



## Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией

Либов И. А., Моисеева Ю. Н., Комарова А. Г.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция дополнительных факторов риска, наряду со снижением значений артериального давления, в значительной степени влияет на прогноз развития сердечно-сосудистых событий. Гиперурикемия — один из новых факторов риска, имеющий высокую распространенность в популяции и влияющий на прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. При лечении фиксированными комбинациями у пациентов с АГ и гиперурикемией особое значение при выборе препарата приобретает метаболическая нейтральность. При назначении диуретиков практикующий врач сталкивается с дополнительными трудностями. Эти препараты обладают высоким синергизмом при добавлении к другим основным классам гипотензивных средств, но в ряде случаев могут ухудшать метаболический профиль. Применение тиазидоподобного диуретика индапамида позволяет в большей части избежать отрицательного влияния на метаболический профиль, что делает его более предпочтительным при выборе диуретика у пациентов с гиперурикемией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, гиперурикемия, мочевая кислота, диуретики, индапамид.

**Отношения и деятельность.** Статья написана при поддержке компании "Сервье".

ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Либов И. А.\* — врач-кардиолог консультативного отделения, с.н.с. подразделения "Наука", ORCID: 0000-0002-0912-6342, Моисеева Ю. Н. — врач-кардиолог консультативного отделения № 2 КДЦ, ORCID: 0000-0002-5000-5454, Комарова А. Г. — зам. главного врача, ORCID: нет.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [igor.libov@mail.ru](mailto:igor.libov@mail.ru)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МК — мочевая кислота, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 11.08.2022

Рецензия получена 21.08.2022

Принята к публикации 17.08.2022



**Для цитирования:** Либов И. А., Моисеева Ю. Н., Комарова А. Г. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5194. doi:10.15829/1560-4071-2022-5194. EDN CEFRHM

## Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients

Libov I. A., Moiseeva Yu. N., Komarova A. G.

Hypertension (HTN) remains one of the most important risk factors for cardiovascular events. Modification of additional risk factors, along with a blood pressure decrease, significantly affects the risk of cardiovascular events. Hyperuricemia is one of the new factors that has a high prevalence in the population and affects the risk for cardiovascular events in hypertensive patients. In the treatment with fixed-dose combinations in patients with hypertension and hyperuricemia, metabolic neutrality is of particular importance. When prescribing diuretics, the practitioner faces additional difficulties. These drugs are highly synergistic when added to other major antihypertensives' classes, but, in some cases, may worsen the metabolic profile. The use of the thiazide-like diuretic indapamide largely avoids a negative effect on the metabolic profile, making it the preferred choice for patients with hyperuricemia.

**Keywords:** hypertension, risk factors, hyperuricemia, uric acid, diuretics, indapamide.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the Servier company.

S. P. Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Libov I. A.\* ORCID: 0000-0002-0912-6342, Moiseeva Yu. N. ORCID: 0000-0002-5000-5454, Komarova A. G. ORCID: none.

\*Corresponding author: [igor.libov@mail.ru](mailto:igor.libov@mail.ru)

**Received:** 11.08.2022 **Revision Received:** 21.08.2022 **Accepted:** 17.08.2022

**For citation:** Libov I. A., Moiseeva Yu. N., Komarova A. G. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5194. doi:10.15829/1560-4071-2022-5194. EDN CEFRHM

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из важнейших факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Достижение целевых уровней артериального давления (АД) является крайне важной, но не единственной задачей, стоящей перед врачом при лечении пациентов с АГ [2]. Коррекция дополнительных ФР, наряду со снижением значений АД,

в значительной степени влияет на прогноз развития сердечно-сосудистых событий [3]. Перечень факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск (ССР), постоянно обновляется с выходом новых рекомендаций по АГ, что требует дополнительного наблюдения за ними и мероприятий, направленных на их устранение или замедление прогрессирования.

## Ключевые моменты

## Что уже известно о данной проблеме?

- Гиперурикемия как фактор риска развития осложнений артериальной гипертензии известна давно, но как самостоятельный фактор появилась лишь в последних Европейских и Российских рекомендациях.

## Что нового?

- Данные о влиянии гиперурикемии на прогрессирование поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, развитие сердечно-сосудистых и почечных заболеваний дополняются результатами новых исследований.

## Возможный вклад в клиническую практику

- Использование диуретиков как одних из основных препаратов у больных с артериальной гипертензией и гиперурикемией требует дополнительного внимания для предотвращения дальнейшего повышения уровня мочевой кислоты.
- В сравнении с другими диуретиками индапамид обладает наибольшей метаболической нейтральностью, что позволяет эффективно и безопасно использовать его в терапии.

Появление гиперурикемии среди новых ФР ССО также привело к возникновению большого количества дополнительных вопросов. Одним из них является вопрос: начиная с каких значений уровня мочевой кислоты (МК), гиперурикемия может влиять на развитие этих осложнений, касается ли это всей популяции или только отдельных групп пациентов, повлияет ли наличие этого фактора на процесс лечения.

В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2018г само наличие гиперурикемии как фактора ССР четко обозначено, но цифровые значения данного фактора не указаны [4]. В Российских рекомендациях по АГ 2020г представлены границы уровня МК для мужчин и женщин, превышение которых обозначено как дополнительный фактор ССР [5]. Однако нормативные значения уровня МК по данным разных лабораторий иногда значительно различаются, в связи с чем у практикующего врача могут возникнуть затруднения в правильной трактовке результата и оценке динамики данного показателя на фоне медикаментозной терапии.

В одном из докладов на Европейском кардиологическом конгрессе 2021г поставлены под сомнение значения уровней МК, влияющие на риск ССО [6]. Авторы считают, что даже менее значительное повышение может ухудшить прогноз. В работе подтверж-

## Key messages

## What is already known about the subject?

- Hyperuricemia as a risk factor for the development of complications of hypertension has long been known, but only the latest European and Russian recommendations stated it as an independent factor.

## What is new about the subject?

- Data on the effect of hyperuricemia on the progression of hypertension-mediated organ damage, the development of cardiovascular and renal disease are replenished with the results of new studies.

## How might this impact on clinical practice?

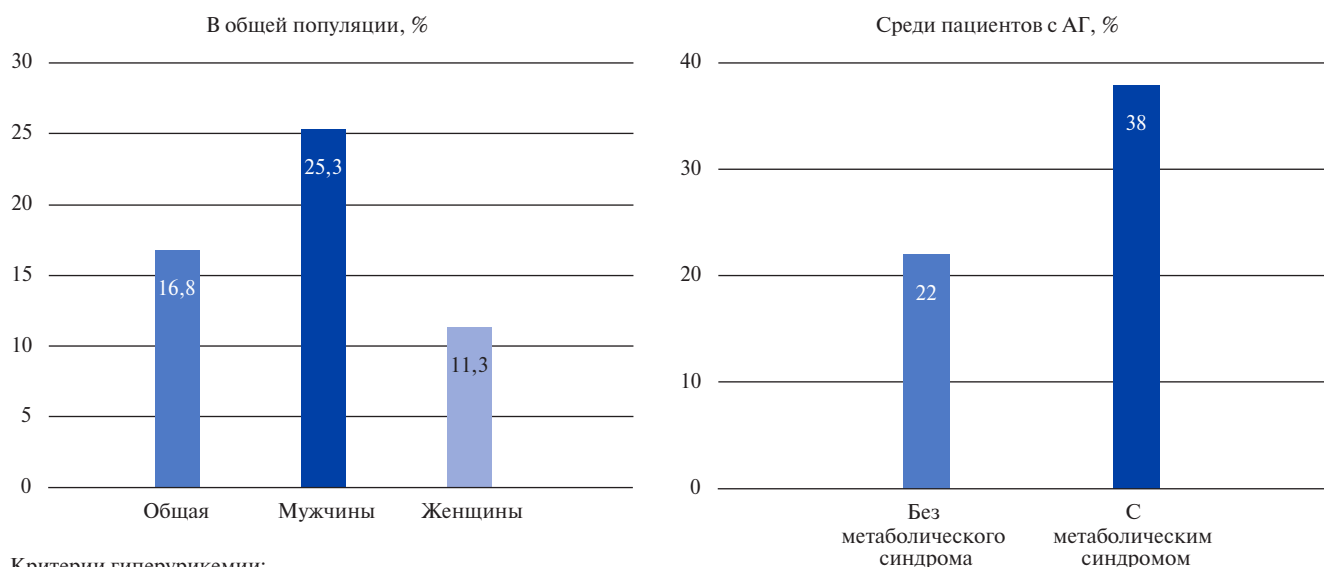
- The use of diuretics as one of the main drugs in patients with hypertension and hyperuricemia requires additional attention to prevent a further increase in uric acid levels.
- In comparison with other diuretics, indapamide has the highest metabolic neutrality, which allows it to be effectively and safely used in treatment.

дается значение гиперурикемии и ее непосредственное влияние на повышение уровня систолического и диастолического АД как у мужчин, так и у женщин. Также отмечено, что гиперурикемия является неблагоприятным фактором, влияющим на развитие ССО, особенно при возникновении в молодом возрасте. Поэтому раннее и своевременное выявление повышения уровня МК и его коррекция, возможно, позволит улучшить течение и прогноз заболевания.

Большое значение придается связи гиперурикемии с развитием сахарного диабета (СД) 2 типа у женщин 50-60 лет, имеющих умеренный или высокий ССР [7].

В крупном итальянском регистре, включавшем 22714 обследованных с медианой наблюдения 134 мес., выявлена высокая корреляция гиперурикемии с сердечно-сосудистой смертностью (повышение риска на 46%) и общей смертностью (на 53%), даже при включении в анализ данных возраста, пола, анамнеза курения, наличия СД, уровня АД, показателей липидного обмена, креатинина и скорости клубочковой фильтрации, что говорит о важности и независимости гиперурикемии как ФР [8].

Отмечают как важную находку взаимосвязь гиперурикемии у пациентов с АГ с последующим развитием и прогрессированием диастолической левожелудочковой недостаточности [9]. Этот факт отмечался даже у пациентов, не имевших никаких других кардиометаболических нарушений.



**Критерии гиперурикемии:**

>400 мкмоль/л (~7 мг/дл) для мужчин  
>360 мкмоль/л (~6 мг/дл) для женщин

**Рис. 1.** Распространенность гиперурикемии в России.

**Сокращение:** АГ — артериальная гипертензия.

Аналогичные данные представлены в работе Tu SM, et al. (2020) [10]. У пациентов с высокими значениями уровня МК при отсутствии заболевания почек значительно чаще выявлялось нарушение диастолической функции левого желудочка по данным эхокардиографии, чем у лиц с нормальными значениями.

Белорусское исследование, представленное в виде постерного доклада на Европейском конгрессе кардиологов 2021г, выявило взаимосвязь между длительным повышением уровня МК >339 мкмоль/л и развитием, а также более быстрым прогрессированием атеросклероза сонных артерий у больных с впервые выявленной АГ [11]. Десятилетнее проспективное исследование показало, что повышение уровня МК было самостоятельным значимым фактором даже при учете таких ФР, как возраст, пол, уровень триглицеридов, наличие алкогольной зависимости, индекс массы тела, уровень С-реактивного белка, соотношение ароВ/ароА.

Все эти и ряд других работ указывают на то, что полученные данные о неблагоприятной роли гиперурикемии как ФР вряд ли являются случайными. Однако крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на эту тему не проводилось, что не позволяет ответить на все имеющиеся вопросы. Кроме того, понятно, что прогрессирование ФР может увеличивать количество неблагоприятных исходов, но тогда и регресс или устранение данного фактора должны демонстрировать снижение количества осложнений. Такие работы немногочисленны и носят характер небольших исследований.

Проблема повышенного уровня МК является актуальной для нашей страны в связи с большой рас-

пространенностью гиперурикемии на территории Российской Федерации. По данным исследования 2014г, распространенность гиперурикемии в изучаемой выборке составила 16,8% среди населения в возрасте 25–64 лет [12]. В этом исследовании за повышение уровня принимали значение >400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин (различия в пороговых уровнях связаны с влиянием эстрогенных гормонов на уровень МК). У мужчин гиперурикемия встречалась значительно чаще (25,3%) по сравнению с женщинами (11,3%). Однако у женщин в постменопаузальном периоде распространенность гиперурикемии увеличивается, так же как и среди пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП), где она значительно выше, чем в общей популяции [13–18] (рис. 1). На рост уровня МК влияют и такие факторы, как возраст, раса (темнокожие) и избыточное потребление продуктов с высоким содержанием пуринов (алкоголь, красное мясо и другие). В работах последних лет наличие гиперурикемии связывают, прежде всего, с недостаточностью экскреции МК. Поэтому роль почек в развитии гиперурикемии чрезвычайно велика.

В метаанализе 18 исследований у 55607 обследованных показали, что при увеличении уровня МК на 1% частота впервые выявленной АГ повышается на 13% [19]. В ретроспективном когортном наблюдении за 5899 исследуемыми продемонстрировано, что исходное повышение уровня МК является мощным предиктором трансформации предгипертензии в АГ [20], а также значительно увеличивает риск развития метаболического синдрома, дислипидемии, СД и ХБП [21] (рис. 2).

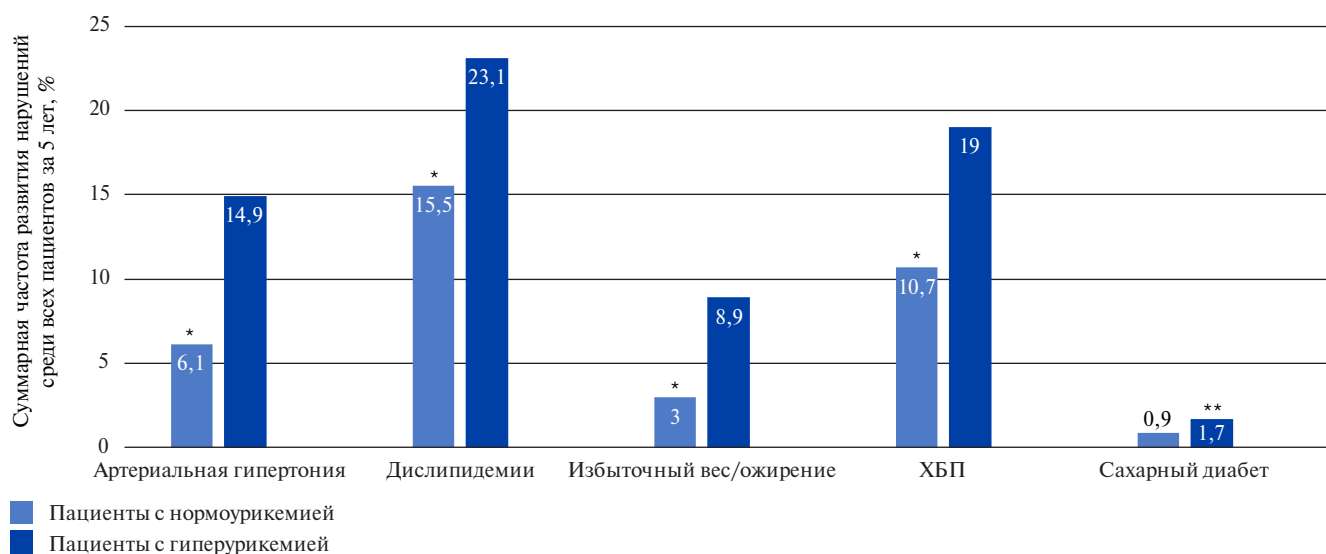


Рис. 2. Риск развития АГ, метаболических нарушений, ХБП при повышении уровня МК.

Примечание: \* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p = 0,087$ .

Сокращение: ХБП — хроническая болезнь почек.

Гиперурикемия у пациентов с АГ способствует прогрессированию поражения органов-мишеней. Так, в исследовании PAMELA среди 960 пациентов с АГ, исходно не имевших эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, ее развитие в первые 10 лет наблюдалось значимо чаще среди пациентов, имевших первоначально повышенный уровень МК в крови [22].

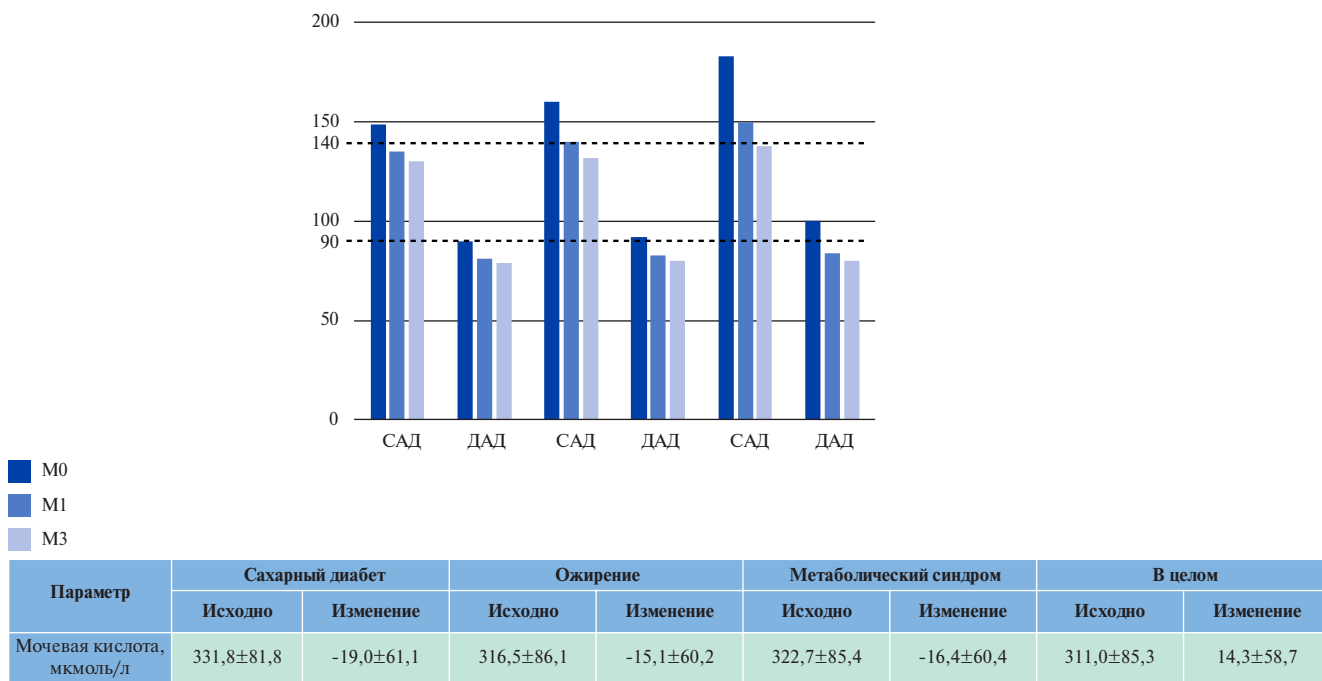
Согласно современным рекомендациям по лечению АГ [4, 5], для старта терапии используется 5 основных классов антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы АТ-1 рецепторов к ангиотензину-2, антагонисты кальциевых каналов, диуретики и бета-адреноблокатор). Комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с диуретиками или антагонистами кальциевых каналов — наиболее часто встречающиеся на старте лечения у пациентов с неосложненной АГ.

При лечении фиксированными комбинациями с использованием диуретиков у пациентов с АГ и гиперурикемией практикующий врач сталкивается с дополнительными трудностями. Наличие бессимптомной гиперурикемии и подагры как сопутствующего заболевания, является абсолютным противопоказанием к применению гидрохлоротиазида и хлорталидона и относительным противопоказанием для индапамида [5]. В случаях гиперурикемии без клинических проявлений подагры абсолютные противопоказания для диуретиков отсутствуют, но риск дальнейшего повышения уровня МК очень велик. Еще в конце XX в в исследовании SHEP (1998г) у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ показано статистически значимое увеличение уровня

МК на 35 мкмоль/л на фоне использования хлорталидона [23]. В метаанализе изучались дозировки диуретиков, способных вызвать повышение уровня МК на 36 мкмоль/л [24]. Таковыми оказались 2,1, 8,9 и 12,3 мг для бендрофлюметиазида, хлорталидона и гидрохлоротиазида, соответственно. Оказалось, что значимое повышение уровня МК отмечалось при использовании доз диуретиков, не достигающих терапевтического уровня.

В отличие от данных работ, три двойных слепых рандомизированных исследования Weidemann P, et al. (2001) с использованием индапамида пролонгированного высвобождения в дозе 1,5 мг ежедневно у пациентов с АГ показали, что после незначительного первоначального повышения уровня МК произошло возвращение его к исходным значениям и это исходное значение сохранялось на фоне длительного лечения [25].

При анализе влияния на пуриновый обмен ретардной формы индапамида 1,5 мг в сутки, по сравнению с дозировкой 2,5 мг, выявлено менее значимое повышение уровня МК (34 мкмоль/л по сравнению с 51 мкмоль/л), что указывает на большую метаболическую нейтральность формы с пролонгированным высвобождением [26]. Аналогичные результаты получены в исследовании Puig JG, et al. (2007), где ретардная форма индапамида сравнивалась с эналаприлом у пациентов с АГ и СД 2 типа по влиянию на основные показатели метаболизма и электролиты: статистически значимых изменений как углеводного, так и липидного обмена не получено, незначительное увеличение уровня МК выявлено на фоне применения обоих препаратов [27]. Это подтверждает высокую метаболическую нейтральность



**Рис. 3.** Анализ исследований FORTISSIMO, FORSAGE, ACES, PICASSO: влияние терапии на уровень АД в подгруппе пациентов с АГ и СД 2 типа в зависимости от исходной степени АГ при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг от визита 1 (исходно) к визиту 3 (3 мес.) и влияние на уровень МК.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

и очень незначительные сдвиги показателей пуринового обмена при использовании ретардной формы индапамида.

Semenkin AA, et al. (2006) напрямую сравнили действие пролонгированного тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 1,5 мг и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида в дозе 25 мг у 50 пациентов [28]. При лечении индапамидом значимых метаболических изменений не выявлено, в то время как гидрохлоротиазид значительно повышал уровень глюкозы и триглицеридов. Непрямое сравнение влияния диуретиков на показатели уровня МК (анализ библиотеки Cochrane 2014г) продемонстрировало значимо меньшее влияние индапамида ретард по сравнению с гидрохлоротиазидом и, особенно, хлорталидоном [29].

Комбинация эналаприла с индапамидом (1-я группа) по сравнению с комбинацией эналаприла с гидрохлоротиазидом (2-я группа) через 3 мес. лечения не только выявила высокую метаболическую нейтральность, но и показала более выраженный эффект в снижении уровня АД [30]. В первой группе исходный уровень калия в сыворотке крови повысился на 1,7%, уровень глюкозы снизился на 1%, уровень МК повысился на 0,8%. Во 2-й группе исходный уровень калия в сыворотке крови снизился на 7,2%, уровень глюкозы повысился на 8,7%, уровень МК повысился на 4,5%.

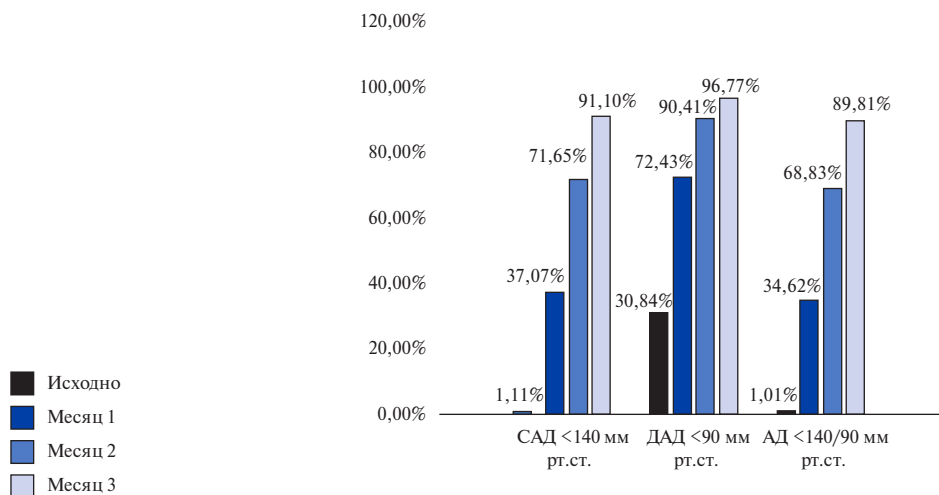
Использование фиксированных комбинаций (двух- и трехкомпонентных) в качестве первого (уже со стар-

та лечения) и второго шага в терапии пациентов с АГ четко обозначено в современных Европейских и Российских рекомендациях [4, 5].

Результаты *post hoc* анализа 4 исследований (FORTISSIMO, FORSAGE, ACES, PICASSO) показали, что использование фиксированной комбинации индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг увеличивает эффективность лечения и дает возможность чаще достигать целевого уровня АД без отрицательного влияния на метаболические параметры (показатели натрия, калия, креатинина и МК оставались стабильными в течение 3 мес. терапии во всех группах пациентов; была выявлена тенденция к улучшению уровня глюкозы, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов) [31] (рис. 3).

Отсутствие значимого влияния на метаболические показатели зафиксировано в российской наблюдательной программе АРБАЛЕТ, где индапамид в сочетании с антагонистом кальциевых каналов 3 поколения амлодипином в составе фиксированной комбинации использовался для лечения пациентов с АГ старше 55 лет [32]. Значительное и статистически значимое увеличение процента пациентов, достигших целевого уровня <140/90 мм рт.ст., отмечено уже в первые 3 мес. использования препарата. При этом уровень МК за этот период лечения у этих пациентов даже снизился (рис. 4).

В случае недостижения целевого уровня АД на фоне полноразовой фиксированной двухкомпонент-

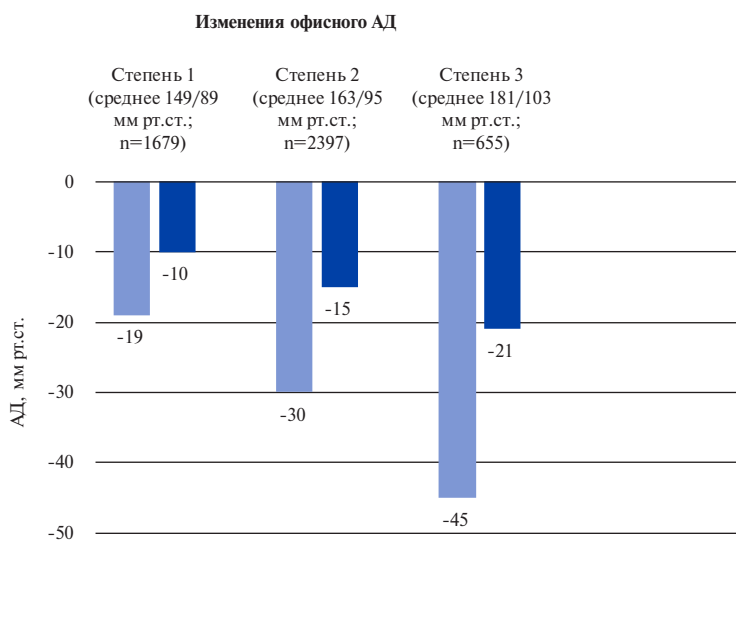


Параметр	Исходно	Через 3 мес.	Р
Мочевая кислота, мкмоль/л	301,9±72,6	290,9±65,3	P<0,001*

**Рис. 4.** Исследование АРБАЛЕТ: частота достижения целевого АД <math>< 140/90 \text{ мм рт.ст.}</math> при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации амлодипина/индапамида от визита 1 (исходно) к визиту 4 (3 мес.) и влияние на уровень МК.

**Примечание:** \* — значение р при сравнении с исходными значениями.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.



Показатель	Исходно (среднее)	Через 4 мес. (среднее)	Изменение (%)	Значение р
Мочевая кислота, мкмоль/л	323,0	311,6	-3,5%	<0,0001

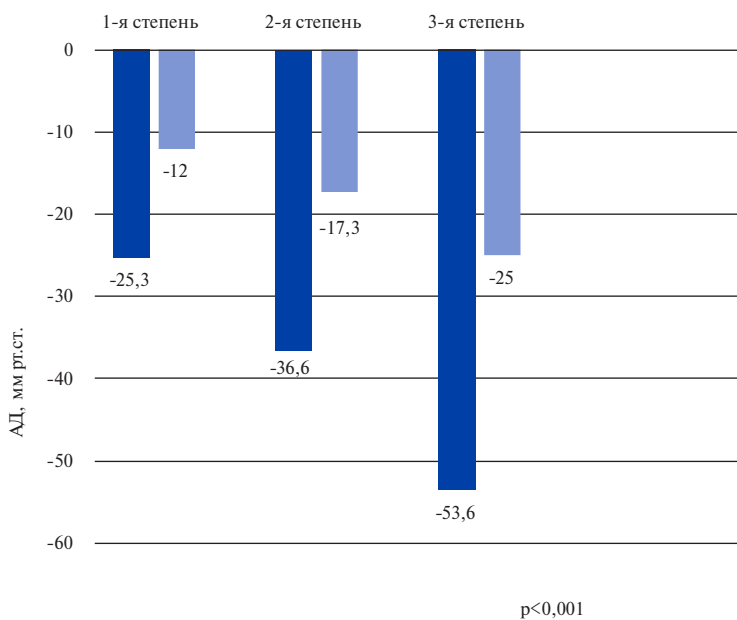
**Рис. 5.** Исследование PIANIST: снижение уровня систолического и диастолического АД в зависимости от исходной степени АГ при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл (в дозах 10/2,5/5 мг и 10/2,5/10 мг) к 4 мес. лечения и влияние на уровень МК.

**Примечание:** р<0,0001 для всех измерений.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

ной комбинации рекомендации указывают на необходимость перехода на трехкомпонентную комбинацию, в состав которой при неосложненной АГ чаще

всего входят блокатор РААС, антагонист кальциевых каналов и диуретик. Применение такой комбинации позволяет достичь целевого уровня АД у значи-



■ САД  
■ ДАД

$p < 0,001$

Показатель	Число больных	Исходно	Через 3 мес.	Значение p
Мочевая кислота, мкмоль/л	347	314,6±94,2	295,8±84,2	<0,001

**Рис. 6.** Исследование ДОКАЗАТЕЛЬСТВО: выраженность снижения АД в зависимости от уровня АД при включении в программу и влияние на уровень МК на фоне приема фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

тельной части пациентов, "не ответивших" на предшествующую двойную терапию. При этом сохранение метаболической нейтральности и возможность уменьшения количества побочных эффектов за счет контррегуляторных механизмов остается важной и актуальной задачей.

Тройная фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла в дозе 10/2,5/5 мг или 10/2,5/10 мг в исследовании PIANIST продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность, благоприятный профиль переносимости и улучшение метаболических параметров у пациентов, которые ранее получали двойную комбинацию с ингибитором РААС [33] (рис. 5). В российском исследовании ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение в клинической практике амлодипина, индапамида и периндоприла в составе фиксированной комбинации подтвердило высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, выявило значимое улучшение ряда мета-

болических параметров, функции почек и не влияло на уровень электролитов в крови [34] (рис. 6).

### Заключение

Целью данной статьи является необходимость осознания наличия большого количества "подводных камней" при лечении больных с АГ. Наряду с адекватной оценкой состояния больного на момент начала лечения и проведения эффективной гипотензивной терапии, большое значение придается устранению или замедлению прогрессирования ФР, приводящих к развитию ССО. Гиперурикемия — относительно новый и весьма распространенный ФР, который требует дополнительного внимания и в целом ряде случаев диктует необходимость более безопасного выбора терапии у больных с АГ.

**Отношения и деятельность.** Статья написана при поддержке компании "Сервье".

### Литература/References

- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases, lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-95. doi:10.1097/HJH.0000000000000378.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58. doi:10.2165/00003495-200464002-00005.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрос-

- лых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Loyola Correa T, Oliveira I. Association between serum urate and inflammatory markers in young adults: cross-sectional findings from a birth cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:1004.2-1004.10. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.3790.
  7. 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.
  8. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):121-8. doi:10.1007/s40292-020-00368-z.
  9. Georgiopoulos G, Tsioufis C, Kalos T et al. Serum Uric Acid is Independently Associated with Diastolic Dysfunction in Apparently Healthy Subjects with Essential Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(1):99-106. doi:10.2174/1570161116666171226124959.
  10. Tu CM, Tseng GS, Liu CW. Serum Uric Acid may be Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Military Individuals. *Mil Med*. 2020;usaa413. doi:10.1093/milmed/usaa413. Epub ahead of print.
  11. Podpalova O, Mrochek A. High level of serum uric acid is a predictor of development of carotid artery plaques in new cases of hypertension in urban randomized population regardless of metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2019;37:e281. doi:10.1097/01.hjh.0000573588.73767.d8.
  12. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
  13. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;213:4-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.110.
  14. Hou L, Zhang M, Han W, et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016;11(4):e0150451. doi:10.1371/journal.pone.0150451.
  15. Leiba A, Vinker S, Dinour D, et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(8):600-9. doi:10.1016/j.jash.2015.05.010.
  16. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):932-9. doi:10.5551/jat.33951.
  17. Dai XM, Wei L, Ma LL, et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015;34(9):1605-11. doi:10.1007/s10067-015-2878-1.
  18. Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Tolkacheva VV, Milto AS. Uric acid — the key component of "cardio-reno-metabolic continuum". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(4):95-100. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота — ключевой компонент "кардиоренометаболического континуума". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(4):95-100. EDN ILJVLN.
  19. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10. doi:10.1002/acr.20344.
  20. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018;261:183-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045.
  21. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998.
  22. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Uric Acid and New Onset Left Ventricular Hypertrophy: Findings From the PAMELA Population. *Am J Hypertens*. 2017;30(3):279-85. doi:10.1093/ajh/hpw159.
  23. 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;158:741-51. doi:10.1001/archinte.158.7.741.
  24. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012;59:1104-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637.
  25. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24:1155-65. doi:10.2165/00002018-200124150-00006.
  26. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens*. 1998;16:1677-84. doi:10.1097/00004872-199816110-00015.
  27. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):90-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.05.018.
  28. Semenkina AA, Zhivilova LA, Golevtsova Z, et al. Comparative assessment of hypotensive, metabolic, and endothelial effects of indapamide-retard and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Kardiologija*. 2006;46:35-9. EDN XWMGNV.
  29. Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD003824. doi:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
  30. Mazurov AL, Trukhan DI. Comparative characteristics of indapamide and hydrochlorothiazide. *Modern high technologies* 2010;2:100-1. (In Russ.) Мазуров А.Л., Трухан Д.И. Сравнительная характеристика индапамида и гидрохлоротиазида. Современные наукоемкие технологии. 2010;2:100-1. EDN KZKVYJ.
  31. Farsang C, Dézsi C, Brzozowska-Villatte R, et al. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther*. 2021;38:1776-90.
  32. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Bagmanova NK, et al. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. и др. Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
  33. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
  34. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologija*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндопила аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.