055/s-0042-113183>
- [46] Høiegggen, A., Alderman, M. H., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Devereux, R. B., De Faire, U., Fyhryquist, F., Ibsen, H., Kristianson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L. H., Nieminen, M. S., Omvik, P., Oparil, S., Wedel, H., Chen, C., Dahlöf, B., & LIFE Study Group (2004). The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney international*, 65(3), 1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>
- [47] Fares, H., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Lavie, C. J. (2016). Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open heart*, 3(2), e000473. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000473>
- [48] Kosarev, V. V., & Babanov, S. A. (2013) Ratsional'naya farmakoterapiya arterial'noi gipertenzii i assotsirovannykh sostoyanii: v fokuse [Rational pharmacotherapy for hypertension and associated conditions: Focus on calcium antagonists]. *Kardiosomatika*, (4), 16-22. [in Russian].
- [49] Choi, H. K., Soriano, L. C., Zhang, Y., & Rodríguez, L. A. (2012). Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*, 344, d8190. <https://doi.org/10.1136/bmj.d8190>
- [50] FitzGerald, J. D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, A. M., Gelber, A. C., Harrold, L. R., Khanna, D.,



- King, C., Levy, G., Libbey, C., Mount, D., Pillinger, M. H., Rosenthal, A., Singh, J. A., Sims, J. E., Smith, B. J., Wenger, N. S., Bae, S. S., ... Neogi, T. (2020). 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis care & research*, 72(6), 744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- [51] Khaniukov, O. O., Yehudina, Ye. D., & Kalashnykova, O. S. (2018). Arterialna hipertenzia u patsientiv z hiperurikemiieiu osnovy patohenezu, klinichne znachennia, diahnozyka [Arterial hypertension in patients with hyperuricemia: the basis of pathogenesis, clinical significance, diagnosis, approaches to treatment]. *Arterialna hipertenzia*, (3), 37-49. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.3.59.2018.139904>
- [52] Seth, R., Kydd, A. S., Buchbinder, R., Bombardier, C., & Edwards, C. J. (2014). Allopurinol for chronic gout. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD006077. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006077.pub3>
- [53] Dubreuil, M., Zhu, Y., Zhang, Y., Seeger, J. D., Lu, N., Rho, Y. H., & Choi, H. K. (2015). Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(7), 1368-1372. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269>
- [54] Zhao, J. D., Dong, P. S., Jia, J. J., Zhao, D., Wang, H. L., Li, D.-L., Yang, X.-M., & Zhang, H. F. (2018). Allopurinol to influence blood pressure in hypertension patients: systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 11(3), 1390-1400.
- [55] Kao, M. P., Ang, D. S., Gandy, S. J., Nadir, M. A., Houston, J. G., Lang, C. C., & Struthers, A. D. (2011). Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 22(7), 1382-1389. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111185>
- [56] Landmesser, U., Spiekermann, S., Preuss, C., Sorrentino, S., Fischer, D., Manes, C., Mueller, M., & Drexler, H. (2007). Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(4), 943-948. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258415.32883.bf>
- [57] MacIsaac, R. L., Salatzki, J., Higgins, P., Walters, M. R., Padmanabhan, S., Dominiczak, A. F., Touyz, R. M., & Dawson, J. (2016). Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension*, 67(3), 535-540. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344>