

XIV Национальный конгресс терапевтов. Гиперурикемия — эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском (пострелиз)

20 ноября 2019 г. в Москве в рамках XIV Национального конгресса терапевтов состоялся симпозиум «Гиперурикемия — эволюция значимости в популяции больных с сердечно-сосудистым риском», на котором обсуждались: 1) проблема гиперурикемии как фактора риска артериальной гипертензии; 2) алгоритм действия при повышении уровня мочевой кислоты; 3) регламентирующие документы. Сопредседателями симпозиума выступили д.м.н., профессор, академик РАН, президент РНМОТ А.И. Мартынов (Москва) и д.м.н., профессор К. Наркевич (Польша).

November 20, 2019, Symposium on “Hyperuricemia – significance evolution in a cohort of patients with cardiovascular risk” was held in Moscow within the XIV National Congress of Therapists, which discussed: 1) hyperuricemia issue as a risk factor for hypertension; 2) the algorithm of action in elevated level of uric acid; 3) regulatory documents. The Symposium co-chairmen were A.I. Martynov (MD, PhD, Professor, member of the Academy of Sciences, Chairman of the Russian National Medical Society of Therapists; Moscow) and K. Narkevich (MD, PhD, Professor; Poland).

Открыл симпозиум профессор **Сергей Владимирович Недогода** докладом «Гиперурикемия как фактор риска артериальной гипертензии», в котором обсуждалась важная роль повышенного уровня мочевой кислоты как независимого фактора риска артериальной гипертензии (АГ). В России у 46% больных с АГ имеется повышенный уровень мочевой кислоты. Гиперурикемия является важным фактором, который вызывает более быстрое прогрессирование АГ и повышает риски развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, по результатам 12-летнего исследования RIUMA с участием 1720 пациентов с АГ было показано, что гиперурикемия повышает риск развития ССО в 1,73 раза, а фатальных осложнений в 1,96 раза. В исследовании New York (7978 пациентов с АГ) были получены схожие данные: гиперурикемия повышает риск развития ССО в 1,53 раза, превосходя по значимости курение (повышает риск развития ССО в 1,22 раза) и ожирение (повышает риск развития ССО в 1,09 раза). В другом исследовании было показано, что повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл повышает риск ССО на 32%, что сопоставимо с повышением систолического давления на 10 мм рт. ст. или холестерина на 46 мг/дл.

Профессор С.В. Недогода подчеркнул, что при гиперурикемии необходимо максимально жестко контролировать артериальное давление (АД), потому что отсутствие контроля АД значимо повышает сердечно-сосудистые риски, и в данной ситуации правомерно максимально раннее назначение гипотензивных препаратов.

Особое внимание стоит уделять возможным последствиям гиперурикемии, к которым относятся: активация ренин-ангиотензиновой системы, активация циклооксигеназы 2, гипертрофия миокарда левого желудочка, повышение уровня липопротеидов очень низкой плот-



ности, развитие аферентной артериолопатии с почечной гипертензией и последующим гломерулосклерозом и нефроангиосклерозом. Таким образом, при гиперурикемии поражаются все органы-мишени АГ, которые страдают от «двойного удара» и требуют максимальной органопroteкции.

Не менее пристальное внимание, по мнению профессора, следует уделять поражению почек при гиперурикемии, в результате которой происходит тотальное поражение почечной паренхимы, эндотелия клубочков. Подагра и подагрическая нефропатия — это уже далеко зашедший этап манифестирования гиперурикемии, и начинать бороться с ней надо значительно раньше. От клинической манифестации подагрической нефропатии до появления хронической почечной недостаточности (ХПН) в среднем проходит 12 лет. Необходимо учитывать факторы риска развития ХПН при гиперурикемии и подагре: стойкую АГ, протеинурию >1 г/л, хронический пиелонефрит, сахарный диабет, пожилой возраст и злоупотребление алкоголем. За исключением возраста все эти факторы модифицируемы. Комплексное лечение подагрической нефропатии в первую очередь должно быть направлено на нормализацию пуринового обмена, коррекцию метаболического ацидоза и нормализацию АД, кроме того, необходима коррекция гиперлипидемии, гиперфосфатемии и лечение возможных осложнений.

Необходимо помнить о том, что повышенный уровень мочевой кислоты вносит свой вклад в развитие коморбидной патологии: АГ, хронической болезни почек, ожирения, сахарного диабета, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности. В среднем у лиц с гиперурикемией имеется 3–4 коморбидных заболевания. Изменение уровня мочевой кислоты дестабилизирует углеводный обмен. Отложение кристаллов уратов и мочевой кислоты приводит к запуску провоспалительного каскада, при этом неинфекционное воспаление и повышение уровня С-реактивного белка ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью. Повышение уровня мочевой кислоты приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, активации тром-

боцитов, что создает протромбогенные условия, вот почему изменение этого показателя создает повышенный риск инфаркта миокарда и инсульта.

Гиперурикемия вносит значимый вклад в риск развития сахарного диабета. Среди предикторов смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа повышение уровня мочевой кислоты по своей значимости превосходит повышенный уровень гликированного гемоглобина.

В завершение своего выступления профессор С.В. Недогада отметил интересный факт: советский генетик В.П. Эфроимсон относил подагру к одной из 5 стигм гениальности. У гениев подагра встречается в 12 раз чаще, чем в популяции, и возможное объяснение этого заключается в том, что мочевая кислота служит одним из показателей повышенного обмена веществ.



Со следующим докладом — «Европейский консенсус по гиперурикемии. Перспективы борьбы с гиперурикемией в Европе» — выступил профессор **Кшиштоф Наркевич**, член Экспертного совета европейского консенсуса по гиперурикемии.

Профессор К. Наркевич отметил, что за последние 5 лет возникло четкое понимание того, что гиперурикемия оказывает прямое влияние

на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с этим был создан документ «Экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском» — это практические рекомендации для терапевтов, где эксперты объединили все свои знания об эпидемиологии и патофизиологии гиперурикемии. Для поиска путей влияния на факторы риска были проанализированы патофизиологические механизмы, которые лежат в основе взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и ССЗ. Важную роль здесь играет питание, а именно потребление большого количества фруктозы, пуринов. Ожирение также вносит существенный вклад в повышение риска развития гиперурикемии. Имеется серьезная доказательная база связи сердечно-сосудистых событий и гиперурикемии, при которой развивается дисфункция эндотелия, повышается жесткость артерий и снижается выработка оксида азота.

В большинстве эпидемиологических исследований была показана взаимосвязь уровня мочевой кислоты и риска развития сердечно-сосудистых событий. В исследовании пациентов после инсульта было показано, что при гиперурикемии риск ССО, в т. ч. рецидивов инсульта, повышен.

Ключевым фактором выступает пороговое значение уровня мочевой кислоты, которое, по данным эпидемиологических и клинических исследований, составляет 5,4 мг/дл для смертности от ССЗ и 4,9 мг/дл для смертности от любых причин.

Основываясь на имеющихся данных, Экспертный совет по созданию европейского консенсуса по гиперурикемии разработал пятиступенчатый алгоритм терапии гиперурикемии, который представил профессор К. Наркевич.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ (5 СТУПЕНЕЙ)

Первая ступень представляет собой оценку уровня мочевой кислоты в сыворотке у пациентов не только с повышенным АД, но с другими факторами риска: уровень ≤ 6 мг/дл или ≤ 5 мг/дл относят к высокому сердечно-сосудистому риску при наличии не менее двух факторов риска из следующего ряда: АГ, диабет, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт, инфаркт миокарда, ХПН. Именно поэтому в последние рекомендации Европейского общества кардиологов впервые было включено повышение уровня мочевой кислоты как независимый фактор риска наравне с холестерином.

Вторая ступень — оценка сопутствующей патологии и ее лечение. К коморбидным заболеваниям относятся дислипидемия, факторы риска ишемической болезни сердца, инсульта, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, мочекаменная болезнь, ХПН, АГ, чрезмерное употребление алкоголя и отравление свинцом. В таких случаях по возможности необходимо отменить препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты. К таким препаратам относятся: тикагрелор, бета-блокаторы (пропранолол, атенолол, тимолол, метопролол), диуретики (петлевые, тиазидные, триамтерен, спиронолактон, эплеренон). Лозартан, фенофибрат, аторвастатин и гипогликемические препараты, напротив, понижают уровень мочевой кислоты.

Третья ступень включает проведение разъяснительной работы относительно имеющегося у пациента заболевания, образа жизни и физической активности. Следует акцентировать внимание пациента на готовности к длительному лечению как важном условии успеха. Необходимо уменьшить потребление мяса, морепродуктов, алкоголя, всех продуктов, содержащих сахар и фруктозу. Нежирные молочные продукты, фолиевая кислота, кофе, продукты с высоким содержанием пищевых волокон, вишня и вишневые экстракты предотвращают повышение уровня мочевой кислоты. В документе говорится о том, что изменение образа жизни является важным фактором, но не всегда может полностью снизить риск гиперурикемии, и пациентам с высоким риском ССО, которые не реагируют на изменение образа жизни, рекомендуется фармакотерапия.

Препаратом выбора для терапии гиперурикемии является аллопуринол, который в ряде исследований показал способность нормализовать эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, АГ легкой степени и хронической сердечной недостаточностью. Аллопуринол также влияет на уровень АД. В исследовании, проведенном среди подростков, было показано среднесуточное снижение АД на 6 мм рт. ст., хотя сам по себе этот препарат не является гипотензивным.

У пожилых пациентов терапия аллопуринолом также ассоциируется со снижением АД. По результатам Кохрейновского метаанализа, включившего в себя 81 рандомизированное контролируемое исследование, применение аллопуринола продемонстрировало существенное снижение ССО. В другом исследовании оценивали влияние аллопуринола на риск инсульта у двух групп пациентов — получавших 100 и 300 мг препарата. Было показано существенное снижение риска инсульта, особенно в группе пациентов, которые принимали высокие дозы аллопуринола. В настоящее время проходит исследование All-HEART, которое должно показать действие алло-

пуринола в сравнении с плацебо у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Важным событием стало исследование CARES, результаты которого недавно опубликованы в *New England Journal of Medicine*. Исследование показало, что аллопуринол существенно снижает риск ССО в отличие от фебуксостата. По результатам данного исследования Европейское медицинское агентство и FDA опубликовали документ, не рекомендующий прием фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском.

Четвертая ступень в алгоритме ведения пациентов с гиперурикемией — это назначение терапии. Рекомендовано назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией дозы до 300–600 мг/сут до достижения цели.

Пятая ступень включает продолжение терапии аллопуринолом после достижения цели лечения. Рекомендован плановый мониторинг уровня мочевой кислоты 2 раза в год. В особых случаях рассматривают комбинированную терапию.

В заключение профессор К. Наркевич напомнил, что одним из ключевых условий успеха терапии является приверженность пациентов длительному лечению.



Завершила симпозиум д.м.н., профессор **Юлия Валерьевна Жернакова** с докладом «Текущее восприятие проблемы гиперурикемии в России. Что поможет врачу преодолеть стереотипы: алгоритм действий и регламентирующие документы».

Юлия Валерьевна отметила, что наряду с Европейскими рекомендациями действующие Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ также внесли мочевую кислоту в перечень независимых

факторов риска ССЗ на основании достаточного большого количества накопленных доказательств. Отрицательные, неблагоприятные эффекты мочевой кислоты, такие как индуцирование провоспалительных и протромботических состояний, подавление выработки оксида азота, могут приводить к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета и поражению почек. Имеется и обратная зависимость, когда метаболический синдром и ожирение приводят к повышению уровня мочевой кислоты. Поэтому мониторинг уровня мочевой кислоты и его коррекция должны быть неотъемлемой частью терапии не только с ревматологической точки зрения, но и с точки зрения предупреждения ССЗ. В настоящее время в России одним из немногих крупных эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность различных факторов риска ССЗ, в т. ч. гиперурикемии, является исследование ЭССЕ, в котором показано, что 16,8% населения имеют повышенный уровень мочевой кислоты, при этом у женщин повышенный уровень мочевой кислоты встречается почти в 2 раза реже. В США уровень повышения мочевой кислоты в среднем наблюдается у 22% населения, но среди женщин и мужчин распространенность гиперурикемии примерно одинаковая. По результатам исследований в Китае соотношение между мужчинами и женщинами совпадает с российскими данными.

Если говорить о возрастных различиях, то уровень гиперурикемии существенно не меняется с возрастом, тогда как распространенность гиперурикемии растет, что может косвенно свидетельствовать о повышении распространенности гиперурикемии за счет субклинических форм, которые часто не сопровождаются развитием подагры. Субклинические формы гиперурикемии чаще являются фактором риска сосудистых и метаболических заболеваний и наблюдаются у большей части пациентов с гиперурикемией, эти пациенты особенно нуждаются во внимании со стороны врачей.

Кроме того, имеется связь гиперурикемии с регионом проживания. Наиболее высокий уровень распространенности гиперурикемии наблюдается в г. Иваново, а наиболее низкий — в Северной Осетии — Алании и г. Самаре. Распространенность гиперурикемии практически не зависит от образовательного статуса, однако имеется небольшое ее увеличение среди лиц с неполным средним и средним образованием, что, возможно, связано с образом жизни, низкой физической активностью и потреблением алкоголя. Связь распространенности гиперурикемии с местом жительства свидетельствует не в пользу городских жителей, которые чаще страдают гиперурикемией, что, по-видимому, опять-таки связано с более широкой распространенностью других факторов риска ССЗ: дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома. С помощью модели множественной логистической регрессии, взаимосвязи гиперурикемии с кардиометаболическими факторами риска была показана существенная значимость таких факторов, как ожирение, применение диуретиков и нарушение липидного спектра (где основной вклад вносят триглицериды).

Профессор Жернакова отметила, что интересные данные были получены в ходе выполнения наблюдательной программы по оценке эпидемиологических данных относительно определения уровня мочевой кислоты у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болями в суставах. В исследование были включены более 9617 пациентов (56,6% — мужчины и 43,4% — женщины). Критериями включения в исследование являлись возраст 30–80 лет, уровень холестерина более 4,5 ммоль/л, АГ в сочетании с метаболическим синдромом или сахарным диабетом, артралгии. Сочетание АГ и сахарного диабета имели 33% включенных в исследование, половина пациентов — сочетание АГ и метаболического синдрома и более 70% — АГ и артралгии. Гиперурикемия среди этих пациентов распределилась в общем равномерно, но наиболее часто наблюдалась у пациентов с АГ и диабетом (69,6%), чаще даже, чем у пациентов с АГ и артралгией (64,2%), с АГ и метаболическим синдромом (61%). Эти данные еще раз подчеркивают значимость гиперурикемии как кардиометаболического фактора риска.

Другое исследование было посвящено изучению реальной клинической практики по измерению уровня мочевой кислоты в первичном амбулаторном звене. Целью исследования стало изучение проблемы гиперурикемии как фактора риска ССЗ. Для этого оценили ситуацию в разных ее аспектах: есть ли возможность у врачей измерять уровень мочевой кислоты и как часто они могут выполнять этот анализ; у каких пациентов чаще определяется уровень мочевой кислоты и какой тактики лечения пациентов придерживаются врачи? В результа-

те было показано, что в реальной клинической практике у достаточно большого количества пациентов определяется уровень мочевого кислоты. В основном это пациенты с коморбидными состояниями: АГ, сахарным диабетом и артралгией. У пациентов с изолированной АГ или метаболическим синдромом реже определяют уровень мочевого кислоты. Только 60% врачей рекомендуют измерять уровень мочевого кислоты во всех ситуациях. При этом практически во всех случаях, когда, по мнению врачей, необходимо определить уровень мочевого кислоты, этот анализ выполняется (93%). Каждый пятый пациент выполняет данный анализ платно. Однако 30% пациентов с потенциально высоким уровнем мочевого кислоты остаются необследованными. Большая часть врачей (80%) при необходимости назначают аллопуринол, что совершенно справедливо, отметила профессор Жернакова.

В рекомендациях Российского общества по АГ 2019 г. указано, что у всех пациентов с АГ необходимо определять уровень мочевого кислоты, т. к. он является независимым фактором риска ССЗ и поражения почек. Еще в 2013 г. экспертами Общества по артериальной гипертензии были подготовлены рекомендации по ведению больных АГ с метаболическими нарушениями, отдельная глава была посвящена гиперурикемии, однако в то время отсутствовал конкретный алгоритм действий по снижению сердечно-сосудистого риска. В настоящее

время вслед за европейскими коллегами российские эксперты подготовили «Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском», который находится на стадии публикации. Данный консенсус будет содержать алгоритм ведения пациентов, который достаточно тесно коррелирует с алгоритмом, представленным профессором К. Наркевичем. На первом этапе рекомендуется оценивать уровень мочевого кислоты, при этом высоким считается уровень более 6 мг/дл, или 360 мкмоль/л. Затем необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний с высоким сердечно-сосудистым риском, пороговым уровнем для вмешательства станет концентрация мочевого кислоты 5 мг/дл, или 300 мкмоль/л. Сейчас не всем пациентам с таким уровнем мочевого кислоты назначают лечебные препараты. Третьим этапом должно стать информирование пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах риска гиперурикемии. В заключение профессор Жернакова подчеркнула, что важно разъяснить значение диетических факторов, влияющих на уровень мочевого кислоты, значение физической активности, коррекции массы тела и всех модифицируемых факторов риска. Пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем мочевого кислоты более 5 мг/дл должна быть назначена терапия аллопуринолом 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут.

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли
Москва

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru