



Возможности применения фитопрепаратов в терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии

Н.А. Михайлова

Адрес для переписки: Наталья Алексеевна Михайлова, nephrology@mail.ru

В статье кратко охарактеризованы патогенез, клиническая и прогностическая значимость гиперурикемии. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности фитопрепарата в комплексной терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии. Назначение фитокомплекса из лекарственных трав позволило достичь целевого уровня мочевой кислоты $\leq 0,36$ ммоль/л у всех включенных в исследование 16 больных к концу третьего месяца терапии и достоверно снизить потребность в аллопуриноле. Побочных эффектов не наблюдалось.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, подагра, хроническая болезнь почек, фитопрепараты

Введение

Если у большинства млекопитающих благодаря наличию фермента уриказы конечным продуктом пуринового обмена является аллантоин, то у высших приматов (в том числе и человека), которые в результате произошедшей около 15 млн лет назад мутации утратили уриказу, – мочевая кислота [1, 2]. Кроме того, человек лишился способности синтезировать в достаточных количествах аскорбиновую кислоту – мощный антиоксидант, необходимый для защиты генома от воздействия кислородных радикалов и преждевременного старения [1].

Возможно, мочевая кислота, обладающая также антиоксидантными свойствами в экстрацеллюлярном пространстве, призвана частично компенсировать эту потерю [3]. Исследования свидетельствуют, что мочевая кислота обладает нейрпротективным свойством, поскольку нейроны крайне чувствительны к окислительному стрессу. Косвенно это подтверждают эпидемиологические исследования, указывающие на исключительную редкость сочетания гиперурикемии и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, таких как болезни Альцгеймера

и Хантингтона, паркинсонизм и деменция [4]. Однако мочевая кислота в интрацеллюлярном пространстве меняет свои антиоксидантные свойства на прооксидантные и вызывает митохондриальную дисфункцию, приводящую к апоптозу клетки. Избыточное проникновение мочевой кислоты в эндотелиальные клетки сосудистой стенки в условиях гиперурикемии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к снижению синтеза оксида азота и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5, 6]. Результаты многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и интервенционных исследований свидетельствуют о том, что гиперурикемия является самостоятельным фактором риска развития солезависимой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, повышает сердечно-сосудистую и общую смертность [7–9]. Интересно, что примерно 20% гипотензивного эффекта лозартана обусловлено его урикозурическим действием [10]. Проникновение уратов в адипоциты меняет их фенотип на провоспалительный, способствует инфильтрации жировой ткани макрофагами, выделению провос-



палительных цитокинов (особенно интерлейкина 1-бета) и усилению инсулинорезистентности [11]. Таким образом, гиперурикемия признается фактором риска развития метаболического синдрома.

Наконец, кристаллы натрия моноурата, образование которых начинается при превышении уровня мочевой кислоты в сыворотке 0,4 ммоль/л, откладываются в синовиальной оболочке суставов, запускают синтез NALP3 (криопириновой) инфламмосомы, вызывая подагрический артрит [12].

Длительная кристаллизация при персистирующей выраженной гиперурикемии приводит к образованию тофусов. Широко обсуждается возможность ускорения прогрессирования хронической болезни почек под влиянием гиперурикемии. Выявленные ассоциативные связи повышенного уровня мочевой кислоты и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) характеризуются следующим механизмом. Уменьшение числа действующих нефронов приводит к снижению экскреции уратов и повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке. Повышенный уровень мочевой кислоты в свою очередь вызывает артериолопатию, внутривисцеральную ишемия, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Таким образом, первичная гиперурикемия является фактором риска развития хронической болезни почек, а вторичная гиперурикемия, вследствие уже существующей хронической болезни почек, – фактором риска ее ускоренной прогрессии [1].

С 1950-х гг. кардинально изменился характер питания (прежде всего потребления фруктозы), что привело к повышению средних значений мочевой кислоты сыворотки в популяции на 0,15 ммоль/л (с 0,2 (1920-е гг.) до 0,35 (1970-е гг.) ммоль/л) и неблагоприятно сказалось на частоте гиперурикемии [13].

Согласно клиническим рекомендациям, бессимптомная гиперурикемия не требует назначения медикаментозного лечения [14]. Однако стоит отметить, что уро-

вень мочевой кислоты в сыворотке $> 0,36$ ммоль/л повышает риск развития подагры у мужчин в четыре раза, а у женщин в 17 раз. Это дало основание пересмотреть референтные значения мочевой кислоты сыворотки и считать уровень, превышающий 0,36 ммоль/л, гиперурикемией [15].

В любом случае, учитывая приведенные данные о взаимосвязи гиперурикемии с заболеваемостью и смертностью, уровень мочевой кислоты в сыворотке нуждается в коррекции при наличии подагры, а также сочетании гиперурикемии с хронической болезнью почек, артериальной гипертензией и другой сердечно-сосудистой патологией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом второго типа. Уровень мочевой кислоты в сыворотке при подагре должен быть ниже границы кристаллизации (0,4 ммоль/л), а при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности рекомендуется поддержание еще более низкого уровня в пределах 0,3–0,35 ммоль/л [16].

Препаратами выбора в лечении гиперурикемии являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат, но число больных, достигающих целевого уровня мочевой кислоты ($< 0,35$ ммоль/л), составляет 20–40% для аллопуринола и 45–67% для фебуксостата [17]. В результате пациенты нуждаются в повышенных дозах препаратов или назначении дополнительной терапии.

Достижение целевого уровня мочевой кислоты становится еще более сложной задачей для больных со сниженной СКФ, поскольку оба препарата выводятся почками и возможность дозозависимых побочных эффектов (диспепсий, аллергических реакций, в том числе синдрома Стивенсона – Джонсона) возрастает. В этой связи представляет интерес применение фитотерапевтических средств с целью снижения уровня мочевой кислоты у больных с СКФ < 60 мл/мин. Урисан известен как комплексный фитотерапевтический препарат, снижающий уровень мочевой

кислоты и применяющийся как метафилактическое средство при подагре и уролитиазе [18]. Однако эффективность и безопасность данного фитокомплекса в терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадий не изучались, что послужило поводом к проведению настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование были включены 16 больных: 12 мужчин и четыре женщины (соотношение 3:1), средний возраст которых составил $63,2 \pm 5,3$ года. Хроническая болезнь почек третьей, четвертой и пятой стадий определялась у шести, пяти и пяти пациентов соответственно. Уровень СКФ варьировал от 12 до 46 мл/мин (в среднем $26,5 \pm 11,3$, медиана 27 мл/мин), исходный уровень мочевой кислоты в сыворотке – от 0,42 до 0,67 ммоль/л.

Шесть больных страдали метаболическим синдромом. У пятерых была первичная подагра, четверо имели вторичную подагру (причиной хронической почечной недостаточности были диабетическая нефропатия ($n = 2$) и хронический гломерулонефрит ($n = 2$)). У одного больного с гипертоническим нефроангиосклерозом была бессимптомная гиперурикемия.

Аллопуринол получали 12 из 16 больных, средняя доза составила 129,2 мг/сут (медиана 100 мг/сут). Повышению дозы препятствовало появление тошноты. Четверо больных страдали непереносимостью аллопуринола (у одного пациента отмечена аллергическая реакция в виде крапивницы, у трех прием препарата сопровождался рвотой). Кроме того, все больные получали гипотензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, моноприл) ($n = 8$), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан) ($n = 2$) и сочетанную терапию блокаторами кальциевых каналов (амлодипином) с бета-блокаторами (бисопрололом) в адекватных дозах ($n = 6$). Артериальное давление колебалось в пределах 130/80 – 150/90 мм рт. ст. (в среднем 145/80 мм рт. ст.).

Нефрология



Таблица. Динамика лабораторных и клинических показателей исходно, на фоне приема фитоконплекса и через месяц после лечения

Показатель	Исходно	Первый месяц приема	Второй месяц приема	Третий месяц приема	Месяц после лечения	p
Мочевая кислота сыворотки, ммоль/л	0,54 ± 0,08	0,39 ± 0,05	0,33 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,34 ± 0,04	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	26,5 ± 11,3	27,2 ± 10,2	26,8 ± 12,3	27,3 ± 11,6	27,4 ± 10,5	0,06
С-реактивный белок, мг/л	26,2 ± 8,4			12,1 ± 6,3		< 0,0001
Активный артрит, чел.	8			2		
Средняя доза нестероидных противовоспалительных препаратов, табл./нед.	5,6 ± 4,4			1,0 ± 1,4		< 0,001
Средняя доза аллопуринола, мг/сут	129,1 ± 72,1			95,8 ± 25,7		< 0,05

По поводу суставных болей восемь больных принимали нестероидные противовоспалительные препараты постоянно, шестеро – ежедневно и двое – два-три раза в неделю. Всем больным был назначен Урисан в дозе по две капсулы два раза в сутки в течение трех месяцев. Больным были даны также диетические рекомендации: исключить продукты с высоким содержанием пуринов, ограничить потребление поваренной соли до 1–2 г/сут. Биохимический анализ крови включал определение по стандартным методикам уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, печеночных ферментов, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, общего белка, калия, кальция и фосфора и выполнялся перед назначением препарата, далее ежемесячно во время курса лечения, а также через месяц после окончания приема фитопрепарата. Целевой уровень мочевой кислоты был определен как $\leq 0,36$ ммоль/л. СКФ вычислялась по формуле Кокрофта – Голта.

Исходно и ежемесячно оценивались клинические показатели (наличие болей и воспалительных изменений в суставах, величина и количество тофусов, артериальное давление и частота сердечных сокращений). Степень активности воспаления определялась также по уровню С-реактивного белка в крови исходно и по окончании лечения.

Оценивалась потребность в аллопуриноле, нестероидных противовоспалительных препаратах и гипотензивных препаратах исходно и через три месяца приема фитоконплекса. Приверженность терапии оценивалась по соотношению выданного и принятого лекарственного средства в %.

Результаты

Динамика уровня мочевой кислоты представлена на рисунке. В течение первого месяца приема препарата средний уровень мочевой кислоты снизился на 28% и у восьми больных достиг целевого. К концу второго месяца лечения целевой уровень мочевой кислоты был достигнут у 15 из 16 больных, а к концу третьего месяца – у всех больных ($p < 0,001$).

Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не отмечено ни в одном случае. Уровень СКФ имел тенденцию к повышению, которая, однако, не достигла статистической значимости. Основные биохимические показатели не претерпели существенных изменений.

Признаки активности суставного синдрома (боль и воспаление), которые наблюдались у восьми из девяти больных первичной и вторичной подагрой до начала терапии, полностью исчезли у шести больных, существенно редуцировались у двух больных.

Снижение степени воспаления подтверждалось уменьшением уровня С-реактивного белка. У одного из двух больных с тофусной формой подагры отмечено исчезновение трех мелких (4–5 мм) тофусов в области межфаланговых суставов кистей к концу третьего месяца терапии.

Параллельно с фитоконплексом больные продолжали принимать аллопуринол, но потребность в нем несколько уменьшилась, и через три месяца средняя доза аллопуринола снизилась до 95,8 мг/сут ($p < 0,05$).

К концу терапии пятеро из восьми больных, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, полностью от них отказались, трое продолжили принимать с меньшей кратностью. Уровень артериального давления и потребность в гипотензивных препаратах не изменились. Динамика клинических и лабораторных показателей представлена в таблице.

Приверженность применению фитоконплекса составила 100%. В целом все больные отметили улучшение самочувствия, позитивный фон настроения. Через месяц после окончания терапии фитоконплекса уровень мочевой кислоты сыворотки несколько уве-

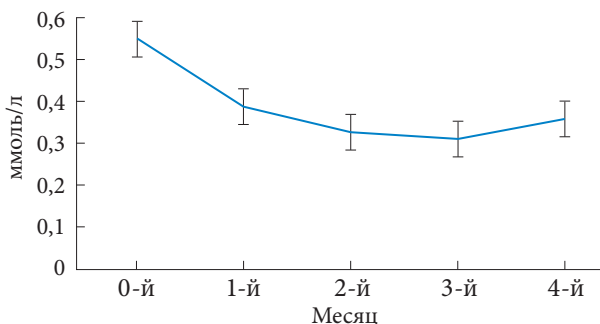


Рисунок. Динамика уровня мочевой кислоты в сыворотке на фоне фитотерапии



личился, но оставался в пределах целевого значения. У больных подагрой сохранялась ремиссия артрита.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности фитотерапии при гиперурикемии на фоне

существенно сниженной функции почек. Благодаря урикозурическому и противовоспалительному действию исследуемого фитоконплекса в подавляющем большинстве случаев достигнута ремиссия подагрического артрита. У всех больных, включая тех, у кого фитоконплекс был единственным гипурикемическим средством, достиг-

нуто снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке до целевых значений. Положительный эффект терапии сохранялся и после отмены препарата. Применение фитоконплекса в сочетании с аллопуринолом позволяло снизить потребность в последнем и уменьшить побочные эффекты лекарственной гипурикемической терапии. ☺

Литература

1. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28. № 9. P. 2221–2228.
2. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 7. P. 499–516.
3. So A., Thorens B. Uric acid transport and disease // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 6. P. 1791–1799.
4. Alvarez-Lario B., Macarrón-Vivente J. Is there anything good in uric acid? // *QJM.* 2011. Vol. 104. № 12. P. 1015–1024.
5. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristóbal-García M. et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012. Vol. 121. № 3–4. P. 71–78.
6. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascularrenin-angiotensin system // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
7. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M. et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res.* 2011. Vol. 63. № 1. P. 102–110.
8. Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. № 6. С. 5–13.
9. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. № 8. P. 746–752.
10. Maio Y., Ottenbros S.A., Laverman G.D. et al. Effect of a reduction in uric acid of renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial // *Hypertension.* 2011. Vol. 58. № 1. P. 2–7.
11. Baldwin W., McRae S., Marec G. et al. Hyperuricemia as a mediator of proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. № 4. P. 1258–1269.
12. Dalbeth N., So A. Hyperuricemia and gout: state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1738–1743.
13. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 17. P. 1811–1821.
14. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic management approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2012. Vol. 64. № 10. P. 1431–1446.
15. Барскова В.Г. Диагностика и лечение подагры. М.: Гринвуд; Институт ревматологии РАМН, 2009.
16. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 3. P. 247–252.
17. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 2. P. 63.
18. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Анненков А.В., Исрафилов М.Н. Лечение и метафилактика подагры, осложненной нефропатией и уролитиазом // *Урология.* 2012. № 5. С. 18–20.

Possible Application of Phytopreparations in Therapy of Hyperuricemia in Patients with Chronic Renal Disease, Stage III–V

N.A. Mikhaylova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalya Alekseyevna Mikhaylova, nephrology@mail.ru

A pathogenesis, clinical and predictive significance of hyperuricemia are briefly outlined. The results of the study evaluating efficacy and safety of phytopreparations used in a combination therapy of hyperuricemia in patients with chronic renal disease, stage III–V, are presented. Administration of a phytocomplex composed of medicinal herbs let to reach by the end of month 3 the target level of uric acid ≤ 0.36 mmol/L in all enrolled patients ($n = 16$) as well as significantly lower requirement in using allopurinol. Importantly, no side effects were observed during the therapy.

Key words: hyperuricemia, uric acid, gout, chronic renal disease, phytopreparations

Нефрология