

Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, relevance of correction of asymptomatic hyperuricemia

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, аллопуринол

Резюме

Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 г. и в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. впервые в перечень факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск, включен повышенный уровень мочевой кислоты. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность гиперурикемии в Российской Федерации составляет в среднем 16,6%, достоверно выше у

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ицкова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Лутай Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвира Юсуфовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Жукова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

мужчин и увеличивается с возрастом, напрямую коррелирует с индексом массы тела. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют, что даже бессимптомное повышение уровня мочевой кислоты ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета и хронической болезни почек.

Развитию гиперурикемии способствуют ряд внешних факторов, а также генетические и гендерные факторы. Мочевая кислота обладает прооксидативными эффектами и приводит к реализации оксидативного стресса с поражением почек и эндотелия сосудов. Консенсус ведущих международных экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2018 г. отражает актуальность контроля уровня мочевой кислоты. При уровне мочевой кислоты более 6 мг/дл рекомендуется коррекция образа жизни и диеты, по возможности исключение препаратов, негативно влияющих на уровень гиперурикемии, а также применение аллопуринола, доказавшего положительное влияние на прогноз пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, аллопуринол

Abstract

Hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, relevance of correction of asymptomatic hyperuricemia

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.U. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

In the recommendations of the European Association of Cardiology and the European Society for Arterial Hypertension for the treatment of patients with arterial hypertension in 2018 and in the clinical guidelines of the Russian Cardiological Society «Arterial hypertension in adults» 2020, for the first time in the list of factors that determine cardiovascular risk, an increased level of uric acid. Epidemiological studies show that the prevalence of hyperuricemia in the Russian Federation is on average 16.6% of patients, is significantly higher in men and increases with age, directly correlates with body mass index. Numerous epidemiological studies show that even asymptomatic elevations in uric acid levels are associated with an increased risk of cardiovascular disease, obesity, diabetes, and chronic kidney disease.

A number of external factors, as well as genetic and gender factors, contribute to the development of hyperuricemia. Uric acid has pro-oxidative effects and leads to the realization of oxidative stress with damage to the kidneys and vascular endothelium. The 2018 consensus of leading international experts on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk reflects the relevance of monitoring uric acid levels. When the uric acid level is more than 6 mg / dl, it is recommended to correct the lifestyle and diet, if possible, exclude drugs that negatively affect the level of hyperuricemia, as well as the use of allopurinol, which has proven a positive effect for the prognosis of patients with high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, hyperuricemia, allopurinol

В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 г. и в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. впервые в перечне факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск появляются два новых фактора – частота сердечных сокращений в покое, более 80 ударов в минуту и уровень мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль/л у женщин и ≥ 420 мкмоль/л у мужчин [1,2]. Несмотря на то, что тесная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом и такого клинического проявления гиперурикемии, как подагра описана еще в XIX веке, внимание к гиперурикемии как фактору сердечно-сосудистого риска возникло относительно недавно.

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность гиперурикемии в Российской Федерации составляет в среднем 16,6%,

достоверно выше у мужчин ($p=0,0001$), увеличивается с возрастом ($p=0,0009$), достигая в старших возрастных группах 20,5%. Распространенность гиперурикемии напрямую коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), наблюдаясь в 1,9 раза чаще при ИМТ более 25-30 кг/м², и в 4,2 раза чаще при ИМТ более 40 кг/м², чем при оптимальном ИМТ [3].

Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют, что повышение уровня мочевой кислоты ассоциируется с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, инсульт [4]. Кроме того у пациентов с гиперурикемией достоверно чаще наблюдаются преддиабет и диабет II типа, хроническая болезнь почек (ХБП), подагра [5,6]. Результаты популяционного исследования NHANES показывают, что сердечно-сосудистые заболевания развиваются чаще не только при подагре, но и при бессимптомной гиперурикемии [6]. При этом риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосуди-

стных событий начинает возрастать при достижении уровня мочевой кислоты более 5 мг/дл. При этом же уровне мочевой кислоты начинает увеличиваться не только сердечно-сосудистый риск, но и общая смертность [7].

Развитию гиперурикемии может способствовать избыточное потребление пуринов с пищей. Негативно на уровень мочевой кислоты влияют красное мясо, алкоголь, морепродукты, фруктоза и сахаросодержащие напитки. Кроме того, повышению уровня мочевой кислоты способствует ряд лекарственных препаратов, таких как, тиазидные и петлевые диуретики, неселективные бета-адреноблокаторы, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, тикагрелор. Так же ряд генетических факторов способствуют чрезмерному повышению активности фосфорибозил-пирофосфат-синтазы, фермента, приводящего к многократному увеличению синтеза пуринов и в последствии их распаду. Одной из основных причин развития гиперурикемии является так же нарушение выведения мочевой кислоты почками, что может быть связано с генетическими дефектами переносчиков уратов в канальцах, снижением почечного кровотока, повышением скорости клубочковой фильтрации [4,8].

Мочевая кислота обладает множественными прооксидантными эффектами, при повышении ее уровня под влиянием оксидативного стресса развиваются внутриклеточное воспаление, эндотелиальная дисфункция, снижение выработки оксида азота, что приводит к поражению сосудов. Патологическое влияние гиперурикемии на почки выражается в стимуляции синтеза ренина, микрососудистом разрезении, интерстициальном воспалении и фиброзе, что так же способствует развитию артериальной гипертензии и как следствие других сердечно-сосудистых заболеваний [8,9].

В связи с тем, что гиперурикемия является доказанным важным прогностическим фактором при АГ, а также учитывая наличие доказанной взаимосвязи повышения уровня мочевой кислоты и сердечно-сосудистой смертности, в настоящее время рекомендуется всем пациентам с АГ проведение исследования уровня мочевой кислоты в крови [1,2].

Консенсус ведущих международных экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2018 г. отражает актуальность контроля уровня мочевой кислоты в этой категории пациентов. Достигается это как коррекцией образа жизни, так и применением медикаментозных препаратов. Пациенту необходимо рекомендовать диету с ограничением продуктов животного происхождения, богатых пуринами, алкоголя, особенно пива и крепких спиртных напитков, а также напитков с высоким содержанием сахара. Диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, умеренное потребление кофе, а так же вишни и продуктов, содержащих аскорбиновую кислоту, способствует снижению выраженности гиперурикемии. Пациентам с ожирением необ-

ходимо добиваться снижения массы тела, расширяя физическую активность [4,11].

Пациентам с АГ и гиперурикемией при выборе стратегии антигипертензивной терапии можно отдать предпочтение препаратам, доказано снижающим уровень мочевой кислоты – лозартану и рамиприлу, при необходимости в комбинации с метаболически нейтральным амлодипином. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом также могут найти применение такие препараты, как аторвастатин, фенофибраты, ингибиторы SGLT2, снижающие уровень мочевой кислоты и метаболически нейтральный клопидогрель. Кроме того, у пациентов с гиперурикемией в ряде случаев необходимо рассмотреть назначение уратснижающей терапии [4,5,10].

В консенсусе экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском предлагается следующий алгоритм:

- шаг 1 – оценить у пациента высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска уровень мочевой кислоты в крови, считать высоким как для мужчин, так и для женщин более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)

- шаг 2 – оценить наличие сопутствующих заболеваний у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, считать целевым уровень мочевой кислоты ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л)

- шаг 3 – информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменение образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. По возможности отменить препараты, повышающие уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

- шаг 4 – начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг (при сниженной СКФ в дозе \leq 50 мг), с последующей титрацией до 300-600 мг и достижением целевого уровня.

- шаг 5 – контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, сахарным диабетом и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик) [4,10].

Аллопуринол традиционно используется в лечении подагры. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России 2018, а так же последних рекомендаций Европейской Антиревматической лиги (EULAR) он рассматривается как препарат первой линии в лечении подагры. Консенсус ведущих международных экспертов по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2018 г. этот препарат рассматривает как оптимальный для достижения целевого уровня так же при бессимптомной гиперурикемии [5, 11].

Механизм действия аллопуринола связан со

способностью подавлять активность ксантиоксидазы, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Ретроспективный анализ регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что в группе пациентов, получавших аллопуринол общая смертность была достоверно ниже по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат. Так в течение пяти лет, в группе пациентов с подагрой, терапия аллопуринолом ассоциировалась со снижением общей смертности на 19%, а в группе бессимптомной гиперурикемии на 11%, по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат. Наблюдение за пациентами в течение 20 лет показало, что смертность пациентов от инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности в группе аллопуринола была на 11% ниже, чем в группе, не принимавшей препарат [12].

Исследование Maclsaac R.L. и соавторов показало, что применение аллопуринола у больных с АГ сопровождалось достоверным снижением частоты острого коронарного синдрома и инсульта при использовании препарата в высоких дозах. При этом терапия аллопуринолом в низких дозах значимого эффекта на прогноз пациентов с АГ не показала [13]. Исследование Noman A. и соавторов показало, что применение аллопуринола у больных с ИБС улучшает функциональные возможности миокарда, что проявлялось увеличением времени при нагрузочном тесте до появления депрессии сегмента ST [14].

Терапия аллопуринолом в течение девяти месяцев у пациентов с сердечной недостаточностью ассоциировалась со значительным снижением массы миокарда левого желудочка по сравнению с плацебо [15]. У пациентов с ХБП аллопуринол в сравнении с отсутствием лечения в течение двух лет позволил не только сохранить скорость клубочковой фильтрации, но и в некоторых случаях ее увеличить [16]. Мета-анализ результатов ряда рандомизированных клинических исследований показал статистически значимое улучшение эндотелиальной функции при использовании аллопуринола у пациентов с сахарным диабетом второго типа [17].

Относительно недавно в Российской Федерации зарегистрирован еще один уратснижающий препарат – фебуксостат. Он является непуриновым ингибитором ксантиоксидазы, проявляет большее сродство к ксантиоксидазе, что позволяет использовать его в более низких дозировках, чем аллопуринол. Сравнение эффективности фебуксостата и аллопуринола показало большую эффективность фебуксостата [18].

Но в 2018 г. окончание рандомизированного двойного слепого исследования, посвященного оценке безопасности и влияния на прогноз аллопуринола и фебуксостата показало, что терапия последним увеличивает риск смерти от любых причин. Так, риск сердечно-сосудистой смерти в группе фебуксостата был на 34%, а уровень общей смер-

ности на 22% выше, чем в группе аллопуринола. В связи с полученными данными у пациентов высокого кардиоваскулярного риска замена аллопуринола на фебуксостат не рекомендуется.

С учетом накопленных данных по влиянию аллопуринола на прогноз различных категорий пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, расширение практики назначения аллопуринола пациентам с гиперурикемией с корректным режимом дозирования актуально, т.к. позволит реализовать клинические эффекты аллопуринола в области лечения, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний [4,10].

Литература

1. 2018 ESC/EAS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 г. Российское кардиологическое общество. Доступно <https://scardio.ru/content/Guidelines/KP62.pdf>
3. С.А. Шальнова и соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(2), стр 153-159 2. Michael Chen-Xu et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun; 71(6): 991-999. Published online 2019 Apr 15. doi: 10.1002/art.40807
4. Чазова И. Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – №. 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
5. Подагра. Клинические рекомендации. КР251. Ассоциация ревматологов России, 2018 г., с. 49.
6. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *The American journal of medicine.* – 2012. – Т. 125. – №. 7. – С. 679-687. et.
7. *Nephrology Dialysis Transplantation* 34 (Supplement 1): i342-i344, 2019 doi:10.1093/ndt/gfz101
8. Benn C. L. et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Frontiers in medicine.* – 2018. – Т. 5. – С. 160.
9. Marubashi T. et al. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis.* – 2018. – Т. 278. – С. 226-231.
10. Borghi C. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology journal.* – 2018. – Т. 25. – №. 5. – С. 545-564.
11. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic*
12. Dubreuil M. et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Annals of the rheumatic diseases.* – 2015. – Т. 74. – №. 7. – С. 1368-1372.
13. Maclsaac R. L. et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension.* – 2016. – Т. 67. – №. 3. – С. 535-540.
14. Noman A. et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet.* – 2010. – Т. 375. – №. 9732. – С. 2161-2167.
15. Rekrbraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(9): 926-932, doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.066, indexed in Pubmed: 23449426.
16. Goicoechea, Marian, et al. "Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5.8 (2010): 1388-1393.
17. Alem, Manal M. "Allopurinol and endothelial function: A systematic review with metaanalysis of randomized controlled trials." *Cardiovascular Therapeutics* 36.4 (2018): e12432
18. Becker, Michael A., et al. "Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout." *New England Journal of Medicine* 353.23 (2005): 2450-2461.
19. White W. B. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *New England Journal of Medicine.* – 2018. – Т. 378. – №. 13. – С. 1200-1210.