

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-4-39-43

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ

С. Е. Миронов*, А. А. Горбунов, Е. Ю. Лемина, Д. А. Тихонов,
Н. В. Кудряшов, В. П. Фисенко¹

Представлены данные об особенностях обмена пуринов и механизмы формирования лекарственно-индуцированной гиперурикемии и подагры. Рассмотрены принципы нарушения выведения мочевой кислоты при применении лекарственных средств разных групп: мочегонные, иммунодепрессанты, противотуберкулезные, антигипертензивные лекарственные средства.

Ключевые слова: побочные эффекты лекарственных средств; мочевая кислота; лекарственная гиперурикемия; подагра; дисурикемия.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее значимых проблем, возникающих при лекарственной терапии, являются побочные эффекты (ПЭ). ПЭ чаще проявляются при длительном применении лекарственных средств (ЛС), а также при их назначении в больших дозах. В некоторых случаях эффективна отмена ЛС, однако это не всегда возможно по причине жизненной важности применяемого фармакологического воздействия. Кроме того, для выявления ПЭ требуется время. Примером таких ПЭ являются лекарственные гиперурикемия и подагра. Гиперурикемия наиболее часто развивается на фоне применения мочегонных, антигипертензивных, противоопухолевых и других групп ЛС. Известно 2 основных механизма развития гиперурикемии и подагры — снижение экскреции мочевой кислоты (МК) и повышение ее продукции [6].

Особенности обмена мочевой кислоты

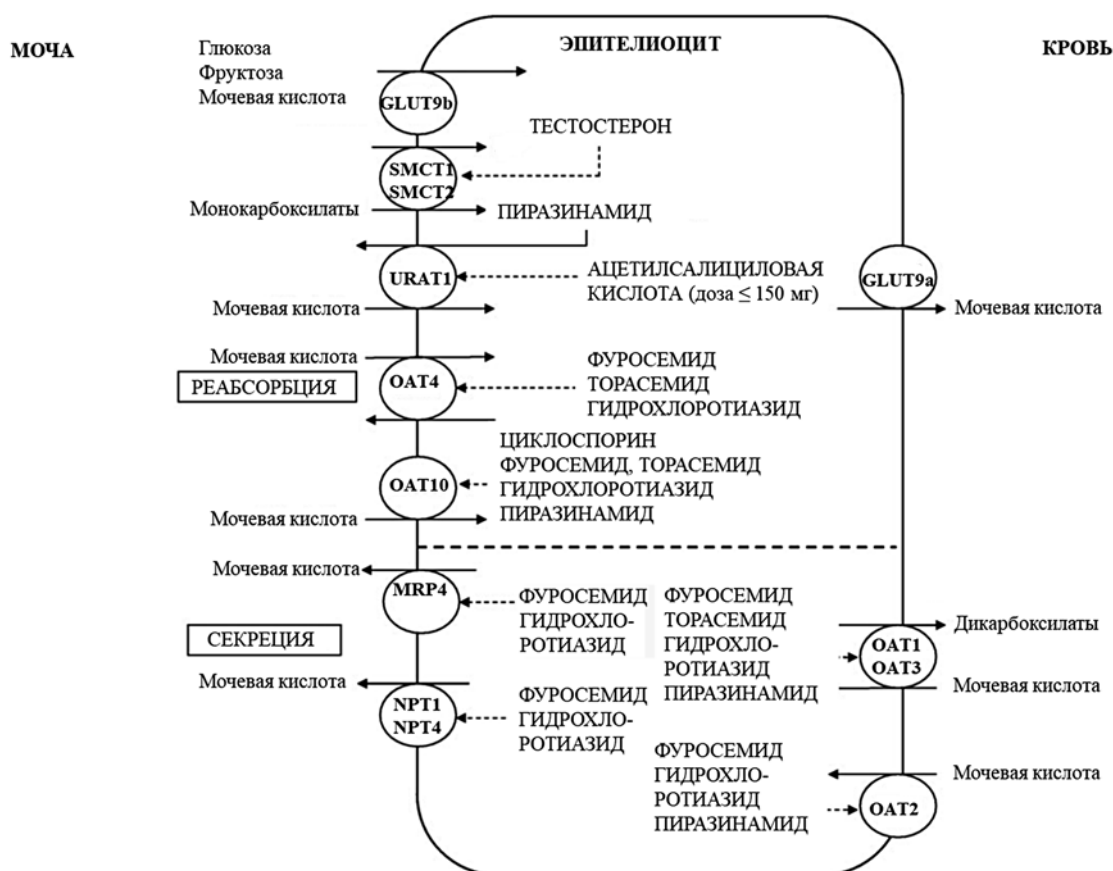
Пуриновые основания выполняют ряд жизненно важных функций. В частности, пурины являются субстратом для продукции нуклеиновых кислот, принимают участие в регуляции энергетического обмена, играют роль медиаторов в регуляции деятельности внутренних органов и др. Обмен пуринов осуществляется при участии ряда ферментов. Синтез МК происходит преимущественно в печени и кишечнике, а также в почках, скелетных мышцах, эндотелиоцитах. Субстратами для ее образования являются аденин и гуанин. Физиологический диапазон концентраций МК отличается у мужчин и женщин и составляет 2,5 – 7 и 1,5 – 6 мг/дл, соответственно. Из-за низкой растворимости МК кристаллизуется уже при значениях концен-

трации более 6,8 мг/дл. Причиной развития гиперурикемии является то, что, в отличие от других млекопитающих, у человека отсутствует фермент уриказы, превращающий МК в легко растворимый в воде аллантаин. Выведение МК происходит преимущественно почками, а также кишечником. Практически вся МК плазмы крови подвергается клубочковой фильтрации, однако около 90 % подвергается реабсорбции в сегменте S1 проксимальных канальцев. В сегменте S2 происходит ее секреция в просвет канальцев [7, 10]. В почечной экскреции МК участвуют мембранные структуры. На апикальной мембране эпителиоцитов почечных канальцев располагаются транспортеры, отвечающие за реабсорбцию МК, а именно транспортер URAT1 (urate transporter), глюкозный транспортер 9 типа (glucosae transporter, GLUT9) и АТФ-связывающий транспортный белок 2 (ATP-binding cassette transporter, ABCG2), а также переносчики органических анионов (organic anion transporter, OAT) — OAT9 и OAT10. Нарушение их деятельности, чаще ABCG2, приводит к развитию гиперурикемии и в последующем — подагры [6, 10]. Секреция МК через апикальную мембрану осуществляется при участии ABCG2 и ABCC4, а также натрий-зависимых переносчиков фосфатов (sodium-dependent phosphate transporter — NPT1 и NPT4), а через базолатеральную мембрану — при участии OAT1, OAT2 и OAT3. Около трети МК выводится энтероцитами кишечника транспортера ABCG2. Кроме того, в энтероцитах выведение уратов происходит за счет ABCG2 и ABCC4. Также специфическим переносчиком МК в энтероцитах является NPT5, который, в отличие от NPT4, экспрессируется как в кишечнике, так и в эпителиоцитах проксимальных канальцев нефронов [6, 7].

Принято считать, что МК является биологически активным веществом, обладающим рядом эффектов, в том числе антиоксидантным, нейростимулирующим, провоспалительным и иммуномодулирующим. Инте-

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru



Предполагаемые механизмы развития гиперурикемии, вызываемой некоторыми лекарственными средствами [7].

URAT (urate transporter) – переносчик мочевой кислоты; GLUT9 (glucosae transporter) – транспортер глюкозы; ABCG2 (ATP-binding cassette transporter) – АТФ-связывающий транспортный белок 2; OAT (organic anion transporter) – переносчик органических анионов; MRP4 (multidrug resistance-associated protein 4) – белок множественной лекарственной устойчивости 4 типа; NPT (sodium-dependent phosphate transporter) – натрий-зависимый переносчик фосфатов; SMCT (sodium-coupled monocarboxylate transporter) – связанный с натрием переносчик монокарбоксилата.

рсно то, что МК обладает как прооксидантным, так и антиоксидантным действием. Колебания концентрации МК в плазме крови, как в большую, так и в меньшую сторону, являются нарушением гомеостаза, и уровень МК должен находиться в определенном диапазоне. Ряд авторов предлагает использовать термин “дизурикемия” – включающий понятия как гипер-, так гипоурикемия. Таким образом, роль МК в организме неоднозначна и требует дальнейших исследований [13, 14].

Формирование лекарственной гиперурикемии и подагры

Подагра является хроническим заболеванием, характеризующимся гиперурикемией и отложением в суставах и других тканях кристаллов урата натрия и протекающим с эпизодами обострения [5]. Подагра — одно из наиболее древних заболеваний суставов, выявленным еще Гиппократом. Более подробно подагра изучалась С. Galenus, одним из первых описавшим тофусы. В те времена в качестве источника ЛС использовали растительное сырье и минеральные вещества. В V веке А. Tralles при использовании лукович *Colchi-*

cum autumnale в качестве слабительного ЛС отметил улучшение состояния пациентов с подагрическим артритом (ПА) [1]. Этот факт можно считать открытием первого противоподагрического ЛС. В 1679 г. А. van Leeuwenhoek при помощи микроскопа увидел игольчатые кристаллы, идентифицированные W. H. Wollaston в 1797 г. как соль МК. С именем А. Garrud связано открытие факта зависимости подагры от уровня МК в крови [14].

Подагра чаще встречается у мужчин пожилого возраста. Она характеризуется развитием ПА: болями в суставах, образованием тофусов. Кроме того, существует риск поражения внутренних органов (почки, сердечно-сосудистая система и др.). Показано, что гиперурикемия способствует развитию артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и др. Повышение концентрации МК более, чем до 404 ммоль/л чаще всего связано с возрастанием ее продукции из-за нарушения пуринового обмена, а также из-за нарушения выведения МК почками. Способствует развитию этого состояния повышенное потребление пищи, бога-

той пуринами, а также злоупотребление алкоголем [2, 4].

Основными причинами развития гиперурикемии являются снижение экскреции МК (повышение реабсорбции и/или снижение секреции) (рисунок). Также возможно повышение продукции МК в организме или сочетание этих факторов. Результаты исследований показали, что на долю гиперурикемии, вызванной применением ЛС, приходится около 20 % от всех диагностированных случаев. Однако клинические проявления лекарственной гиперурикемии не отличаются от других признаков повышения концентрации МК в плазме крови, что существенно затрудняет диагностику данных нарушений [6, 8].

Лекарственные средства, снижающие экскрецию мочевой кислоты

Мочегонные лекарственные средства

Как известно, мочегонные ЛС применяют для устранения отеков, в частности, на фоне гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, а также для снижения АД. Повышение концентрации МК возможно спустя несколько дней после начала применения этих ЛС, а частота выявления гиперурикемии составляет от 6 до 21 % в зависимости от препарата и дозы, в которой он вводится. После отмены ЛС уровень МК нормализуется спустя несколько месяцев. Возможны различные механизмы развития гиперурикемии при назначении мочегонных ЛС. Чаще всего гиперурикемия возникает при использовании петлевых и тиазидных диуретиков. ЛС этих групп ингибируют OAT1 и OAT3 в базолатеральной мембране эпителиоцитов проксимальных канальцев, отвечающих, в том числе, за реабсорбцию МК. Гидрохлоротиазид также повышает реабсорбцию МК за счет участия OAT4, локализованного на апикальной мембране эпителиоцитов проксимальных канальцев [6]. Петлевые и тиазидные диуретики также препятствуют секреции МК, ингибируя белок множественной лекарственной устойчивости 4 типа (multidrug resistance-associated protein, MRP4), существующим на базолатеральной мембране. Помимо влияния на реабсорбцию и секрецию МК в почках, мочегонные ЛС способствуют снижению объема циркулирующей жидкости и тем самым вносят дополнительный вклад в формирование гиперурикемии. Введение изотонического раствора натрия хлорида предотвращало развитие последней, на фоне применения фуросемида и этакриновой кислоты [6]. Применение гидрохлоротиазида способствует повышению секреции H^+ в просвет проксимального канальца посредством натрий-водородного антипорта 3 (sodium-hydrogen antiporter 3, NHE3). В результате повышения значения pH активируется реабсорбция уратов через OAT4. Кроме того, петлевые и тиазидные диуретики ингибируют NPT4. Применение антагониста альдостерона спиронолактона в малых дозах приводит к снижению почечного клиренса МК из-за снижения

объема циркулирующей жидкости, однако повышение продукции ренина снижает продукцию МК, а соответственно влияние на ее концентрацию в плазме крови не выражено и не приводит к развитию клинически выраженных симптомов. Применение блокаторов Na^+ -транспортера в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках также не вызывают значимых изменений концентрации МК [6].

Противотуберкулезные лекарственные средства

Применение противотуберкулезных ЛС характеризуется развитием ряда побочных эффектов, в том числе гиперурикемии. Назначение пиразинамида приводит не только к развитию гиперурикемии, но и может спровоцировать развитие острого приступа подагры. Это связано со снижением почечного клиренса МК более, чем на 80 %. Пиразиноат, активный метаболит пиразинамида, повышает реабсорбцию МК из-за активации URAT1 и OAT10 в почечных канальцах. Кроме того, пиразинамид ингибирует OAT2 на проксимальной мембране эпителиоцитов, препятствуя секреции МК в просвет проксимальных канальцев [6, 9].

Назначение этамбутола также характеризуется развитием гиперурикемии спустя 24 ч после начала приема препарата и продолжает повышаться в течение периода лечения. Описаны случаи развития острого ПА. Отмена препарата приводит к нормализации уровня МК и к его повышению при повторном назначении этамбутола. Механизм развития гиперурикемии, вызываемой этамбутолом, предположительно связан с нарушением выведения МК почками и требует дальнейшего изучения [6].

Фавипиравир — противовирусное ЛС, созданное в качестве препарата для лечения гриппа. Однако его применение в период пандемии COVID-19 сопровождалось положительными результатами у больных COVID-19. Среди ПЭ была выявлена способность этого ЛС вызывать развитие гиперурикемии. Исследование на добровольцах (8 человек) показало возрастание концентрации МК в среднем на 4,4 мг/дл за 6 дней применения. После отмены фавипиравира уровень МК снижался до исходного спустя 7 дней. В исследовании при участии 393 пациентов показано, что назначение фавипиравира приводит к развитию гиперурикемии после 3 дней приема. Уровень МК повышался на 1,4 и 0,8 мг/дл у женщин и мужчин, соответственно (исходные уровни 3,4 и 5,6 мг/дл) [12]. Клинических проявлений в данных случаях не наблюдали, а короткий курс применения представляет угрозу только для пациентов с подагрой в анамнезе. Механизм развития гиперурикемии на фоне применения фавипиравира связывают с нарушением почечной экскреции МК. Фавипиравир и его неактивный метаболит ингибируют OAT1, OAT3 и URAT1 почечных канальцев. В экспериментах на культуре ткани почек, экспрессирующей OAT1, OAT3 и URAT1, определено снижение их активности до 30, 50 и 65,7 %, соответственно и до 45,

57,7 и 31 % для фавипиравира и его метаболита, соответственно [12].

Тестостерон — гормональный препарат из группы андрогенов, применяемый при задержке полового созревания у мужчин, а также при гипогонадизме и некоторых онкологических заболеваниях [5]. Установлено, что тестостерон повышает концентрацию МК. Введение тестостерона каждые 2 недели в течение 3 месяцев приводило к дозозависимому увеличению концентрации МК, составившее 29 % (125 мг) и 43,4 % (250 мг) соответственно. Оценка проводилась спустя 3 месяца после начала лечения. Также описаны клинические случаи возникновения ПА при применении тестостерона. Механизм развития гиперурикемии, вызванной тестостероном, связывают со снижением почечной экскреции МК. Предположительно тестостерон повышает экспрессию связанного с натрием переносчика монокарбоксилата 1 (sodium-coupled monocarboxylate transporter, SMCT1), анионного ко-транспортёра, взаимодействующего с URAT1. Кроме того, показано снижение экспрессии GLUT9. Влияние тестостерона на обмен МК объясняет большую частоту обнаружения гиперурикемии у мужчин [6].

Иммунодепрессанты

Распространенность гиперурикемии и подагры среди пациентов, перенесших пересадку органов, составляет 5 – 84 и 1,7 – 28 %, соответственно. Предполагают, что причиной этих явления является назначение иммунодепрессантов, применяемых для профилактики реакции отторжения трансплантата. Применение ингибитора кальциневрина циклоспорина способствовало развитию гиперурикемии более, чем у 80 % пациентов после пересадки почки [11]. Признаки ПА возникают спустя несколько месяцев после начала лечения и характеризуются образованием тофусов. Механизм развития гиперурикемии при применении циклоспорина связывают с повышением реабсорбции МК из-за повышения активности OAT10. Кроме того, параллельное назначение мочегонных ЛС и снижение функции почек могут повышать риск гиперурикемии. Такролимус и мизорибин имеют более благоприятный профиль безопасности, по сравнению с циклоспорином, однако риск развития гиперурикемии существует и для них [6].

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) оказывает зависимость от дозы влияние на концентрацию МК в плазме крови. В малых дозах (до 300 мг) АСК оказывает стимулирующее влияние на URAT1, повышая реабсорбцию МК, тогда как в более высоких дозах препарат оказывает урикозурирующее действие, подавляя работу этого транспортёра. В малых дозах АСК также ингибируют MRP4, OAT1 и OAT3. В исследовании с участием 724 пациентов с подагрой было показано дозозависимое влияние АСК на повышение риска развития острого приступа ПА после применения в течение

2 дней более, чем на 81 %. Пациенты принимали АСК в разных дозах: ≤ 100 мг, 101 – 499 мг и ≥ 500 мг в предыдущие развитию приступа 2 дня, что привело к повышению риска возникновения приступа в 1,94, 1,64 и 1,55 раза, соответственно. У 92 % пациентов воспаление возникало в первом плюснефаланговом суставе, а в 99 % случаев сопровождалось покраснением. Назначение аллопуринола способствовало уменьшению выраженности проявлений ПА [19].

Леводопа

Леводопа является предшественником дофамина и применяется для ослабления проявлений болезни Паркинсона и явлений паркинсонизма. Помимо типичных ПЭ, связанных с применением этого ЛС, зарегистрировано более 40 случаев развития приступов подагры, из которых 15 связывают именно с данным препаратом. В клиническом случае с пациентом 77 лет применение леводопы в сочетании с бенсеразидом привело к развитию острого приступа подагры [15]. У пациента в анамнезе отсутствуют гиперурикемия и подагра. Примечательно то, что уровень МК в плазме крови составил 6,1 мг/дл, что соответствует нормальным значениям. Однако исследование синовиальной жидкости показало наличие кристаллов урата натрия. Отмена леводопы, а также назначение колхицина и аллопуринола позволило купировать приступ ПА. Отсутствие гиперурикемии, по-видимому, связано с тем, что повышение образования кристаллов урата натрия может приводить к уменьшению концентрации МК в плазме крови. Повторное назначение леводопы совместно с агонистом дофаминовых D₂-рецепторов прамипексолом спустя 5 месяцев вновь спровоцировало приступ ПА [15]. Спустя 3 месяца после повторного возникновения ПА прием леводопы пришлось возобновлять из-за ухудшения состояния пациента. Введение леводопы в меньших дозах показало лучшую переносимость, однако постепенный возврат к начальным дозам спустя 1 год спровоцировал третий эпизод обострения. Механизм обострения ПА требует дополнительных исследований, но предположительно может быть связан с ингибированием процессов выведения МК [15].

Антигипертензивные лекарственные средства

Артериальная гипертензия и коронарная недостаточность являются серьезными осложнениями гиперурикемии. Помимо мочегонных ЛС, препараты некоторых других групп антигипертензивных ЛС могут влиять на концентрацию МК в плазме крови.

β -Адреноблокаторы (β -АБ) часто применяют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании при участии пациентов с гипертонической болезнью назначение этих ЛС в течение 12 месяцев приводило к повышению концентрации МК в плазме крови. Атенолол, пропранолол и метопролол увеличивали концентрацию МК на 0,5, 0,3 и 0,3 мг/дл, соответственно. Механизм развития гиперурикемии, вызывае-

мой β -АБ, не до конца ясен, а опубликованные результаты исследований предполагают различные причины, и наиболее часто это проявляется у женщин. Показано, что существенное влияние на почечную экскрецию МК β -АБ не оказывают [8, 9, 17, 18].

α -Адреноблокаторы (α -АБ) применяют, как правило, для облегчения мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также при артериальной гипертензии. Установлено повышение уровня МК в плазме крови и снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов преимущественно мужского пола, получающих α -АБ. Механизм развития гиперурикемии до конца не изучен и требует дополнительных исследований, однако существует предположение о том, применение α -АБ приводит к увеличению концентрации ангиотензина 2, и, соответственно — к задержке выведения МК (усиление реабсорбции) [18].

ЛС, повышающих продукцию МК, в настоящее время не существует. Исключением являются вещества, применяемые для парентерального питания — фруктоза, сорбит, ксилит, глицерин [6, 16], обсуждение механизмов формирования гиперурикемии которых выходит за рамки настоящей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гиперурикемия и подагра являются достаточно распространенными побочными эффектами ЛС. Существуют два основных механизма формирования гиперурикемии — снижение экскреции МК и повышение ее продукции. К ЛС, снижающим экскрецию, можно отнести мочегонные, антигипертензивные, противотуберкулезные, а также такие ЛС, как фавипиравир, ацетилсалициловая кислота, леводоба, тестостерон и др. Однако механизм развития лекарственных гиперурикемии и подагры требует дополнительных исследований. При необходимости назначения указанных ЛС пациентам с гиперурикемией и подагрой в анамнезе следует осуществлять контроль концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Спе-

цифического подхода к лечению лекарственных нарушений выведения МК пока не существует. Применяемые в фазу обострения колхицин, аллопуринол, противовоспалительные ЛС способствуют купированию приступа подагры.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Гуляев, Н. В. Чеботарева, С. В. Моисеев, *Терапевт. архив*, **94**(12), 1438 – 1441 (2022).
2. Н. А. Мухин, *Соврем. ревматол.*, **1**, 5 – 9 (2007).
3. А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова, *Терапия*, **6**(7), 136 – 145 (2021); doi: 10.18565 / therapy.2021.6.136-145
4. В. П. Фисенко, *Врач*, **14**, 3 – 7 (2006).
5. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13-е изд., перераб., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021).
6. С. Ben Salem, R. Slim, N. Fathallah, et al., *Rheumatology (Oxford)*, **56**(5), 679 – 688 (2017); doi: 10.1093 / rheumatology / kew293
7. S. Chung, G.-H. Kim, *Electrolyte Blood Press.*, **19**(1), 1 – 9 (2021); doi: 10.5049 / EBP.2021.19.1.1
8. X.-F. Jiao, K. Song, X. Jiao, et al., *Front. Pharmacol.*, **13**, 1045561 (2023); doi: 10.3389 / fphar.2022.1045561
9. N. Leung, K. Yip, M. H. Pillinger, et al., *Mayo Clin. Proc.*, **97**(7), 1345 – 1362 (2022); doi: 10.1016 / j.mayocp.2022.02.027
10. J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri, et al., *Int. J. Cardiol.*, **213**, 8 – 14 (2016); doi: 10.1016 / j.ijcard.2015.08.109
11. M. Mazzali, *Semin. Nephrol.*, **25**(1), 50 – 55 (2005); doi: 10.1016 / j.semnephrol.2004.09.008
12. E. Mishima, N. Anzai, M. Miyazaki, et al., *Tohoku J. Exp. Med.*, **251**(2), 87 – 90 (2020); doi: 10.1620 / tjem.251.87
13. A. Nakayama, M. Kurajoh, Y. Toyoda, et al., *Biomedicines*, **11**(12), 3169 (2023); doi: 10.3390 / biomedicines11123169
14. N. Otani, M. Ouchi, E. Mizuta, et al., *Biomedicines*, **11**(5), 1255 (2023); doi: 10.3390 / biomedicines11051255
15. L. Quarteroni, R. Gastaldi, A. Baillet, et al., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **36**(1), 221 – 223 (2022); doi: 10.1111 / fcp.12706
16. K. O. Raivio, M. A. Becker, L. J. Meyer, et al., *Metabolism*, **24**(7), 861 – 869 (1975); doi: 10.1016 / 0026-0495(75)90133-x
17. A. J. Reyes, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **17**(5 – 6), 397 – 414 (2003); doi: 10.1023 / b:card.0000015855.02485.e3
18. S. Ueno, T. Hamada, S. Taniguchi, et al., *Drug Res. (Stuttg.)*, **66**(12), 628 – 632 (2016); doi: 10.1055 / s-0042-113183
19. Y. Zhang, T. Neogi, C. Chen, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **73**(2), 385 – 390 (2014); doi: 10.1136 / annrheumdis-2012-202589

Поступила 03.04.24

DRUG-INDUCED HYPERURICEMIA

S. E. Mironov*, A. A. Gorbunov, E. Yu. Lemina,
D. A. Tikhonov, and V. P. Fisenko

Sechenov University, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

The features of purine metabolism and the mechanisms of drug-induced hyperuricemia and gout pathogenesis are considered. The main reasons for drug-induced impaired excretion of uric acid attributed to the administration of diuretics, immunosuppressants, anti-tuberculosis, and antihypertensive drugs are considered.

Keywords: adverse effects of drugs; uric acid; drug-induced hyperuricemia; gout; dysuricemia.