

Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии

В. В. Цурко, Т. Е. Морозова

Подагра — системное тофусное заболевание, включающее рецидивирующий артрит периферических суставов вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой (МК) у лиц с гиперурикемией (ГУ) и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях. Болезнь обусловлена внешними средовыми и/или генетическими факторами.

Бессимптомная ГУ представляет состояние при повышенной концентрации МК ($> 6,8$ мг/дл (404 мкмоль/л)) без суставного синдрома и может длиться годами и выявляться случайно при обследовании. Причиной ГУ в 10% является избыточное образование МК, в 90% — нарушенное ее выведение [1, 2].

Соль МК — кристаллы МУН, первично осаждаются в тканях с более низкой температурой и слабой васкуляризацией (сухожилия, связки, отдаленные периферические участки суставов) или без васкуляризации (хрящи ушной раковины). Формирование и отложение кристаллов МУН *in vivo* зависит не только от концентрации МК, pH и температуры, но также регулируется концентрацией хлорида натрия и присутствием некоторых компонентов соединительной ткани, вероятно фрагментов протеогликанов [3, 4].

О распространенности ГУ в российской популяции пациентов с артериальной гипертонией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, позволяют судить результаты наблюдательной программы, которая проводилась в 2017 г. с участием 880 врачей в 395 лечебно-профилактических учреждениях. В программу было включено 9617 пациентов (возраст 30–80 лет, 4176 (43,42%) мужчин, 5441 (56,58%) женщина).

В результате проведенного анализа данных ГУ выявлена у 37% мужчин и 63% женщин. Повышенный уровень МК, ассоциированной с МС, преимущественно у пациентов пожилого возраста (60–69 лет) с АГ, сахарным диабетом и суставным синдромом. Индекс массы тела у мужчин составил в среднем 29,44 и у женщин — 30,16, что в обоих случаях превышает норму. Среди пациентов с ГУ и сопутствующей АГ в 70,51% отмечался суставной синдром, в 49,9% — МС, в 33,41% — сахарный диабет [5].

Гиперурикемия и ССЗ — взаимосвязи и механизмы развития

Взаимосвязь между повышением уровня МК в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обсуждается не один десяток лет. Впервые гипотеза об ассоциации уровня МК с ССЗ была опубликована в «Британском медицинском журнале» в 1886 г., но только в настоящее время идея истинного причинно-следственного взаимодействия нашла свое подтверждение благодаря данным, полученным в процессе многочисленных клинико-эпидемиологических исследований. В ближайшем будущем, вследствие распространенности ГУ, ожирения и нарушений метаболизма, а также в результате старения человечества ожидается еще большее увеличение частоты ГУ и рост ССЗ [6, 7]. Этот феномен связывается с быстрым экономическим развитием и изменением образа жизни общества с более высоким социально-экономическим статусом [8, 9].

ГУ на фоне постоянного хронического воспаления с суставным синдромом при тофусной подагре способствуют возникновению ССЗ. В ходе проведения крупных эпидемиологических исследований было показано, что ГУ и подагра являются независимыми факторами риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений; тем самым она не только ухудшает качество жизни, но и серьезно сокращает ее продолжительность [10–12].

Повышение распространенности ГУ преимущественно связано с факторами образа жизни, такими как обильный прием богатой пуринами пищи (мяса, гусиных потрохов, морепродуктов), фруктозы, злоупотребление алкоголем, прием небольших доз ацетилсалициловой кислоты и мочегонных тиазидового ряда. Нарушение метаболизма является фактором риска для ГУ у более чем 50% пациентов с подагрой и исходно — с общим симптомом МС. Подагра тесно связана не только с АГ и заболеваниями сосудов, но и с сахарным диабетом, ожирением [13–15].

Во многих исследованиях выявлены корреляции между уровнем МК, АГ, дислипидемией (гипертриглицеридемией), где в качестве связующего звена выступает инсулинорезистентность (ИР), показана прямая корреляционная связь между ГУ и систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД). При подагре в большей степени повышаются показатели диастолического и среднего АД. В нескольких проспективных исследованиях была продемонстрирована связь уровня МК с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с АГ, которая усугублялась на фоне лечения диуретиками. Увеличение уровня МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 10% [16, 17]. По данным Е. Вороба и соавт., у больных АГ ИР выявлялась в 58% случаев, при гипертриглицеридемии — у 84,2%, при снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — у 88,1%, при нарушенной толерантности к глюкозе — у 65,9%, при сочетании

с сахарным диабетом 2 типа — у 83,9%; в случае же наличия сочетания ГУ и ИР выявлялась в 62,8% случаев [18]. В современных зарубежных исследованиях было показано наличие прямой линейной зависимости между наличием ИР и выраженностью ГУ у больных подагрой, которая становилась более выраженной при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных [19]. Предполагается, что при ожирении не только снижается почечная экскреция уратов, что можно отчасти объяснить ГИ, но и значительно возрастает их продукция [20].

К числу основных механизмов развития АГ и сердечно-сосудистых нарушений при подагре относится ассоциация ИР с повышенной симпатической активностью, обуславливающей антинатрий-уретический эффект, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прессорное действие на стенки сосудов и их спазм, что увеличивает сердечный выброс и приводит к гиперволемии. Гипоталамо-гипофизарная система активируется и под действием лептина, что приводит к гиперсимпатикотонии и повышению АД [21]. В результате развивающейся в этих условиях тканевой ишемии происходит стимулирование клеточного распада энергоемкой субстанции аденинтрифосфата до аденозина и ксантина и повышение выработки ксантиноксидазы. Под действием последней осуществляется расщепление ксантина, что приводит к гиперпродукции МК и свободных радикалов O₂, особенно в условиях развития реперфузии при ишемическом повреждении [22, 23].

S. Ouppatham и соавт. (2008) провели исследование более 5500 тайских военных, в котором установили, что ГУ способствует повышению САД и ДАД. Данное исследование интересно тем, что перед оценкой распространенности АГ у обследованных с ГУ из анализа были исключены пациенты, имеющие потенциальные факторы риска АГ, в том числе признаки поражения почек, не связанные с ГУ. Авторам удалось доказать, что ГУ является независимым фактором риска АГ [24]. Эти данные нашли подтверждение в исследовании *in vitro* M. Mazzali и соавт. (2001), которое продемонстрировало, что растворенная МК является биологически активной молекулой, способной оказывать прогипертензивный эффект на эндотелий сосудов и почки [25]. Помимо влияния ГУ на формирование коронарного атеросклероза, в ряде исследований показана ее тесная связь с развитием атеросклеротического поражения сонных артерий, инсультом, преэклампсией и сосудистой деменцией [26, 27].

Тактика ведения больных с ГУ и ССЗ

Врачи общей практики в большинстве своей врачебной деятельности оказывают первую помощь и играют ведущую роль в ведении пациентов с подагрой, которая является излечимой болезнью, но ее лечение у большинства пациентов по-прежнему является далеко не оптимальным, особенно у лиц пожилого возраста. Только 50% пациентов с подагрой получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови, и даже в этом случае дозы препаратов недостаточны для эффективного снижения ее до целевого уровня [28].

Одной из основных задач в алгоритме ведения пациентов с подагрой является рационализация терапии с основным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и метаболическую безопасность препаратов. До сих пор в большинстве случаев мы ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Избыточное потребление алкоголя издавна ассоциировалось с ГУ и подагрой. Было неоднократно показано, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в два раза выше, чем в контрольной группе такого же пола, веса и возраста. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем применение высокопуриновой диеты. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение концентрации МК. Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например, в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК. Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол оказывает стимулирующее действие на образование пуринов. И, наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола растет, а уратснижающий эффект падает [29]. Недавно было показано, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра рекомендаций по диете для больных подагрой [30].

Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных подагрой. Под этим понятием желательно понимать не только влияние на липидный и углеводный обмен, но и влияние на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и ИР, могут заведомо считаться как не вызывающие ГУ. Это более всего относится к ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов АТ₁, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает ХСН у больных подагрой. С одной стороны, немногие больные с сердечной недостаточностью могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных средств в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты.

Помимо этого, доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты вызывают ГУ и снижение функции почек, особенно у пожилых больных в течение первой недели применения [31].

В свете современных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена МК, что еще раз доказывает важную роль ГУ как независимого фактора риска атеросклероза и фатальных сердечно-сосудистых катастроф. А общепринятое более 30 лет назад положение о том, что ГУ является следствием, а не самостоятельной причиной ССЗ и высокой смертности от них, может быть подвергнуто сомнению, что особенно актуально для пациентов как с подагрой, так и при бессимптомной ГУ. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, в том числе и асимптоматической ГУ, липидного и углеводного обмена, профилактику развития кардиоваскулярных осложнений [32, 33].

Тактика уратснижающей терапии

Назначение уратснижающей терапии должно обсуждаться с каждым пациентом. Эта терапия показана всем лицам, начиная с первого обострения заболевания, тем более при наличии тофусов и уратной нефропатии. Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же после установления диагноза у пациентов до 40 лет и/или у пациентов с высоким уровнем МК в сыворотке крови (более 8 мг/дл (480 мкмоль/л)) и/или с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, АГ, ИБС, сердечная недостаточность и др.

Целевым уровнем МК следует считать менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), т. е. ниже точки супернасыщения МУН, и его необходимо поддерживать на протяжении всей жизни. С целью растворения имеющихся подагрических тофусов, профилактики обострений хронической подагрической артропатии необходимо стремиться к сывороточной концентрации МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [34]. Но при этом не рекомендуется поддерживать уровень МК 3 мг/дл и ниже в долгосрочной перспективе [35].

Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз и их последующим титрованием. Эффективная уратснижающая терапия предупреждает повторное появление тофусов после растворения всех кристаллов. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как препарат первой линии. Стартовая доза 100 мг в день, с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2–4 недели в максимальной дозе 900 мг/сутки до достижения целевого уровня МК в крови. Предполагается, что каждые 100 мг аллопуринола снизят концентрацию МК на 1 мг/дл. Благоприятный терапевтический эффект может быть достигнут, когда начальная доза препарата будет равняться приблизительно 100–200 мг, поддерживающая доза 300–600 мг и максимальная — 700–900 мг/сутки. Если не удастся достичь нужного уровня МК, следует заменить аллопуринол на фебуксостат или урикозурические препараты (пробенецид или бензбромарон) или комбинировать аллопуринол и урикозурик. Если отмечается непереносимость аллопуринола, то начинать терапию можно с фебуксостата или урикозурических препаратов [36, 37].

Пациентам с нарушениями функции почек дозу аллопуринола подбирают под контролем клиренса креатинина. Если не удастся достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, больному назначают фебуксостат или бензбромарон в комбинации с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мл. Рекомендуется регулярно определять расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровень МК в крови.

В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно сменить мочегонный препарат. У больных подагрой с АГ следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, у больных с гиперлипидемией — статины или фенофибрат [38].

У пациентов с тяжелым микрокристаллическим артритом с наличием тофусов, приводящим к инвалидизации и низкому качеству жизни, при невозможности достичь требуемого уровня МК любыми доступными препаратами или их комбинаций в максимальной дозе, показана пеглотиказа [39].

Заключение

Таким образом, ведение пациента с подагрой или гиперурикемией должно включать скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного обменов, а также мероприятия, направленные на предотвращение кардиоваскулярных осложнений.

Дальнейшее изучение теоретических аспектов МК при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемий на течение болезни, изучение метаболической безопасности препаратов различных классов для лечения собственно подагры и сопутствующей патологии — все это необычайно важно в практическом плане и полностью отражает положения последних европейских рекомендаций.

Литература

1. *Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion // Int. J. Cardiol. 2016;*

213: 8–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109, indexed in Pubmed: 26316329.

2. Gaffo A. L., Lawrence E. N., Saag K. G. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? // *Arthritis Res. Therapy*. 2009; 11 (Issue 4): 240–249.
3. Kumar H. K. V. S., Marwaha V. Chronic Tophaceous Gout // *Int. J. Med. Health Sci*. 2012; 1 (1): 31–32.
4. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
5. Компания «ЭГИС» собрала статистику о распространенности гиперурикемии в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями среди российских пациентов // *Поликлиника. Спецвыпуск*. 2017; 4: 16.
6. Smith E., Hoy D., Cross M. et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73 (8): 1470–1476. DOI: 10.1136/annrheumdis2013204647; indexed in Pubmed: 24590182.
7. Roddy E., Choi H. K. Epidemiology of gout. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2014; 40 (2): 155–175. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.001; indexed in Pubmed: 24703341.
8. Conen D., Wietlisbach V., Bovet P. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country // *BMC Public Health*. 2004; 4: 9. DOI: 10.1186/1471245849; indexed in Pubmed: 15043756.
9. Qiu L., Cheng Xq., Wu J. et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces // *BMC Public Health*. 2013; 13: 664, DOI: 10.1186/1471245813664; indexed in Pubmed: 23866159.
10. Liu S. C., Xia L., Zhang J. et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *PLoS ONE*. 2015; 10: e 0134088.
11. Clarson L. E., Hider S. L., Belcher J. et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink // *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74: 642–647.
12. Choi H. K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease // *Circulation*. 2007; 116: 894–900.
13. Norvik J. V., Storhaug H. M., Ytrehus K. et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromso Study // *BMC Cardiovasc. Disord*. 2016; 16: 85–98.
14. Perlstein T. S., Gumieniak O., Williams G. H. et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study // *Hypertension*. 2006; 48 (6): 1031–1036. DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4 c. indexed in Pubmed: 17060508.
15. Syamala S., Li J., Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults // *J. Hypertens*. 2007; 25 (8): 1583–1589. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c; indexed in Pubmed: 17620953.
16. Hyon K., Choi E., Ford S. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthr. Rheum*. 2007; 57: 1: 109–115.
17. Puig J. G., Martínez M. A. Hyperurecemia, Gout and the Metabolic Syndrome // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2008; 20: 2: 187–191.
18. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders // *Diabetes*. 1998; 47: 1643–1649.
19. Lakka H. M., Laaksonen D. E., Lakka T. A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men // *JAMA*. 2002; 288: 2709–2716.
20. Dessein P., Shipton E., Stanwix A. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann. Rheum. Dis*. 2000; 59: 539–543.
21. Rho Y. H., Choi S. J., Lee Y. H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study // *J. Korean Med. Sci*. 2005; 20: 1029–1033.
22. Edwards N. L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease // *Clev. Clin. J. Med*. 2008; 75: 13–16.
23. Johnson R. J., Kang D. H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // *Hypertension*. 2003; 41: 1183–1190.
24. Ouppatham S., Banacha S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population // *J. Postgrad. Med*. 2008; 54 (4): 259–262.
25. Mazzali M., Hughes J., Kim Y. G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension*. 2001; 38 (5): 1101–1106.
26. Feig D. I., Kang D., Johnson R. J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med*. 2008; 359 (17): 1811–1821.
27. Sidiropoulos P. I., Karvounaris S. A., Boumpas D. T. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology and clinical implications // *Arthr. Res. Ther*. 2008; 10: 207–216.
28. Воробьев П. А., Цурко В. В., Елисеева М. Е. Подагра в гериатрической практике (Методические рекомендации. Часть I) // *Клин. геронтол*. 2016; 3–4 (22): 3–9.
29. Janssens H. J., van de Lisdonk E. H., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care // *Fam. Pract*. 2003; 20: 413–416.
30. Bhansing K. J., Bon L., Janssen M. et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed // *Nether. J. Med*. 2010; 68 (9): 352–359.
31. Janssens H. J., van de Lisdonk E. H., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care // *Ann. Rheum. Dis*. 2006; 65 (8): 1080–1083.

32. Akkineni R., Tapp S., Tosteson A. N. A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach // J. Rheumatol. 2014; 41 (4): 739–748. DOI: 10.3899/irheum.l21231; indexed in Pubmed: 24584921.
33. Widecka K., Szymanski F. M., Filipiak K. J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk — experts opinion // Arterial. Hypertens. 2017; 21 (1): 10–17. DOI: 10.5603/AH.2017.0002.
34. Цурко В. В., Громова М. А., Елисеева М. Е. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Трудный пациент. 2017. Т. 15, № 3, с. 24–26.
35. Цурко В. В., Громова М. А. Рационально обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016) // Терапевт. Архив. 2017; 12 (вып. 2): 233–237.
36. Akkineni R., Tapp S., Tosteson A. N. A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach // J. Rheumatol. 2014; 41 (4): 739–748. DOI: 10.3899/irheum.l21231; indexed in Pubmed: 24584921.
37. Seth R., Kydd A., Buchbinder R. et al. Allopurinol for chronic gout // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, DOI: 10.1002/14651858.cd006077.pub3; indexed in Pubmed: 25314636.
38. Becker M. A., Schumacher H. R., Wortmann R. L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005; 353 (23): 2450–2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373; indexed in Pubmed: 16339094.
39. Цурко В. В., Громова М. А. Общие принципы и основные рекомендации по ведению и лечению пациентов с подагрой по материалам обновленных европейских рекомендаций // Consilium medicum. 2017; 19 (12): 20–24.

В. В. Цурко¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: vvtsurko@mail.ru

Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии/ В. В. Цурко, Т. Е. Морозова

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 52-55

Теги: пуриновый обмен, мочевая кислота, гипертензия, инсулинорезистентность
