

Э.А. Михневич¹, Т.П. Павлович¹,
С.Е. Алексейчик¹, Т.Г. Головки²,
Н.А. Кручина²

¹ Белорусский государственный
медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

² 11-я городская клиническая
больница г. Минска, Республика
Беларусь

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

Резюме

Цель исследования — определить факторы, ассоциированные с дестабилизацией артериальной гипертензии (ДеАГ), у комплаентных к антигипертензивной терапии (АГТ) пациентов с подагрическим артритом (ПА) при назначении им нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). **Материалы и методы.** В исследование включено 405 пациентов с ПА, которым были назначены амбулаторно НПВС. Пороговым значением для ДеАГ считали систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст., в возрасте более 60 лет ≥ 150 мм рт. ст. 74,1% (300) пациентов имели артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе, из них 61,7% (185) пациентов были комплаентны к АГТ. Комплаентные к АГТ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=73) — без подъема АД (ДеАГ(-)), 2-я группа (n=112) — с ДеАГ (ДеАГ(+)). **Результаты.** У пациентов группы ДеАГ(+) при сравнении с параметрами пациентов группы ДеАГ(-) наблюдалась большая длительность АГ (X_1) ($p=0,013$) и чаще встречалась третья степень АГ (X_2) ($p=0,005$). Из лабораторных показателей у пациентов этой же группы чаще обнаруживалась микроальбуминурия (МАУ) (X_3) ($p=0,027$) и повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧС-РП) в крови (X_4) ($p=0,016$) в условиях стационара. Пациенты, принимавшие НПВС от 20 дней и выше, были многочисленнее в группе ДеАГ(+), чем в группе ДеАГ(-) (X_5) ($p=0,016$).

Проведенный дискриминантный анализ позволил построить прогностические уравнения с учетом полученных факторов:

$$y(0) = -3,284 + 0,151 * X_1 + 0,725 * X_2 + 0,907 * X_3 + 0,070 * X_4 + 0,233 * X_5$$

$$y(1) = -4,774 + 0,184 * X_1 + 1,128 * X_2 + 1,592 * X_3 + 0,103 * X_4 + 0,309 * X_5$$

Выводы. Факторами, ассоциированными с развитием ДеАГ, у комплаентных к АГТ пациентов, принимающих НПВС для купирования приступа подагры, стали длительность АГ и степень ее тяжести, длительность приема НПВС, а из лабораторных показателей — наличие МАУ и повышенного уровня вЧС-РП в крови. Составленные прогностические уравнения позволяют предсказать возможность появления ДеАГ при применении НПВС пациентами с подагрой.

Ключевые слова

Подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные средства, дестабилизация артериальной гипертензии, микроальбуминурия, высокочувствительный С-реактивный протеин.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для купирования приступов подагры, поскольку доказали свою высокую эффективность на практике [1]. Поэтому и вопросы, связанные с безопасностью применения этих препаратов, остаются по-прежнему в центре внимания. К наиболее серьезным нежелательным реакциям при приеме НПВС относятся кардио-

© Э.А. Михневич, Т.П. Павлович, С.Е. Алексейчик, Т.Г. Головки, Н.А. Кручина

васкулярные (КВ), из которых дестабилизация артериальной гипертензии (ДеАГ) наблюдается чаще других [2, 3]. И тот факт, что артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска КВ осложнений, определяет актуальность этой темы.

Доказано, что применение НПВС вызывает дестабилизацию существующей АГ, но не ее развитие [4, 5]. У пациентов, не страдающих АГ, изменений артериального давления (АД) при применении НПВС не наблюдается. Основным механизмом

НПВС-индуцированной ДеАГ является влияние НПВС на почечный простагландин E_2 и простаглицлин, что в итоге приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, соответственно, повышению АГ [6]. Кроме этого, играют роль и лекарственные взаимодействия НПВС с антигипертензивными препаратами, в первую очередь с ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами и диуретиками, результатом чего является ослабление действия антигипертензивной терапии (АГТ) [7].

Ввиду того, что подагрический артрит (ПА) — один из самых болезненных артритов, сопровождающийся тяжелой коморбидной патологией, мы предположили, что возникновение ДеАГ у пациентов с ПА может быть обусловлено наряду с НПВС и другими факторами, воздействующими на сосуды. Такими факторами могут быть боль, функциональное состояние почек, гиперурикемия (ГУЕ), острофазовые пробы и липиды крови, коморбидность.

Цель исследования — определение факторов, ассоциированных с ДеАГ, у комплаентных к АГТ пациентов с ПА при назначении им НПВС.

Материалы и методы

В исследование включено 405 пациентов с ПА, госпитализированных за период с 2010 по 2014 год в отделения ревматологии 2-й и 11-й городских клинических больниц г. Минска. 86,7% пациентов составляли мужчины. Возраст исследуемых на момент поступления в стационар составлял 57 (51-63) лет (Me (25-75%)), длительность подагры — 6 (3-12) лет, продолжительность последнего обострения — 14 (7-25) дней.

Критерии включения в исследование: соответствующая диагностическим критериям суставная подагра (ACR, 1977) [8], назначение на амбулаторном этапе НПВС для купирования ПА, длительность применения НПВС — не менее 5 дней, возраст — 28-69 лет.

Критерии исключения из исследования: впервые установленный или сомнительный диагноз подагры, применение иных, чем НПВС, противовоспалительных средств для купирования атак подагры, сопутствующие декомпенсированный сахарный диабет (СД), тяжелая сердечно-сосудистая и печеночная патологии, инфекции, злокачественные опухоли, хроническая болезнь почек (ХБП) V стадии.

Коморбидная патология у пациентов представлена следующим образом: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК II-III (NYHA) — 14,1% (57), ХБП — 73,6% (298), СД — 16,8% (68), ИБС (коронарная патология, нарушения ритма и проводимости, клинически значимые) — 53,3% (216) пациентов. 74,1% (300) пациентов с ПА имели сопутствующую АГ разной степени тяжести и длительности. По степени АГ было зарегистрировано 2,0% (6) пациен-

тов с АГ 1-й степени, 65,3% (196) имели 2-ю степень и 32,7% (98) — 3-ю степень АГ. Высокий и очень высокий КВ риск определен у 98,0% (294) пациентов. Из 105 пациентов без установленного диагноза АГ до атаки подагры у 29,5% (31) была зафиксирована АГ перед направлением в стационар (в домашних условиях или в поликлинике) и назначена АГТ, остальные 70,5% (74) пациентов не имели подъемов АД и не принимали АГТ за этот период.

При развитии ПА пациентам, обратившимся в поликлинику по месту жительства, назначались НПВС в виде монотерапии диклофенаком — 53,8% (218) пациентам, нимесулидом — 16% (65), мелоксикамом, окситеном, эторикоксибом, этодололом, ибупрофеном — 5,7% (23). Высокими считали дозы, превышающие средние суточные, или комбинацию из 2 НПВС в средних суточных дозах. Высокие дозы НПВС назначались в 52,6% (213) случаев, в том числе комбинация из 2 НПВС — в 24,5% (99) случаев. Длительность применения НПВС на амбулаторном этапе составила 8 (5-13) дней.

Неэффективность проводимой противовоспалительной терапии служила критерием для госпитализации. Всем пациентам при поступлении проводилось измерение АД аппаратом Короткова не менее 4 раз (в приемном покое и в отделении ревматологии), в сидячем положении, с интервалами не менее 5 минут. Пороговыми значениями для ДеАГ считали систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст., в возрасте более 60 лет — ≥ 150 мм рт. ст. Обследование пациентов и назначение АГТ проводилось в соответствии с современными рекомендациями [9, 10]. За оценку ДеАГ принимали данные измерений АД в поликлинике, при посещении врачом на дому (из медицинских карт), собственные данные пациентов об измерении АД в домашних условиях, а также повышение САД в 2 из 4 измерений при приеме в клинику до проведения интенсификации АГТ и коррекции лечения НПВС. Интенсификация АГТ, определяемая как назначение нового лекарственного средства или увеличение дозы принимаемого, при поступлении в клинику проводилась пациентам при достижении порогового значения САД при наличии у них симптоматики АГ либо сопутствующих СД, ХБП, ИБС или ХСН ФК II и выше [11].

Обследование пациентов на амбулаторном этапе включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенографию суставов и ультрасонографию брюшной полости. В клинике на следующее утро от поступления проводился биохимический анализ, включающий определение концентраций в сыворотке крови мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного протеина (вчС-РП), общего белка и альбумина, глюкозы, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, билирубина, АСТ, АЛТ,

электролитов. Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Микроальбуминурию (МАУ) определяли во второй порции утренней мочи при значениях более 30 мг/л. Инструментальные исследования при отсутствии данных поликлиник включали рентгенографию пораженных суставов, ультрасонографию почек и суставов, исследование синовиальной жидкости при пункции суставов или содержимого тофусов на наличие кристаллов моноурата натрия. Гипертрофия левого желудочка оценивалась по данным ЭКГ и/или эхокардиографии.

185 пациентов с АГ при регулярном приеме АГТ сохраняли нормальное АД весь период лечения до госпитализации. Такие пациенты рассматривались как комплаентные к АГТ и были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=73) — без ДеАГ (ДеАГ(-)), 2-я группа (n=112) — с ДеАГ на фоне приема НПВС (ДеАГ(+)). Группы были сравнимы по полу, возрасту, длительности подагры (табл. 1). Группы сравнивали для определения факторов, связанных с ДеАГ, у пациентов с ПА, комплаентных к АГТ, по следующим параметрам: анамнестические данные, вредные привычки, признаки подагры, факторы риска и тяжести АГ, применяемые амбулаторно медикаменты (аллопуринол, аспирин, диуретики), дозы НПВС и длительность их приема. Лекарственные средства, назначенные пациентам для лечения АГ, в исследовании не изучались.

Методы статистической обработки данных. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных пакетов программы STATISTICA 10.0. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Оценка различий между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия χ^2 . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$). Для определения референтного интервала использовался ROC-анализ. Для построения прогностических уравнений использована методика дискриминантного анализа.

Результаты и их обсуждение

У пациентов группы ДеАГ(+) при сравнении с параметрами пациентов группы ДеАГ(-) наблюдалась большая длительность АГ ($p = 0,013$) и чаще встречалась третья степень АГ ($\chi^2 = 7,78$, $p = 0,005$) (табл. 1). Из лабораторных показателей у пациентов этой же группы чаще обнаруживалась МАУ ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,027$) и повышенный уровень вЧС-РП в крови ($\chi^2 = 5,83$, $p = 0,016$) при исследовании его в клинике. Пациенты, принимавшие НПВС от 20 дней и выше, были многочисленнее в группе ДеАГ(+) (AUC=0,64 (0,54-0,73), $p = 0,016$). В то же время мы не получили статистически значимых различий между груп-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов ДеАГ(+) и ДеАГ(-)

№	Параметры	Группа ДеАГ(+) (n=112)	Группа ДеАГ(-) (n=73)	Достоверность различий
Характеристика подагры				
1.	Мужчины, % (n)	81,3 (91)	90,4 (66)	ns
2.	Возраст, годы, Ме (25-75%)	58 (54-67)	60 (52-64)	ns
3.	Длительность подагры, годы, Ме (25-75%)	10 (3-14)	7 (3-10)	ns
4.	КБС, Ме (25-75%)	7 (4-12)	6 (4-9)	ns
5.	КПС, Ме (25-75%)	3 (2-5)	3 (2-5)	ns
6.	ВАШ, Ме (25-75%)	8 (7-8)	7 (7-8)	ns
7.	Полиартрит, % (n)	25,5 (29)	28,8 (21)	ns
8.	Артрит I плюснефалангового сустава, % (n)	68,8 (77)	61,6 (45)	ns
9.	Тофусы, % (n)	52,7 (59)	52,1 (38)	ns
10.	вЧС-РП (>3 мг/л), % (n)	50,9 (57)	32,9 (24)	$\chi^2 = 5,83$, $p = 0,016$
11.	СОЭ повышенная, % (n)	82,1 (92)	78,1 (57)	ns
12.	Рентген-признаки подагры, % (n)	60,7 (68)	64,4 (47)	ns
13.	ГУЕ >6,8 мг/л, % (n) >6 мг/л, % (n)	83,9 (94) 6,3 (7)	78,1 (57) 8,2 (6)	ns
14.	Высокие дозы НПВС, % (n)	61,6 (69)	56,2 (41)	ns
15.	Длительность приема НПВС, Ме (25-75%)	14 (6-22)	10 (5-15)	$p < 0,05$
Характеристика тяжести АГ				
16.	Длительность АГ, годы, Ме (25-75%)	10 (5-15)	8 (5-10)	$p < 0,05$
17.	Стадии АГ II, % (n) III, % (n)	53,6 (60) 46,4 (52)	72,6 (53) 26,0 (19)	$\chi^2 = 6,73$, $p = 0,010$ $\chi^2 = 7,78$, $p = 0,005$
18.	Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (25-75%)	31 (27-35)	30 (28-32)	ns
19.	Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , % (n)	54,5 (61)	50,7 (37)	ns
20.	Курение, % (n)	54,0 (61)	52,1 (38)	ns
21.	Сахарный диабет, % (n)	25 (28)	17,8 (13)	ns
22.	Холестерин, Ме (25-75%)	5,7 (5,2-6,3)	5,9 (5,1-6,5)	ns
23.	ЛПНП, Ме (25-75%)	2,41 (1,61-2,9)	3,13 (2,15-3,95)	ns
24.	Триглицериды, Ме (25-75%)	2,25 (1,45-2,9)	2,2 (1,53-2,8)	ns
25.	ГЛЖ, % (n)	59,8 (67)	63 (46)	ns
26.	Клиренс креатинина <60 мл/мин, % (n)	21,4 (24)	13,7 (10)	ns
27.	МАУ, % (n)	35,7 (40)	20,5 (15)	$\chi^2 = 4,87$, $p = 0,027$
28.	ИБС, % (n)	67,9 (76)	75,3 (55)	ns
29.	ХСН \geq II класса, % (n)	19,6 (22)	20,6 (15)	ns
30.	Высокий/очень высокий КВ риск, % (n)	99,1 (111)	100 (73)	ns
Лекарственные средства				
31.	Аллопуринол, годы, % (n)	31,3 (35)	30,1 (22)	ns
32.	Диуретики, % (n)	17 (19)	13,7 (10)	ns
33.	Аспирин, % (n)	28,6 (32)	37 (27)	ns

Примечание: КБС — количество болезненных суставов, КВ — кардиоваскулярный, КПС — количество припухших суставов, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ и эхокардиографии.

пами в том, что касается частоты гиперурикемии и применения высоких доз НПВС, так же как и различий в значениях ВАШ, КПС и КБП.

С целью выявления наиболее прогностически значимых параметров возникновения ДеАГ и идентификации ее предикторов проведен дискриминантный анализ, позволивший построить прогностические уравнения для бинарного исхода (табл. 2). При попытке исключения из формул одного из предикторов ДеАГ модель теряла свою предсказательную значимость для оценки вероятности данного исхода.

Вероятность развития бинарного исхода для пациентов обучающей выборки вычисляли по формулам:

$$y(0) = -3,284 + 0,151 * X_1 + 0,725 * X_2 + 0,907 * X_3 + 0,070 * X_4 + 0,233 * X_5$$

$$y(1) = -4,774 + 0,184 * X_1 + 1,128 * X_2 + 1,592 * X_3 + 0,103 * X_4 + 0,309 * X_5$$

Расчет значений по уравнению $y(1)$ указывает на вероятность исхода 1 — наличие признака ДеАГ и для $y(0)$ — его отсутствие. В случае получения большего значения при расчете данных для уравнения $y(1)$ предсказываем вероятность возникновения признака ДеАГ, в обратном случае — вероятность отсутствия признака ДеАГ. При характеристике обучающей выборки исход 1 предсказываем в 80,4% случаев, исход 0 — в 50,7% (табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют об адекватности модели (Wilks' Lambda=0,87, F=5,3, p<0,0001).

На втором этапе исследования мы сформировали тестовую (контрольную) выборку, на основании которой оценили качество построенной модели (табл. 4). В данном случае неблагоприятный исход (ДеАГ) предсказываем в 82,0% случаев.

При проведении исследования выявлены факторы-предикторы появления ДеАГ у пациентов с ПА, комплаентных к АГТ, при назначении им НПВС: ими стали длительность АГ и степень ее тяжести, длительность приема НПВС, наличие МАУ и повышенный уровень вчС-РП в крови.

Установлено, что ГУЕ, имеющая место в большинстве случаев при подагре, провоцирует дисфункцию эндотелия, включая почечные клубочки, что является ведущим механизмом формирования уратной нефропатии и в последующем — развития тубулоинтерстициального нефрита [12, 13]. Первым и зачастую единственным проявлением такого нефрита бывает АГ, а маркером дисфункции эндотелия почечных клубочков считается альбуминурия. В свою очередь, АГ может усугублять дисфункцию эндотелиоцитов тубулоинтерстиция, что способствует снижению канальцевой экскреции мочевой кислоты и, соответственно, увеличению ее уровня в крови. В подтверждение этому была доказана положительная взаимосвязь между уровнем урикемии и степенью тяжести АГ, уровнем урикемии и альбуминурией [14, 15].

Таблица 2. Характеристика данных дискриминантного анализа, составляющих прогностические модели

Признак	Wilks' Lambda	Partial	F-remove	p-value	Toler.	1-Toler.	
Длительность АГ	X_1	0,88	0,99	1,84	0,18	0,87	0,13
Степень АГ	X_2	0,88	0,99	2,09	0,15	0,88	0,12
МАУ	X_3	0,89	0,98	3,45	0,06	0,93	0,07
Повышенный С-РП	X_4	0,89	0,98	3,24	0,07	0,97	0,03
Длительность приема НПВП	X_5	0,93	0,94	11,77	0,00	0,97	0,03

Таблица 3. Классификационная характеристика обучающей выборки

Исход	Предсказанный исход, (%)	0	1
0	50,7	37	36
1	80,4	22	90
Всего	68,6	59	126

Таблица 4. Результаты моделирования исходов на тестовой выборке, абс., %

Исход	Предсказанные		Непредсказанные		Итого	
0	15	48,4	16	51,6	31	100,0
1	41	82,0	9	18,0	50	100,0
Всего	56	69,1	25	30,9	81	100,0

С другой стороны, процессы неспецифического воспаления также могут играть роль в развитии и усугублении дисфункции эндотелия. Предполагается влияние мочевой кислоты на уровень С-реактивного протеина крови [16]. В исследовании С. Zoccali у пациентов с АГ без поражения органов-мишеней была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем в крови мочевой кислоты, С-реактивного протеина и дисфункцией эндотелия [17].

В связи с таким многофакторным воздействием на эндотелий у пациентов с подагрой риск КВ осложнений может превышать таковой при другой воспалительной патологии костно-суставной системы. С этих позиций становится понятным, почему такие признаки, как степень тяжести АГ, наличие МАУ и повышенного уровня С-реактивного протеина, могут выступать в качестве кофакторов, ассоциированных с ДеАГ, при приеме НПВС пациентами с ПА.

Еще одной причиной ДеАГ явилось затягивание сроков купирования подагрической атаки до 20 дней и более. Ведь, несмотря на значительные сроки амбулаторного применения НПВС, уровень вчС-РП в крови оставался повышенным при обследовании в стационаре. Это свидетельствует, с одной стороны, о сохраняющейся активности воспалительного процесса, а с другой — о недостаточном подходе к назначению противовоспалительных средств для купирования ПА.

Чтобы соответствовать современным рекомендациям купирования ПА, при первом контакте с таким пациентом следует оценить тяжесть атаки по-

дагры, включающую такие параметры: время назначения противовоспалительного лечения от начала атаки (12-36 часов), оценка болевого синдрома по шкале ВАШ (1-10), количество и локализация воспаленных суставов [18]. С учетом этих показателей, а также принимая во внимание коморбидность, проводится подбор адекватной противовоспалительной терапии с последующей оценкой ее эффективности за период первых суток от начала лечения [19]. Параллельная оценка соотношения «польза/риск» является неотъемлемой частью при назначении любого лекарственного средства [20].

В заключение можно отметить, что вопрос рациональности противовоспалительной терапии для купирования ПА по-прежнему заслуживает внимания. В связи с этим стремление к минимальным срокам при купировании атаки подагры позволило бы, с одной стороны, уменьшить нежелательные реакции при приеме противовоспалительных средств, а с другой — снизить риск

развития затяжного или хронического течения артрита. Проведенное исследование позволяет несколько глубже взглянуть на, казалось бы, простую вещь — назначение НПВС, и показывает, как тесно взаимосвязаны все процессы в нашем организме и как осторожно и умело следует подходить к назначению лекарственных средств.

Выводы

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Факторами, ассоциированными с ДеАГ, при приеме НПВС у комплаентных к АГТ пациентов с ПА стали длительность АГ и степень ее тяжести, длительность приема НПВС, а из лабораторных показателей — МАУ и повышенный уровень вЧС-РП в крови.
2. Составленные прогностические уравнения позволяют предсказать возможность появления ДеАГ при применении НПВС пациентами с подагрой.

Список использованной литературы

1. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид. Сравнение достоинств и недостатков / А.Е. Каратеев // Совр. ревматология. — 2011. — № 2. — С. 9-19.
2. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme / C. Cannon, S. Curtis, G. FitzGerald [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1771-1781.
3. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) / J. Sowers, W. White, B. Pitt [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 161-168.
4. Coxib and traditional NSAIDs Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of NSAIDs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials / N. Bhala, J. Ebmerson, A. Merhi [et al.] // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — P. 769-779.
5. Hochman J. What price pain relief? / J. Hochman, N. Shan // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2868-2870.
6. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular rennin-angiotensin system / D. Corry, P. Eslamy, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 269-275.
7. Reyes A. Cardiovascular drugs and serum uric acid / A. Reyes // Cardiovasc. Drug Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 397-414.
8. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout / S. Wallace, H. Robinson, A. Masi [et al.] // Arthritis Rheum. — 1977. — Vol. 20. — P. 895-900.
9. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) / P. James, S. Oparil, B. Carter [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 311. — P. 507-520.
10. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart. J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2159-2190.
11. Effect of board certification on antihypertensive treatment intensification in patients with diabetes mellitus / A. Turchin, M. Shubina, A. Chodos [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 623-628.
12. Мухин Н.А. Гиперурикемия, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий / Н.А. Мухин // Клин. нефрология. — 2010. — № 4. — С. 4-11.
13. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population / H. Chang, C. Tung, P. Lee [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2010. — Vol. 339. — P. 509-515.
14. Халфина Т. Клиническая взаимосвязь артериальной гипертензии и подагры / Т. Халфина, А. Максудова // Клин. нефрология. — 2011. — № 6. — С. 42-44.
15. Оптимизация антигипертензивной терапии и функция эндотелия у больных подагрой и хроническим уратным тубулоинтерстициальным нефритом / М.В. Лебедева, Т.Ю. Стахова, Л.И. Зайцева [и др.] // Тер. архив. — 2010. — № 6. — С. 43-46.
16. Association between high sensitivity C-reactive protein and hyperuricemia / T. Yang, X. Ding, Y.L. Wang [et al.] // Rheumatol. Int. — 2016. — Vol. 36 — P. 561-566.
17. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension / C. Zoccali, R. Malo, F. Mallamaci [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 1466-1471.
18. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna, P. Khanna, J. Fitzgerald [et al.] // Arthritis Care Res. — 2012. — Vol. 64. — P. 1447-1461.
19. Qassem A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guidelines from the American College of Physicians / A. Qassem, R.P. Harris, M.A. Forciea [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2017. — Vol. 166. — P. 58-68.
20. Gorczyca P. NSAIDs: balancing the risks and benefits / P. Gorczyca, M. Maniello, M. Pisano [et al.] // US Pharmacist. — 2016. — Vol. 41. — P. 24-26.

Надійшла до редакції 01.02.2017