

Xəstəmdə hiperurikemiya var...

KARDİOLOQ MEHRİBAN İSGƏNDƏROVA

MƏLHƏM BEYNƏLXALQ HOSPİTAL

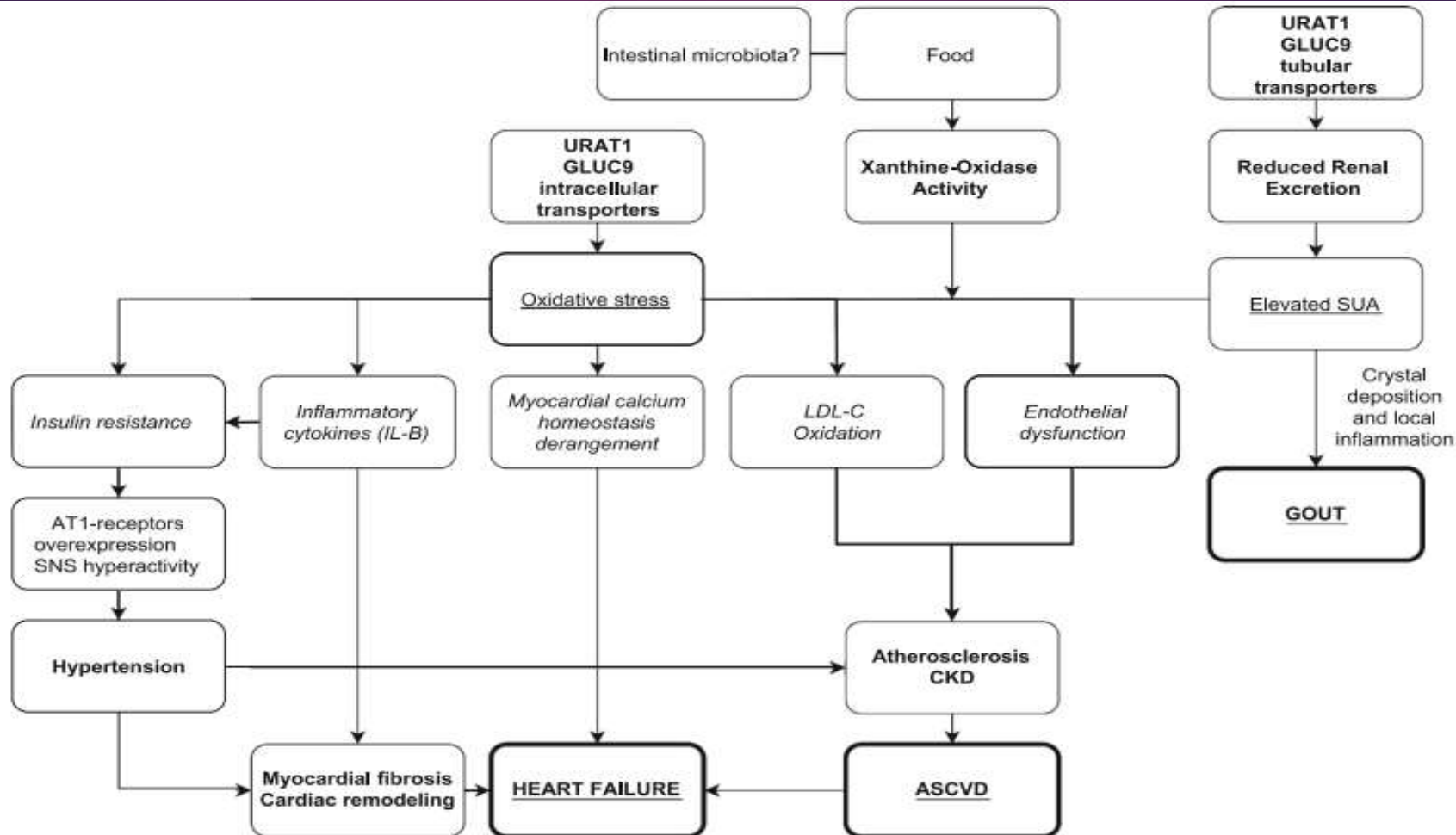
Hiperurikemiya nədir??

- ▶ Purinlərin son parçalanma məhsulu olan sidik turşusunun qanda miqdarının artması
- ▶ Qanda konsentrasiyasının $>6.5\text{mg/dl}$ olması diaqnostik sayılır
- ▶ Kristal şəklində toxumalarda, xüsusən oynaqalarda yığılması – podaqra inkişafı
- ▶ Ümumi populyasiyanın 5%ni, hospitalizə xəstələrin 25%ni əhatə edir
- ▶ JCARE-CARD Registrinə görə ambulator üç xəstələrinin 56%-də $\text{ST}>7\text{mg/dL}$ -dir
- ▶ Sidik turşusunun sintezinin artması və/və ya təhrif olunmuş ifrazı ilə əlaqədardır

Patogenez

- ▶ Sidik turşusu sintezinin yüksək olması – kardiovaskulyar xəstəliklərlə əlaqəlidir
- ▶ ST – un endotel və miokarda daxil olması oksidativ prosesləri artırır, kardiak disfunksiyaya səbəb olur
- ▶ NO sintezini azaldır – vazokonstriksiyaya səbəb olur
- ▶ Hiperurikemiyaya bağlı iltihabi proses kardiovaskulyar xəstəliklərin, ürək çatışmazlığı artması ilə əlaqəlidir

Hiperurikemiya və kardiovaskulyar xəstəliklər



Çalışmalar nə deyir??

► **Lehinə:**

MRFIT trial

Rotterdam study

► **Əleyhinə:**

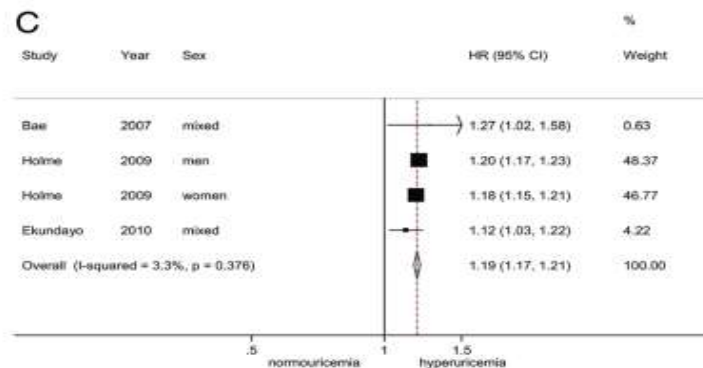
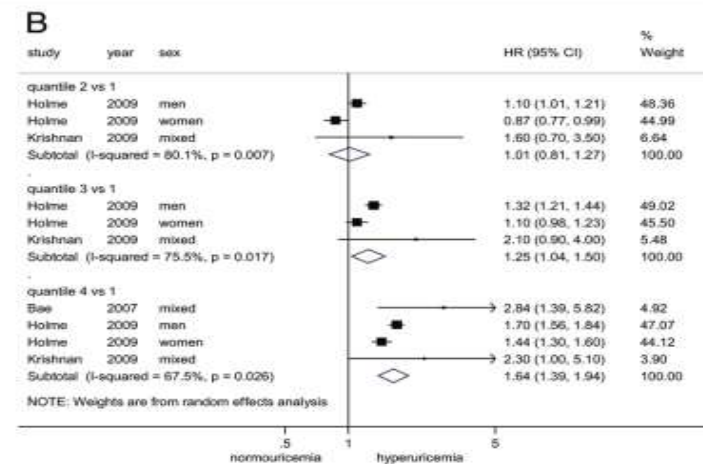
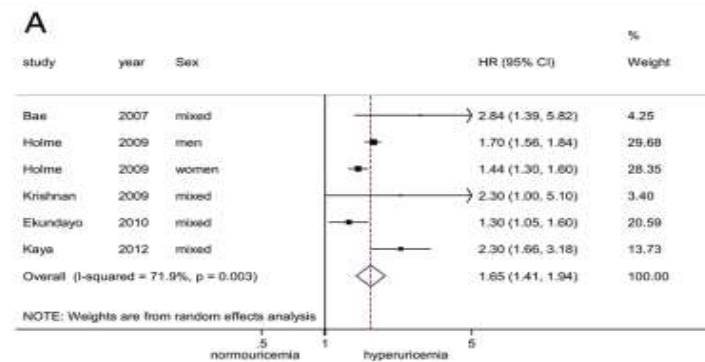
Framingham Heart study

ARIC study

Hiperurikemiya və ürək çatışmazlığı

- ▶ NYHA-a görə yüksək ÜÇ simptomları
- ▶ Fiziki hərəkət tolerantlığının aşağı olması
- ▶ Durğunluq əlamətlərinin yüksək olması
- ▶ Düşük ürək funksiyası
- ▶ Həm patogenezdə rol oynayır, həm ağırlaşdırır
- ▶ Metanalizə əsasən ST – un 1mg/dl artması ÜÇ inkişafını 19%, hər səbəbli ölüm riskini 4% artırır

Hiperurikemiya və ÜÇ arasında asılılıq – metaanalizdə



Hiperurikemiya və ÜİX

- ▶ Lazzeri et al. – STEMI ilə müraciət edən və HU olan xəstələrdə xəstəxanadaxili ölüm riski yüksəkdir
- ▶ 5000 pasienti əhatə edən kohort çalışmasında PCI icra edilən xəstələrdə 1 illik ölüm faizi yüksək göstərilmişdir
- ▶ ST – un çox olması LDL-x səviyyəsinin yüksək olması ilə müşahidə olunur – ateroskleroz yaranmasının inkişafını artırır

Hiperurikemiya müalicəsi – Kardioprotektiv təsir

Ksantin oksidaza inhibitorları – allopurinol, oksipurinol, febüksostat

- ▶ **Antioksidant təsir**
- ▶ **Metabolik profilin yaxşılaşması**
- ▶ **Allopurinol ilk seçim preparatı**

Allopurinol və ÜÇ simptomlarına təsiri

Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure

A D Gavin, A D Struthers

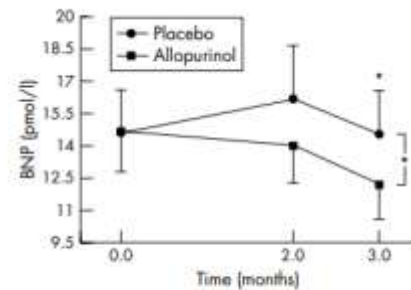


Figure 1 Effect of allopurinol on plasma B-type natriuretic peptide (BNP) concentrations in patients with chronic heart failure (CHF). Data are mean (SEM). * $p < 0.05$.

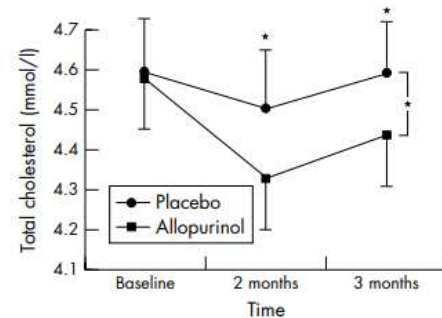


Figure 4 Effect of allopurinol on total cholesterol in patients with CHF. Data are mean (SEM). * $p < 0.05$.

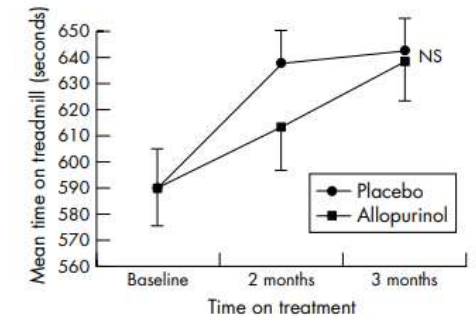


Figure 2 Effect of allopurinol on treadmill performance of patients with CHF. Data are mean (SEM). NS, not significant.

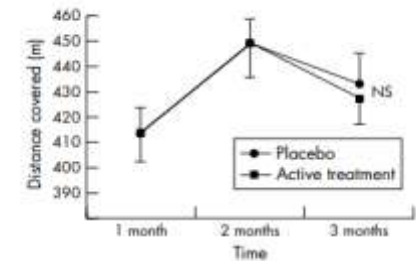


Figure 3 Effect of allopurinol on the six minute walk test in patients with CHF. Data are mean (SEM).

Allopurinol və ÜÇ simptomlarına təsiri

- ▶ Allopurinol Attenuates Left Ventricular Remodeling and Dysfunction After Experimental Myocardial Infarction A New Action for an Old Drug? –siçanlar üzərində aparılmış çalışmadır

Mİ sonrası LV dilatasiyası, hipertrofiyası, interstisial fibroz yaranmasına müsbət təsir
– LV remodelling prosesinə müsbət təsir

Echocardiographic Parameters, Histomorphometric Analysis, Blood Pressure, and Heart Rate

	Sham	MI	MI + Allopurinol
Echocardiography			
LV fractional shortening, % (n=7-15)	37.1±1.1	9.9±2.2*	19.5±2.3§
LV ejection fraction, % (n=7-15)	55.9±3.1	19.6±4.5*	33.4±4.7§
LV end-diastolic diameter, mm (n=7-15)	3.7±0.1	6.0±0.2*	4.9±0.2§
LV-PW ₁₀ , mm	0.5±0.04	0.6±0.03†	0.5±0.02§
IVS ₁₀ , mm	0.6±0.03	0.6±0.03	0.5±0.03
Histomorphometric analysis			
Mean infarct size, %	N/A	41.9±5.5	46.0±3.8
Myocyte CSA, μm ²	259±12	543.1±64.1*	313.4±8.7§
LV weight/body weight, mg/g	3.6±0.1	5.2±0.2*	4.4±0.2§
Blood pressure, heart rate			
Systolic blood pressure, mm Hg (n=12-22)			
Preop	109±3	115±4	111±3
Postop, day 1	107±2	103±3	106±4
Postop, day 3	108±2	106±3	98±4
Postop, day 5	108±2	110±3	108±5
Postop, day 7	110±3	110±4	105±3
Postop, day 10	109±3	110±4	105±3
Postop, day 14	110±3	110±4	104±4
Heart rate, bpm	608±19	624±18	673±15

LV-PW₁₀ indicates LV posterior wall end-diastolic diameter; IVS₁₀, interventricular septum end-diastolic diameter; CSA, cross-sectional area; and N/A, not applicable. All other abbreviations are as defined in text.

*P<0.01 vs sham; †P<0.05 vs sham; ‡P<0.01 vs MI; §P<0.05 vs MI.

Ksantin oksidaza inhibitorları və ÜÇ simptomlarına təsiri

► Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study

Table 1. Baseline Characteristics		
	Placebo (n = 202)	Oxypurinol (n = 203)
Age, yrs (mean ± SD)	65 ± 13	64 ± 13
Male gender (%)	70	76
Race (%)		
Caucasian	80	75
Black	15	20
NYHA functional class III (%)	96	96
LVEF (mean ± SD)	27.7 ± 13.4	25.3 ± 13.1
6MWT (m)	278 ± 123	257 ± 118
Medication use (%)		
Diuretics	95	95
ACE inhibitor	75	72
ARB	19	25
Beta-blocker	90	93
Carvedilol	83	84
Digoxin	56	54
Spironolactone	34	36
Nitrates	33	33
Etiology (%)		
Ischemic	60.9	61.1
Idiopathic	22.8	20.2
Hypertensive	5.9	7.4
Entry criteria (%)		
Hospitalized	69.8	68.3
ER visit	24.3	25.2
New HF medication	44.8	45.2
On maximum tolerated medications (%)	99.0	99.5
Median (25th to 75th quartile) SUA (mg/dl)		
Overall	7.8 (6.4–9.2)	7.9 (6.4–9.8)
SUA <9.5	7.1 (5.9–8.3)	7.0 (6.0–8.0)
SUA ≥9.5	10.6 (9.9–11.6)	11.4 (10.3–12.5)
Mean (25th to 75th quartile) BNP (pg/ml)		
Overall	186 (73–402)	234 (81–464)
SUA <9.5	177 (68–403)	187 (66–422)
SUA ≥9.5	225 (80–392)	326 (140–564)

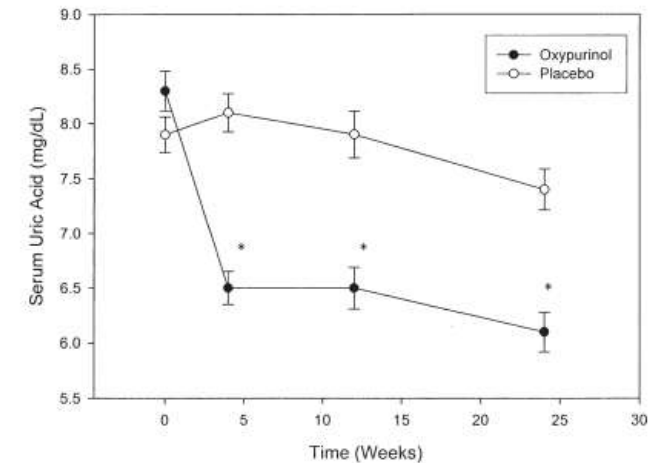


Figure 2 Impact of Oxypurinol on SUA

Serum uric acid (SUA) was measured at monthly intervals throughout the 6-month follow-up period. As depicted, oxypurinol effectively lowered SUA by approximately 2 mg/dl, and this effect was evident within 1 month of therapy. *Indicates $p < 0.0001$ versus placebo and is based on a repeated measures mixed model with baseline as a covariate and change from baseline as the dependent variable.

Ksantin oksidaza inhibitorları və ÜÇ simptomlarına təsiri

► Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study

Table 4 Quality of Life and Clinical Status Outcomes

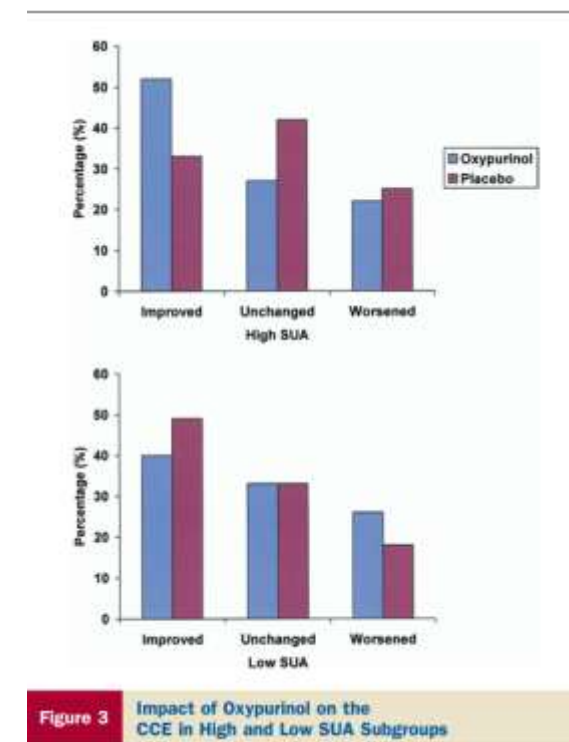
End Point	Categorical Response	Placebo (n = 202)	Oxypurinol (n = 203)	p Value*
Change from baseline to week 24 in NYHA functional class	Improved by 2 or more categories	6 (3.3%)	2 (1.1%)	0.4
	Improved by 1 category	61 (33.7%)	54 (32.6%)	
	Unchanged	112 (61.9%)	113 (64.6%)	
	Worsened by 1 category	2 (1.1%)	3 (1.7%)	
Week 24 PGHFCS	Markedly improved	18 (10.0%)	24 (14.0%)	0.4
	Moderately improved	43 (23.9%)	44 (25.7%)	
	Mildly improved	49 (27.2%)	39 (22.8%)	
	No change	58 (32.2%)	51 (29.8%)	
	Slightly worse	4 (2.2%)	8 (4.7%)	
	Moderately worse	6 (3.3%)	4 (2.3%)	
	Markedly worse	2 (1.1%)	1 (0.6%)	

Table 3 Secondary and Tertiary Clinical Events

	Placebo (n = 202)	Oxypurinol (n = 203)	Hazard Ratio (95% CI)*	p Value†
Secondary end points				
All-cause death	6 (3%)	10 (5%)	1.7 (0.6–4.7)	0.2906
CV death	4 (2%)	8 (4%)	2.1 (0.6–6.9)	0.2267
All-cause hospitalization	50 (25%)	59 (29%)	1.2 (0.8–1.7)	0.3405
HF hospitalization	15 (8%)	26 (13%)	1.8 (0.9–3.3)	0.0763
Tertiary end points				
CV death/HF hospitalization	18 (9%)	31 (15%)	1.8 (1.0–3.1)	0.0546
ER/office visit (HF)	4 (2%)	8 (4%)	2.0 (0.6–6.7)	0.2426

Table 2 Components of Primary End Point (ITT Population)

	Placebo (n = 202)	Oxypurinol (n = 203)	p Value
Improved	91 (45.0%)	88 (43.3%)	0.4211
NYHA and PGHFCS improved	28	35	
NYHA improved	36	22	
PGHFCS improved	27	31	
Unchanged	72 (35.6%)	65 (32.0%)	
NYHA and PGHFCS unchanged	72	65	
Worsened	39 (19.3%)	50 (24.6%)	
CV death	4	8	
Hospitalization/ER/office visit for HF	18	29	
Use of new medication for HF	3	1	
Discontinuation due to HF	—	1	
NYHA worsened	—	1	
PGHFCS worsened	7	4	
Lost to follow-up	7	6	



Ksantin oksidaza inhibitorları və ÜÇ simptomlarına təsiri

Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study

Table 5 Components of the Primary End Point Within SUA Subgroups (ITT Population)

	SUA ≥9.5 mg/dl			SUA <9.5 mg/dl		
	Placebo (n = 48)	Oxypurinol (n = 60)	p Value	Placebo (n = 152)	Oxypurinol (n = 142)	p Value
Improved	16 (33%)	31 (52%)	0.1270	74 (49%)	57 (40%)	0.0720
NYHA and PGHFCS improved	7	9		21	26	
NYHA improved	4	6		31	16	
PGHFCS improved	5	16		22	15	
Unchanged	20 (42%)	16 (27%)		51 (33%)	48 (33%)	
NYHA and PGHFCS unchanged	20	16		51	48	
Worsened	12 (25%)	13 (22%)		27 (18%)	37 (26%)	
CV death	3	2		1	6	
Hospitalization/ER/office visit for HF	3	9		15	20	
Use of new medication for HF	—	—		3	1	
Discontinuation due to HF	—	—		—	1	
NYHA worsened	—	1		—	—	
PGHFCS worsened	3	—		4	4	
Lost to follow-up	3	1		4	5	

Allopurinol və ÜÇ simptomlarına təsiri

- ▶ Cappola TP, Kass DA, Nelson GS et al (2001) Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 104:2407–2411
- ▶ Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM et al (2006) The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 12:491–498. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.05.005>
- ▶ Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A et al (2004) Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 110:2175–2179. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000144303.24894.1C>

Podagra kəskinləşməsi zamanı istifadə olunan preparatlar

- ▶ **QSiƏP – ÜÇ xəstəliklərinin dekompensasiyasına yol açır**
Həm ölüm faizini, həm də hospitalizasiyanı artırır
İstifadəsi arzuolunan deyil
- ▶ **Kolxisin – kəskin fazada ən zərərsiz, hətta ÜÇ simptomlarını azaldan preparat**
- ▶ **Qlükokortikoidlər – ÜÇ simptomlarını artırır**
Dekompensasiya ehtimalı yüksəlir
Dozadan aslı olaraq risk artır
Oral deyil, yerli istifadə nəzərə alınmalı
Terapiyanın qısamüddətli və aşağı doza ilə aparılması uyğundur



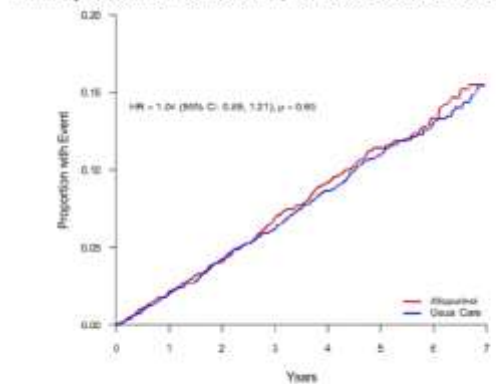
Diuretiklər və hiperurikemiya

- ▶ Uzunmüddətli tiazid və ilgək diuretikləri qəbul edənlərdə qanda ST miqdarının yüksəlməsi
- ▶ Kişilərdə daha çox
- ▶ Hiperurikemiya müalicəsi tələb edə bilər

Allopurinol və kardiovaskulyar xəstəliklər

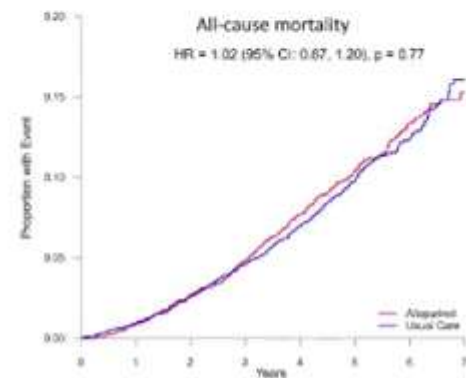
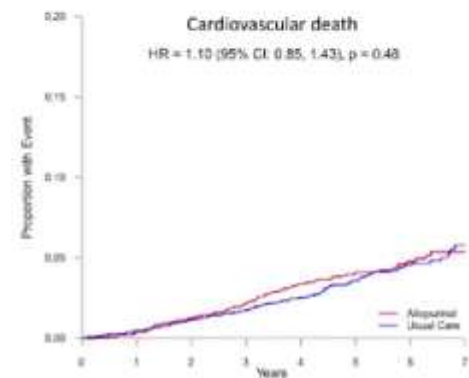
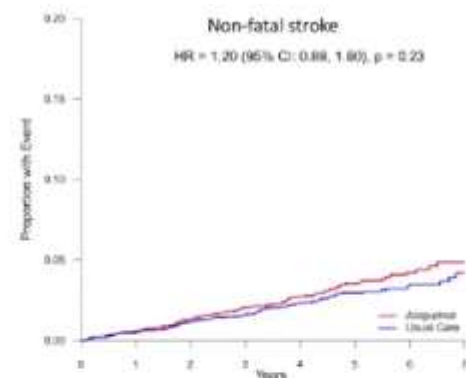
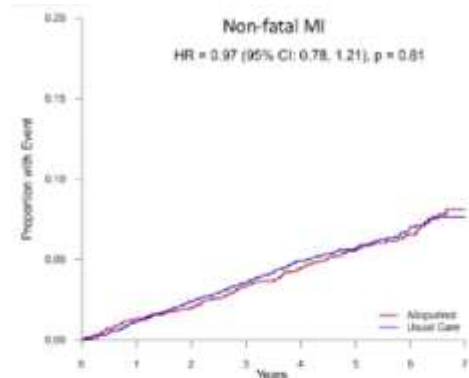
ALL-HEART trial

Primary outcome: Non-fatal MI, non-fatal stroke or CV death



Numbers at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7
Allopurinol	2553	2081	2006	2418	2140	140	52	151
Usual Care	2666	2191	2071	2529	2367	180	85	210

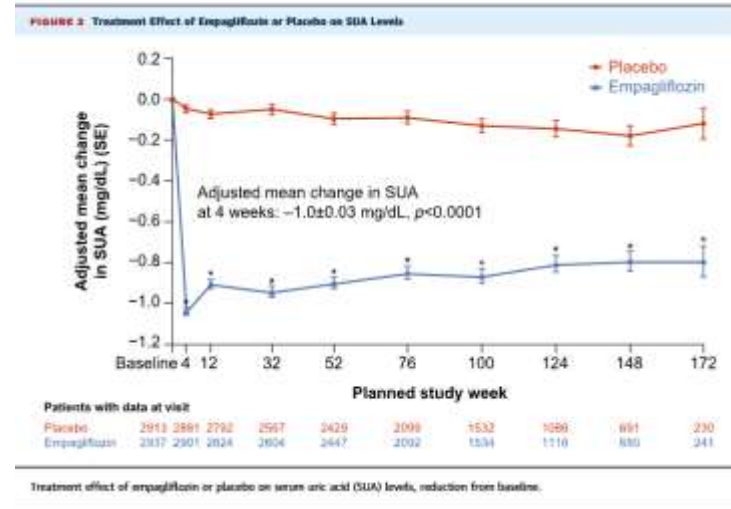
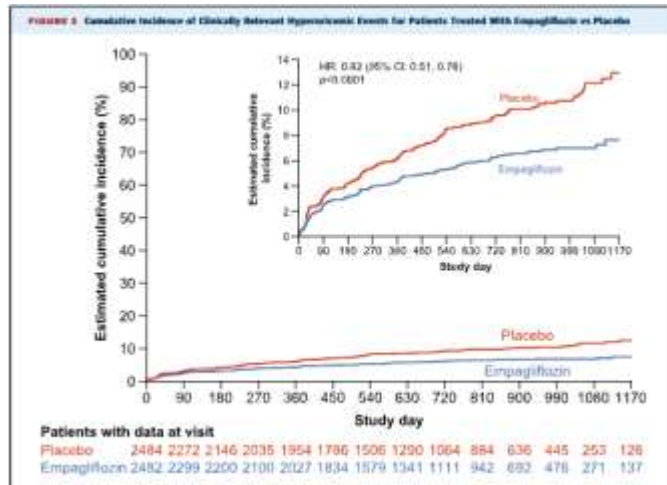


Hiperurikemiya və SGLT2 inhibitorları

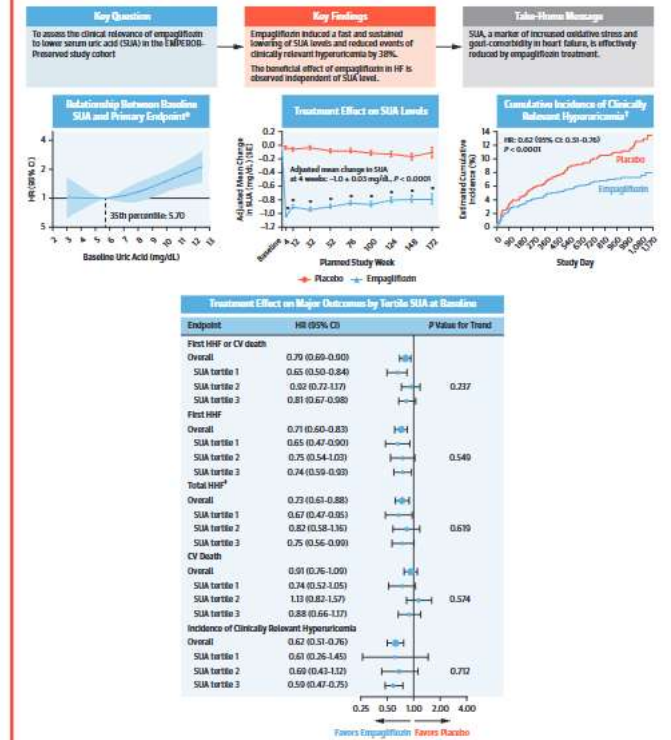
Uric Acid and SGLT2 Inhibition With Empagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

The EMPEROR-Preserved Trial

Wolfram Doehner, MD, PhD,² Stefan D. Anker, MD, PhD,² Javed Butler, MD, MPH, MBA,^{2,c} Faiez Zannad, MD, PhD,^d Gerasimos Filippatos, MD,² Andrew J.S. Coats, DM,⁷ João Pedro Ferreira, MD, PhD,^{d,8} Ingrid Henrichmoeller, MD,^{2,c} Martina Brueckmann, MD,^{2,c} Elke Schaefer, Dr. Med.,² Stuart J. Pocock, PhD,¹ James L. Januzzi, MD,^{2,m} Milton Packer, MD^{2,n}



CENTRAL ILLUSTRATION Clinical Effect of Empagliflozin to Reduce Serum Uric Acid and Relation to Outcome in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction



Doehner W, et al. JACC Heart Fail. 2024;12(12):2057-2070.

*Composite of cardiovascular death or hospitalization for HF. †Clinically relevant hyperuricemia is defined as the composite episodes of acute gout, gouty arthritis or the initiation of treatment with SUA lowering therapy (xanthine oxidase inhibitor, uricosuric agents or calcitonin). ‡Number of events. CV = cardiovascular; EMPEROR-Preserved = EMPagliflozin outcome trial in Patients With chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; HF = heart failure; HF = hospitalization for heart failure; SUA = serum uric acid.

Ümumiləşdirsək:

- ▶ Hiperurikemiya ÜÇ insidensini, hospitalizasiya, ölüm faizini artırması barədə fərqli fikirlər mövcuddur
- ▶ Hiperurikemiya müalicəsi ÜÇ xəstələrinə müsbət təsir göstərə bilər
- ▶ Nəticə olaraq, hiperurikemiya bir xəstəlikdir və müalicə tələb edir

Diqqətinizə görə təşəkkür edirəm!