

В.А. Скибчик, д.м.н., професор, М.М. Вірна, к.м.н., кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Вплив безсимптомної гіперурикемії на розвиток серцево-судинних захворювань



В.А. Скибчик

М.М. Вірна

Упродовж багатьох років гіперурикемія (ГУ) в свідомості більшості лікарів асоційована із проблемою артритів і подагри, тобто її сприймають як лише ревматологічну проблему. Реалії клініки потребують суттєвого перегляду стереотипів.

Нині сечова кислота (СК) ідентифікована як маркер багатьох метаболічних і гемодинамічних порушень, а про подагру йдеться за наявності артритів, нефропатії та тофусів. ГУ без ознак подагричного артрити вважається безсимптомною. Проте досі є розбіжності між експертами різних наукових співтовариств щодо конкретного кількісного показника рівня СК як критерію безсимптомної ГУ (табл. 1).

Таблиця 1. Критерії діагностики безсимптомної ГУ в різних рекомендаціях і консенсусах			
Римські критерії (1961)	Клінічні рекомендації ACR (2020), консенсус із ведення безсимптомної ГУ IDEA (Індія, 2020)	Японські рекомендації з ведення безсимптомної ГУ (2021)	Консенсус експертів із діагностики та лікування пацієнтів із ГУ і високим серцево-судинним ризиком (Польща, Італія, 2021)
>7 мг/дл (420 мкмоль/л) для чоловіків, >6 мг/дл (360 мкмоль/л) для жінок	>6,8 мг/дл (≈405 мкмоль/л)	>7 мг/дл (420 мкмоль/л)	>6 мг/дл (360 мкмоль/л). При високому серцево-судинному ризику >5 мг/дл (300 мкмоль/л)
Примітки: ACR – American College of Rheumatology; IDEA – Integrated Diabetes and Endocrine Academy.			

Незважаючи на те що ГУ є необхідною умовою виникнення подагри, далеко не в усіх пацієнтів стан прогресує до дебюту суглобового синдрому. Так, за даними досліджень, 5-річна кумулятивна захворюваність на подагру серед пацієнтів із ГУ становить лише 22% [1], тобто в 78% хворих із ГУ суглобовий синдром не розвивається. Останніми роками спостерігається тенденція до збільшення поширеності ГУ в багатьох країнах світу [2, 3], що пов'язують з економічним зростанням, гіподинамією, великою поширеністю ожиріння, збільшенням споживання м'ясних і морепродуктів, а також солодких напоїв, збагачених фруктозою чи алкоголем.

Гіперурикемія як несприятливий фактор серцево-судинних захворювань (ССЗ)

Згідно з даними досліджень, ГУ може бути предиктором артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), гострого порушення мозкового кровообігу, фібриляції передсердь, метаболічного синдрому, серцево-судинної та загальної смертності [4, 5]. Наразі найактивніше вивчається роль ГУ в розвитку уражень судин та органів. У масштабному дослідженні P. Antelo-Pais і співавт. [6] була вивчена роль СК у кардіоваскулярному континуумі. Для оцінки асоціації ГУ та серцево-судинного ризику використано метод логістичної регресії з визначенням відношення шансів. У дослідженій групі частота реєстрації ГУ становила 16,3%, при цьому

ризик ГУ був достовірно вищим в осіб зі зниженим показником швидкості клубочкової фільтрації – 2,92, серцевою недостатністю – 1,91, абдомінальним ожирінням – 1,80, гіпертензією – 1,65, а також у тих, хто приймає тiazиди, – 1,54, з гіпертрофією лівого шлуночка – 1,36, фібриляцією передсердь – 1,29, альбумінурією – 1,29.

Експериментальні дослідження показали, що підвищений рівень СК сприяє розвитку проатерогенних процесів, субклінічному запаленню, ендотеліальній дисфункції та окислювальному стресу. Активні форми кисню, що продукуються після активації ксантиноксидази, є однією з основних причин, котрі зумовлюють ендотеліальну дисфункцію та ураження серцево-судинної системи [7]. Описано декілька механізмів, що пояснюють можливу участь СК у формуванні ССЗ. Так, результати дослідження R.J. Johnson і співавт. [8] показали, що підвищення рівня СК може спричинити гломерулотубулярні ушкодження, які сприяють активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та підвищенню артеріального тиску, при цьому ці зміни можуть регресувати після усунення ГУ. Інші потенційні механізми, за допомогою яких ГУ та/або підвищена активність ферменту ксантиноксидази можуть сприяти судинному ушкодженню, включають адгезію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин і стимуляцію запального процесу [9]. Слід зазначити, що кристали моноурату натрію можуть депонуватися в аорті та коронарних артеріях, беручи участь в утворенні бляшок та кальцифікації судин [10]. Отже, доведено, що СК може брати безпосередню участь у патогенезі низки ССЗ та атеросклерозу. Дані метааналізу 18 досліджень [11] демонструють вплив СК на АГ, тобто збільшення на 13% частоти АГ, що виникла вперше, на кожний 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) підвищення рівня СК.

У метааналізі даних 8776 пацієнтів із гострим коронарним синдромом і супутньою безсимптомною ГУ виявлено підвищення ризику несприятливих серцево-судинних подій, загальної та серцево-судинної смертності після коригування на інші відомі фактори ризику [12]. У пацієнтів із ХСН показано прямий зв'язок між підвищенням рівня СК, зниженням фракції викиду лівого шлуночка та рівнем NT-proBNP [13]. Порушення ритму серця також асоційовані з ГУ, зокрема, описано шляхи патологічного впливу СК на формування фібриляції передсердь [14].

Немедикаментозне лікування ГУ

Основою лікування пацієнтів із ГУ є зміни способу життя. Велике значення мають дотримання хворими рекомендацій щодо нормалізації маси тіла, низькопуринової дієти та корекція

метаболічних порушень. Хворі з ГУ повинні уникати надмірного прийому алкоголю, обмежити використання природних солодких фруктових соків, газованих напоїв, столового цукру, підсолоджених напоїв і десертів, а також кухонної солі.

До продуктів, що містять високий рівень пуринів, належать червоне м'ясо та дичина; деякі морепродукти, включаючи тунець, сардини, анчоуси, оселедець, мідії, тріску, гребінці, форель і пікшу; м'ясні субпродукти (нирки, печінка, серце тощо); бобові (горох, сочевиця тощо).

Підтримання високого рівня гідратації унаслідок вживання значної кількості рідини може бути корисним для зниження СК. Рекомендовано споживати 2-4 л рідини на добу, з яких не менше половини має становити звичайна питна вода. Зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням може зменшити рівень СК. Також рекомендовано вживати молочні продукти з низьким вмістом жирів; зерно та крохмаль, до яких належать хліб, макарони, рис і картопля; фрукти та овочі, пісні білки, яйця (помірно), кава, чай.

Роль уратознижувальної терапії у зниженні серцево-судинного ризику

Нині антигіперурикемічні препарати, до яких належать інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, фебуксостат) та урикозуричні засоби (пробенецид, лезинурад), беззаперечно рекомендуються пацієнтам із ГУ, асоційованою з подагричним артритом або подагричною нефропатією, але питання про необхідність і доцільність специфічної медикаментозної корекції безсимптомної ГУ все ще залишається одним із найсуперечливіших [14]. Це продемонстровано в таблиці 2, де розглянуто різноманітні рекомендації, а також консенсуси щодо призначення уратознижувальної терапії (УЗТ) у хворих із безсимптомною ГУ. Водночас можна виокремити 3 основні підходи: 1) призначення УЗТ усім хворим із високим серцево-судинним ризиком; 2) розглянути питання про УЗТ при рівні СК >8-9 мг/дл (≈480-535 мкмоль/л) або за хронічної хвороби нирок (ХХН) та уролітіазу; 3) відмова від додаткового призначення УЗТ до отримання переконливих результатів великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень.

За даними Японських національних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із подагрою та ГУ [15], при безсимптомній ГУ з рівнем СК >9 мг/дл (535 мкмоль/л) медикаментозну терапію слід проводити, незважаючи на покращення способу життя. Крім того, слід розглянути можливість медикаментозної терапії, коли рівень СК у сироватці досягає 8 мг/дл (475 мкмоль/л) і менше, якщо в пацієнта

Продовження на стор. 6.

Вплив безсимптомної гіперурикемії на розвиток серцево-судинних захворювань

Продовження. Початок на стор. 5.

Таблиця 2. Тактика ведення хворих із безсимптомною ГУ залежно від коморбідної патології у різних рекомендаціях та консенсусах		
Рекомендації та консенсуси	Тактика при безсимптомній ГУ	
	без коморбідної патології	з коморбідною патологією
Консенсус експертів із діагностики та лікування пацієнтів із ГУ й високим серцево-судинним ризиком (Польща, Італія, 2021)	-	При високому серцево-судинному ризику (наявність ≥ 2 факторів: АГ, цукровий діабет, дисліпідемія, ураження органів-мішеней або перенесені серцево-судинні події) розпочати УЗТ до цільового рівня СК < 300 мкмоль/л
Рекомендації ACR із ведення подагри (2020)	УЗТ умовно не рекомендується	УЗТ умовно не рекомендується
Консенсус із ведення безсимптомної ГУ IDEA (Індія, 2020)	Розпочати УЗТ при рівні СК > 9 мг/дл (≈ 535 мкмоль/л)	Розпочати УЗТ при рівні СК > 9 мг/дл (≈ 535 мкмоль/л). При рівні СК 6,8-8,9 мг/дл (≈ 408 -534 мкмоль/л) УЗТ застосовувати за ХХН (стадія С3-С4) та/або уrolітіазу
Японські рекомендації з ведення безсимптомної ГУ (2021)	Розглянути УЗТ при рівні СК > 9 мг/дл (≈ 535 мкмоль/л) до цільового рівня < 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	Розглянути УЗТ при рівні СК > 9 мг/дл (≈ 535 мкмоль/л) до цільового рівня < 6 мг/дл (≈ 480 мкмоль/л). При рівні СК < 8 мг/дл (≈ 480 мкмоль/л): умовно рекомендується при поєднанні з ХХН та/або уrolітіазом; умовно не рекомендується в усіх інших випадках
Клінічні рекомендації з ведення подагри APLAR (2021)	УЗТ не рекомендується	УЗТ не рекомендується при безсимптомній ГУ, поєднаній з АГ. Недостатньо даних з УЗТ при безсимптомній ГУ, поєднаній з ХХН

Примітка: APLAR – Asia Pacific League of Associations for Rheumatology.

є супутні захворювання (ХХН, АГ, ІХС, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром тощо).

За даними Португальських національних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із подагрою та ГУ [16], якщо рівень СК > 9 мг/дл (535 мкмоль/л), фармакологічне лікування слід розглядати після індивідуальної оцінки співвідношення ризику та користі, зокрема для профілактики подагри. Міжнародними експертами [17] визначено показання до проведення УЗТ при безсимптомній ГУ: стійкі рівні СК > 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у чоловіків і 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у жінок. За таких значень підвищується ризик нефротоксичності, а УЗТ може мінімізувати цей ризик та уповільнювати прогресування захворювань нирок.

Із 2018 р. у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) із ведення АГ ГУ внесено до переліку додаткових факторів серцево-судинного ризику, які слід оцінювати в пацієнта з метою стратифікації ризику [18]. Що стосується ведення пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком і ГУ, то УЗТ може бути застосована за рівня СК > 360 мкмоль/л.

Місце фебуксостату в корекції ГУ

За даними міжнародних клінічних рекомендацій, препаратом першої лінії для лікування ГУ є алопуринол. Альтернатива – сучасніший препарат із групи інгібіторів ксантиноксидази – фебуксостат (Аденурік®). Фармакодинамічний ефект цього препарату полягає у тому, що на відміну від алопуринолу він пригнічує обидві ізоформи ензиму, адже в організмі наявні дві ізоформи цього ферменту: О-ксантиноксидаза і D-ксантиноксидаза, що містять іон молібдену. Зазначені ізоформи

можуть перетворюватися одна на іншу під час передання іонів молібдену (т. зв. пінг-понг-механізм). Інгібування обох ізоформ надає значну перевагу в досягненні ефекту зниження рівня урату. Саме тому за недостатньої ефективності алопуринолу препаратом вибору є фебуксостат, показаний при персистувальній ГУ на максимальних дозах алопуринолу, а також у разі поганої переносимості останнього [19]. З урахуванням можливості проведення УЗТ лише двома препаратами (алопуринолом і фебуксостатом) важливим є таке запитання: який із препаратів краще знижує серцево-судинний ризик (табл. 3).

Таблиця 3. Клінічні відмінності між фебуксостатом і алопуринолом		
	Фебуксостат	Алопуринол
Хімічна структура	Непуринова основа	Пуриновий аналог
Пригнічення ксантиноксидази	Селективне пригнічення	Неселективне пригнічення
Спосіб застосування	Пероральний	Пероральний
Дозування	80-120 мг	100-900 мг (зазвичай 300 мг)
Період напіввиведення	1,3 до 15,8 год	Алопуринол 1-3 год Оксипуринол 17-40 год
Виведення	Печінка та нирки	Нирки
Необхідність корекції дози з порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня	Ні	Так
Лікарські взаємодії	Азатіоприн, 6-меркаптопурин	іАПФ, наптоприл, діуретики, ампіцилін/амоксацилін, азатіоприн, 6-меркаптопурин, циклофосфамід, препарати алюмінію
Тяжкі побічні ефекти	Невідомі	Синдром гіперчутливості

У деяких дослідженнях спостерігається підвищення серцево-судинного ризику в пацієнтів, які отримували лікування фебуксостатом, порівняно з особами, котрі застосовували алопуринол. Найзначиміші із цих досліджень – APEX і CARES [20], результати котрих надали підстави EULAR, ACR рекомендувати розпочинати УЗТ при подагрі з алопуринолу та застосовувати фебуксостат за непереносимості й недостатньої ефективності алопуринолу [20]. Саме тому проведено інше масштабне проспективне рандомізоване дослідження щодо порівняльної оцінки безпеки фебуксостату й алопуринолу – FAST (у період із 2016 по 2018 р. у трьох країнах: Великій Британії, Данії, Швеції) [20]. Учасників рандомізували на групи з переходом на фебуксостат (початкова доза становила 80 мг із подальшим можливим підвищенням до 120 мг) і продовження прийому алопуринолу в підбраній дозі. Під час аналізу результатів виявили, що частота виникнення серйозних ССЗ за лікування фебуксостатом (1,72 випадку / 100 пацієнтів) була нижчою порівняно з показником при лікуванні алопуринолом (2,05 події / 100 пацієнтів). Співвідношення частоти виникнення даних ССЗ між фебуксостатом та алопуринолом склало 0,85 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,70-1,03). Аналіз результатів дослідження FAST надав підстави експертам робочої групи EULAR констатувати (як окрему рекомендацію), що фебуксостат не підвищує ризику ССЗ порівняно з алопуринолом у хворих на подагру [21]. Схожі дані отримано й у великих дослідженнях реальної практики, виконаних з урахуванням корейської страхової бази даних [22].

Отже, 2 дослідження (CARES, FAST), де порівнювали серцево-судинну безпеку фебуксостату й алопуринолу в схожих популяціях пацієнтів із подагрою та високим ризиком ССЗ, надали

принципово різний результат: у 1-му випробуванні застосування фебуксостату супроводжувалося статистично значимим підвищенням ризику смерті від будь-якої причини, а в 2-му дослідженні такі самі ризики при прийомі фебуксостату були навіть дещо меншими, ніж за вживання алопуринолу. Немає підстав вважати, що причиною цих відмінностей є помилки під час проведення чи аналізу результатів дослідження або вплив випадкових факторів. При аналізі дизайну дослідження CARES та його основних висновків виявлено низку факторів, які могли вплинути на отримані авторами результати [23]. Серед недоліків і похибок, відзначених критиками цього дослідження, є такі: високий відсоток пацієнтів, котрі припинили прийом або вибули з дослідження, період спостереження (56 і 45% відповідно), неоднорідність сформованих груп за тяжкістю подагри, наявність коморбідності й інших характеристик, нееквівалентність доз алопуринолу і фебуксостату.

Підтвердження кардіоваскулярної безпеки фебуксостату – дані дослідження FREED, проведеного в Японії на популяції осіб із ГУ та супутньою серцево-судинною патологією [24]. Було встановлено, що фебуксостат не лише ефективно знижував рівень СК, а й продемонстрував значне зменшення кількості цереброваскулярних, кардіоваскулярних та реноваскулярних подій порівняно із групою плацебо й алопуринолу. Ці дані були отримані з досліджень FEATHER і FREED [25]. Наведені результати внесено до рекомендацій щодо ведення подагри та ГУ, які розглядають УЗТ переважно фебуксостатом в осіб із факторами серцево-судинного ризику й ураженням нирок [26].

Проведені масштабні дослідження переконливо продемонстрували не лише виражений ефект фебуксостату (Аденурік®) у зниженні рівня СК, а й його хорошу переносимість, що надзвичайно важливо з урахуванням наявності широкого спектра коморбідних станів у цієї категорії пацієнтів. Важливо наголосити, що в низці рандомізованих порівняльних досліджень доведено кардіоваскулярну безпеку цього препарату.

Висновки

- Безсимптомна ГУ, захворювання серцево-судинної системи часто поєднуються і погіршують перебіг одне одного. Водночас УЗТ отримують лише 36,8% пацієнтів із безсимптомною ГУ, а ефективну терапію – 20,4% з них, що свідчить про недостатню інформованість лікарів і пацієнтів щодо її негативної ролі у формуванні позасуглобової патології, а також потенційно негативний вплив на тривалість та якість життя.
- Під час ведення хворих із безсимптомною ГУ слід виокремити 3 основні підходи: призначення УЗТ усім хворим із високим серцево-судинним ризиком; розглянути питання про УЗТ за рівня СК $> 8-9$ мг/дл ($\approx 480-535$ мкмоль/л) і при ХХН й уrolітіазу; відмова від додаткового призначення УЗТ до отримання переконливих результатів великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень.