

# Подагра та гіперурикемія — фактори ризику серцево-судинних захворювань, на які можна вплинути

**Гіперурикемія та подагра поширені серед населення розвинених країн, особливо серед чоловіків, при цьому безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти (СК) трапляється частіше за клінічно явну подагру. Дійсно, подагра, яка століттями вважалася хворобою заможних людей, котрі добре харчуються, уражає ≈2-3% чоловіків, а гіперурикемія, що визначається в Європі як рівень СК у крові >360 мкмоль/л, наявна в 25-30% чоловіків у Швейцарії [1].**

Європейські й американські рекомендації щодо лікування гіперурикемії та подагри на сьогодні є чіткими: пацієнтам із безсимптомною гіперурикемією не слід розпочинати терапію, що знижує СК, їх потрібно лікувати шляхом корекції способу життя [2-4]. Натомість усі пацієнти, які перенесли напад подагри, повинні отримувати урадознижувальну терапію для досягнення і підтримання рівня СК нижче за поріг кристалізації – <360 мкмоль/л і навіть <300 мкмоль/л у разі тяжкої подагри. Однак таке консервативне ставлення до безсимптомної гіперурикемії регулярно ставиться під сумнів [5-7]. За даними епідеміологічних досліджень, гіперурикемія визнається незалежним фактором серцево-судинного ризику, тому в деяких національних рекомендаціях, наприклад в Японії, уже запропоновано лікувати безсимптомну гіперурикемію, коли рівні СК >480 мкмоль/л [8], а в настанові Європейського товариства кардіологів із лікування гіпертензії рекомендовано вимірювати рівень СК у плазмі крові як один із факторів ризику серцево-судинних захворювань [9].

## Гіперурикемія, подагра та серцево-судинний ризик

Перші зв'язки між рівнем СК і виникненням серцево-судинних подій були зареєстровані ще в 1950-х роках [10]. У 1999 році перший аналіз Фремінгемського дослідження серця за участю 6763 осіб середнього віку (47 років) показав, що вихідний рівень СК є прогностичною ознакою ризику серцево-судинної смертності та коронарних подій у жінок, але не в чоловіків [11]. Натомість за допомогою першого аналізу Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES I) у Сполучених Штатах Америки, використовуючи дані, зібрані між 1971 і 1975 роками з подальшим спостереженням протягом 16 років, зроблено висновок, що СК є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій як у чоловіків, так і в жінок навіть після корекції на інші відомі фактори ризику [12].

В сучасних дослідженнях вивчали вплив на ризик серцево-судинних захворювань траєкторії рівня СК протягом декількох десятиліть у молодих людей. Зокрема, дослідження CARDIA показало, що в чоловіків і жінок, у яких рівень СК підвищується найбільше протягом середнього періоду 10 років, ризик розвитку серцевих захворювань, серцевої недостатності чи цереброваскулярних подій збільшується у 2,89 разу порівняно з тими, в кого рівень СК залишався стабільним протягом тривалого часу [13].

Водночас причинно-наслідковий зв'язок між СК і серцево-судинними подіями залишається предметом дискусій, оскільки гіперурикемія дуже часто пов'язана з іншими факторами ризику, як-от: дисліпідемія, гіпертензія, ожиріння або діабет. Отже, не можна виключити зворотного причинно-наслідкового зв'язку чи ефекту залишкових змішаних факторів, таких як алкоголь або надмірне споживання цукрів [14].

## Чому гіперурикемія пов'язана з підвищеним серцево-судинним ризиком?

Численні експериментальні дослідження дозволили визначити механізми негативного впливу гіперурикемії та подагри на серцево-судинну систему. Як продемонстровано на рисунку, одним із них є накопичення

кристалів СК у тканинах, зокрема в серці та деяких судинах [14]. Важливу роль відіграє розвиток системного запалення з активацією нейтрофілів і макрофагів і стимуляцією прозапальних цитокінів, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією та підвищенням окисного стресу [15]. Ці фактори на сьогодні визнано причинами розвитку атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень; деякі з них також спричиняють ураження суглобів. Інший механізм токсичності – внутрішньоклітинне відкладення СК, що може відбуватися в нирках і печінці. Вважається, що СК опосередковує окисний стрес мітохондрій і пов'язана з метаболічними ефектами, як-от: резистентність до інсуліну, накопичення жиру в печінці та розвиток атеросклерозу [16, 17].

## Профілактика серцево-судинних ускладнень у разі подагри та гіперурикемії: яка ціль є правильною?

Згідно з експертними настановами, основною терапевтичною метою лікування подагри та гіперурикемії є зниження рівня СК у плазмі до значень <360 мкмоль/л, щоб запобігти відкладенню уратів у тканинах і нападам подагри. Але чи є ця ціль адекватною для запобігання серцево-судинним ускладненням, пов'язаним із гіперурикемією? Це запитання поставила робоча група Італійського товариства гіпертонії у своєму проекті URRAH [18]. У цій програмі було проведено декілька порогових аналізів із використанням даних із загальної популяції Італії, які включали 23 475 осіб (середній вік – (57±15 року), чий артеріальний тиск становив 143/85±24/13 мм рт. ст. За учасниками спостережали майже 20 років. Визначені порогові значення рівнів СК у плазмі крові, пов'язані з найвищим ризиком серцево-судинних наслідків, були нижчими за порогові значення, фактично рекомендовані для профілактики подагри. Наприклад, для загальної смертності розрахований поріг становив 282 мкмоль/л, а ризик фатального інфаркту суттєво зростає уже за рівня СК 342 мкмоль/л. Ці спостереження порушують питання щодо майбутніх рекомендацій, але отримані

порогові значення необхідно перевірити в проспективних рандомізованих контрольованих дослідженнях. Одним із можливих пояснень може бути те, що в деяких пацієнтів з явно «нормальною» СК у сироватці розвиваються серцево-судинні ускладнення внаслідок внутрішньоклітинного накопичення СК. Нещодавно ті самі італійські автори запропонували використовувати співвідношення СК сироватки/креатинін сироватки як прогностичний фактор ризику серцево-судинних захворювань, при цьому співвідношення >5,35 має хорошу прогностичну цінність серцево-судинного ризику, пов'язаного з гіперурикемією [19].

## Вплив препаратів, що знижують СК, на серцево-судинні та ниркові ускладнення

Якщо гіперурикемія та подагра відіграють значну роль у розвитку серцево-судинних та ниркових захворювань, слід очікувати, що зниження рівня СК у результаті терапії інгібіторами ксантинооксидази (алопуринол або фебуксостат) супроводжуватиметься значним зниженням смертності, частоти серцево-судинних і ниркових подій. Проте на сьогодні рівень доказовості такого захисту залишається низьким через неоднорідність результатів [14].

У дослідженні ALL-HEART 5937 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (але без подагри в анамнезі) випадковим чином розподіляли для прийому алопуринолу чи звичайного лікування [20]. Після спостереження в середньому протягом 4,8 року не було виявлено різниці за частотою серцево-судинних кінцевих точок, як-от: нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, серцево-судинна смерть або смерть від усіх причин. На підставі цих результатів автори дійшли висновку, що алопуринол не слід використовувати для вторинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

В подальших дослідженнях порівнювали серцево-судинні ефекти алопуринолу та фебуксостату в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Перші порівняння двох інгібіторів ксантинооксидази –

в дослідженнях CARES [21] та FAST [22] – не продемонстрували переваг однієї молекули над іншою. В дослідженні FREED, яке включало пацієнтів літнього віку з гіперурикемією та підвищеним ризиком церебральних, серцево-судинних чи ниркових ускладнень, хворих рандомізували для прийому фебуксостату або для традиційного лікування протягом 3 років [23]. Застосування фебуксостату було пов'язано зі значущим зниженням первинної кінцевої точки, яка включала 3 елементи: церебральні, серцеві та ниркові події (23,3 проти 28,7%;  $p=0,02$ ), хоча статистична значущість була здебільшого зумовлена зниженням ризику альбумінурії. Зовсім недавно аналіз найбільшої когорти, що дозволяє порівнювати алопуринол із фебуксостатом, не продемонстрував жодної різниці між двома засобами лікування подагри за впливом на серцево-судинні події. Однак ризик смерті від усіх причин був на 16% нижчим у групі фебуксостату [24].

Що стосується захисту нирок, то в декількох оглядах було зроблено висновок, що немає достатніх доказів на підтримку ренопротекторних ефектів інгібіторів ксантинооксидази в пацієнтів із ХХН та гіперурикемією, хоча деякі групи хворих можуть отримати користь від зниження рівня СК. Було проведено 3 проспективні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження (FEATHER, PERL і CKD-FIX) із метою продемонструвати здатність цих препаратів уповільнювати погіршення функції нирок у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю 3 стадії. Ці 3 дослідження не продемонстрували суттєвого впливу інгібування ксантинооксидази на функцію нирок. Однак можливо, що вони включали пацієнтів на надто пізніх стадіях хвороби нирок, щоб відчувати позитивний вплив такої терапії [14]. Зрештою ретроспективний аналіз дослідження FEATHER показав, що фебуксостат уповільнював зниження функції нирок у пацієнтів із ХХН 3 стадії з безсимптомною гіперурикемією без протеїнурії [27], тому варто вивчити раннє лікування пацієнтів із ХХН детальніше.

## ВИСНОВКИ

Зростає кількість експериментальних доказів того, що гіперурикемія сприяє прогресуванню серцево-судинних захворювань через відкладення уратів у тканинах і внутрішньоклітинне накопичення СК, а це зумовлює хронічне запалення. Сьогодні не рекомендується лікувати безсимптомну гіперурикемію, якщо лише рівень СК не надто підвищений. З іншого боку, щоб запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень, можливо, потрібно досягти порогових значень СК, які є нижчими за рекомендовані наразі. Для досягнення цих цілей інгібітори ксантинооксидази залишаються препаратами першої лінії. У довгостроковому лікуванні гіперурикемії та профілактиці нападів подагри фебуксостат є так само ефективним, як і алопуринол, але з кращою переносимістю й прихильністю до лікування, що дозволяє більшій кількості пацієнтів отримувати потрібну терапію. Сьогодні існує консенсус щодо подальшого дослідження ролі СК у розвитку ниркових і серцево-метаболічних ускладнень. Плануються нові дослідження з удосконаленням дизайном, щоб перевірити реальні переваги зниження рівня СК у пацієнтів із гіперурикемією.

За матеріалами: Burnier M. Gout and hyperuricaemia: modifiable cardiovascular risk factors? Front Cardiovasc Med. 2023 May 25; 10: 1190069. doi: 10.3389/fcvm.2023.1190069. PMID: 37304945; PMCID: PMC10248051.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

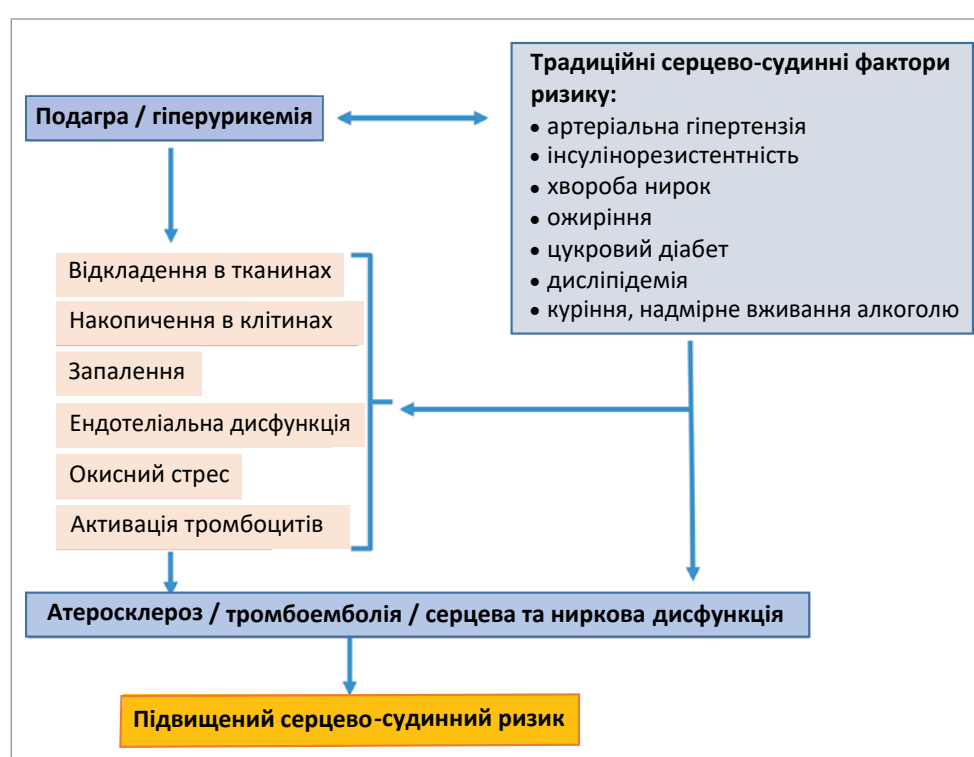
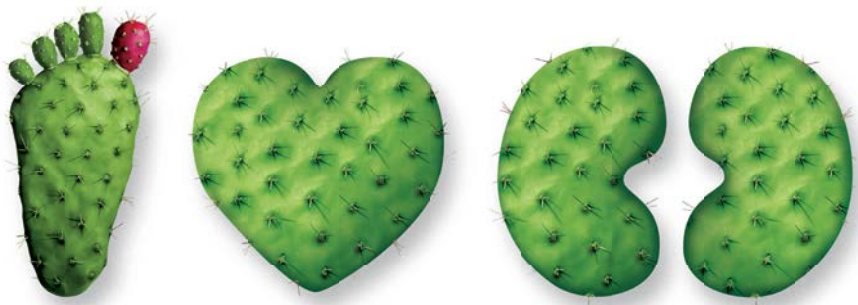


Рис. Потенційні механізми зв'язку між подагрою, гіперурикемією та підвищеним серцево-судинним ризиком

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.  
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

**Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.**

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA\_Adn\_03\_2022\_V1\_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.<sup>1</sup>

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**