

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обсуждаются аспекты коморбидности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Из сопутствующих состояний основное внимание отводится гиперурикемии, ее влиянию на течение и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью, а также возможностям ее медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коморбидные состояния, гиперурикемия, оксипуринол, аллопуринол.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):355-358

Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure

M.V. Ledyakhova, S.N. Nasonova, S.N. Tereshchenko*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aspects of comorbidity in patients with chronic heart failure are discussed. A focus on hyperuricemia, its effect on the course and prognosis in patients with heart failure, as well as the possibility of its medical correction are maintained.

Key words: chronic heart failure, comorbid conditions, hyperuricemia, oxypurinol, allopurinol.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):355-358

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stereschenko@yandex.ru

Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) с возрастом значительно увеличивается. В возрастной группе от 20 до 29 лет ХСН встречается только у 0,3% респондентов, а в возрастной группе старше 90 лет – почти у 70%. В возрастных группах до 60 лет среди мужчин распространенность ХСН выше, чем среди женщин. Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет, и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет [1].

В Российском регистре ХСН проведен сравнительный анализ демографических показателей включенных в него больных. Проанализированы данные 4625 (из 6541, введенных в Регистр) больных с ХСН I-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), прошедших обследование и лечение в поликлиниках, кардиологических диспансерах и стационарах городских больниц. Большинство обследованных больных были в возрасте 50-79 лет, 86% из них лечились в стациона-

рах, 82% – в кардиодиспансерах, и 80% – в поликлиниках. Обращает внимание наличие больных с ХСН в относительно молодом для этого заболевания возрасте – 40-49 лет. Были выявлены статистически значимые различия между средним возрастом у женщин, который составил $68,5 \pm 10,73$ года, и у мужчин – $63,18 \pm 10,6$ года [2]. Вместе с тем отмечается высокий уровень коморбидной патологии у данной категории пациентов.

Коморбидные состояния у больных хронической сердечной недостаточностью

Сопутствующие заболевания часто сопровождают ХСН, способствуют увеличению заболеваемости и смертности, а также ухудшению качества жизни. В проспективном многоцентровом исследовании анализировались данные 3226 европейских амбулаторных больных с ХСН [3]. Оценивались распространенность, региональные различия и прогностическое значение сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН в Европе. В исследовании было выявлено, что распространенность сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточности равна 74% (доля пациентов, страдающих ХСН, по крайней мере, с 1 сопутствующей патологией). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у больных с сердечной недостаточностью оказались хроническая болезнь почек (ХБП; 41%), анемия (29%), сахарный диабет (СД; 29%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; 15%), инсульт (11%). Количество сопутствующих заболеваний увеличивается с тяжестью сердечной недостаточности. Прогностические последствия сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточ-

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Ледяхова Мария Викторовна – клинический ординатор отдела гипертонии того же института

Насонова Светлана Николаевна – к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности того же института

ности оцениваются с помощью атрибутивных рисков населения (PARs), соответствующих % от всех причин смертности среди населения с сопутствующей патологией. Так, для ХБП он составил 41% (95% доверительный интервал [ДИ] 29-51), для анемии – 37% (95% ДИ 27-46), для СД – 14% (95% ДИ 5-23), для ХОБЛ – 10% (95% ДИ 3-16). В исследовании было выявлено, что пациенты с ХСН и сопутствующими заболеваниями старше по возрасту, имеют более высокий ФК ХСН по NYHA, высокую распространенность артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий. Пациенты с высокой коморбидностью имеют больше клинических признаков декомпенсации ХСН (повышенное яремное венозное давление или периферические отеки). У таких пациентов меньше вероятность приема рекомендованной терапии ХСН, такой, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы – из-за имеющихся противопоказаний. Пациенты с ХСН ишемической этиологии имеют больше сопутствующих заболеваний. С увеличением числа сопутствующих заболеваний возрастает риск смертности и госпитализаций. В исследовании также были выявлены заметные различия в распространенности и прогностических последствиях сопутствующих заболеваний в различных европейских регионах [3].

В Российском регистре также анализировались коморбидные состояния у больных ХСН (n=4625) [2]. В анамнезе пациентов были отмечены следующие заболевания: инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) – у 3%, ХОБЛ – у 11%, СД 2-го типа – у 21% [2].

Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время большое внимание уделяют сочетанию ХСН с гиперурикемией. Согласно рекомендациям EULAR (Европейской антиревматической лиги) гиперурикемией считается уровень мочевой кислоты в крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл) [4].

По данным эпидемиологических исследований распространенность гиперурикемии при ХСН может достигать 60%. Являясь независимым предиктором смертности пациентов с ХСН, сопоставимым по значимости с возрастом, почечной дисфункцией, фракцией выброса левого желудочка и уровнем мозгового натрийуретического пептида, гиперурикемия стала рассматриваться как потенциальная терапевтическая цель [5]. Так в исследовании, проведенном S. Anker, в котором участвовало 112 больных с ХСН, было продемонстрировано, что уровень мочевой кислоты >565 мкмоль/л тесно связан с повышенной смертностью больных с ХСН и служит наиболее сильным предиктором выживаемости [6]. При повышении уровня мочевой кислоты >565 мкмоль/л риск смерти в течение года у боль-

ных с ХСН возрастал в 7 раз. Гиперурикемия, по данным некоторых исследований, оказалась более значимым предиктором смертности, чем даже фракция выброса левого желудочка [7,8].

Отчетливое влияние на прогноз пациентов было продемонстрировано и в исследованиях с большим количеством пациентов. Так Hamaguchi S и соавт. исследовали когорту больных с СН (n=1869). Из общего количества больных ХСН гиперурикемия выявлена у 56% (уровень мочевой кислоты ≥ 416 мкмоль/л). Пациенты с уровнем мочевой кислоты ≥ 440 мкмоль/л имели более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций в связи с ухудшением ХСН [9].

Niizeki T и соавт. проанализировали 247 больных с ХСН старше 70 лет. Мочевая кислота была независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у больных ХСН. Высокий уровень мочевой кислоты был связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Измерение уровня мочевой кислоты у пожилых больных с ХСН может добавить ценную информацию для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [10].

Baldasseroni S и соавт. оценили прогностическую роль мочевой кислоты в условиях амбулаторной практики. Исследуемая когорта состояла из 877 пациентов с ХСН в возрасте 63 ± 12 лет. Несмотря на то, что в многофакторной модели анализа повышенный уровень мочевой кислоты не являлся независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН, он заметно ухудшал результат при условии связи повышенного уровня мочевой кислоты с низким уровнем индекса массы тела (≤ 22 кг/м²) [11].

Аспекты метаболизма мочевой кислоты

Мочевая кислота в организме человека является конечным продуктом обмена пуринов, источниками которых служат продукты питания и метаболизм нуклеотидов.

Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты показан на рис. 1. Ключевой фермент обмена рибозы, ксантиноксидаза, обеспечивает образование сначала ксантина из гипоксантина, а затем из ксантина – мочевой кислоты [13]. Вместе с тем, ксантиноксидаза является индуктором окислительного стресса, и образующиеся свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты [14].

Возникновение гиперурикемии чаще всего связывают с вынужденным приемом мочегонных и почечной дисфункцией при ХСН [5]. Гипонатриевая диета, лечение тиазидными диуретиками так же, как и инсулинорезистентность, увеличивают обратное всасывание мочевой кислоты, что подтверждает наличие гиперурикемии при ХСН без сопутствующей дисфункции почек.

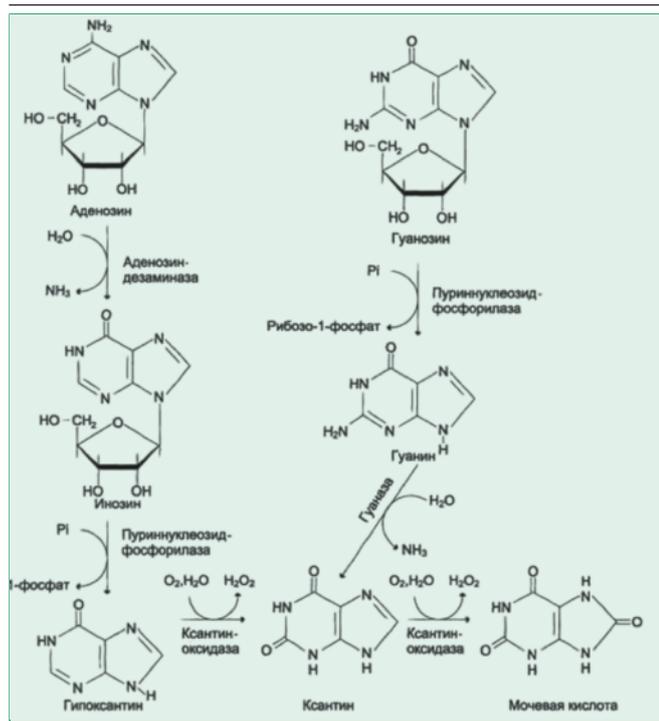


Рисунок 1. Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты [12]

Механизмы повреждающего действия избытка мочевой кислоты и ее солей на почечную ткань связаны не только с их кристаллизацией в просвете почечных канальцев [15]. Гиперурикемия способствует гипертрофии гладкомышечных клеток внутрипочечных артериол, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [16]. Кроме того, даже при умеренной гиперурикемии наблюдается персистирующая констрикция афферентной и эфферентной почечных артериол, приводящая к внутриклубочковой гипертензии [17]. Таким образом, мочевая кислота, прямо и косвенно, через нефросклероз и изменение внутрипочечной гемодинамики приводит к дисфункции почек [18].

Коррекция гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности

При гиперурикемии у больных с ХСН представляется патогенетически обоснованным назначение ингибитора ксантиноксидазы, снижающего уровень мочевой кислоты через подавление активности фермента.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании OPT-CHF у 405 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) назначение ингибитора ксантиноксидазы (оксипуринол 600 мг/сут) в течение 24 нед не привело к клиническому улучшению у всех пациентов с систолической ХСН. Однако в группах пациентов с высоким и низким уровнями мочевой кислоты динамика дан-

ных показателей была различна. Так, в группе пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты (≥ 565 ммоль/л), получавших оксипуринол к 24 нед отмечено статистически значимое улучшение функционального класса по NYHA и клинической симптоматики по сравнению с группой, получавших плацебо ($p=0,02$). Более того, отмечалась корреляционная связь между степенью снижения уровня мочевой кислоты и динамикой клинической картины пациентов. В группе пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты (≥ 565 ммоль/л), получавших оксипуринол, отмечена тенденция к снижению риска от всех причин смерти (отношение рисков 0,4; 95% ДИ 0,1-2,1) по сравнению с группой, получавших плацебо [19].

В нашей стране наибольшую популярность имеет аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы, оказывающий урикодепрессивное действие, и назначаемый пациентам с подагрой.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании 11 пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA получали аллопуринол 300 мг/сут в течение 1 мес, отмечено достоверное улучшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации [20].

Struthers и соав. провели когортное исследование 1760 пациентов с ХСН в течение 4 лет [21]. Всех пациентов разделили на 4 группы:

- 1) никогда не получавшие аллопуринол;
- 2) <4 лет получавшие низкую дозу аллопуринола (<299 мг/сут);
- 3) длительно (≥ 4 лет) получавшие низкую дозу аллопуринола (<299 мг/сут);
- 4) больные, длительно получавшие высокую дозу аллопуринола (≥ 300 мг/сут).

Конечные точки исследования включали смертность от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации в связи ухудшением ХСН. По результатам исследования было показано снижение сердечно-сосудистой смертности только в группе пациентов, принимающих высокие дозы аллопуринола. Низкой дозы аллопуринола может быть недостаточно для коррекции гиперурикемии, поэтому в этой группе была зафиксированная повышенная смертность. Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования или опровержения этого вывода.

В нашей стране также проводилось исследование эффекта аллопуринола у пациентов с ХСН. Так, Синютина Е.А. и соавт. проанализировали 215 больных с ХСН II-IVФК по NYHA и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка <45%) [22]. Гиперурикемия была выявлена у 60,5% пациентов с ХСН. У 24 пациентов с ХСН и гиперурикемией к стандартной терапии был добавлен аллопуринол в дозе 400 мг/сут в течение 3 мес. На фоне терапии аллопурино-

лом отмечено снижение уровня мочевой кислоты, креатинина, улучшение показателей ХСН по функциональному классу по NYHA, фракции выброса левого желудочка и уровня мозгового натрийуретического пептида. В группе с симптомной гиперурикемией, кроме того, отмечено снижение С-реактивного белка, уровня диастолического артериального давления и увеличение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD. В группе с бессимптомной гиперурикемией дополнительно улучшились переносимость физической нагрузки и липидный профиль. При лечении аллопуринолом пациентов с ХСН и гиперурикемией отмечено не только снижение урикемии и улучшение клинических проявлений подагры, но и уменьшение выраженности сердечной недостаточности [22].

Заключение

Таким образом, применение аллопуринола у пациентов с ХСН может быть перспективным. При этом же-

лательно контролировать концентрацию оксипуринола в сыворотке крови. Дозу аллопуринола необходимо подобрать таким образом, чтобы уровень оксипуринола в плазме крови был ниже 100 мкмоль/л (15,2 мг/л). Также необходимо соблюдать оптимальный уровень гидратации для предотвращения накопления ксантина в тканях мочевых путей, снижать дозу при лечении пациентов с нарушенной функцией почек или печени, и прекращать лечение при появлении проявлений реакции гиперчувствительности (кожной сыпи или других). В этой связи представляется важным дальнейшее изучение эффективности применения и безопасности аллопуринола для лечения гиперурикемии у больных ХСН.

Конфликт интересов. Терещенко С.Н. является лектором для компании Эгис. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 14 (7): 1-34. Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14(7): 1-34).
- Oshchepkova EV, Lazarev NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. The first results of the Russian Register of chronic heart failure. *Kardiologiya* 2015; 5: 22-8. Russian (Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2015; 5: 22-8).
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(1):103-11.
- Nasonov EL, Nasonova VA, eds. *Rheumatology: national leadership*. Moscow: GEOTAR Media; 2008. Russian (Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. *Ревматология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847.
- Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
- Martinez A., Gonzalez A., Cerda C., et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure. *Rev Med Chil* 2004; 132(9): 1031-6.
- Pinelli M., Bindi M., Filardo F.P., et al. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure. *Recenti Prog Med* 2007; 98(12): 619-23.
- Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al., JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol* 2011; 151(2):143-7.
- Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *J Cardiol* 2006; 47(5):219-28.
- Baldasseroni S, Urso R, Maggioni A.P., et al.; IN-CHF Investigators. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index: data from the IN-CHF Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(5):442-8.
- Severin ES, ed. *Biochemistry: Textbook for universities*. Moscow: GEOTAR-MED; 2008. Russian (Северин Е.С., ред. *Биохимия: Учебник для вузов*. Москва: ГЭОТАР-МЕД; 2008).
- Puzanov OG, Taran AI. Hyperuricemia and cardiovascular continuum. *Vnutrennyaya Meditsina* 2009; 3 (15): 9-18. Russian (Пузанова О.Г., Таран А.И. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум. *Внутренняя Медицина* 2009; 3(15): 9-18).
- Hare J., Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107: 1951-3.
- Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal – independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1101-6.
- Kang D.H., Nakagawa T., Feng L., et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12): 2888-97.
- Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67(1): 237-47.
- Kanellis J., Kang D.N. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 39-42.
- Hare JM, Mangal B, Brown J, et al.; OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(24):2301-9.
- Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2002; 106; 221-6.
- Struthers A.D., Donnan P.T., Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87:229-34.
- Sinyutina EA, Alexandria LG, Trayanova TG, Moiseev VS. Hyperuricemia in patients with chronic heart failure. *Cardiorenal effects of allopurinol. Klinicheskaya Nefrologiya* 2012; 2: 46-50. Russian (Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. *Кардиоренальные эффекты аллопуринола. Клиническая Нефрология* 2012; 2:46-50).

Поступила: 04.06.2015

Принята в печать: 18.06.2015