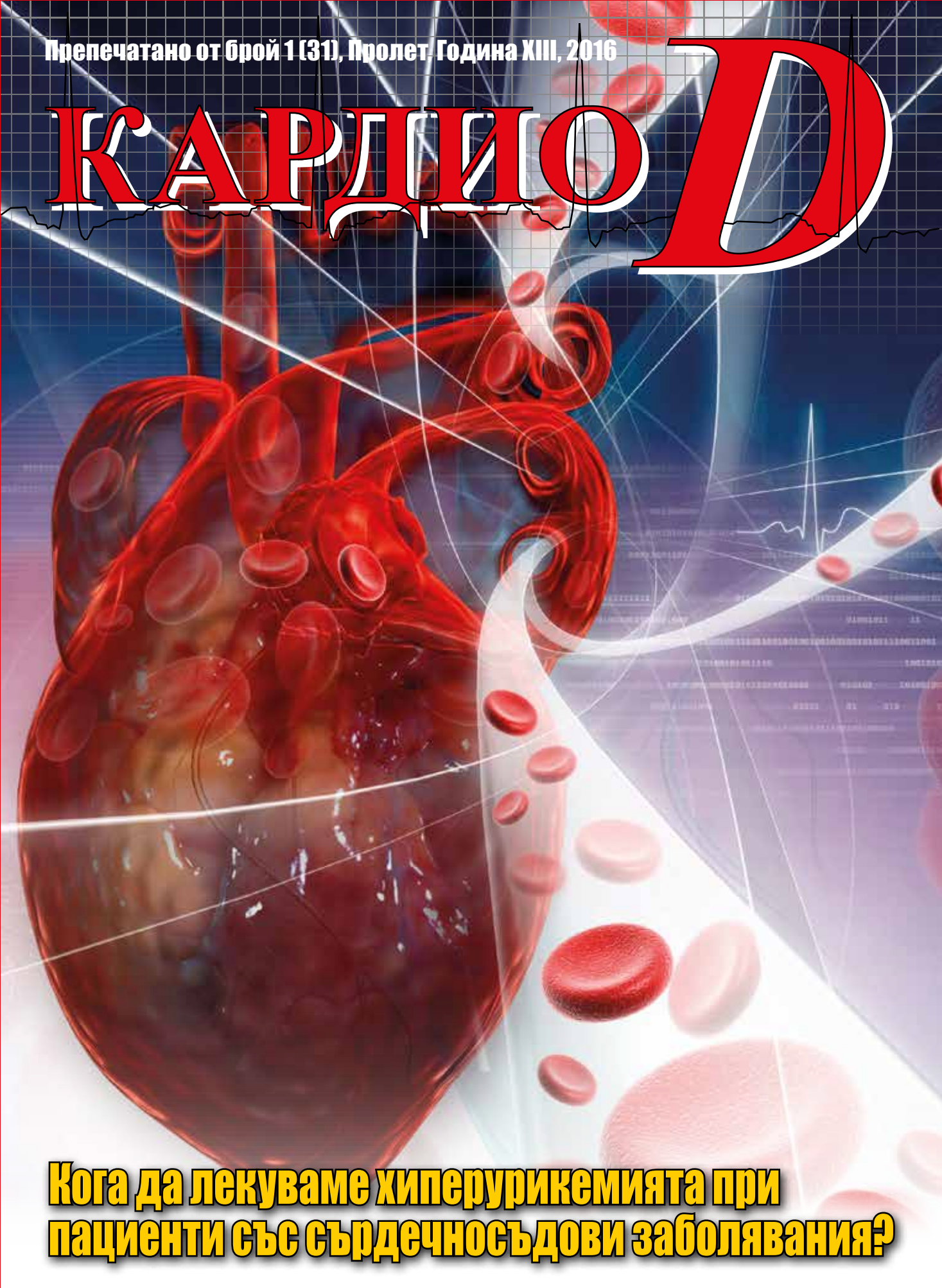


Препечатано от брой 1 (31), Пролет, Година XIII, 2016

# КАРДИО D



**Кога да лекуваме хиперурикемията при пациенти със сърдечносъдови заболявания?**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ**

# КОГА ДА ЛЕКУВАМЕ ХИПЕРУРИКЕМИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ?

Стойностите на серумната пикочна киселина (ПК) може да са повишени при редица сърдечносъдови състояния и заболявания и да са част от патогенетичните механизми в тези случаи, благодарение на предизвикания оксидативен стрес и ендотелна дисфункция. Повлияването на хиперурикемията с инхибитори на ксантинооксидазата носи допълнителни ползи при много от пациентите със сърдечносъдови заболявания.

## Значение на хиперурикемията

Хиперурикемия се дефинира при стойности на ПК >360  $\mu\text{mol/l}$  за жените и >420  $\mu\text{mol/l}$  за мъжете. Тя се среща около 10 пъти по-често в сравнение с подаграта като се увеличава с напредване на възрастта, наблюдава се с по-висока честота в развитите отколкото в развиващите се страни (свързано с начина на живот и хранене) и засяга четири пъти по-често мъжете в сравнение с жените <sup>(1)</sup>.

Средното ниво на ПК при мъжете през 1920 година е било 210  $\mu\text{mol/l}$ , а през 1970 година - 360-390  $\mu\text{mol/l}$ . При жените тези стойности са с 30-60  $\mu\text{mol/l}$  по-ниски, поради урикозуричния ефект на естрогените <sup>(2)</sup>.

Има връзка между някои сърдечносъдови състояния и рискови фактори, и повишените стойности на ПК <sup>(3)</sup>:

- Артериална хипертония (АХ) и пре-хипертония
- Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), включително понижена скорост на гломерулната филтрация и микроалбуминурия
- Метаболитен синдром (МетС), съчетаващ абдоминално затлъстяване, инсулинова резистентност, хипертриглицеридемия, ниски стойности на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C), повишена гликемия на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс
- Обструктивна сънна апнея

- Ишемична болест на сърцето (ИБС)
- Мозъчносъдова болест
- Периферна артериална болест
- Ендотелна дисфункция
- Оксидативен стрес
- Прееклампсия
- Мъжки пол, при жените – постменопаузално състояние

Повишението на серумната или интрацелуларната ПК може да се дължи на увеличен внос с храната (прием на пурини или фруктоза), на обмен на нуклеотиди или разграждане на протеини, както и на намалена бъбречна или интестинална екскреция.

Увеличената ПК в клетката предизвиква по директен и индиректен път оксидативен стрес с натрупване на реактивни кислородни радикали, което води до промени в митохондриите, нарушава метаболизма на азотен окис (NO) в ендотелните клетки, активира ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и понижава нивата на ендотелин.

Последиците на тези процеси са развитие на системна и ренална вазоконстрикция, ендотелна дисфункция, повишена артериална ригидност, АХ, бъбречно заболяване и ускорено развитие на атеросклероза.

Освен това, корелацията между нивото на ПК и сърдечносъдовите заболявания е валидна не само при стойности над референтните граници (>360  $\mu\text{mol/l}$  за жените и >420  $\mu\text{mol/l}$  за мъжете), но и при случаите, преценявани като норма, от 310 до 330  $\mu\text{mol/l}$  <sup>(4)</sup>.

## Пикочна киселина и артериална хипертония

Повишените стойности на ПК предсказват възникването на АХ. Увеличение на ПК се наблюдава при 25-60% от пациентите с нелекувана АХ и при близо 90% от младежите със скоростна есенциална хипертония. Понижението на стойностите на ПК с ксантинооксидазни инхибито-

ри (КОИ) предизвиква намаление на артериалното налягане (АН) при възрастни със скоростна АХ <sup>(3)</sup>.

При 30 пациенти с АХ и хиперурикемия (ПК >360  $\mu\text{mol/l}$ ) приложението на allopurinol 200 mg два пъти дневно за четири седмици води до значително по-добър контрол на систолното и диастолно АН <sup>(5)</sup>.

## Пикочна киселина и хронично бъбречно заболяване

Италианско проучване изследва честотата на изява на ХБЗ при 1 449 пациенти с диабет тип 2 (ДТ2) и запазена бъбречна функция (дефинирана като скорост на гломерулната филтрация - eGFR >60/ml/1.73m<sup>2</sup>) според стойностите на серумната ПК <sup>(6)</sup>.

Проследяването е петгодишно. Високи стойности на ПК се дефинират като >416  $\mu\text{mol/l}$  при мъжете и >387  $\mu\text{mol/l}$  при жените. Честотата на изява на ХБЗ в рамките на пет години е 11% в групата с нормална ПК и близо 30% на фона на повишена ПК (p<0.001).

## Пикочна киселина, ендотелна функция и метаболитен синдром

Хиперурикемията е свързана с повишен оксидативен стрес, което води до развитие на ендотелна дисфункция. Тя, от своя страна, предизвиква инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, основни компоненти на МетС.

Ендотелната дисфункция и повишените инсулинови нива увеличават уратната реабсорбция в бъбрека, с резултат – допълнително увеличение на серумната ПК и завъртане на порочен кръг (Фигура 1).

При 2 732 здрави мъже без сърдечносъдово заболяване ендотелната функция, оценена чрез кръвоток-медирана вазодилатация (FMD – flow-mediated



dilatation), показва връзка със стойностите на ПК, като тази връзка се модулира в зависимост от наличието на MetC<sup>(7)</sup>.

При липсата на MetC, дори и леката хиперурикемия води до ендотелна дисфункция, докато на фона на MetC, единствено изразеното повишение на ПК е свързано с допълнително влошаване на ендотелната функция (повижение на FMD), която е увредена, в сравнение с групата без MetC, дори и при липса на хиперурикемия (Фигура 2).

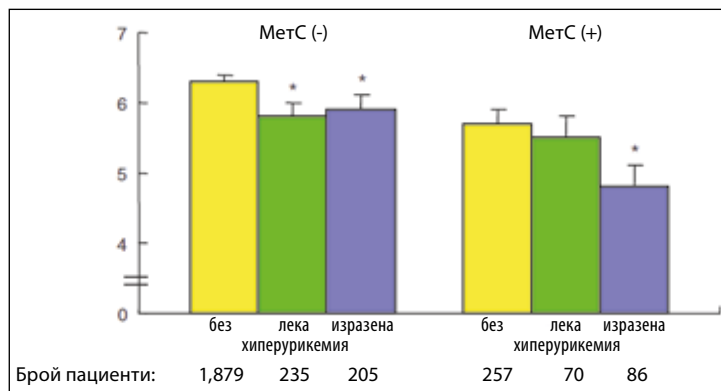
### Пикочната киселина като предиктор на сърдечносъдова заболяемост и обща смъртност

Мета-анализ на девет проучвания с 165 922 участници показва, че рискът за сърдечносъдова смъртност е 37% по-висок в групата с хиперурикемия в сравнение с тази с нормални стойности на ПК (съотношение на риска 1.37, 95% доверителен интервал: 1.19-1.57, p=0.013)<sup>(8)</sup>. Авторите установяват и повишение на общата смъртност с 24% на фона на увеличена ПК, но тази зависимост е валидна единствено при мъжете.

**Фигура 1.** Връзка между хиперурикемия, ендотелна дисфункция и инсулинова резистентност



**Фигура 2.** Стойности на FMD според наличието или липсата на MetC и серумните нива на ПК



В различни проучвания е доказано, че повишените стойности на серумната ПК са независим предсказващ фактор за сърдечносъдова и обща смъртност при пациентите с ДТ2, дори и след отчитане влиянието на фактори като възраст, пол, стандартни рискови фактори, терапия<sup>(9,10)</sup>.

### Лечение на хиперурикемията

Според препоръките на ревматологичните дружества най-добрата терапевтична възможност за лечение на хиперурикемия е инхибицията на ксантиноксидази (КОИ) - allopurinol или febuxostat, се препоръчва като първа линия фармакологично уратопонижаващо лечение при подагра.

Диетата и промените в начина на живот сами по себе си са с незадоволителни ефекти за понижаване на серумната ПК. Началната доза на allopurinol не трябва да надвишава 100 mg/дневно и трябва да се намали при леко или умерено ХБЗ, последвано от постепенно титриране на поддържащата доза, достигайки до 300 mg/дневно, дори при ХБЗ.

Лечението на пациенти с хиперурикемия и повишен сърдечносъдов риск с allopurinol 300 mg дневно за три месеца води до подобрение на ендотелната функция (повишение на стойностите на FMD), като степента на подобрение корелира с нивото на понижаване на ПК<sup>(12)</sup>. В контролната група без хиперурикемия приложението на allopurinol не води до намаляване на ПК, нито до повишение на FMD.

При болни с MetC, приложението на allopurinol за един месец води до значително повишение на FMD (подобрене на ендотелната функция), каквото не се наблюдава на фона на плацебо<sup>(13)</sup>.

Доказано е, макар и в неголяма група пациенти, че дори на фона на сърдечна недостатъчност (СН) приемът на allopurinol 300 mg дневно за един месец е свързан със зна-

### Изводите за клиничната практика:

Лечението на хиперурикемията би било от полза при пациенти с:

- повишен сърдечносъдов риск – подобрява се ендотелната функция
- АХ – допълнително понижаване на АН
- MetC – подобрение на ендотелната функция
- ХБЗ – намалява прогресията на бъбречното увреждане
- СН – повишение на стойностите на кръвоток-медираната дилатация

чително по-голямо подобрение на ендотелната функция и понижаване на оксидативния стрес в сравнение с плацебо<sup>(14)</sup>.

Тъй като ендотелната дисфункция е водещ патофизиологичен механизъм при редица патологични състояния като АХ, ИБС, СН, MetC, ДТ2, ХБЗ, то съществува вероятността приемът на allopurinol да е от полза и да намалява сърдечносъдовите инциденти в тези случаи, подобрявайки нарушената функция на ендотела.

Доц. д-р Яна СИМОВА, д.

Национална кардиологична болница

#### Използвани източници:

1. Trifirò G, Morabito P, Cavagnae L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012; doi:10.1136/annrheumdis-2011-201254 <http://ard.bmj.com/content/early/2012/06/25/annrheumdis-2011-201254.abstract>
2. Krishnan E. *BMJ Open* 2012; 2:e000282 doi:10.1136/bmjopen-2011-000282 <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000282.abstract>
3. Feig D, Kang D, Johnson R. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-1821 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0800885](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0800885)
4. Stack A, Hanley A, Casserly L, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013; 106(7):647-58 <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/106/7/647.long>
5. Feig D, Soletsky B, Johnson R. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8):924-932 <http://jama.jama-network.com/article.aspx?articleid=182461>
6. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012; 35:99-104 <http://care.diabetesjournals.org/content/35/1/99.full.pdf>
7. Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, et al. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. *Am J Hypertens*. 2011; 24(7):770-4 <http://ajh.oxfordjournals.org/content/24/7/770.abstract>
8. Zhao G, Huang L, Song M, et al. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 231(1):61-8 [www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(13\)00499-1/abstract](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(13)00499-1/abstract)
9. Ioachimescu A, Brennan D, Hoar B, et al. Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PRECIS database study. *Diabet Med*. 2007; 24(12):1369-74 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2007.02302.x.abstract>
10. Zoppini G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012; 35:1716-1720, 2009 <http://care.diabetesjournals.org/content/32/9/1716.full.pdf>
11. Khanna D, Khanna P, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology 2012 Guidelines for management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10): 1447-1461 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21773.abstract>
12. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004; 94(7):932-5 [www.ajconline.org/article/S0002-9149\(04\)00949-X/abstract](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(04)00949-X/abstract)
13. Yiginer O, Ozelek F, Inanc T, et al. Allopurinol improves endothelial function and reduces oxidant-inflammatory enzyme of myeloperoxidase in metabolic syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2008; 97(5):334-40 <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-007-0636-3>
14. Farquharson C, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106(2):221-6 <http://circ.ahajournals.org/content/106/2/221.long>

# MILURIT®

Таблетки Allopurinol 100mg x 30 броя

## Нужната стъпка във вярната посока!

Препоръка за лечение на подагра на European League Against Rheumatism (EULAR):  
**Алопуринол трябва да бъде първата линия на урат-понижаващата терапия<sup>1</sup>**

IAL-8912/26.02.2016  
BG 16 MIL 001 – PA

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта - 10.03.2015.

Моля, преди да предпишете Milurit, прочетете кратката характеристика на продукта.

*Литература:* 1.Sivera F, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of abroad panel of rheumatologists in the 3e initiative; *Ann Rheum Dis* 2013;0:1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203325

За пълна информация: **ТП ЕГИС Фармасютикълс**  
София 1113

ул. „Александър Жендов“ 6, ет. 6

тел./факс: 02/987 60 40

[www.egis.bg](http://www.egis.bg)

