

УДК 616-035-616-008.6



ИВАНОВ Д.Д.¹

ДОМБРОВСКИЙ Я.А.²

¹Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевская городская клиническая больница № 18

ПРЕПАРАТЫ ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Гиперурикемия — состояние, характеризующееся повышенным относительно среднестатистической нормы содержанием мочевой кислоты в крови (360 мкмоль/л для женщин и 420 мкмоль/л для мужчин). Мочевая кислота, или 2,6,8-триоксипуридин, является конечным продуктом обмена пуриновых оснований, которые входят в состав нуклеиновых кислот. Пурины могут образовываться *de novo*, вследствие распада нуклеиновых кислот (порядка 600 мг/сут) или поступать с пищей (около 100 мг/сут) [1].

В норме 70 % мочевой кислоты элиминируется почками, 30 % — разрушается в пищеварительном тракте при участии бактериальной флоры с образованием углекислого газа и аммиака [2].

Основными причинами повышения уровня мочевой кислоты в крови являются: 1) повышенное потребление с пищей продуктов с высоким содержанием пуринов (мясо, рыба, шпинат, шавель, цветная капуста и др.), голодание (вследствие повышенного распада собственного белка), повышенный распад нуклеиновых кислот (например, при синдроме распада опухоли вследствие усиленного разрушения опухолевых клеток); 2) нарушение экскреции мочевой кислоты.

Среди заболеваний, обусловленных гиперурикемией, наибольшего внимания заслуживают подагра, уратная нефропатия и мочекаменная болезнь.

Подагра — системное заболевание, морфологическим субстратом которого является отложение депозитов соли мочевой кислоты (моноурат натрия) в различных тканях с развитием последующего вос-

палительного ответа вследствие персистирующей гиперурикемии.

Клинической манифестации подагры обычно предшествует длительный период бессимптомной гиперурикемии. Выделяют первичную (обусловленную генетическим дефектом ферментных систем, отвечающих за синтез и транспорт мочевой кислоты) и вторичную (вследствие воздействия внешних факторов, заболеваний, сопровождающихся усиленным распадом нуклеотидов) подагру.

Среди факторов, влияющих на рост частоты случаев гиперурикемии, все большее значение приобретает избыточное потребление мясных продуктов и алкоголя наряду с распространенным назначением тиазидных и петлевых диуретиков больным с сердечно-сосудистой патологией [3].

Согласно эпидемиологическим данным, подагрой страдают 1–3 % взрослого населения. У мужчин заболевание наблюдается в семь раз чаще.

В Европе подагра составляет около 0,3 % от общей заболеваемости, среди ревматических заболеваний — 5 % [4]. Для Украины заболеваемость подагрой составляет более 400 на 100 000 населения [5].

Адреса для листування з авторами:

Домбровский Ярослав Олександрович
E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

В клиническую классификацию подагры входит острый подагрический артрит, интервальная подагра и хроническая подагра, характеризующаяся хроническим подагрическим артритом, мочекаменной болезнью и уратной (подагрической) нефропатией.

Стоит также упомянуть, что подагра часто ассоциируется с хронической болезнью почек (ХБП), при этом последняя является третьим по значимости риск-фактором развития и/или усугубления подагры после ожирения и гипертензии [6, 7]. С другой стороны, сопровождающая подагру гиперурикемия может напрямую нарушать функцию почек, а не только опосредованно, вследствие развития вторичного нефролитиаза [8, 9].

Одной из самых актуальных проблем ведения пациентов с подагрой остается выбор оптимального комплексного медикаментозного лечения, так как множество других заболеваний часто с ней сочетается и существует немало препаратов, которые противопоказаны при гиперурикемии. Среди препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты, можно выделить следующие, наиболее распространенные в практике лекарственные средства: диуретики (петлевые и тиазидные), бета-блокаторы, никотиновая кислота, циклоспорин, фруктоза, теofilлин, силденафил, леводопа и др. [10].

Ситуацию усугубляет то, что если даже не принимать во внимание сопутствующую или сочетанную патологию, препараты, используемые только для лечения гиперурикемии, и подагры в частности, имеют множество побочных эффектов и противопоказаний. К примеру, аллопуринол, будучи препаратом выбора для ведения пациентов с подагрой вне активной (межприступной) фазы как наиболее эффективный урикодепрессант, может вызывать угрожающие жизни токсические поражения (синдром Стивенса — Джонсона и синдром Лайелла), серьезные поражения печени вследствие накопления таких метаболитов, как оксипурины и пиразолопиримидины [11], пороки внутриутробного развития у плода при беременности, боль в области поджелудочной железы. При этом аллопуринол в Украине является чуть ли не единственным препаратом, эффективно снижающим уровень гиперурикемии. Кроме того, для поддержания желаемого уровня мочевой кислоты необходим постоянный, непрерывный прием аллопуринола, так как после его отмены степень урикемии возвращается к исходному уровню уже на 4–6-е сутки. Альтернативой являются урикозурические препараты, которые усиливают выведение мочевой кислоты с мочой, снижая ее реабсорбцию в почечных канальцах, что в первые дни после назначения может привести к обострению артрита в связи с перераспределением уратов, а в более длительной перспективе — к нефролитиазу. Также в комплексной терапии успешно используются нестероидные противовоспалительные средства с соответствующими осложнениями и противопоказаниями.

Еще одним препаратом, применяемым в терапии подагры, является колхицин. Он, однако, актуален только для острых приступов подагрического артрита, за редкими исключениями. Ввиду токсичности колхицин мало применяется в клинической практике, уступая место современным препаратам.

В итоге все современные международные тенденции к рационализации подхода к лечению гиперурикемии и подагры, в частности, сводятся к выбору лекарственных средств с наименьшими неблагоприятными эффектами и противопоказаниями. Кроме этого, подбор конкретных препаратов и их дозы сугубо индивидуальны для каждого пациента в связи с разнообразием проявлений гиперурикемии и большим количеством сопутствующих заболеваний.

Также много внимания уделяется немедикаментозной терапии подагры, включающей:

- снижение веса пациентами с избыточной массой тела;
- строгую диету с ограничением продуктов, богатых пуринами;
- физические упражнения для поддержания хорошей физической формы;
- прекращение курения;
- потребление достаточного количества воды [12, 13].

При этом следует отметить, что минеральные воды, обладающие урикозурическим эффектом, имеют временные ограничения на применение, за исключением, вероятно, низкоминерализованной воды с органической составляющей (курорт Фьуджи, Италия).

Таким образом, для успешного лечения больных с гиперурикемией необходимо использование препаратов, способных снижать уровень мочевой кислоты, с возможностью их длительного непрерывного применения, обладающих низкой токсичностью и не усугубляющих течение сопутствующей патологии.

Одним из таких веществ является оротовая кислота, препараты которой, а также целесообразность и практичность их применения рассмотрим детальнее.

Оротовая кислота — вещество, относящееся к анаболическим, принимающее участие в синтезе пиримидиновых оснований, рибозы, цианокобаламина и стимулирующее его. В природе содержится в молоке млекопитающих, печени, дрожжах в виде солей калия, магния и кальция.

Как лекарственное средство применяется в виде калия оротата. На сегодняшний день наиболее перспективным является применения в виде соли магния (магния оротат).

Способность оротовой кислоты снижать уровень мочевой кислоты обусловлена ингибирующим действием на фосфорибозилпирофосфат, молекулы которого она извлекает из клеточного обмена. Кроме того, она обладает легким противовоспалительным действием и потенцирует гипоурикемические

свойства аллопуринола, что позволяет назначать его в меньшей дозе. Однако наибольшим преимуществом оротовой кислоты по сравнению с остальными веществами, используемыми для снижения концентрации мочевой кислоты, является то, что к ее применению не существует абсолютных противопоказаний, за исключением гиперкалиемии в случае назначения калия оротата [14].

Степень гипоурикемического действия оротовой кислоты хорошо продемонстрирована в одном из исследований N. Dalbeth, S. Wong et al. Интересным является то, что в нем рассматривалась способность оротовой кислоты быстро снижать уровень мочевой кислоты при употреблении коровьего молока, то есть в ее природных невысоких концентрациях.

В исследовании принимали участие 16 здоровых мужчин, которые однократно употребляли контролируемое количество различных видов обезжиренного молока. В качестве контроля выступало соевое молоко. Анализы крови и мочи проводились непосредственно до и ежедневно после приема на протяжении трех часов.

В результате употребление коровьего молока, содержащего оротовую кислоту, привело к снижению концентрации мочевой кислоты на 10 % по сравнению с исходным уровнем [15].

Что касается проблемы многочисленности сопутствующих гиперурикемии и подагре заболеваний, то преимущества применения препаратов оротовой кислоты, в частности магния оротата, становятся еще очевиднее.

На Гамбургском симпозиуме, посвященном применению магния оротата, было представлено множество исследований благоприятного воздействия оротовой кислоты и оротата магния на миокард при наличии различных стрессовых факторов — от инфаркта миокарда до тяжелых физических нагрузок. Результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы.

Оротовая кислота:

- улучшает энергетический статус миокарда при инфаркте;
- нормализует уровни миокардиального пурина и пиримидина;
- повышает толерантность миокарда после инфаркта к общей ишемии.

Магния оротат:

- может уменьшать тяжесть хронической дисфункции миокарда и структурных повреждений при кардиомиопатии;
- повышает толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с поражением коронарных артерий и у тренированных спортсменов [16].

Другие исследования показывают, что применение магния оротата в комплексном лечении беременных женщин с эссенциальной гипертензией и явлениями дисплазии соединительной ткани приводит к эффективному снижению проявлений обоих заболеваний. Курс с применением магния

оротата в сочетании с антигипертензивными и седативными средствами является предпочтительным для успешного течения беременности и родов [17]. Кроме того, магния оротат позволяет успешно контролировать усугубление гиперурикемических нарушений у женщин во время беременности.

Учитывая, что вторичная подагра часто ассоциируется с сердечной недостаточностью, внимания также заслуживает исследование выраженности симптомов и уровня смертности у пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности.

В этом исследовании принимали участие 79 пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Помимо стандартной комплексной терапии сорока пациентам был назначен магния оротат. 39 пациентов принимали плацебо. Исследование продолжалось один год. Результаты исследования показали статистически значимое улучшение у большинства пациентов в группе принимавших магния оротат [18].

Другие исследования представляют схожие результаты. К примеру, в результате 15-летнего наблюдения за пациентами (31 чел.) с пролапсом митрального клапана, регулярно принимавшими препарат оротовой кислоты (в дозе 1500 мг/сут) на протяжении 3 месяцев дважды в год, было определено значительное снижение частоты эпизодов тахикардии, пролонгации периода QT, пароксизмальных суправентрикулярных и вентрикулярных экстрасистол, снижение систолического и диастолического артериального давления [19].

Данные некоторых исследований свидетельствуют также о благоприятном воздействии препаратов оротовой кислоты при атеросклеротических поражениях сосудов [20].

Подытожив все вышеперечисленное, можно констатировать, что оротовую кислоту следует рассматривать как один из гипоурикемических агентов со множеством положительных эффектов. И главным преимуществом является возможность как ее использования в монотерапии, так и включения ее препаратов в любую комплексную терапию пациентов с гиперурикемией и подагрой ввиду ее относительной эффективности и отсутствия противопоказаний.

Особенно актуально это на сегодняшний день, когда на украинском рынке в нашем распоряжении имеется только один препарат, эффективно справляющийся с данной патологией, а именно аллопуринол. Рационально применяя комплексную терапию, индивидуально для каждого пациента, мы можем снизить риски, связанные с его приемом. У пациентов с бессимптомной гиперурикемией возможно и вовсе избежать его назначения. При этом следует напомнить о целевых уровнях урикемии, составляющих, по различным рекомендациям, 300–360 мкмоль/л.

Интересен тот факт, что для большинства пациентов с гиперурикемией, если не считать первич-

ную подагру, для нормализации уровня мочевой кислоты вполне достаточно соблюдать строгую диету и определенный уровень физической нагрузки. В итоге множества осложнений можно избежать на раннем этапе, на котором желателно назначить метаболически активный препарат, снижающий степень урикемии. В дальнейшем препарат можно применять у пациентов с любой степенью выраженности симптомов.

Рассмотрев свойства препаратов оротовой кислоты, можно заключить, что их применение теоретически неограниченно. Для пациентов с ХБП следует обратить внимание на ограничения приема при снижении СКФ менее 45 мл/мин. В случае использования магния оротата препарат оказывает благоприятный эффект не только на заболевания, связанные с гиперурикемией, но и на часто с ней сочетающиеся, такие как гипертензия, сердечная недостаточность, ХБП I-й — III-й стадии.

В результате лечащий врач имеет возможность уменьшить или полностью нивелировать риск использования традиционных гипоурикемических препаратов, а у ряда пациентов не прибегать к их назначению.

В Украине препараты оротовой кислоты в большинстве своем представлены оротатом калия. Единственным препаратом магния оротата, прошедшим все необходимые клинические испытания, является препарат Магнерот, который уже длительное время применяется в терапии сердечно-сосудистых и нефрологических заболеваний и на данный момент успешно используется в лечении ревматологических заболеваний.

Список литературы

1. Richards J., Weinman E.J. Uric acid and renal disease // *J. Nephrol.* — 1966. — 9. — 160-166.
2. Кинев К. Подагра. — М.: Медицина, 1980. — С. 128.
3. McAdams DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N., Gelber A.C., Young J.H., Alonso A. et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2012. — 64. — 121-9.
4. Mateus M.P., Cruz C.M., Alves de Matos A.C. et al. Prevalence and characterization of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60 (Suppl. 1). — 328.

5. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Корнацький В.М. Сучасний стан ревматологічної служби в Україні // *Укр. ревматол. журн.* — 2001. — Т. 5-6, № 3-4. — С. 3-7.

6. Krishnan E. Chronic kidney disease and risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study // *Arthritis Rheum.* — 2013. — 65. — 3271-3278.

7. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R. et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010 // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2013. — 42. — 551-561.

8. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 19. — 2407-2413.

9. Feig D.I. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2009 Nov. — 18(6). — 526-530.

10. Moriawaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics // *J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6 (1). — 10-17. doi: 10.4172/jbb.1000173

11. Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al. Inhibition of xanthine oxidase by some chinese medicinal plants used to treat gout // *J. Ethnopharmacol.* — 2000. — 1-2. — 199-207.

12. 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 therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res.* — 2012. — 64. — 1431-4446.

13. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout // *Curr. Opin. Rheum.* — 2010. — 22. — 165-172.

14. Keitel R., Keitel W. Therapy of gout. Management of an acute attack — secondary prevention // *MMW Fortschr. Med.* — 2000. — 142 (12). — 48-50.

15. Dalbeth N., Wong S., Gamble G.D., Horne A., Mason B., Pool B., Fairbanks L., McQueen F.M., Cornish J., Reid I.R., Palmer K. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2010. — 69 (9). — 1677-82.

16. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998. — 12 Suppl. 2. — 147-52.

17. Gašin I.R., Valeeva R.M., Maksimov N.I., Iskhakova A.S., Khodyrev L.A., Shilina L.V. Magnesium orotate in treatment of chronic hypertension in pregnant women // *Kardiologija.* — 2013. — 53 (9). — 33-9.

18. Stepura O.B., Martynov A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // *International Journal of Cardiology.* — 2009. — 134 (1). — 145-7.

19. Martynov A.I., Akatova E.V. Fifteen years experience of the use of magnesium preparations in patients with mitral valve prolapse // *Kardiologija.* — 2011. — 51(6). — 60-5.

20. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolaemia in rabbits // *Arzneimittelforschung.* — 1995. — 45(8). — 836-42.

Получено 21.10.14 ■