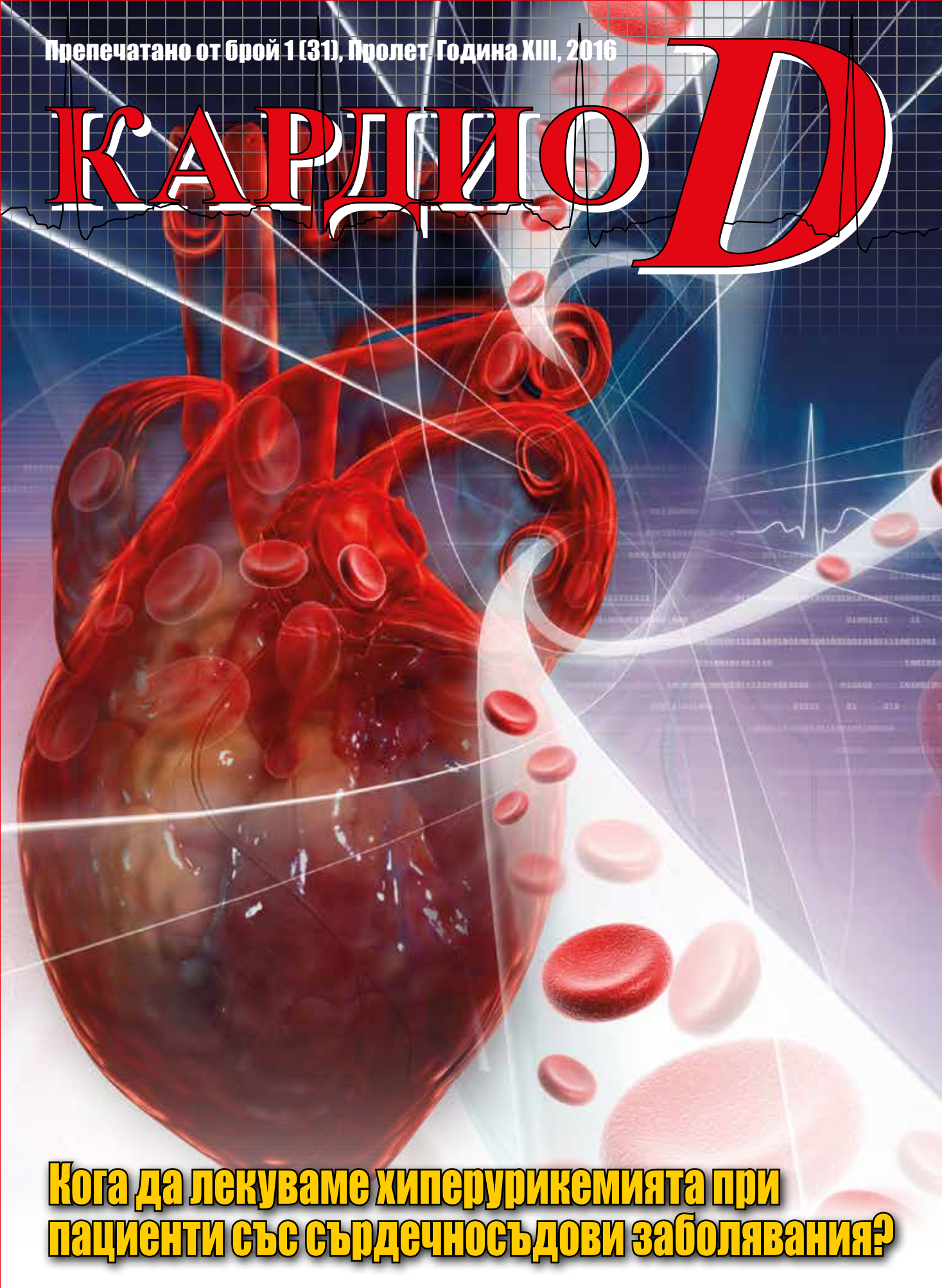


Препечатано от брой 1 (31), Пролет, Година XIII, 2016

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 ⁽¹⁾.

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 ⁽²⁾.

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

- 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 $\mu\text{mol/l}$ ⁽⁴⁾.

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 ⁽³⁾.

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 ⁽⁵⁾.

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/1.73m²) според стойностите на серумната ПК ⁽⁶⁾.

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

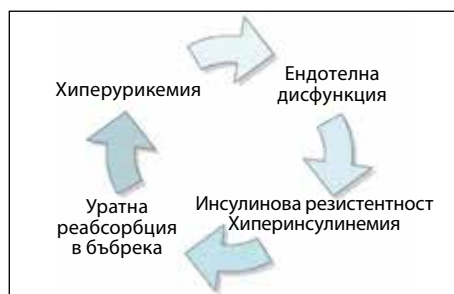
dilatation), показва връзка със стойностите на ПК, като тази връзка се модулира в зависимост от наличието на MetC⁽⁷⁾.

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).

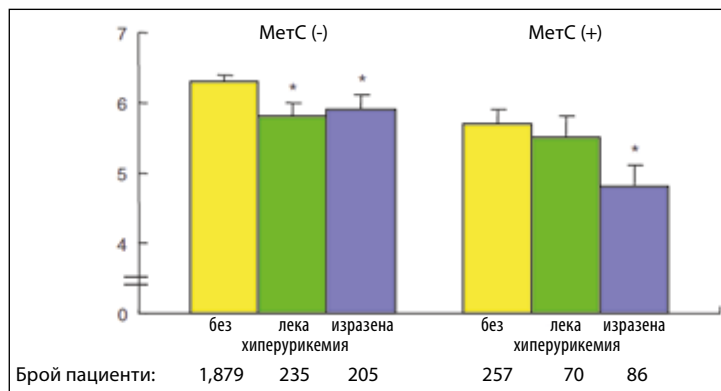
Пикочната киселина като предиктор на сърдечносъдова заболяемост и обща смъртност

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)⁽⁸⁾. 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^(9,10).

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⁽¹²⁾. 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⁽¹³⁾.

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⁽¹⁴⁾.

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:

- Trifiro G, Morabito P, Cavagnae L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012; doi:10.1136/annrheumdis-2011-201254
- Krishnan E. *BMJ Open* 2012; 2:e000282 doi:10.1136/bmjopen-2011-000282
- Feig D, Kang D, Johnson R. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-1821
- Stack A, Hanley A, Casterly L, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013; 106(7):647-58
- 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
- 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
- Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, et al. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. *Am J Hypertens*. 2011; 24(7):770-4
- 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
- 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
- Zoppini G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32:1716-1720
- 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
- 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
- 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
- Farquharson C, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106(2):221-6

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 терапия¹

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

