

Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, Інститут ревматології, м. Київ

Проект URRAN: зв'язок гіперурикемії з кардіоваскулярними, нирковими та метаболічними розладами

Зв'язок між рівнем сироваткової сечової кислоти (ССК) і ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ) упродовж багатьох років є предметом вивчення дослідників. Установлено, що рівень ССК – незалежний предиктор смерті від усіх причин і серцево-судинної смерті, зокрема від гострого коронарного синдрому, інсульту та серцевої недостатності (СН). Також опубліковано багато робіт про зв'язок між ССК і функцією нирок. Попри значну кількість публікацій, деякі моменти, а саме: яким є оптимальний поріг ССК для визначення ризику ССЗ, чи необхідна корекція значень ССК для функції нирок, чи є ССК ключовим патологічним елементом метаболічної дисрегуляції, потребують прояснення.

Проект Uric acid Right for Heart Health (URRAN) розроблено Робочою групою з питань сечової кислоти та серцево-судинного ризику Італійського товариства гіпертензії. Його мета – визначення рівня ССК, за перевищення якого ризик ССЗ суттєво зростає. У рамках проекту аналізують дані амбулаторних пацієнтів із гіпертензією й осіб із загальної популяції із середнім періодом спостереження 10 років.

Наприкінці минулого року були опубліковані результати URRAN, отримані на той момент (Maloberti A. et al., 2023). Загалом популяція складала 23 475 осіб із середнім віком 57±15 років, з яких 51% – чоловіки.

Гіперурикемія та ССЗ

Дослідники визначили порогові значення ССК для прогнозування загальної та серцево-судинної смертності в усій досліджуваній популяції. Протягом середнього періоду спостереження (134 міс) виявлено 1571 випадок серцево-судинної смерті (47,9% з-поміж 3279 смертей з усіх причин), із чим рівень ССК значно корелював. Аналіз показав, що оптимальна порогова точка для прогнозування смертності від ССЗ становить 5,6 мг/дл, фатального інфаркту міокарда (ІМ) – 5,7 мг/дл.

Установлено, що ССК є значущим предиктором уперше виявленої та фатальної серцевої недостатності (СН) із пороговими рівнями ССК 5,34 та 4,89 мг/дл відповідно. У цих пацієнтів ССК може діяти як шкідливий фактор для функції та метаболізму лівого шлуночка; з іншого боку, порушена васкуляризація периферичних тканин може підвищити рівень ССК. Окрім того, СН часто пов'язана з порушенням функції нирок; зростання активності ксантиноксидази виявлено за гострої декомпенсованої СН.

Лікування діуретиками здатне підвищувати ниркову реабсорбцію уратів, що зумовлює розвиток гіперурикемії. В аналізі бази даних URRAN виявлено, що 58% осіб, які приймали діуретики, мали вищий за середній рівень ССК (4,8 мг/дл). У пацієнтів із гіперурикемією на тлі терапії діуретиками спостерігали вищу загальну смертність (21,9 проти 19%) і смертність від серцево-судинних подій (11,3 проти 8,1%) порівняно з хворими з гіперурикемією, котрі не застосовували діуретиків.

Оскільки основною гіпотезою, що пов'язує ССК із серцево-судинними подіями, є роль ксантиноксидази як тригера окислювального стресу, вважалося, що спричинене діуретиками зниження ниркової екскреції СК не пов'язане зі збільшенням частоти серцево-судинних подій. Це дослідження вперше показало, що пов'язана з діуретиками гіперурикемія асоціювалася зі значним збільшенням серцево-судинної смертності. Цікаво, що вплив на рівень ССК частіше спостерігався при застосуванні тiazидів.

Частота серцевих скорочень (ЧСС) – добре відомий фактор серцево-судинного ризику, який безпосередньо ушкоджує серце й артеріальну стінку. Він також може бути маркером перенапруження симпатичної нервової системи. В URRAN кожне збільшення ЧСС на одиницю зумовлювало збільшення смертності через ССЗ на 9,4%, натомість на кожну одиницю приросту ЧСС це збільшення становило 5,3%. Продемонстровано, що гіперурикемія (ССК >5,5 мг/дл) чинить значніший вплив на серцево-судинну смертність в осіб із підвищеною ЧСС. Отже, можна припустити, що гіперактивність симпатичної нервової системи сприяє впливу ССК на серцево-судинні події.

Ще один аналіз URRAN показав, що коморбідність гіперурикемії (ССК >5,1 мг/дл для жінок і >5,6 мг/дл для чоловіків) і гіпертрофії лівого шлуночка значно підвищує ризик серцево-судинної смерті порівняно з цими ж факторами в разі їх окремого впливу.

На рисунку узагальнено результати дослідження URRAN щодо порогових показників, установлених для серцево-судинних подій.

Гіперурикемія та захворювання нирок

За даними URRAN, що тяжчою є стадія хронічної хвороби нирок (ХХН), то частіше зустрічається гіперурикемія. Поширеність гіперурикемії становила 20% серед осіб зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >90 мл/хв та 80% серед пацієнтів із ХХН стадії 3b.

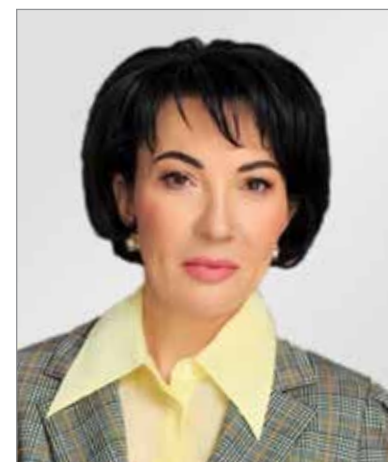
Гіперурикемія частіше була наявна в пацієнтів з альбумінурією; крім того, в таких пацієнтів відзначали вищі рівні ССК, частіше застосування алопуринолу та більшу частоту розвитку подагри.

У дослідженні URRAN уперше визначено порогове значення ССК/КС (співвідношення сироваткових рівнів СК та креатиніну в мг/дл) для прогнозування серцево-судинного ризику, а саме 5,35.

Загалом дані URRAN свідчать про те, що рівні ССК і стадії ХХН тісно пов'язані. Гіперурикемія, зниження ШКФ та альбурія адитивно підвищують ризик смерті.

Гіперурикемія та метаболічні порушення

Підвищення ССК – поширене явище при метаболічних захворюваннях, а патофізіологічні та клінічні дані підтверджують взаємодію між ССК, метаболізмом глюкози та ліпідів. Гіперглікемія та змінені рівні циркулювальних ліпопротеїнів мають спільні із ССК молекулярні шляхи ушкодження. Прооксидантна активність, якої набуває за вищих концентрацій ССК, може ще більше порушувати гомеостатичний баланс, змінюючи метаболізм і функцію ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).



Є.Д. Єгудіна

У дослідженні URRAN установлені порогові значення ССК у пацієнтів із діабетом, які є маркером загальної ($\geq 4,7$ мг/дл) та серцево-судинної смертності ($\geq 5,6$ мг/дл). У пацієнтів із метаболічним синдромом вища загальна смертність спостерігалася за рівня ССК $\geq 5,6$ мг/дл.

Також було виявлено, що ССК обернено корелює із ЛПВЩ і глюкозою плазми в пацієнтів із діабетом та позитивно корелює із рівнем тригліцеридів у хворих без ССЗ в анамнезі.

Отже, результати URRAN підтверджують зв'язок між ССК і порушеннями метаболізму. Автори припускають, що ССК зберігає свою прогностичну здатність у всьому кардіометаболічному спектрі та має несприятливу взаємодію з окремими показниками ліпідного профілю.

Висновки

Інтерпретуючи епідеміологічні дані про ССК як фактор ризику, варто враховувати, що поширені (та часто недооцінені) проблеми, як-от неправильний спосіб життя, надмірна маса тіла / ожиріння, резистентність до інсуліну, змінюють рівень ССК, водночас підвищуючи кардіометаболічний ризик. Навпаки, деякі широко використовувані препарати, такі як лосартан, фенофібрат, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2), знижують рівень ССК і серцево-судинний ризик.

Згідно з результатами метааналізу, який включав 23 подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані клінічні випробування, проведені з різними препаратами, що знижують ССК, алопуринол і фебуксостат спричиняли значно меншу кількість комбінованих ниркових подій, ніж плацебо. Автори більшого метааналізу, який включав 30 досліджень (n=18 585), дійшли висновку, що інгібітори ксантиноксидази знижують відносний ризик основних серцево-судинних подій на 6%.

Варто зазначити, що серцево-судинний ризик, рівні та вплив ССК на серцево-судинні події є різними в чоловіків і жінок, а також у представників різних етнічних груп. У цьому контексті дані, отримані для великих, не відібраних спеціально популяцій, як-от URRAN, допомагають чіткіше зрозуміти роль ССК як незалежного фактора ризику ССЗ.

ДОВІДКА «ЗУ»

Сучасним препаратом для ефективного зниження рівня сечової кислоти є фебуксостат, який забезпечує полегшення суглобових проявів подагри та запобігає рецидивам і ураженню організму, зокрема нирок. Це особливо важливо для пацієнтів, котрі мають протипоказання для прийому алопуринолу. Універсальність протизапальних ефектів фебуксостату виходить за рамки лікування подагри та дозволяє рекомендувати його при інших захворюваннях опорно-рухового апарату, метаболічному синдромі, фіброзі аорти, виразковому коліті, ураженні нирок, запальних захворюваннях легень.

Фебуксостат – це потужний та селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази. Його ефективність підтверджено в III фазі 3 основних досліджень (APEX, FACT, CONFIRMS), які включали пацієнтів із гіперурикемією, подагрюю (n=4101).

В Україні фебуксостат представлено лікарським засобом Подафіб («Київський вітамінний завод»). Він рекомендований для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, а також для лікування й профілактики гіперурикемії в дорослих пацієнтів, котрі зазнають хіміотерапії щодо гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини. Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам.

Рекомендована доза за подагри становить 80 мг 1 р/добу перорально (незалежно від прийому їжі). Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові >6 мг/дл після 2-4 тиж лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату до 120 мг 1 р/добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тиж. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові та підтримання її на рівні <6 мг/дл.

Тривалість застосування уратзнижувальної терапії для профілактики нападів подагри складає не менше 6 міс, однак, відповідно до сучасних настанов із лікування подагричного артриту, уратзнижувальна терапія має проводитися тривало з періодичним визначенням ССК.

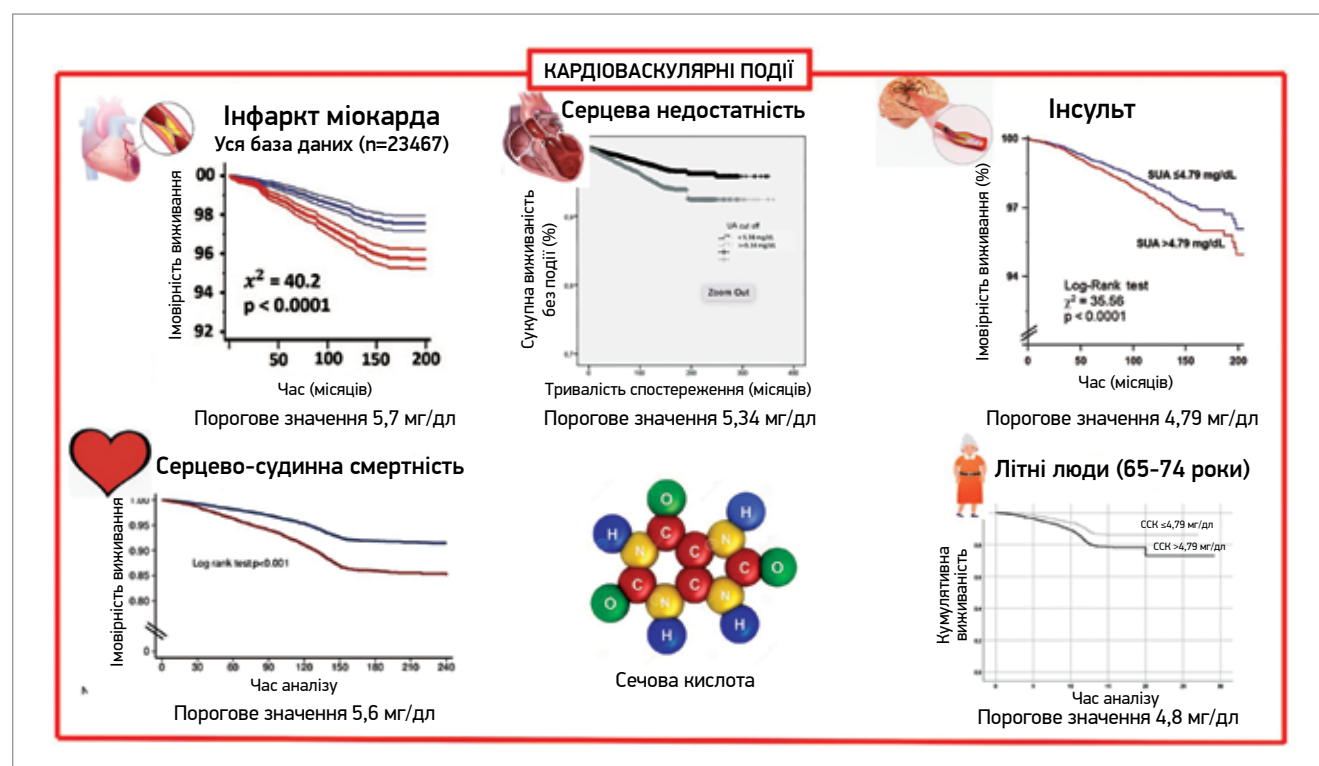


Рис. Результати дослідження URRAN щодо зв'язку між умістом ССК і серцево-судинною смертністю та подіями