

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на уровень мочевой кислоты в крови у пациентов с артериальной гипертензией: систематический обзор

Морозова Т. Е., Волнухин А. В., Власова А. В., Самохина Е. О., Манзюк А. В., Герцог А. А.* , Ших Н. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Обобщить данные о влиянии антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) - на уровень мочевой кислоты (МК) у взрослых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с целью оптимизации фармакотерапии АГ в сочетании с бессимптомной гиперурикемией.

Материал и методы. Поиск осуществлялся в PubMed, Кокрейновском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL) в Кокрейновской библиотеке Cochrane Library, eLIBRARY, сервисе Google Scholar и в базе текущих исследований Национальных институтов здравоохранения США ClinicalTrials.gov. Систематический обзор представлен в соответствии с рекомендациями PRISMA. При поиске и анализе статей не устанавливались ограничения по году публикации.

Результаты. Анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований иАПФ показал, что эналаприл, каптоприл и фозиноприл продемонстрировали нейтральность в отношении уровня МК, в то время как другие препараты этого класса могут повышать ее уровень. Анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований БРА показал, что только лозартан обладает урикозурическим эффектом, тогда как ирбесартан, валсартан и эпросартан метаболически нейтральны.

Заключение. Среди иАПФ хорошим профилем безопасности и наибольшей нейтральностью в отношении МК обладают эналаприл, рамиприл в малых дозах, фозиноприл. БРА в целом метаболически нейтральны в отношении МК, за исключением лозартана, обладающего урикозурическим эффектом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, мочевая кислота, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, урикозурический эффект, метаболическая нейтральность, лозартан.



Для цитирования: Морозова Т. Е., Волнухин А. В., Власова А. В., Самохина Е. О., Манзюк А. В., Герцог А. А., Ших Н. В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на уровень мочевой кислоты в крови у пациентов с артериальной гипертензией: систематический обзор. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2026;22(1):90-98. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3277. EDN: EJQZIB

The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on serum uric acid levels in adult patients with arterial hypertension: A systematic review

Morozova T. E., Volnukhin A. V., Vlasova A. V., Samokhina E. O., Manzyuk A. V., Gertsog A. A.* , Shikh N. V. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To summarize the available data on the effects of first-line antihypertensive agents – angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) – on serum uric acid (UA) levels in adults with (arterial hypertension) AH, with the goal of optimizing pharmacotherapy in patients with AH and asymptomatic hyperuricemia.

Material and methods. A comprehensive search was conducted in PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) within the Cochrane Library, eLIBRARY, Google Scholar, and the National Institutes of Health clinical trials registry ClinicalTrials.gov. The systematic review was prepared in accordance with PRISMA guidelines. No restrictions were placed on the year of publication during the search and analysis.

Results. Analysis of nine randomized controlled trials of ACEIs showed that enalapril, captopril, and fosinopril demonstrated neutrality with respect to UA levels, whereas other drugs in this class may increase UA concentrations. Analysis of eleven randomized controlled trials of ARBs showed that only losartan exhibits a uricosuric effect, while irbesartan, valsartan, and eprosartan are metabolically neutral.

Conclusion. Among ACEIs, enalapril, low-dose ramipril, and fosinopril exhibit the most favorable safety profile and the greatest neutrality regarding UA levels. ARBs are generally metabolically neutral with respect to UA, with the exception of losartan, which possesses a uricosuric effect.

Keywords: arterial hypertension, hyperuricemia, uric acid, angiotensin II receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, uricosuric effect, metabolic neutrality, losartan.

For citation: Morozova T. E., Volnukhin A. V., Vlasova A. V., Samokhina E. O., Manzyuk A. V., Gertsog A. A., Shikh N. V. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on serum uric acid levels in adult patients with arterial hypertension: A systematic review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2026;22(1):90-98. DOI: 10.20996/1819-6446-2026-3277. EDN: EJQZIB

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gertsog_a_a@staff.sechenov.ru

Received/Поступила: 20.11.2025

Review received/Рецензия получена: 15.12.2025

Accepted/Принята в печать: 02.02.2026

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет высокую социальную значимость как ключевой фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [1-3]. Наряду с контролем артериального давления, важную роль в улучшении прогноза играет коррекция дополнительных факторов риска, и одним из таких факторов риска выступает гиперурикемия (ГУ) [3, 4]. Результаты многочисленных исследований показали, что помимо подагры, ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь АГ и прочих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни, коронарных событий, инсульта и прогрессирования ХСН) [5-8].

Схема ведения пациентов с ГУ, представленная в «Консенсусе для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике», предполагает на первом этапе проанализировать все коморбидные состояния и оценить категорию сердечно-сосудистого риска, а на втором этапе по возможности отменить/заменить препараты, негативно влияющие на уровень мочевой кислоты (МК), которые могут препятствовать достижению целевых уровней МК у пациентов с бессимптомной ГУ [9]. В первую очередь речь идет об антигипертензивных препаратах, которые, согласно рекомендациям, получают все пациенты с АГ и преимущественно в виде комбинированной терапии.

Препаратами первого ряда являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые принимают подавляющее большинство пациентов с АГ [2, 3]. Данные о влиянии этих препаратов на уровень МК в современной литературе ограничены единичными исследованиями и противоречивы.

Так, БРА лозартан обладает положительным эффектом на пуриновый обмен и при наличии прямых показаний его включают в схему лечения пациентов с АГ и ГУ [9]. Сведения о влиянии других антигипертензивных препаратов на уровень МК также довольно ограничены и противоречивы, причем в последние годы подобные исследования практически не проводились. Например, есть работы, в которых показано, что некоторые диуретики и бета-блокаторы повышают уровень МК [10, 11], тогда как отдельные БРА демонстрируют урикозурический эффект [12, 13]. Пациентам с ГУ рекомендуется отменить диуретики (в особенности, тиазидные и тиазидоподобные), прием которых рассматривается как одна из причин развития бессимптомной ГУ [14]. В отношении иАПФ есть сведения о том, что часть препаратов нейтральны или потенциально полезны, а некоторые могут даже повышать уровень МК [15-21].

Таким образом, достижение целевых уровней артериального давления является крайне важной,

но не единственной задачей, стоящей перед врачом при лечении пациентов с АГ. При выборе антигипертензивного препарата чрезвычайно важное значение имеет метаболическая нейтральность антигипертензивного препарата и отсутствие негативного влияния на имеющиеся факторы риска, в том числе на уровень МК.

Цель систематического обзора — обобщить данные о влиянии антигипертензивных препаратов первой линии иАПФ и БРА на уровень МК у взрослых пациентов с АГ с целью оптимизации фармакотерапии пациентов с АГ и бессимптомной ГУ.

Методология исследования

При подготовке систематического обзора был проведен поиск в PubMed, Кокрейновском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL) в Кокрейновской библиотеке Cochrane Library, eLIBRARY, сервисе Google Scholar и в базе текущих исследований Национальных институтов здравоохранения США ClinicalTrials.gov. Систематический обзор представлен в соответствии с рекомендациями PRISMA («Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов»; Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск и анализ статей проводился без ограничений на год выхода публикации.

Работа основана на ранее выполненных исследованиях и не содержит каких-либо новых исследований с участием людей или животных, проведенных кем-либо из авторов.

Критерии поиска и отбор исследований

Стратегия поиска включала следующие ключевые слова: «serum uric acid level» в сочетании с «ACE inhibitor» и/или «angiotensin II receptor antagonist».

Критерии включения статей в обзор были следующими: оригинальные статьи, опубликованные на английском и русском языке; пациенты 18 лет и старше; наличие описания результатов влияния иАПФ и/или БРА на уровень МК в крови.

Критериями исключения служили: формат статей «систематические обзоры», «метаанализы», «обзорные статьи», «доклинические исследования»; размер выборки пациентов, получавших исследуемый препарат менее 30 человек; продолжительность терапии менее 4 нед.; невозможность установить связь между приемом препарата и динамикой уровня МК; отсутствие возможности получить полный текст статьи.

Каждая отобранная статья оценивалась независимо тремя исследователями на предмет соответствия критериям включения/исключения. Разногласия решались путем принятия согласованного решения всеми участниками исследовательской группы. Работой руководил главный исследователь.

Извлечение данных

Из включенных в обзор публикаций были извлечены следующие данные: фамилия первого автора, год публикации; основной и сопутствующие диагнозы; общее количество пациентов и количество пациентов, получавших исследуемый препарат (ИП); пол, возраст, раса пациентов; международное непатентованное наименование ИП (иАПФ/БРА); суточная доза ИП и продолжительность терапии; сопутствующая терапия; динамика уровня МК в крови. Протокол систематического обзора был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42023406607)¹.

Методологическое качество статей оценивали с помощью шкалы JADAD (для рандомизированных клинических исследований (РКИ)) и NOS (для нерандомизированных КИ). Риск систематической ошибки исследований, включенных в обзор, оценивался с использованием рекомендованного Cochrane инструмента для РКИ — RoB 2.

Результаты

Выявленные исследования

В результате поиска, по ключевым словам, в базах данных было выявлено 1 650 публикаций, 38 из которых были исключены в связи с дублированием. Еще 1 423 были исключены из-за несоответствия цели исследования и отсутствия доступа к полному тексту. После проверки названий и аннотаций статей, 115 не соответствовали критериям включения. Из оставшихся 74 статей было отобрано 17, для которых суммарный балл по шкале JADAD составил не менее 3, а риск предвзятости по шкале RoB 2 был оценен как низкий. Все клинические исследования, включенные в систематический обзор, являлись рандомизированными, двойными слепыми (рис. 1).

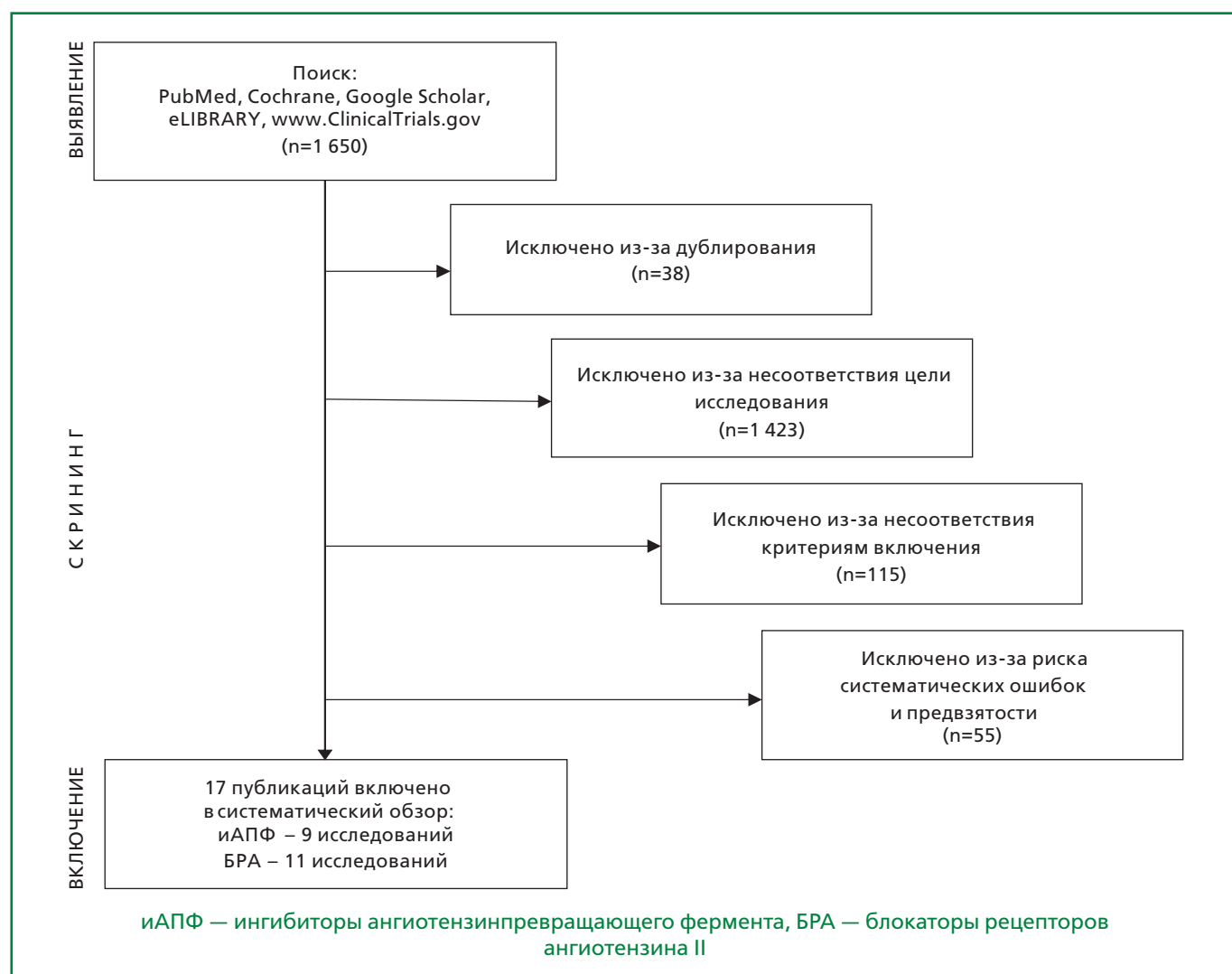


Рисунок 1. Схема отбора публикаций.

1 https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023406607.

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на уровень МК в крови

В ходе систематического обзора было отобрано 9 РКИ, в которых оценивалось влияние иАПФ на уровень МК (табл. 1), в том числе исследований эналаприла было 3, рамиприла — 2, каптоприла, лизиноприла, периндоприла, фозиноприла и мозекси-прила — по 1 исследованию. Анализ РКИ показал, что в 4 исследованиях имело место отсутствие значи-мой динамики уровня МК на фоне приема [22-25].

Повышение уровня МК на фоне приема иАПФ было отмечено в 5 исследованиях [26-30]. Из ограничений этих исследований необходимо отметить отсутствие сведений о статистической значимости результатов в одном исследовании и наличие в 3 исследованиях факторов, способных оказывать негативное влияние на уровень МК независимо от приема иАПФ, таких как сахарный диабет 2 типа (СД-2), метаболический синдром, исходная ГУ и прием препаратов с описан-ным гиперурикемическим эффектом.

Таблица 1. Характеристика клинических исследований, в которых изучалось влияние иАПФ на уровень МК

№ п/п	Авторы/ год	Дизайн исследования	Основной диагноз (число пациентов, получивших ИП/ общее число пациен-тов)	Наименование иАПФ и число пациентов	Суточная доза, мг	Продолжи-тельность терапии, нед.	Динамика уровня мочевой кислоты в крови	Оценка
1.	Mimran A. и соавт., 1998 [22]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ мягкая и умерен-ная (102/200)	Эналаприл vs Ирбесартан	10, 20, 40 75, 150, 300	12	Отсутствие зна-чимой динамики уровня МК	«0»
2.	Steru R. и соавт., 1987 [23]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое, плаце-бо-контролируе-мое	АГ мягкая и умерен-ная (84/111)	Каптоприл vs placebo	25, 50, 100	6	Отсутствие зна-чимой динамики уровня МК	«0»
3.	Li H. и соавт., 2015 [24]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ мягкая и умерен-ная (153/450)	Эналаприл vs Эналаприл+ фолиевая кислота	10	8	Отсутствие зна-чимой динамики уровня МК	«0»
4.	Leonetti G. и соавт., 1997 [25]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	Изолированная систолическая АГ(150/312)	Фозиноприл vs Хлорталидон	10, 20 12,5	9	Отсутствие зна-чимой динамики уровня МК	«0»
5.	Strasser R.H. и соавт., 2007 [26]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ тяжелая (58/125)	Лизиноприл vs Алискирен	20, 40	8	Повышение уров-ня МК в крови на 45,7 ммоль/л	«-»
6.	Mogensen С.Е. и соавт., 2003 [27]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ (233/457, 224/457)	Периндоприл+ индапамид vs Эналаприл	2, 4, 8 10, 20, 40	52	Статистически значимое повы-шение уровня МК в крови в обеих группах	«-»
7.	Walter U. и соавт., 1987 [28]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ мягкая и умерен-ная (160/160)	Рамиприл в раз-ных дозировках	1,25, 2,5, 5,0	6	Отсутствие зна-чимой динамики уровня МК (1,25 мг). Статистически значимое повы-шение уровня МК в крови (2,5, 5 мг)	«0» «-»
8.	Stimpel M. и соавт., 1998 [29]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ мягкая и умерен-ная (48/97)	Мозексиприл vs Гидрохлортиазид	15 25	12	Повышение уров-ня МК в крови на 0,1 мг/дл	«-»
9.	Bonner G. и соавт., 2013 [30]	Рандомизиро-ванное, двойное слепое	АГ (295/884)	Рамиприл vs Азилсартан	10 40, 80	24	Повышение уров-ня МК в крови выше нормальных значений у 0,7% пациентов	«-»

ИП — исследуемый препарат, АГ — артериальная гипертензия, М — мужчины, Ж — женщины, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ГХТ — гидрохлортиазид, МК — мочевая кислота
«0» — отсутствие значимой динамики, «+» — снижение уровня МК, «-» — повышение уровня МК
Возраст/пол — взрослые/М, Ж

Таблица 2. Характеристика клинических исследований, в которых изучалось влияние БРА на уровень МК в крови

№ п/п	Авторы/год	Дизайн исследования	Основной диагноз (число пациентов, получивших ИП/общее число пациентов)	Наименование БРА	Суточная доза, мг	Продолжительность терапии, нед.	Динамика уровня мочевой кислоты в крови	Оценка
1.	Soffer A. и соавт., 1995 [31]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	АГ мягкая и умеренная (231/304)	Лозартан +ГХТ vs placebo	25, 50, 100	12	Статистически значимое снижение уровня МК	«+»
2.	Puig J.G. и соавт., 1999 [35]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ мягкая и умеренная (30/60, 30/60)	Эпросартан vs Лозартан	300 50	4	Отсутствие значимой динамики уровня МК	«0»
3.	Manolis J. и соавт., 2000 [32]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ мягкая и умеренная (693/1161, 468/1161)	Лозартан vs Кандесартан	50, 100 8, 16	12	Статистически значимое снижение уровня МК в группах лозартана и статистически значимое повышение уровня МК в группе кандесартана	«+» «-»
4.	Monterroso V.H. и соавт., 2000 [33]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ мягкая и умеренная (93/187, 94/187)	Лозартан vs Валсартан	50 80	6	Статистически значимое снижение уровня МК в группах лозартана и отсутствие значимой динамики уровня МК в группе валсартана	«+» «0»
5.	Elliott W.J. и соавт., 2001 [36]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ мягкая и умеренная (247/495, 248/495)	Лозартан vs Валсартан	50 80	12	Отсутствие значимой динамики уровня МК	«0»
6.	Dang A. и соавт., 2006 [34]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ мягкая и умеренная (162/325, 163/325)	Лозартан vs Ирбесартан	50, 100 150, 300	8	Статистически значимое снижение уровня МК в группах лозартана и отсутствие значимой динамики уровня МК в группе ирбесартана	«+» «0»
7.	Saruta T. и соавт., 2007 [37]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	АГ (157/945)	Лозартан vs Лозартан +ГХТ	50 50+12,5, 50+6,25, 25+6,25	8	Отсутствие значимой динамики уровня МК	«0»
8.	RENAAL Smink A.P. и соавт., 2012 [38]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	АГ (678/1342)	Лозартан vs placebo	—	24	Отсутствие значимой динамики уровня МК	«0»
9.	IDNT Smink A.P. и соавт., 2012 [38]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	АГ (526/1045)	Ирбесартан vs placebo	—	24	Отсутствие значимой динамики уровня МК	«0»
10.	Mimran A. и соавт., 1998 [22]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ мягкая и умеренная (98/200)	Ирбесартан vs Эналаприл	75, 150, 300	12	Отсутствие значимой динамики уровня МК	«0»
11.	Bonner G. и соавт., 2013 [30]	Рандомизированное, двойное слепое	АГ (589/884)	Азилсартан vs Рамиприл	40, 80 10	24	Повышение уровня МК в крови выше нормальных значений у 4,1% (40 мг) и 3,4% (80 мг) пациентов	«-»

ИП — исследуемый препарат, АГ — артериальная гипертензия, М — мужчины, Ж — женщины, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II фермента, ГХТ — гидрохлортиазид, МК — мочевая кислота
«0» — отсутствие значимой динамики, «+» — снижение уровня МК, «-» — повышение уровня МК
Возраст/пол — взрослые/М, Ж

В 2 исследованиях с эналаприлом не было выявлено значимого влияния препарата на уровень МК в крови (255 пациентов) [22, 24]; в одном на фоне его применения был зафиксирован значимый рост МК (224 пациента) [27]. В 2 исследованиях с рамиприлом (455 пациентов) был продемонстрирован его гиперурикемический эффект, который, вероятно, носит дозозависимый характер [25, 28]. Отсутствие влияния на уровень МК в крови было показано для каптоприла (84 пациента) [23] и фозиноприла (150 пациентов) [30], а гиперурикемический эффект — для лизиноприла (58 пациентов) [26], периндоприла (233 пациента) [27] и мозексиприла (48 пациентов) [29].

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на уровень мочевой кислоты в крови

В ходе систематического обзора было отобрано 11 РКИ, в которых оценивалось влияние БРА на уровень МК (табл. 2). Эффекты лозартана оценивали в 8 РКИ, ирбесартана — в 4, валсартана — в 2, эпросартана, кандесартана и азилсартана — по 1 РКИ. Всего в исследованиях, включенных в анализ, различные БРА принимали 4 507 взрослых пациентов с АГ.

Результаты отобранных РКИ свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности БРА в отношении уровня МК в крови.

Значимый урикозурический эффект лозартана был продемонстрирован в 4 исследованиях, в которых лозартан получали 1 179 пациентов [31-34]. В других 4 исследованиях (1 112 пациентов) было продемонстрировано отсутствие его негативного влияния на уровень МК в крови [35-38]. Причинами отсутствия снижения уровня МК положительной динамики показателя в этих исследованиях могли быть дополнительные факторы. Так, в одном из исследований лозартан назначался как монотерапия, так и в виде фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом, обладающим гиперурикемическим действием [37]; наличие исходной ГУ [35, 36]; наличие у пациентов СД-2 в исследовании RENAAL [38]; участие пациентов азиатской расы, имеющих генотипические и фенотипические особенности [37].

Вместе с тем следует отметить, что даже при отсутствии значимого влияния лозартана на уровень МК по результатам внутригруппового анализа, межгрупповые различия указывали на его значимое преимущество в отношении положительной динамики параметра по сравнению с плацебо, ирбесартаном и валсартаном [35, 36, 38], а также преимущество монокомпонентного препарата над его фиксированной комбинацией с гидрохлоротиазидом [37].

На основании результатов РКИ, включенных в настоящий систематический обзор, можно сделать заключение, что другие БРА, такие как ирбесартан (787 пациентов) [22, 25, 34], валсартан (342 пациента) [33, 36] и эпросартан (30 пациентов) [35] являются метаболически нейтральными по отношению к МК.

Только в 2 исследованиях — J. Manolis и соавт. (2000 г.) [32] и G. Bonner и соавт. (2013 г.) [30] были получены результаты, свидетельствующие о повышении МК на фоне приема кандесартана (468 пациентов) и азилсартана (589 пациентов). При этом во втором исследовании у некоторых пациентов был диагностирован СД-2, что ассоциируется с более высоким риском повышения уровня МК в крови. На основании имеющихся ограниченных результатов исследований подтвердить или опровергнуть наличие у кандесартана и азилсартана гиперурикемического эффекта не представляется возможным. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Обсуждение

В систематическом обзоре представлены обобщенные результаты РКИ о влиянии антигипертензивных препаратов первой линии иАПФ и БРА на уровень МК в крови у взрослых пациентов с АГ.

Роль и значение ГУ в развитии сердечно-сосудистых событий является актуальным и до конца не решенным вопросом клинической медицины. В многочисленных работах изучены различные эффекты и свойства МК. Доказано, что высокий уровень МК способствует активации циркулирующих тромбоцитов [39], моноцитарного хемотаксического белка MCP-1 [40], нарушению высвобождения эндотелиального оксида азота [41], пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, индукции циклооксигеназы-2 и тромбосана A2 [42-45], развитию инсулинорезистентности и оксидативного стресса [46, 47]. Доказана взаимосвязь повышения уровня МК с риском инфаркта миокарда, инсульта, СД-2, смерти от сердечно-сосудистых событий [48, 49]. Также доказано, что нормализация уровня МК позволяет не только снизить сердечно-сосудистые риски, но и оказывает нефропротективное действие [50]. В связи с этим у пациентов с АГ и бессимптомной ГУ важное значение приобретает персонализированный выбор антигипертензивной терапии, при котором предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим благоприятным профилем безопасности и отсутствием негативного влияния на уровень МК.

Проведенный систематический анализ не позволяет сделать однозначные выводы в отношении иАПФ по их влиянию на уровень МК в плазме крови. Ни в одном РКИ, отобранном для систематического обзора, не было выявлено статистически значимого снижения уровня МК несмотря на то, что более раннее исследование каптоприла, не вошедшее в данный систематический обзор ввиду несоответствия критериям включения, демонстрировало его урикозурический эффект [51].

На основании имеющихся результатов можно предполагать, что влияние различных представителей класса иАПФ на уровень МК в крови не равнозначно.

Ряд иАПФ, в частности эналаприл, каптоприл, фозиноприл, могут быть метаболически нейтральными в отношении МК, другие же, такие как рамиприл, лизиноприл, периндоприл и мозексиприл обладают неблагоприятным профилем безопасности в отношении МК.

Оценка эффективности и безопасности БРА в отношении МК у пациентов с АГ и бессимптомной ГУ проведена на основе анализа 11 двойных слепых РКИ БРА, включенных в систематический обзор.

Среди всех БРА особое место занимает лозартан, характер и степень влияния которого на уровень МК существенно отличаются от других представителей класса БРА, что согласуется с результатами других РКИ и наблюдательных исследований [52, 53].

Различия между эффектами БРА объяснимы: лозартан и его активный метаболит частично ингибируют переносчик уратов URAT1 (urate transporter 1) в проксимальных канальцах, увеличивая фракционную экскрецию урата, в то время как у большинства других БРА такого эффекта нет [50]. Для иАПФ единого механизма снижения МК не продемонстрировано ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

Следует отметить, что полученные в настоящем систематическом обзоре результаты частично расходятся с результатами крупного популяционного исследования Н.К. Choi и соавт. (2012 г.), в котором было продемонстрировано повышение риска развития подагры у пациентов с АГ на фоне приема иАПФ и большинства БРА, за исключением лозартана [21]. Необходимо учитывать различия в дизайне исследований и конечных точках: в клинических исследованиях, включенных в настоящий обзор, оценивалась динамика уровня МК в крови, тогда как в популяционном анализе изучался риск клинического дебюта подагры как исход, формирующийся, как правило, при длительной ГУ и под влиянием множества сопутствующих факторов.

Кроме того, в условиях реальной клинической практики иАПФ и БРА чаще назначаются пациентам с хронической болезнью почек, СД-2, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми осложнениями, а также нередко применяются в комбинации с диуретиками, обладающими гиперурикемическим эффектом. Поэтому расхождение между результатами РКИ, включенных в обзор, и популяционного исследования Н.К. Choi и соавт. [21] не носит принципиально противоречивого характера, а отражает различие подходов к оценке биохимических показателей и клинических исходов, а также подчеркивает значимость коморбидного фона и сопутствующей терапии при оценке влияния антигипертензивных препаратов на уратный обмен и риск развития подагры.

Таким образом, у пациентов с АГ и сопутствующей ГУ при выборе антигипертензивных препаратов предпочтение следует отдавать лозартану, БРА с доказанным урикозурическим профилем, особенно при необходимости приема тиазидных диуретиков. При отсутствии эффекта лозартана в отношении уровня МК у отдельных пациентов следует учитывать фарма-

когенетическую и фенотипическую вариабельность и не откладывать назначение уратснижающей терапии по показаниям [54].

Ограничения исследования

У настоящего систематического обзора имеется ряд ограничений. Так, ни в одном из включенных в анализ исследований уровень МК не являлся первичной конечной точкой. Для большинства иАПФ и БРА данные ограничены единственным исследованием. В некоторых статьях не приведены значения уровня МК в крови. В исходных характеристиках пациентов, как правило, отсутствует информация о распространенности ГУ до назначения терапии. Во многих статьях в недостаточной степени представлены сведения о заболеваниях участников исследования и получаемой ими сопутствующей терапии, способных оказывать влияние на уровень МК, независимо от приема иАПФ или БРА.

Учитывая ряд ограничений РКИ, включенных в настоящий обзор, и неоднозначность полученных результатов, для обоснованных выводов необходимы дополнительные клинические исследования надлежащего качества по оценке влияния различных иАПФ на уровень МК, в том числе с оценкой фармакогенетических аспектов [55, 56].

Заключение

Проведенный систематический обзор показал, что иАПФ и БРА могут быть препаратами выбора для долгосрочной терапии АГ у пациентов с ГУ. При выборе конкретных препаратов следует учитывать, что среди иАПФ наиболее метаболически нейтральными в отношении МК являются эналаприл, каптоприл, фозиноприл.

БРА в целом, как класс, характеризуются благоприятным профилем безопасности в отношении уровня МК. Среди препаратов этого класса выделяется лозартан, который обладает значимым урикозурическим эффектом, обусловленным ингибирующим влиянием на уратный переносчик URAT1, выраженность которого может быть генетически детерминированной. БРА ирбесартан, валсартан и эпросартан нейтральны в отношении МК и значимо не влияют на ее уровень в крови.

Ограниченное количество исследований по изучению влияния современных антигипертензивных препаратов на ГУ, одного из важнейших неблагоприятных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, противоречивые результаты имеющихся исследований и отсутствие доказательной базы в последние годы определяют важность и актуальность планирования и проведения дальнейших исследований, в том числе фармакогенетических.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovasc Ther Prev. 2022;21(4):3235. (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874–2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003621. Erratum in: J Hypertens. 2024;42(1):194. DOI:10.1097/HJH.0000000000003621.
3. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6117.
4. Loyola Correa T, Oliveira I. POS1440 Association between serum urate and inflammatory markers in young adults: cross-sectional findings from a birth cohort [abstract]. Ann Rheum Dis. 2021;80(Suppl 1):1004.2-1004.10. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-eular.3790.
5. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta. 2008;29(Suppl A):S67-72. DOI:10.1016/j.placenta.2007.11.001.
6. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2008;359(17):1811-21. DOI:10.1056/NEJMra0800885.11.
7. Feig DI, Madero M, Jalal DJ, et al. Uric acid and the origins of hypertension. J Pediatr. 2013;162(5):896-902. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.12.078.
8. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(1):102-10. DOI:10.1002/acr.20344.
9. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(1):3737. (In Russ.) [Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3737. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3737.
10. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. Arch Intern Med. 1998;158(7):741-51. DOI:10.1001/archinte.158.7.741.
11. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension. 2012;59(6):1104-9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
12. Nakashima M, Umemura K. The clinical pharmacology of losartan in Japanese subjects and patients. Blood Press Suppl. 1996;2:62-6.
13. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. J Hypertens. 1995;13(11):1343-51. DOI:10.1097/00004872-199511000-00017.
14. De Becker B, Borghi C, Burnier M, van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. J Hypertens. 2019;37(5):878-83. DOI:10.1097/HJH.0000000000001980.
15. Spinar J, Vitovec J, Souček M, et al.; CORD investigators. CORD: Comparison of recommended doses of ACE inhibitors and ARBs. Int J Cardiol. 2010;144(2):293-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.02.022.
16. Perani G, Martignoni A, Muggia C, et al. Metabolic effects of the combination of captopril and hydrochlorothiazide in hypertensive subjects. J Clin Pharmacol. 1990;30(11):1031-5. DOI:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03590.x.
17. Malini PL, Strocchi E, Ambrosioni E, Magnani B. Long-term antihypertensive metabolic and cellular effects of enalapril. J Hypertens Suppl. 1984;2(2):S101-5.
18. Scholze J, Breitstadt A, Cairns V, et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The East Germany Collaborative Trial Group. J Hypertens. 1993;11(2):217-21. DOI:10.1097/00004872-199302000-00015.
19. Leonetti G, Trimarco B, Collatina S, Tosetti A. Treatment of isolated systolic hypertension with fosinopril. Am J Hypertens. 1997;10(Suppl 3):230S-5S. DOI:10.1016/S0895-7061(97)00328-2.
20. Myers MG, Asmar R, Leenen FH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension—a dose response study of perindopril and indapamide. J Hypertens. 2000;18(3):317-25. DOI:10.1097/00004872-200018030-00012.
21. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population-based case-control study. BMJ. 2012;344:d8190. DOI:10.1136/bmj.d8190.
22. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L, et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens. J Hum Hypertens. 1998;12(3):203-8. DOI:10.1038/sj.jhh.1000591.
23. Steru R, Childs M, Lancrenon S, et al. Determination of the optimal dosage regimen of captopril + hydrochlorothiazide in the treatment of moderate arterial hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1987;23(Suppl 1):65S-69S. DOI:10.1111/j.1365-2125.1987.tb03123.x.
24. Li H, Qin X, Xie D, et al. Effects of combined enalapril and folic acid therapy on the serum uric acid levels in hypertensive patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled clinical trial. Intern Med. 2015;54(1):17-24. DOI:10.2169/internalmedicine.54.2931.
25. Leonetti G, Trimarco B, Collatina S, Tosetti A. An effective approach for treating elderly patients with isolated systolic hypertension results of an italian multicenter study with fosinopril. Am J Hypertens. 1997;10(10 Pt 2):230S-5S. DOI:10.1016/S0895-7061(97)00328-2.
26. Strasser RH, Puig JG, Farsang C et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. J Hum Hypertens. 2007;21(10):780-7. DOI:10.1038/sj.jhh.1002220.
27. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al.; Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension. 2003;41(5):1063-71. DOI:10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58.
28. Walter U, Forthofer R, Witte PU. Dose-response relation of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in mild to moderate essential hypertension. Am J Cardiol. 1987;59(13):125D-32D. DOI:10.1016/0002-9149(87)90067-1.
29. Stimpel M, Koch B, Oparil S. Antihypertensive treatment in postmenopausal women: results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor (moexipril) with a diuretic (hydrochlorothiazide). Cardiology. 1998;89(4):271-6. DOI:10.1159/00006799.
30. Bonner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013;27(8):479-86. DOI:10.1038/jhh.2013.6.
31. Soffer A, Wright JT, Howard Pratt Jr J, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. Hypertension. 1995;26(1):112-7. DOI:10.1161/01.HYP.26.1.112.
32. Manolis J, Grossman E, Jelakovic B, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Clin Ther. 2000;22(10):1186–203. DOI:10.1016/S0149-2918(00)83062-3.
33. Monterroso VH, Rodriguez Chavez V, Carbajal ET, et al. Use of ambulatory blood pressure monitoring to compare antihypertensive efficacy and safety of two angiotensin ii receptor antagonists, losartan and valsartan. Adv Ther. 2000;17(2):117-31. DOI:10.1007/BF02854844.
34. Dang A, Zhang Y, Liu G et al. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. J Hum Hypertens. 2006;20(1):45-50. DOI:10.1038/sj.jhh.1001941
35. Puig JG, Mateos F, Buno A, et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. J Hypertens. 1999;17(7):1033-9. DOI:10.1097/00004872-199917070-00021.
36. Elliott WJ, Calhoun DA, DeLucca PT, et al. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. Clin Ther. 2001;23(8):1166-79. DOI: 10.1016/S0149-2918(01)80099-0.
37. Saruta T, Ogihara T, Matsuoka H, et al. Antihypertensive efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with losartan plus hydrochlorothiazide in Japanese patients with essential hypertension. Hypertens Res. 2007;30(8):729-39. DOI:10.1291/hypres.30.729.
38. Smink AP, Bakker SJL, Laverman GD, et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. J Hypertens. 2012;30(5):1022-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e32835200f9.
39. Mustard JF, Murphy EA, Ogrzylo MA, Smythe HA. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. Can Med Assoc J. 1963;89(24):1207-11.
40. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. Hypertension. 2003;41(6):1287-93. DOI:10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B.
41. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, et al. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. Heart. 2004;90(2):155-9. DOI: 10.1136/hrt.2003.016121.
42. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;282(6):F991-7. DOI:10.1152/ajprenal.00283.2001.
43. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. J Biol Chem. 1991;266(13):8604-8.
44. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. Hypertension. 2002;40(3):355-60. DOI:10.1161/01.HYP.0000028589.66335.AA.

45. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(12):2888-97. DOI:10.1097/01.ASN.0000034910.58454.FD.
46. Bae J, Chun BY, Park PS, et al. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):654-61. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.10.008.
47. López-Molina R, Parra-Cabrera S, López-Ridauro R, et al. Sweetened beverages intake, hyperuricemia and metabolic syndrome: the Mexico City Diabetes Study. *Salud Publica Mex.* 2013;55(6):557-63. DOI:10.21149/spm.v55i6.7301.
48. Hoieggren A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney int.* 2004;65(3):1041-9. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
49. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: is there a link? *Curr Pharm Des.* 2013;19(27):4930-7. DOI:10.2174/1381612811319270016.
50. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan trial. *Hypertension.* 2011;58(1):2-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171488.
51. Leary WP, Reyes AJ, Acosta-Barríos T, Maharaj B. Captopril once daily in patients with essential hypertension and hyperuricaemia. *S Afr Med J.* 1985;68(9):642-4.
52. Nedogoda SV, Chumachok EV, Ledyayeva AA, Tsoma VV. Losartan therapy and hyperuricemia correction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6):24-9. (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачок Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В. Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):24-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2011-6-24-29.
53. Ilyina AI, Barskova BG, Nasonov EL. Losartan therapy in gout patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(2):51-4. (In Russ.) [Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(2):51-4].
54. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, Sychev DA. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on hypouricemic effect of losartan. *Klinicheskaya far-makologiya i terapiya.* 2021;30(4):81-4. (In Russ.) [Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И., Сычев Д.А. Гипоурикемический эффект лозартана: ассоциация с генетическим полиморфизмом изофермента цитохрома Р-450 CYP2C9. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(4):81-4]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-4-81-84.
55. Chen Y, Yang Y, Zhong Y, et al. Genetic risk of hyperuricemia in hypertensive patients associated with antihypertensive drug therapy: A longitudinal study. *Clin Genet.* 2022;101(4):411-20. DOI:10.1111/cge.14110.
56. Sun H, Qu Q, Qu J, et al. URAT1 gene polymorphisms influence uricosuric action of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia. *Pharmacogenomics.* 2015;16(8):855-63. DOI:10.2217/pgs.15.52.

Сведения об Авторах/About the Authors

Морозова Татьяна Евгеньевна [Tatiana E. Morozova]

eLibrary SPIN 7917-1951, ORCID 0000-0002-3748-8180

Волнухин Артем Витальевич [Artem V. Volnukhin]

eLibrary SPIN 2700-1986, ORCID 0000-0001-5113-2108

Власова Анна Васильевна [Anna V. Vlasova]

eLibrary SPIN 8802-7325, ORCID 0000-0002-7677-1544

Самохина Елена Олеговна [Elena O. Samokhina]

eLibrary SPIN 5261-0545, ORCID 0000-0001-6550-2915

Манзюк Алексей Васильевич [Alexey V. Manzyuk]

eLibrary SPIN 9044-6712, ORCID 0000-0003-4087-3351

Герцог Анна Алексеевна [Anna A. Gertsog]

eLibrary SPIN 7538-3299, ORCID 0000-0002-3324-5472

Ших Надежда Валерьевна [Nadejda V. Shikh]

eLibrary SPIN 4950-7164, ORCID 0000-0002-0087-1848

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия.

Addresses of the authors' institutions: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bolshaya Pirogovskaya str., 2-4, Moscow, 119435, Russia.