

# Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

По материалам V Национального конгресса «Человек и лекарство – Украина» (20-22 марта, г. Киев)

**Гиперурикемия, или повышение концентрации мочевой кислоты (МК) в крови, являясь значимым фактором риска подагры, чаще всего у врачей ассоциируется с этим заболеванием. Однако, как показывают данные исследований последних лет, гиперурикемия часто наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), патологией почек, ожирением, сердечной недостаточностью и др. Это позволяет предположить, что повышенный уровень МК является не только распространенным коморбидным состоянием, но и одним из факторов риска развития некоторых из вышеуказанных заболеваний.**

В ходе сателлитного симпозиума компании KRKA «Артериальная гипертензия – вызов современности. Сартаны – решение на сегодня и завтра» научный руководитель отдела гипертонической болезни Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко представила доклад о роли гиперурикемии в развитии АГ и критериях выбора антигипертензивного препарата у пациентов с данным фактором риска.

Предположение о том, что повышенный уровень МК может играть определенную роль в развитии АГ было высказано еще в 1897 г. известным ученым Nathan Smith Davis. Его мысли о том, что высокий уровень артериального давления (АД) при подагре обусловлен отчасти наличием МК или других токсических субстанций в крови, повышающих тонус артерий, нашли подтверждение в результатах клинических исследований, в которых изучались возможности прогнозирования развития АГ с учетом уровня МК. Этой проблеме исследователи уделяли внимание начиная с 1970-х гг., и уже в 1972 г. Khan и соавт., подытожив результаты 5-летнего наблюдения за 10 тыс. пациентов мужского пола, сделали вывод, что у лиц с повышенным уровнем МК в сыворотке крови АГ развивается в 2 раза чаще по сравнению с лицами, имеющими нормальную концентрацию МК. Сопоставимые результаты были получены в исследовании Hunt и соавт. (1991), в котором длительность наблюдения составила 7 лет, а 6-летнее наблюдение, проведенное Solbu и соавт. (1990), показало 3-кратное возрастание риска развития АГ при наличии повышенного уровня сывороточной МК.

В популяционном исследовании, проведенном T.S. Perlshstein (1976), было показано, что у лиц, у которых содержание МК крови достигают верхней границы нормы (387-410 ммоль/л), частота развития АГ в 1,5 раза превышает таковую у лиц, имеющих нормальные значения этого показателя.

Установлено, что повышенный уровень МК не только увеличивает риск развития АГ, но и оказывает влияние на течение этого заболевания. В исследовании, проведенном сотрудниками нашего отделения, было показано, что содержание МК в крови прямо коррелирует с риском развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца и нарушения почечной функции (Л.А. Мищенко, Е.П. Свищенко, 2008).

В соответствии с современными представлениями о патогенетической роли МК в развитии АГ гиперурикемия способствует реализации двойного механизма повышения АД:

- путем прямого воздействия МК на эндотелий сосудов, обуславливающего снижение синтеза эндотелиальными клетками NO, усиление образования провоспалительных факторов и запуск других процессов, ухудшающих эндотелиальную функцию;
- путем поражения афферентных артериол почек, приводящего к повышению уровня ренина в крови и снижению выработки NO.

Еще одним интересным фактом являются результаты исследования D.J. Feig и соавт. (2008), в котором принимали участие пациенты подросткового возраста с АГ. Согласно

данным этого исследования, назначение пациентам подросткового возраста с АГ и гиперурикемией (сочетание этих состояний наблюдалось у 90% участников исследования) аллопуринола, опосредованно ингибирующего образование МК и снижающего ее концентрацию в крови, обеспечило нормализацию АД в 86% случаев. Примечательно, что в контрольной группе пациентов, не принимавших аллопуринол, АД нормализовалось только в 3% случаев.

В целом на основании результатов клинических исследований, посвященных патогенетической роли МК в развитии АГ, можно сделать выводы о том, что повышение уровня МК предшествует развитию АГ, в частности гипертонической болезни (ГБ), и отмечается у 25-60% нелеченых взрослых пациентов с ГБ (у пациентов подросткового возраста гиперурикемия может наблюдаться в 90% случаев); снижение уровня МК с помощью ингибиторов ее синтеза (аллопуринола) способствует снижению АД у пациентов подросткового возраста с недавно развившейся АГ.

Установлено, что высокое содержание МК ассоциируется с увеличением уровня общей и сердечно-сосудистой (СС) смертности (проспективное европейское исследование MONICA/CORA, 1984-2002). С этими данными созвучны результаты Роттердамского исследования, в котором у пациентов с высоким уровнем МК крови наблюдали значительное увеличение относительного риска развития СС-событий. Так, риск развития ишемической болезни сердца у таких пациентов был выше на 68%, инфаркта миокарда – на 87%, всех инсультов – на 57%, ишемических инсультов – на 77% по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без гиперурикемии.

Таким образом, гиперурикемия является одним из факторов СС-риска, которому следует уделять пристальное внимание, учитывая, что его распространенность в России составляет 19,3%, во Франции – 17%, в Испании – 7%. К сожалению, на сегодня мы не располагаем данными о распространенности гиперурикемии в украинской популяции, однако в недавнем исследовании LAURA было показано, что среди больных с АГ в Украине повышенный уровень МК наблюдается в 26,7% случаев.

В связи с вышеизложенными данными закономерными являются вопросы о том, необходимо ли снижение уровня МК у пациентов с АГ и какой метод при этом является оптимальным.

Ответом на первый вопрос являются результаты исследования SHEP с участием 4736 пациентов с изолированной систолической АГ. Участники этого испытания на протяжении 4,5 лет получали лечение диуретиком хлорталидомом (12,5-25 мг/сут) и β-блокатором атенололом (при необходимости). Данная тактика способствовала улучшению исходов заболевания в общей популяции пациентов, снизив относительный риск развития инсультов на 36%, коронарных событий – на 27%. Однако в 2000 г. был проведен субанализ результатов этого исследования с учетом уровня МК у пациентов, участвовавших в проекте. Согласно полученным данным, у пациентов, у которых в процессе лечения уровень МК

существенно повысился, относительный риск развития всех СС-событий на 10% превышал таковой у лиц без увеличения или с незначительным увеличением уровня МК.

На основании результатов этого субанализа авторы исследования сделали вывод о том, что гиперурикемия является фактором, снижающим эффективность СС-профилактики, основанной на диуретической терапии, у пациентов с АГ.

Другое исследование, LIFE, помогло найти ответ на второй вопрос, продемонстрировав эффективный способ одновременной коррекции двух факторов риска – повышенного уровня АД и гиперурикемии. В этом испытании сравнивали эффективность блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) лосартана с таковой атенолола (до 90% пациентов получали также диуретик гидрохлортиазид) в профилактике основных СС-событий у пациентов с эссенциальной АГ и электрокардиографическими признаками ГЛЖ. В ходе исследования LIFE прием лосартана предотвращал развитие выраженной гиперурикемии у пациентов с АГ (отмечалось повышение уровня МК всего на 17%), тогда как у пациентов, получавших атенолол, этот показатель увеличился на 44%. Что касается влияния на СС-риск, то лечение лосартаном в этом исследовании обеспечило статистически значимое снижение комбинированного показателя частоты развития инфаркта миокарда, инсульта и СС-смертности, а также смертности от СС-заболеваний по сравнению с терапией атенололом. В группе лосартана относительный риск фатальных и нефатальных инсультов снизился на 25% по сравнению с таковым в группе атенолола, при этом исследователи выразили мнение, что данный эффект на 29% обусловлен урикозурическим действием лосартана.

Наличие выраженного урикозурического эффекта у лосартана подтвердили результаты недавнего анализа частоты развития подагры на фоне лечения различными антигипертензивными препаратами в большой популяции пациентов с АГ (Н.К. Choi, L.C. Soriano, Y. Zhang, 2012).

Согласно данным этого анализа, наибольшее увеличение риска развития подагры (в 3 раза) имеет место при терапии диуретиками, прием β-блокаторов обуславливает увеличение этого показателя в 1,5 раза, БРА (кроме лосартана) – на 40%, ингибиторов АПФ – на 23%. Низкий риск развития подагры наблюдался у пациентов, принимавших антагонисты кальция, хотя механизм урикозурического эффекта этих препаратов на сегодня остается неизученным.

Лосартан был вынесен авторами исследования в отдельную графу в связи с тем, что в отличие от применения других БРА терапия указанным препаратом продемонстрировала снижение риска развития подагры на 34%.

С этими результатами согласуются данные украинского многоцентрового клинического исследования LAURA с участием 505 пациентов с ГБ, в котором изучали влияние лосартана как в монотерапии, так и в сочетании с гидрохлортиазидом в различных дозах (Лориста, Лориста Н, Лориста HD, KRKA) на уровень МК крови больных.

В исследовании были включены больные АГ, у которых предыдущее антигипертензивное лечение оказалось малоэффективным



Е.П. Свищенко

(АД >140/90 мм рт. ст.). В соответствии с дизайном испытания пациентам на первом приеме, а в последующем через 1 и 3 мес лечения осуществляли контроль не только уровня АД, но и концентрации МК в крови.

Результаты исследования показали, что лечение лосартаном и его комбинацией с гидрохлортиазидом на протяжении 3 мес обеспечило нормализацию АД у пациентов. Что касается влияния на концентрацию МК, то у пациентов с исходно нормальным уровнем этого показателя не наблюдалось его снижения в процессе лечения лосартаном. Снижение значений МК в крови наблюдалось только у пациентов, исходно имевших гиперурикемию, уже через месяц после начала лечения и продолжалось до конца наблюдения, достигнув нормальных цифр.

Следует отметить важность наличия у лосартана избирательного урикозурического эффекта (влияния на уровень МК только при ее повышенном содержании в крови), поскольку связь этого показателя с СС-риском характеризуется J-образной зависимостью, означающей ухудшение прогноза при чрезмерном снижении концентрации МК.

Таким образом, в клинических исследованиях доказана целесообразность устранения гиперурикемии у пациентов с АГ и обозначены критерии выбора препарата у таких больных. К этим критериям, помимо выраженного антигипертензивного эффекта, относится и наличие избирательного урикозурического действия.

Использование такого подхода к выбору антигипертензивного препарата у пациентов с АГ и высоким уровнем МК крови позволит избежать прогрессирования данного метаболического нарушения и развития подагры, а также повысить эффективность антигипертензивной терапии в отношении снижения СС-риска.

Согласно накопленным на сегодня научным данным, препаратом выбора у данной категории больных является лосартан, выраженность урикозурического эффекта которого сопоставима с таковой противоподагрического препарата пробенецида.

Одним из генерических препаратов лосартана является препарат Лориста известной европейской компании KRKA. На украинском рынке представлены также препараты Лориста Н и Лориста HD, представляющие собой комбинацию лосартана с гидрохлортиазидом и позволяющие достичь контроля АД у пациентов, у которых монотерапия является неэффективной. Использование гидрохлортиазидом в комбинации с лосартаном является безопасным у пациентов с гиперурикемией благодаря выраженному урикозурическому действию этого БРА, уменьшающему возможные неблагоприятные метаболические эффекты диуретика.

Подготовила Наталья Очеретяная

