Роль гиперурикемии в развитии внесуставных поражений

По материалам научно-практической конференции «Стандартизированные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (22-23 октября, г. Киев)

Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты – МК в плазме крови >360 мкмоль/л у мужчин и 320 мкмоль/л у женщин) – фактор, способствующий накоплению и отложению кристаллов МК в тканях. Распространенность гиперурикемии в последние годы увеличивается. По данным популяционного регистра NHANES, в США частота гиперурикемии в период 2007-2008 гг. составила 21,2% у мужчин и 21,6% – у женщин, а частота подагры возросла по сравнению с периодом 1988-1994 гг. (3,2 и 1,2% у мужчин и женщин соответственно) практически в 2 раза (5,9 и 2% соответственно). Роли гиперурикемии в развитии внесуставных поражений, а также методам ее профилактики и лечения был посвящен доклад вице-президента Ассоциации ревматологов Украины, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Неонилы Михайловны Шубы.

– За последние 10 лет в ходе фундаментальных эпидемиологических и экспериментальных исследований была доказана значимая роль МК как независимого фактора риска развития кардиоваскулярной и почечной патологии, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ) или сердечной недостаточностью (СН). МК – конечный продукт обмена пуриновых нуклеотидов аденина и гуанина (компонентов ДНК и РНК). В норме ее содержание в крови составляет 200-360 и 160-320 мкмоль/л у мужчин и женщин соответственно.

Отдельные исследования показали, что МК – не инертная, а биологически активная молекула, которая является мощным эндогенным антиоксидантом (60-70% всей антиоксидантной емкости плазмы). Высокий уровень МК в крови обусловливает нейропротекторный эффект, но, с другой стороны, может индуцировать нейродегенеративные и воспалительные заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и вазоспазм. Такая двойная роль МК характеризуется отдельным термином – «парадокс МК».

Метаболизм МК в организме человека включает образование инозина (в результате обмена нуклеотидов или поступления с пищей), который превращается в гипоксантин и далее – в ксантин. Из ксантина под влиянием ксантиноксидазы образуются ураты, которые на 80% выводятся из организма почками и на 20% – гастроинтестинальным путем.

Часть МК под воздействием уриказы превращается в аллантоин, который обладает цитопротекторным эффектом. При чрезмерном повышении концентрации уратов в плазме крови может происходить их депозиция в различных тканях, что приводит к развитию ряда неблагоприятных эффектов и заболеваний (рис. 1).

МК попадает в кровь несколькими путями, но наибольшее количество поступает из печени, где происходит накопление пуриновых оснований посредством различных механизмов.

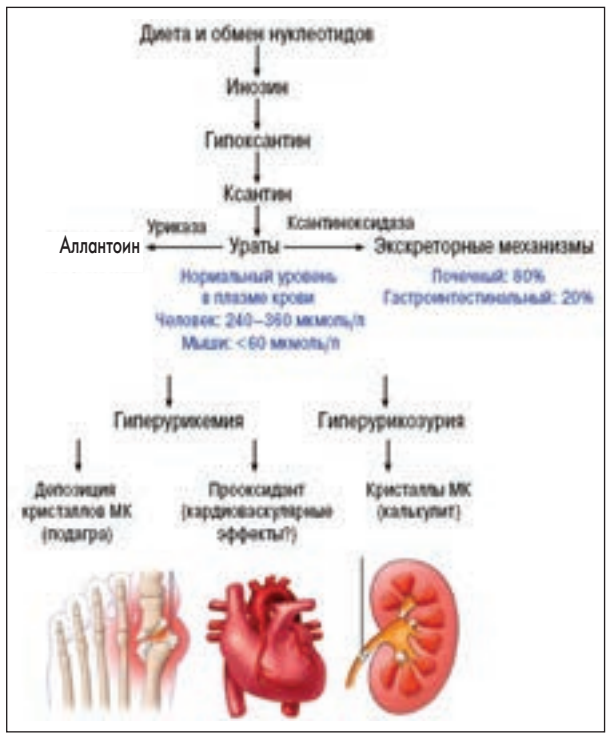

Рис. 1. Тонкий баланс МК в организме человека

Гиперурикемия может быть первичной (генетически детерминированной) и вторичной (последствие заболеваний, действия лекарственных средств, токсинов, питания и др.). В зависимости от механизмов патогенеза выделяют метаболический (гиперпродуктивный), почечный (гипоэкскреторный) и смешанный типы гиперурикемии. Гиперурикемический каскад представлен на рисунке 2.

Рис. 2. Гиперурикемический каскад

Неблагоприятные эффекты гиперурикемии

В настоящее время гиперурикемия рассматривается как фактор риска развития АГ (увеличение риска в 2-3 раза в течение 5-7 лет), повреждения почек (увеличение риска в 5 раз за 2 года при уровне МК в крови >330 ммоль/л), прогрессирования IgA-нефропатии. В перечень кардиоваскулярных и почечных осложнений, ассоциированных с повышенным уровнем МК, помимо АГ и прегипертензии, включены хроническое заболевание почек (ХЗП), метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, поражение сонных, периферических, коронарных артерий, инсульт и сосудистая деменция, преэклампсия.

? Каковы механизмы развития кардиоваскулярных и почечных осложнений у пациентов с гиперурикемией?

Повышение уровня МК в крови способствует увеличению синтеза ангиотензина II, почечной продукции ренина и снижению доступности NO, что приводит к микрососудистому поражению почек (и связанной с ним вторичной гипертензии), дисфункции эндотелия и развитию атеросклероза с последующим возникновением кардиоваскулярных осложнений.

В развитии атеросклероза и тромботических осложнений на фоне гиперурикемии большое значение имеют множество других факторов и в целом механизмы реализации ренальных и неренальных осложнений, обусловленных гиперурикемией, и их фенотипы можно представить в виде следующей схемы (рис. 3).

Установлено, что повышение уровня МК на каждые 60 мкмоль/л статистически достоверно увеличивает риск развития ХЗП у пациентов с СД 2 типа и сохранной функцией почек на 21% (R.J. Jonson et al., 2015).

Гиперурикемия и кардиоваскулярные осложнения

Гиперурикемия отмечается у 26% пациентов с АГ, и эта цифра увеличивается до 58% у тех, кто получает антигипертензивную терапию (B.T. Emmerson, 1996). Так, применение тиазидных и тиазидоподобных

Рис. 3. Механизмы реализации ренальных и неренальных осложнений гиперурикемии

диуретиков в 50% случаев вызывает повышение уровня МК (В.А. Насонова, 2004). Это следует учитывать при назначении терапии пациентам с АГ. У больных АГ повышение уровня МК не только ассоциируется с ухудшением контроля артериального давления, но и является независимым предиктором увеличения риска кардиоваскулярных событий, в том числе – фатальных и общей смерти.

В недавнем исследовании R.J. Jonson и соавт. (2015) показана связь с уровнем МК не только случаев развития АГ, но и фибрилляции предсердий. В работе S.Y. Kim и соавт. (2009) продемонстрирована прямая связь между уровнем МК и летальностью у пациентов с СН, но незначительное увеличение риска развития инсульта. Следует отметить, что наибольшее увеличение риска кардиоваскулярной смертности при уровне МК >660 мкмоль/л наблюдается именно у пациентов с СН и хроническими заболеваниями сердца (C.F. Kuo, 2013).

Помимо кардиоваскулярных и почечных осложнений, повышенный уровень МК обусловливает развитие СД, и в настоящее время определены клеточные механизмы, через которые МК может индуцировать возникновение этого заболевания. Показано, что экспериментальное повышение уровня МК и фруктозы в крови у животных вызывает инсулинорезистентность, а его снижение уменьшает инсулинорезистентность на фруктозо-индуцированных моделях метаболического синдрома (R.J. Johnson et al., 2015).

В большинстве современных исследований продемонстрировано наличие независимой связи между гиперурикемией и риском общей и кардиоваскулярной смертности, ввиду чего рекомендуется рассматривать ее как биомаркер для достижения целей лечения.

В настоящее время цели терапии у пациентов с гиперурикемией определены в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2012), Инициативы 3E (2013), Европейской антиревматической лиги (2014). Согласно этим рекомендациям целевым является уровень МК в плазме крови <6 мг/дл (<360 мкмоль/л) для всех пациентов и <5 мг/дл (<300 мкмоль/л) для больных с тяжелой подагрой (определение тофусов при физикальном или визуализационном обследовании и вовлечение в патологический процесс >4 суставов).

В связи с вышеизложенным возникает важный вопрос:

? Можем ли мы, нормализовав уровень МК, предупредить кардиоваскулярные, ренальные и другие осложнения?

Продолжение на стр. 9.

Роль гиперурикемии в развитии внесуставных поражений

Продолжение. Начало на стр. 2.

Результаты последних исследований позволяют утвердительно ответить на данный вопрос. Так, в популяциях пациентов с застойной СН, СД 2 типа, метаболическим синдромом, синдромом обструктивного апноэ сна, ХЗП и асимптомной гиперурикемией показано, что нормализация уровня МК способствует улучшению эндотелиальной функции (M. Kanbay et al., 2013).

P.M. Nilsson и соавт. (2009) сделали вывод, что своевременное вмешательство, направленное на снижение уровня МК крови, предупреждает раннее повреждение сосудов и связанные с ним преждевременное старение мозга, развитие когнитивной недостаточности и деменции.

В исследовании E. Kristian и соавт. (2012) показано, что частота кардиоваскулярных событий, инсультов и смерти от всех причин наиболее высока у пациентов с не леченной подагрой, более низкая частота событий отмечается у больных подагрой, получающих лечение, но наиболее низкий риск характерен для пациентов, у которых подагра еще не развилась.

C.F. Kuo и соавт. (2010) установили, что торможение действия ксантиноксидазы приводит к улучшению эндотелийзависимой сосудистой релаксации, замедлению процесса гипертрофии левого желудочка. В исследовании EXACT-HF продемонстрировано, что адекватный контроль гиперурикемии у пациентов с СН позволяет снизить частоту повторных госпитализаций на 25%.

Таким образом, своевременная коррекция уровня МК в крови имеет большое значение для предупреждения кардиоваскулярных, ренальных и других осложнений, влияющих на прогноз и длительность жизни пациентов. В связи с этим в настоящее время особый акцент эксперты делают на ранней диагностике гиперурикемии, которая изначально может проявляться субклинической депозицией кристаллов МК в тканях.

Патогенетическим подходом к коррекции гиперурикемии является применение ингибиторов ксантиноксидазы, что приводит к уменьшению образования МК. К данной группе препаратов относятся неселективный ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол и селективный ингибитор этого фермента фебуксостат (Аденурик).

Следующий вопрос, имеющий важное практическое значение:

? Имеет ли клиническое значение селективность ингибирования ксантиноксидазы?

В экспериментальной работе Malik и соавт. (2011) показано, что селективный ингибитор ксантиноксидазы (фебуксостат) в дозе, практически в 10 раз меньшей по сравнению с аллопуринолом, более эффективно ингибируя печеночную ксантиноксидазу, в отличие от последнего препятствует образованию уратов (рис. 4).

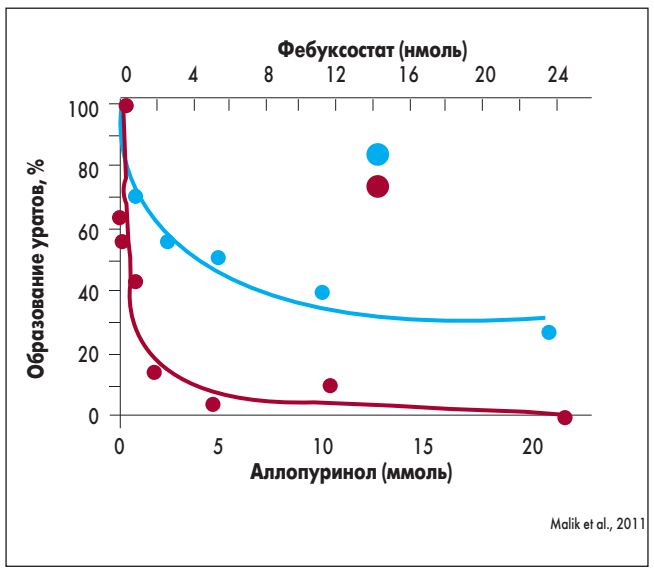

Рис. 4. Аллопуринол и фебуксостат: снижение образования уратов in vitro

Таким образом, гиперурикемия является ведущим фактором риска развития подагры и кардиоваскулярных заболеваний. Эффективный контроль гиперурикемии оказывает ряд благоприятных клинических эффектов, включая кардиопротекцию. Рутинные исследования доказали, что блокирование ксантиноксидазы является эффективной стратегией в лечении гиперурикемии. Степень селективности блокирования ксантиноксидазы может дополнительно повысить эффективность лечения гиперурикемии.

Справка ЗУ

Кинетические исследования с изучением кристаллической структуры фебуксостат-ксантиноксиредуктазы, образующейся при взаимодействии фебуксостата с ферментом, показали, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует ксантиноксиредуктазу путем присоединения к молибден-птериновому центру пуринов. При этом взаимодействие фебуксостата с этим ферментом имеет целый ряд отличий.

1. Подавление различных форм фермента: аллопуринол связывается только с редуцированной формой ксантиноксиредуктазы, тогда как фебуксостат формирует комплекс с обеими ее формами – редуцированной и оксидированной. Преимущество данного свойства фебуксостата определяется способностью двух различных форм ксантиноксиредуктазы обмениваться ионами молибдена, переходить из одной формы в другую и «ускользать» от воздействия аллопуринола.
2. Особенности формирования кристаллической связи с ксантиноксиредуктазой: фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, стойко подавляя активность фермента. Аллопуринол ингибирует механизм действия ксантиноксиредуктазы, временно устраняя ее активность.
3. Плотность связей: фебуксостат ингибирует ксантиноксиредуктазу путем образования высокоаффинных устойчивых связей с обеими формами фермента, аллопуринол демонстрирует более слабую связь с одной формой.
4. Реактивация фермента: ксантиноксиредуктаза, ингибированная аллопуринолом, реактивируется достаточно быстро под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат, напротив, подавляет ксантиноксиредуктазу длительно благодаря стабильным связям вследствие того, что он не разрушается под влиянием окислительного действия кофакторов.
5. Селективность: фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, в отличие от аллопуринола, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы.

Предполагается, что эти свойства могут обеспечить фебуксостату преимущество над аллопуринолом, позволяя получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

німесулід

Німесил®

- 30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу
- курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб[1]

- низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються[2, 3, 4]
- висока антиколагеназна активність[5*]
- інгібує IL-1[6*,**], IL-6 [6*,**,7] та субстанцію "Р" [7]
- додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)[8*]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху,нНервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

---

[1] Інструкції для медичного застосування препарата Німесил® від 10.07.2014 №483.
[2] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[3] Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Dafety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
[4] MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.
[5] Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.
[6] Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.
[7] Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
[8] Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".
** Дослідження на тваринах.

РП № UA/9855/01/01

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Nimes_01_2014_Visual. Затверджено до друку 12.09.2014