Ингибирование ксантиноксидазы как путь улучшения сердечно-сосудистых исходов

Мужчина 54 лет обратился для рутинной консультации из-за повышенного артериального давления (АД). На момент осмотра АД – 142/90 мм рт. ст., пульс – 72 уд./мин. Лабораторные исследования показали нормальные почечные анализы и уровень мочевой кислоты (МК) – 9,2 мг/дл. Повлияет ли этот показатель на ваше решение по обследованию и лечению?

Роль нарушений метаболизма ксантинов и повышенного уровня МК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также перспективное направление их профилактики путем назначения уратоснижающей терапии обсуждали украинские специалисты в рамках научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (24-26 мая, г. Киев).

Главный научный сотрудник ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадиевна Несукай охарактеризовала гиперурикемию как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Гиперурикемия определяется как повышение уровня МК в плазме крови >408 мкмоль/л (6,8 мг/дл), которое происходит вследствие увеличения образования МК, снижения выведения МК или сочетания этих процессов. При преодолении указанного предела начинается отложение кристаллов моноурата натрия в мягких тканях вокруг суставов, что рано или поздно приводит к развитию клинически манифестной подагры. Распространенность подагры и клинически значимой гиперурикемии увеличивается с возрастом: от 2-3% в группе пациентов моложе 45 лет до 40% среди лиц старше 75 лет (Wallace S. et al., 2004). Однако даже асимптомная гиперурикемия повышает риск развития ССЗ и метаболических расстройств. Количество публикаций, посвященных связи МК с сердечно-сосудистыми исходами, за последние 20 лет увеличилось почти в 4 раза. С повышенным уровнем МК связывают артериальную гипертензию (АГ), заболевания почек, метаболический синдром (МС), атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и сосудистую деменцию.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, повышение уровня МК выявлено у 25-60% пациентов с нелеченной эссенциальной АГ и приблизительно у 90% больных с недавно развившейся гипертензией (Feig D.J. et al., 2008). Согласно данным Национального исследования здоровья и питания США (NHANES, 1999-2006), установлено, что при превышении порога концентрации МК 5,5 мг/дл вероятность обнаружить повышенное АД у американских подростков увеличивается в 2 раза (Loeffler L.F. et al., 2012). Более того, еще одно исследование показало, что повышенный уровень МК в детском возрасте является предиктором повышенного АД во взрослом возрасте (Alper A.B. et al., 2005).

Экспериментальное повышение уровня МК у грызунов приводит к клиническим, гемодинамическим и гистологическим изменениям, характерным для АГ, а лечение ингибиторами ксантиноксидазы способствует нормализации АД (Sanchez-Lozada L.G. et al., 2008). Среди мужчин и женщин с АГ показатель общей смертности повышается пропорционально уровню сывороточной МК, причем более стабильная закономерность прослеживается у мужчин (Dawson J. et al., 2013). Также показана корреляция между гиперурикемией и субклиническим нарушением функции почек в виде микроальбуминурии и изменений почечных артерий по данным допплерографии (Viazzi F. et al., 2007).

Мультивариантный анализ связи гиперурикемии и частоты сердечно-сосудистых событий в популяции, по данным Brisighella Heart Study, подтвердил достоверную закономерность роста абсолютной частоты всех неблагоприятных событий в зависимости от сывороточной концентрации МК (рис. 1).

Ассоциация уровня МК сыворотки с сердечно-сосудистой смертностью в общей популяции США подтвердилась и в исследовании NHANES-III (1988-1994), причем прогноз ухудшался при превышении уровня МК 6 мг/дл независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений подагры. В следующей фазе исследования NHANES (1999-2008) была продемонстрирована пропорциональная взаимосвязь уровня МК с частотой выявления коморбидных состояний – хронической болезни почек, АГ и ожирения (рис. 2).

По данным E. Krishnan и соавт. (2011), гиперурикемия является независимым фактором риска развития субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста. Корейские авторы изучали влияние гиперурикемии на двухлетние клинические исходы у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией покрытых стентов (Rha S.-W. et al.). Из 1812 включенных в исследование пациентов у 376 была подтверждена гиперурикемия (>6 мг/дл для женщин и >7 мг/дл для мужчин). По результатам мультивариантного анализа, исходно повышенный уровень МК являлся независимым предиктором кардиальной смерти и Q-инфаркта миокарда. Таким образом, гиперурикемия может играть важную роль в прогнозировании долговременных клинических исходов у пациентов после ЧКВ.

На конгрессе Европейского общества кардиологов в 2016 г. были представлены результаты еще одного корейского исследования (Rha S.-W. , Choi B.G., Choi S.Y.), в котором была показана связь гиперурикемии с повышением риска развития сахарного диабета (СД) на 72% в 5-летней перспективе.

Определение гиперурикемии как независимого фактора риска ССЗ, а не только как лабораторного маркера, уже вошло в некоторые экспертные рекомендации. Так, в рекомендациях Американской ассоциации эндокринологов и Американской коллегии эндокринологии (2017) по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике ССЗ высокий уровень МК отнесен к нетрадиционным факторам риска. В экспертном консенсусе Американской коллегии торакальных врачей и Американской ассоциации сердца по АГ у лиц пожилого возраста (2011) указано, что сывороточная МК – это независимый фактор прогноза сердечно-сосудистых событий у пожилых больных с АГ.

В рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) отмечается, что терапевтическая цель у пациентов с подагрой и гиперурикемией – достижение уровня сывороточной МК <6,0 мг/дл. Для реализации этой цели в качестве терапии первой линии рекомендованы ингибиторы ксантиноксидазы – ключевого фермента синтеза МК в цикле пуринового обмена.

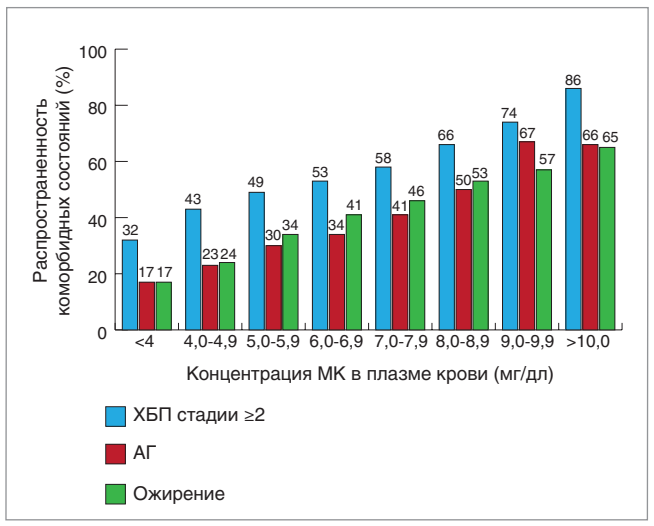

Рис. 2. Распространенность ХБП, АГ и ожирения в популяции в зависимости от уровня МК

В течение многих лет аллопуринол оставался единственным ингибитором ксантиноксидазы, применявшимся в клинической практике. Сегодня ему на смену во многих странах приходит фебуксостат – более мощный непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы с лучшим профилем безопасности и переносимости. Фебуксостат ингибирует обе формы ксантиноксидазы – восстановленную и окисленную, в то время как аллопуринол – только восстановленную форму, чем и объясняется более выраженный уратоснижающий эффект фебуксостата. Благодаря наличию двух путей выведения из организма (метаболизация в печени и фильтрация почками) нет необходимости подбирать дозу фебуксостата у пациентов пожилого возраста, а также у лиц с почечной недостаточностью легкой и средней степени. В Украине фебуксостат доступен под названием Аденурик.

Фебуксостат включен в рекомендации EULAR, ACR и многие национальные консенсусы по лечению подагры и гиперурикемии на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали более высокую эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в достижении целевых уровней МК (рис. 3).

В результате клинических исследований обозначились следующие преимущества фебуксостата:

– более высокая эффективность по сравнению с аллопуринолом у пациентов с нарушенной функцией почек (исследование CONFIRMS, Becker M. et al., 2010);

– устойчивое поддержание уровня МК <6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) при длительной терапии в течение 5 лет (исследование FOCUS, Schumacher H. et al., 2009);

– отличная переносимость, частота побочных эффектов, сопоставимая с плацебо (исследование APEX, Schumacher H. et al., 2008).

Влияет ли уратоснижающая терапия у пациентов с подагрой или гиперурикемией на исходы коморбидных ССЗ? На этот вопрос еще предстоит ответить в новых исследованиях, но уже получены некоторые данные, позволяющие связать снижение уровня МК с положительным влиянием на патогенетические механизмы ремоделирования сердца.

В 2015 г. были опубликованы результаты японского исследования по оценке эффектов фебуксостата и аллопуринола в отношении системного воспалительного ответа и функции сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и гиперурикемией (Nakagomi A. et al., 2015). Воспаление, ассоциированное с дисфункцией эндотелия, может играть критическую роль в патогенезе и прогрессировании ХСН. Ранее было показано, что фебуксостат и аллопуринол понижают уровень МК и подавляют экспрессию воспалительного маркера – хемоаттрактантного протеина моноцитов (MCP-1), который вовлечен в патогенез и прогрессирование СН как медиатор миокардиальной дисфункции и ремоделирования (Baldwin W. et al., 2011; Nomura J. et al., 2013). Эти данные послужили предпосылкой для сравнения эффектов указанных гипоурикемических препаратов у пациентов с ХСН.

Так, 61 пациента с гиперурикемией и средней фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 37,1±6,7% рандомизировали к приему фебуксостата или аллопуринола дополнительно к базисной терапии ХСН. Через 12 мес в группе фебуксостата было достигнуто достоверно большее снижение уровней МК и MCP-1 по сравнению с исходными, чем в группе аллопуринола. В течение 12 мес ФВ ЛЖ увеличилась в обеих группах, однако более значительный прирост наблюдался у пациентов, принимавших фебуксостат. Процент повышения ФВ ЛЖ достоверно коррелировал со снижением MCP-1 (r=-0,634; p<0,001) в группе фебуксостата.

Таким образом, фебуксостат более эффективен, чем аллопуринол, в снижении уровня МК и уменьшении воспаления и может улучшать функцию сердца у больных ХСН и гиперурикемией, по крайней мере частично, за счет подавления воспаления.

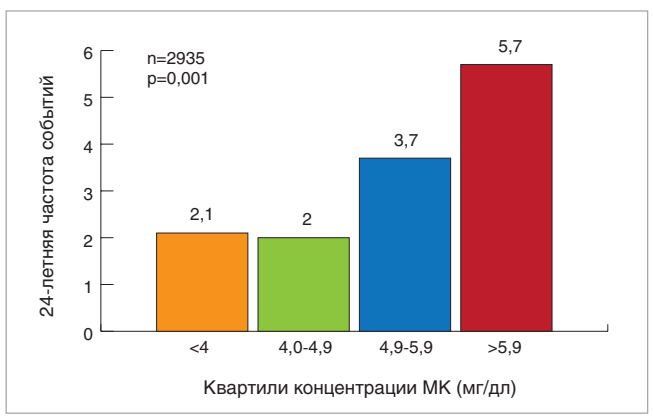

Рис. 1. Абсолютная частота сердечно-сосудистых событий в популяции возрастает пропорционально увеличению уровня МК в плазме крови (Borghi C. et al., 2011)

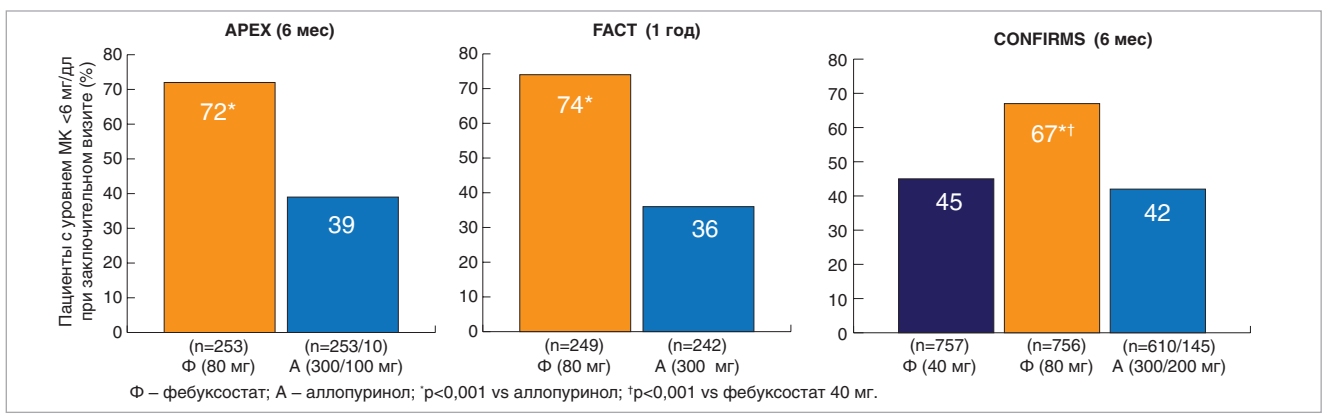

Рис. 3. Эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в достижении целевых уровней МК сыворотки крови согласно результатам исследований APEX, FACT и CONFIRMS

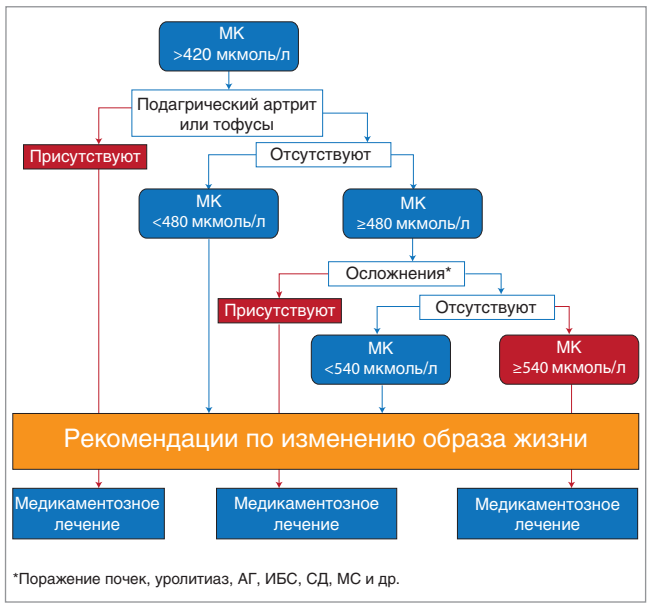

Рис. 4. Алгоритм выбора тактики ведения пациентов с гиперурикемией

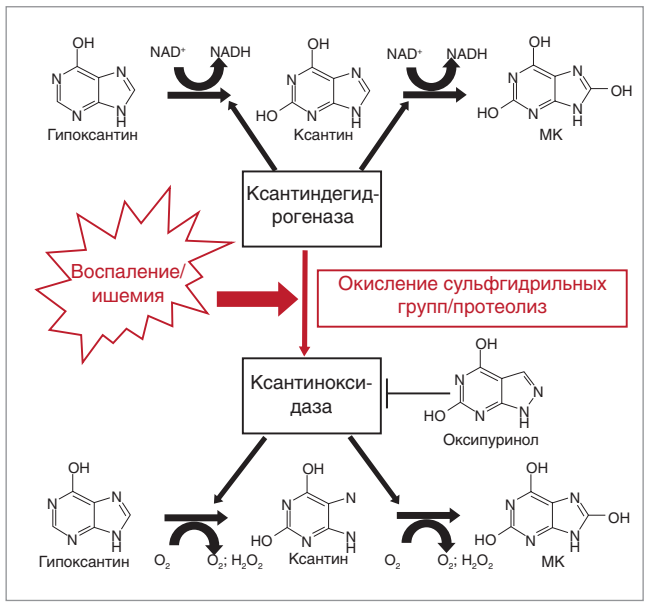

Рис. 5. Два метаболических пути образования МК в организме

Удобный алгоритм выбора тактики ведения пациентов с гиперурикемией предложили в 2012 г. японские исследователи (рис. 4). Решение о назначении медикаментозной терапии пациентам с гиперурикемией, но без клиники подагры принимается на основании наличия осложнений и коморбидных заболеваний, таких как поражение почек, АГ, ИБС, диабет.

На основании рассмотренных материалов можно сделать практические выводы.

1. Гиперурикемия – независимый фактор риска ССЗ и заболеваний почек при уровне сывороточной МК >6 мг/дл.

2. Определение уровня МК сыворотки следует рассматривать как анализ для рутинного скрининга пациентов с АГ.

3. Терапевтической целью у пациентов с гиперурикемией должно быть снижение и удержание уровня МК <6 мг/дл.

4. Фебуксостат (Аденурик) более эффективен, чем аллопуринол, в снижении уровней МК сыворотки, что делает его препаратом первого выбора для лечения гиперурикемии и коморбидных заболеваний.

Заведующий кафедрой терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко более подробно прокомментировал механизмы влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистые исходы и представил концепцию ингибирования ксантиноксидазы как перспективное направление профилактики ССЗ.

Парадокс МК заключается в том, что в норме эта молекула является продуктом антиоксидантных реакций, однако в условиях ишемии и системного воспаления становится маркером окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, которые связаны с патогенезом ССЗ. Метаболизм ксантинов с образованием МК осуществляется двумя путями – ксантиндегидрогеназным (восстановительные реакции, антиоксидантный эффект) или ксантиноксидазным (оксидантным). В реакциях второго пути из ксантина и гипоксантина образуется тот же конечный продукт – МК, однако побочным результатом является образование большого количества свободных кислородных радикалов (рис. 5). Фермент ксантиноксидаза активируется при ишемии и воспалении, поэтому у пациентов с АГ и ССЗ чаще, чем в общей популяции, встречается гиперурикемия. Повышение уровня МК в плазме крови вследствие замедления ее выведения из организма не имеет такого значения в качестве фактора риска ССЗ, как увеличение ее синтеза в результате активации ксантиноксидазы.

На сегодняшний день данные о том, что повышенный уровень МК ассоциируется с ССЗ и неблагоприятными исходами, уже не обсуждаются. Это показано в многочисленных исследованиях в азиатских и европейских популяциях (Fang J., Alderman M.N., 2000; Niskanen L.K. et al., 2004; Ioachimescu A.G. et al., 2008; Chien K.L., 2005). В настоящее время исследователей интересуют вопросы, каким образом реализуются негативные эффекты нарушения обмена ксантинов и как на них можно повлиять.

Из возможных механизмов развития ССЗ у лиц с гиперурикемией изучаются взаимодействия с другими факторами риска, отложение уратов в сосудах, генетические механизмы, поражение почек, оксидативный стресс. В популяционных и когортных исследованиях подтверждена линейная зависимость АД и абдоминального ожирения от уровня МК (Borghi C. et al., 2013). В результате активации ксантиноксидазы и оксидативного стресса развивается эндотелиальная дисфункция и происходит каскад событий, которые способствуют поддержанию повышенного АД и процессов атерогенеза. С другой стороны, повышению АД способствует активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) под действием избытка МК и усиление реабсорбции натрия в почках.

Классическое исследование SHEP впервые показало, как гиперурикемия отражается на исходах у пациентов с АГ: 4327 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией получали терапию хлорталидоном или плацебо в течение 5 лет. Оказалось, что у тех участников, у которых после назначения диуретика повышался уровень МК, сердечно-сосудистые события происходили почти в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальными значениями МК. Это нужно иметь в виду при выборе терапии АГ у пациентов с исходно повышенным уровнем МК.

Уникальность итальянского исследования PIUMA заключается в том, что в нем была показана J-образная зависимость исходов от уровня МК. У пациентов с мягкой и умеренной АГ частота сердечно-сосудистых событий и общая смертность повышались не только при гиперурикемии, но и при низких значениях концентрации МК (<268 мкмоль/л).

Еще одна категория больных, у которых хорошо изучено значение МК, – это пациенты с МС. Гиперурикемия входила в первые критерии диагностики МС. Описано несколько механизмов повышения уровня МК при абдоминальном ожирении через посредничество провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6) и других гуморальных факторов (лептин, адипонектин). С другой стороны, доказана роль в патогенезе МС окислительного стресса, который усиливается при активации оксидазного пути синтеза МК.

Также доказанной считается роль гиперурикемии в поражении почек. Снижение почечной функции является одним из факторов сердечно-сосудистого риска. Особенно актуально это для пациентов с МС и СД. В одном из недавних исследований по этой проблеме у пациентов с СД 2 типа и пятым квинтилем уровня МК по сравнению с первым квинтилем риск развития почечной недостаточности увеличивался в 2,6 раза (de Cosmo S. et al., 2015).

Следует отметить, что окислительный стресс, сопровождающий избыточный синтез МК оксидазным путем, является универсальным фактором повышения АД, поражения почек, развития МС. Поэтому не столько сама МК, сколько активность ксантиноксидазы может служить маркером сердечно-сосудистого риска, что будет учитываться при планировании дальнейших исследований.

На Европейском конгрессе по сердечной недостаточности в 2016 г. мы докладывали результаты собственного исследования, в котором изучали обмен ксантинов у больных ХСН со сниженной ФВ и сопутствующей хронической почечной недостаточностью (Bilchenko A.V. European Journal of Heart Failure, 2016; 18 (Suppl. 1): P1492). Определяли не только уровень МК в плазме крови, но и активность ксантиноксидазы. Показано достоверное повышение уровня МК и активности ксантиноксидазы у пациентов с III функциональным классом (ФК) СН (рис. 6). Установлена сильная взаимосвязь между активностью ксантиноксидазы и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью.

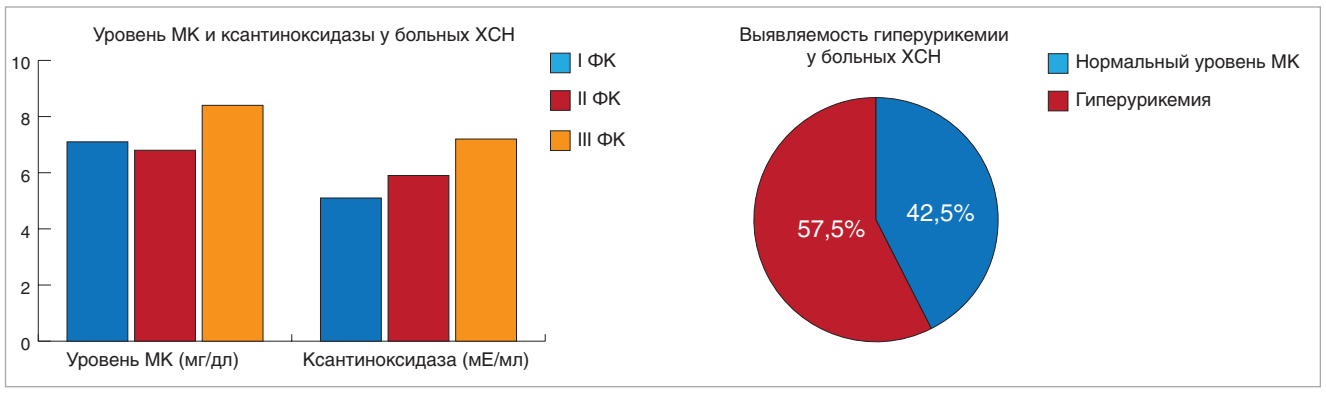

Рис. 6. Обмен ксантинов у больных ХСН со сниженной ФВ

В последние годы активно изучаются метаболические и сердечно-сосудистые эффекты медикаментозной коррекции бессимптомной гиперурикемии. Существует два разных подхода к контролю обмена ксантинов. Препараты, относящиеся к разным фармакологическим группам, обладают урикозурическим действием, облегчая выведение МК почками. К ним относятся некоторые антигипертензивные средства (лосартан, антагонисты кальция), гиполипидемические агенты (фенофибрат, аторвастатин), а также препараты для лечения подагры (пробенецид, бензбромарон). Эксперты сходятся во мнении, что сама по себе гиперурикемия не является показанием к началу терапии урикозурическими средствами. Необходимы дополнительные показания: АГ (лосартан), атеросклероз, ИБС (статины), подагра (пробенецид, бензбромарон).

Более перспективным направлением является ингибирование ксантиноксидазы. В настоящее время в Украине доступны два ингибитора – классический аллопуринол и фебуксостат (Аденурик). В двух когортных исследованиях, опубликованных в 2016 г., было показано положительное влияние аллопуринола на частоту сердечно-сосудистых событий у больных гиперурикемией (Larsen K.S. et al., 2016) и АГ (MacIsaac R.L. et al., 2016). В редакционной статье с комментариями к исследованиям европейские эксперты C. Borghi и G. Desideri (Hypertension, 2016; 67: 496-498) поднимают два вопроса: является ли ингибирование ксантиноксидазы новой терапевтической стратегией в снижении сердечно-сосудистой смертности и какова роль степени ингибирования ксантиноксидазы в снижении сердечно-сосудистой смертности?

Второй вопрос напрямую связан с различиями двух наиболее доступных ингибиторов ксантиноксидазы. Аденурик (фебуксостат) превосходит аллопуринол по эффективности ингибирования ксантиноксидазы, поскольку воздействует на обе ее формы – окисленную и восстановленную, в разных пропорциях представленных в тканях организма. Соответственно, доля пациентов, у которых достигается целевой уровень МК, выше при использовании фебуксостата, что подтвердили сравнительные исследования и недавний метаанализ (Borghi C., Perez-Ruiz F., 2016).

Показано, что оптимальный контроль МК на терапии фебуксостатом сопровождается антиатеросклеротическим эффектом (Nomura J. et al., 2014), а также положительным влиянием на ряд показателей липидного обмена и гемодинамики. В частности, эти эффекты подробно изучались у пациентов кардиохирургического профиля в исследовании NU-FLASH (Sezai A. et al., 2013). Пациентов с исходной гиперурикемией, которым предстояли операции на сердце, рандомизировали в группы терапии фебуксостатом или аллопуринолом. Через 1 мес уровень МК был существенно ниже в группе фебуксостата. Креатинин плазмы крови, альбумин в моче, цистатин-С и окисленный липопротеин низкой плотности также были достоверно ниже в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. Показатели систолического АД, скорости распространения пульсовой волны и индекс массы ЛЖ практически не изменились в группе аллопуринола, однако достоверно снизились у пациентов, которые принимали фебуксостат. Таким образом, фебуксостат продемонстрировал превосходство в снижении уровня МК и достоверный эффект в отношении маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов кардиохирургического профиля. Авторы заключили, что фебуксостат подавляет окислительный стресс, оказывает ренопротекторное, антиатерогенное действие, снижает АД, показатели ремоделирования сосудов и сердца.

В 6-месячном проспективном рандомизированном исследовании, для участия в котором отбирались больные с АГ и гиперурикемией, было показано, что снижение уровня МК на фоне приема фебуксостата сопровождается ингибированием РАС и улучшением функции почек (Tani S. et al., 2015). В группе фебуксостата было достигнуто снижение активности ренина плазмы на 33% (p=0,0012), концентрации альдостерона – на 14% (p=0,001), МК – на 29% (p<0,0001). СКФ достоверно увеличилась на 5,5% (p=0,001). В контрольной группе таких изменений не наблюдалось. Снижение уровня МК под влиянием фебуксостата достоверно коррелировало со снижением активности компонентов РАС, креатинина плазмы, а также с повышением СКФ. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что фебуксостат подавляет РАС и улучшает функцию почек у гипертензивных пациентов с гиперурикемией, и это может иметь значение в профилактике ССЗ.

Итак, фебуксостат (Аденурик) сегодня рассматривается не только как эффективное средство для лечения подагры, но и как кардио- и ренопротекторный препарат с большим потенциалом улучшения сердечно-сосудистых исходов. Фебуксостат обеспечивает надежный контроль гиперурикемии, в том числе у пациентов с АГ, сосудистый протекторный эффект, устранение метаболических нарушений, кардио-, ренопротекцию и, возможно, в ближайшем будущем займет свое место в стратегии снижения риска сердечно-сосудистых событий и смерти.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***