



Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022

Чазова И.Е.¹, *Жернакова Ю.В.¹, Кисляк О.А.³, Подзолков В.И.², Ощепкова Е.В.¹, Миронова О.Ю.², Блинова Н.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

² ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Трубецкая, 8 стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация;

³ Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация

Аннотация

Со времени выхода первого консенсуса по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском прошло 3 года. За это время появились новые данные, которые подтверждают важность контроля мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и позволяют оптимизировать алгоритм ведения таких пациентов. Исследования, проведенные после выхода первого консенсуса, позволили определить новые пороговые значения гиперурикемии в отношении сердечно-сосудистого риска. Настоящий консенсус регламентирует назначение уратснижающей терапии в зависимости от тяжести выявленной гиперурикемии. Однако несмотря на то, что большая совокупность данных демонстрирует положительное влияние уратснижающей терапии на сердечно-сосудистый прогноз, есть необходимость в дополнительных доказательствах в поддержку лечения бессимптомной гиперурикемии.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, фактор риска, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертония, ингибитор ксантиноксидазы, аллопуринол

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2022

Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии. 2022;19(1):5-22.

<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>

Информация об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, тел.: +7(495) 415-52-05, email: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1576-4877

Кисляк Оксана Андреевна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, email: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Подзолков Валерий Иванович, проф., д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет), email: podzolkov@list.ru, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Ощепкова Елена Владимировна, проф., д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова», 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел.: +7 (495) 414-66-63, email: arthyplab@list.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Миронова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, тел.: +7(499) 248-05-53, email: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Блинова Наталия Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел.: +7(495) 414-61-86, email: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

***Автор, ответственный за переписку: Жернакова Юлия Валерьевна**, д-р мед. наук, проф., научный секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел.: +7(495) 414-63-00, email: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Information about the authors:

Irina E. Chazova (chairman), Prof., Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7(495) 415-52-05, email: c34h@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1576-4877

Oksana A. Kislyak, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, email: kisliakoa@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Valerij I. Podzolkov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), email: podzolkov@list.ru, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Oshchepkova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7 (495) 414-66-63, email: arthyplab@list.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890

Olga Iu. Mironova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Phone: +7(499) 248-05-53, email: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Phone: +7 (495) 414-61-86, email: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

***Corresponding author: Yuliya V. Zhernakova**, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone: +7(495) 495-414-63-00, Email: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068



Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022

Irina E. Chazova¹, *Yuliya V. Zhernakova¹, Oksana A. Kislyak³, Valerij I. Podzolkov², Elena V. Oshchepkova¹, Ol'ga Yu. Mironova², Nataliya V. Blinova¹

¹ E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8 building 2, Moscow 119991, Russian Federation;

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Abstract

After 3 years since the release of the first consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. During this time, new data appeared that confirm the importance of uric acid control as a risk factor for cardiovascular complications and allow optimizing the algorithm for managing such patients. Studies since the first consensus emerged have identified new hyperuricemia thresholds for cardiovascular risk. The present consensus regulates the prescription of urate-lowering therapy depending on the severity of the detected hyperuricemia. However, although a large body of data demonstrates a positive effect of urate-lowering therapy on the cardiovascular prognosis, there is a need for additional evidence to support the treatment of asymptomatic hyperuricemia.

Key words: hyperuricemia, uric acid, risk factor, cardiovascular risk, arterial hypertension, xanthine oxidase inhibitor, allopurinol.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

For citation: Irina E. Chazova, Yuliya V. Zhernakova, Oksana A. Kislyak, Valerij I. Podzolkov, Elena V. Oshchepkova, Ol'ga Yu. Mironova, Nataliya V. Blinova.

Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):5-22.

<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>

Со времени выхода первого консенсуса по ведению пациентов с гиперурикемией (ГУ) и высоким сердечно-сосудистым риском прошло 3 года. За это время появились новые данные, которые подтверждают важность контроля уровня мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и позволяют оптимизировать алгоритм ведения таких пациентов.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Гиперурикемию рассматривают как один из самых важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (CC3), таких как возраст, наследственность, ожирение, гиперхолестеринемия и курение ряд европейских и национальных рекомендаций [1, 2]. Связь ГУ с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и фибрillation предсердий, доказана достаточно давно, еще в середине прошлого века. Последние проведенные исследования [3,4] подтверждают связь ГУ с другими метаболическими факторами риска и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на этом фоне. Однако необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие положительное влияние снижения уровня МК, в том числе с помощью уратснижающей терапии на сердечно-сосудистый риск.

Научные данные, опубликованные после выхода первого консенсуса [3, 4] указывают на то, что средний уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке постоянно увеличивается в соответствии с ростом распространенности сопутствующих заболеваний во многих популяциях, в то время как распространенность ГУ тесно связана с возрастом и выше у мужчин, чем в пременопаузе у женщин из-за положительного влияния эстрогенов на выведение уратов почками [3]. Исследование NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016) оценило распространённость ГУ в США, она составила 20,2% для мужчин

(22,8 миллиона) и 20% для женщин (24,4 миллиона), то есть каждый пятый мужчина и женщина страдают ГУ. Распространенность уровней МК > 6,0 мг/дл составила 32,3%, в том числе 49,5% среди мужчин (55,8 млн.) и 16,4 % среди женщин (20,0 млн.) [4]. Следует отметить, что распространенность ГУ увеличивалась с возрастом, причем самая высокая 27,8% была среди лиц в возрасте 80 лет и старше. Общий уровень МК в США составил 5,39 мг/дл, со средним значением 6,04 мг/дл для мужчин и 4,79 мг/дл для женщин. По данным NHANES распространенность ГУ оставалась стабильной в период с 2007 по 2016 гг. ($p > 0,05$) [4]. Однако недавно опубликованные данные ирландской системы здравоохранения указывают, что с 2006 по 2014 гг. распространенность ГУ увеличилась с 19,7% до 25% среди мужчин и с 20,5% до 24% среди женщин ($p < 0,001$). Увеличение распространенности ГУ произошло во всех возрастных группах, динамика роста была одинаковой для каждой возрастной категории [5]. Распространенность ГУ значительно возрастила с ухудшением функции почек, с 12,2% у пациентов с рСКФ (скоростью клубочковой фильтрации) > 90 мл/мин до 63,9% у пациентов с рСКФ < 15 мл/мин [5].

В России по данным исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ РФ) распространность гиперурикемии составляет 16,8% (по общепринятым критериям, учитывающим гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8% по унифицированному критерию (мочевая кислота больше 416,5 мкмоль/л, при среднем значении $298,0 \pm 0,7$ мкмоль/л). Авторы также отмечают значительное преобладание гиперурикемии среди мужчин по сравнению с женщинами (в два раза, а по унифицированному критерию — даже в пять раз). Имеется зависимость выраженности гиперурикемии от возраста, которая увеличивается от 14,7% в молодом возрасте до 29,5% в возрасте 55–64 года [6]. Таким образом, бремя гиперурикемии значительно возросло за последние десятилетия, что может быть обусловлено быстрым экономическим развитием, изменением пищевых привычек и образа жизни [7, 8]. Примечательно

тельно, что уровни МК в сыворотке крови выше в субпопуляциях лиц, подверженных высокому риску ССЗ, в том числе у женщин в постменопаузе, пациентов с АГ, ожирением и хронической болезнью почек (ХБП). Заимствование западного образа жизни уроженцами других стран и носителями других культур, изменения в социально-экономическом положении, а также продолжающаяся урбанизация населения оказали значимое влияние на уровни МК [9, 10].

Вместе с тем, гиперурикемия остаётся основным фактором в патогенезе подагры, которая отмечается у 3-6% мужчин и у 1-2% женщин в странах Запада [7]. Во многих исследованиях и реестрах, в том числе в ходе крупномасштабного Framingham study and Normative Aging study, проводившихся в США, была продемонстрирована прямая зависимость между уровнем МК в сыворотке крови и риском развития подагры [7].

2. ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Значения МК, отделяющие норму от гиперурикемии, достаточно условны. Обычно нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (< 400 мкмоль/л) — для мужчин. Однако эти значения могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как: раса (у темнокожего населения более высокая концентрация МК), пол (уровень МК выше у мужчин), постоянное потребление продуктов, содержащих повышенное количество пуринов (красное мясо, морепродукты, алкоголь) [11-14].

МК является слабой органической кислотой, образующейся в процессе утилизации отходов метаболизма пуринов. Синтез пуринов в организме происходит в цитозоле большинства клеток человека, за исключением эритроцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, и, частично, клеток мозга, их потребность в пуринах обеспечивается за счет синтеза в клетках печени. Ключевым ферментом является фосфорибозил-пирофосфат синтаза (ФРПФ-С), под действием которого через ряд стадий из инозинмонофосфата (ИМФ) образуются аденоинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ). По мере выполнения своей функции АТФ и ГТФ подвергаются разрушению, при этом из АТФ образуется гипоксантин, а из ГТФ — гуанин, именно они выступают в роли метаболических предшественников МК. Эти азотистые основания окисляются до ксантина, который в дальнейшем подвергается окислительной трансформации в МК. Ключевым ферментом на этой стадии служит фермент ксантинооксидаза. Однако часть клеток, не имея возможности синтезировать достаточное количество пуринов *de novo*, адаптировалась регенерировать пурины из продуктов их распада. Особый фермент гипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза (ГГФРТ) способен восстанавливать гипоксантин и гуанин до инозинмонофосфата (ИМФ) и обеспечивать тем самым ресинтез АТФ и ГТФ. Таким образом, повышение образования МК, приводящее к подагре и другим метаболическим расстройствам может быть следствием: а) резкого повышения активности ФРПФ-С — при этом во много раз увеличивается синтез пуринов и, следовательно, их распад; б) утраты активности ГГФРТ — при этом нарушается ресинтез пуринов из гипоксантина и гуанина, и они способны только окисляться с образованием МК.

Приблизительно 95% МК выделяется в мочу путем фильтрации в клубочках почек, однако почти вся МК в последующем подвергается обратной реабсорбции под воздействием переносчика уратов (URAT-1) и переносчиков органических анионов (OATs), в проксимальных отделах канальца. Затем она вновь секретируется в дистальных канальцах в мочу и далее 80% кислоты окончательно реабсорбируется в кровь, а 20% — выводится с мочой. Данные последних лет указывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК [15, 16]. Всего за сутки экскретируется 300–600 мг (1,8-3,6 ммоль) МК.

Естественный механизм дальнейшего распада МК невозможен из-за отсутствия человеческой уриказы (человекообразные утратили экспрессию кодирования гена, поэтому они не могут превращать МК в аллантоин) [17]. Таким образом, именно почки могут играть ключевую роль в процессе недостаточной экскреции МК.

Физиологически МК имеет двойной эффект, потому что она действует как антиоксидант на внеклеточном уровне и как прооксидант внутриклеточно [18, 19]. Антиоксидантная роль МК установлена относительно недавно. Показано, что ее повышенный уровень в плазме может давать антиоксидантный эффект, поскольку в утилизации свободных радикалов, помимо других неферментных антиоксидантов (токоферолов, ретиноидов, аскорбиновой кислоты, хелатов железа и меди, глутатиона, цистеина, протеинов плазмы, селена), участвует и МК [20, 21]. В. Ames (1981) предложил гипотезу, согласно которой гиперурикемия, являясь звеном сложного процесса биологической регуляции, выполняет протективную функцию, при этом МК выступает как «ловушка» («scavenger») свободных радикалов [22]. Ее физиологическая роль в этом процессе заключается в антиоксидантных свойствах, способствующих удалению свободных радикалов [21], что в целом защищает клеточную ДНК от повреждения [23–26]. Проокислительный эффект обусловлен действием фермента ксантинооксидазы, в ходе ксантинооксидазной реакции возможна генерация супероксид-аниона — активатора перекисного окисления липидов. МК может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом, что сопровождается окислением адреналина, стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшением синтеза оксида азота путем снижения активности NO-синтазы, что в конечном итоге приводит к увеличению оксидативного стресса и апоптоза [14, 27, 28].

Появляется все больше доказательств того, что генетика и факторы окружающей среды играют ключевую роль в развитии ГУ [29]. Учитывая патофизиологические аспекты обмена мочевой кислоты, можно выделить две основные причины ГУ — повышенная выработка МК и недостаточное выведение. Наиболее изученными являются генетические механизмы, ответственные за экскрецию уратов. В 2002 г. был открыт основной переносчик, посредством которого осуществляется реабсорбция уратов — URAT1 (urate-anion transporter), входящий в семейство OATs (organic anion transporters). Общегеномные исследования подтвердили генетическую основу ГУ, определяемую доминирующими локусами, кодирующими уратные транспортеры и взаимодействующие с ними белки, среди них SLC2A9 (GLUT9), ABCG2, SLC22A11, SLC17A1-SLC17A4 и PDZK1 и белки, связанные с метаболическими путями (GCKR, A1CF, IGF1R) [30], наиболее значимыми были признаны GLUT9 и ABCG2

[31]. Полиморфизм генов GLUT9 определяет выведение МК с мочой и ее реабсорбцию в кровь [32]. Систематический анализ вариаций GLUT9 подтверждает его ключевую роль в лечении ГУ. Более того, ген ABCG2 (BCRP) участвует в регуляции кишечной экскреции и транспортировке МК в эпителиальные клетки проксимальных канальцев [33]. Мутации в ABCG2 препятствуют нормальному регулированию сывороточного уровня МК, вызывая ГУ. Следует отметить, что у пациентов с гемохроматозом перегрузка железом повышает активность ксантинооксидазы и через P53 приводит к снижению экспрессии ABCG2. Это способствует снижению кишечной экскреции МК с последующим накоплением ее в тканях и сыворотке, вызывая наследственный гемохроматоз-ассоциированный артрит [34].

Среди других важных генетических маркеров необходимо выделить OAT10, кодируемый геном SLC22A13 и играющий ключевую роль в транспортировке уратов; лактатдегидрогеназу D (LDHD), ответственную за снижение экскреции МК [35]; гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазу, к дефициту которой приводит мутация в гене HPRT1 (синдром Келли-Зигмиллера, Леша-Нюхана) [36]; предшественника митохондриальной серил-тРНК-синтетазы, члена семейства тРНК-синтетаз класса II, который участвует в лигировании серина с тРНК и в биосинтезе селеноцистеинил-тРНК в митохондриях [37]; ксантиндегидрогеназу, влияющую на окисление гипоксантина до ксантина и окисления ксантина до МК [38] и таким образом снижающую уровень ксантинооксидоредуктазы. Drabkin и соавт. [35] подтвердили, что мутация в пределах предполагаемого каталитического сайта, кодирующего LDHD, приводит к увеличению уровня D-лактата в крови (обычно присутствует в незначительных количествах) и может вызвать ГУ. В соответствии с фенотипом человека, инъекции D-лактата мышам приводили к ГУ [35]. Эти достижения способствуют четкому пониманию о необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту. Генетические данные могут быть информативны в отношении прогноза у пациентов, страдающих ГУ, а также призваны помочь клиницистам выбрать дозировку уратснижающей терапии и рекомендации по изменению образа жизни.

3. СВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ЧТО ВАЖНЕЕ — ГИПЕРПРОДУКЦИЯ ИЛИ НЕДОСТАТОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ?

Большое число исследований подтверждают связь гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек. Несомненно, что ключевую роль в определении стратегии ведения пациентов с гиперурикемией играет наличие того или иного сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми причинами, приводящими к повышению уровня МК являются диета, богатая пуринами/фруктозой, генетические факторы или факторы окружающей среды, метаболические нарушения. Эндогенное перепроизводство МК может быть обусловлено диетой, богатой пуринами, нарушениями метаболизма пуринов, затрагивающими фосфорибозил-пирофосфат-синтетазу или путь утилизации пуринов под влиянием гипоксантин-ксантин фосфорибозилтрансферазы; разрушением клеток: лимфо-, миелопролиферативные заболевания, полицитемия, болезнь Педжета [39], псори-

аз, лизис опухоли, гемолиз, рабдомиолиз и физические упражнения. Недостаточная экскреция [40], в большинстве случаев приводящая к ГУ, может быть вызвана острым или хроническим заболеванием почек, ацидозом: молочный ацидоз, кетоацидоз; гиповолемией, приёмом лекарств/токсинов (диуретики, ниацин, пиразинамид, этамбутол, циклоспорин, бериллий, салицилаты, свинец, спирт), саркоидозом, гиперпаратиреозом, гипотиреоом, Синдромом Барттера и синдромом Дауна [17, 41, 42]. Следует подчеркнуть, что вопрос о том, что же более важно для неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза — перепроизводство МК (повышенная активность ксантинооксидазы с образованием активных форм кислорода) или ограниченная экскреция (воздействие ГУ *per se*), является одним из наиболее активно обсуждаемых в области сердечно-сосудистых исследований и гиперурикемии. Однако механизм окислительного повреждения, который был широко описан в предыдущей версии этого документа, представляется более последовательным.

Усиление активности фермента ксантинооксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции (например, посредством уменьшения выработки NO эндотелием), в том числе коронарных артерий [43, 44]. Эндотелиальная дисфункция способствует развитию АГ и повреждению органов-мишней. Циркулирующая и связанная с эндотелием ксантинооксидаза экспрессируется в ишемизированных тканях. Таким образом, повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают процессы окисления, стимулируя ренин-ангиотензиновую систему (PAC) и ингибируют высвобождение эндотелиального оксида азота (NO). Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению аfferентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [45, 46]. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериолосклероза и вносить вклад в развитие эссенциальной АГ. Во многих экспериментальных исследованиях МК индуцировала пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, воспалительные процессы, окислительный стресс и, как следствие, локальную активность PAC [47–49]. Независимо от существования АГ, повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, приводя к развитию микрососудистого повреждения почек [48, 50, 51]. С одной стороны, повреждение аfferентных артериол клубочков почек приводит к нарушению почечного ауторегуляторного ответа и развитию клубочковой гипертензии. С другой стороны, у пациентов с сахарным диабетом (СД) повышенные уровни МК в сыворотке крови являются хорошо известным прогностическим фактором микроальбуминурии и почечной дисфункции [52, 53], связанный с нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [54].

Наконец, доклинические исследования поддерживают гипотезу о том, что и эндотелиальная дисфункция, и воспалительные, и окислительные изменения в адипоцитах остаются ключевыми факторами, вызывающими метаболический синдром (МС) [55]. В ходе некоторых исследований сообщалось о связи между уровнями МК в сыворотке крови с ожирением и резистентностью к инсулину. Как следствие, было предположено, что ГУ может являться компонентом МС [56]. Несмотря на то, что МК оказывает воспалительное и проокислительное дей-

ствие на гладкомышечные клетки сосудов и адипоциты, при некоторых неврологических заболеваниях, например, при рассеянном склерозе и болезни Паркинсона, она может действовать как антиоксидант, оказывая защитное действие. Многие эксперты уделяют первоочередное внимание слабо выраженному системному воспалению, окислительной активности ксантинооксидазы и тем не-благоприятным эффектам, которые они оказывают [57], однако весь механизм связи гиперурикемии с ССЗ и патологией почек полностью не выяснен. Установлено, что больные, страдающие синдромом обструктивного апноэ во сне, являются группой высокого риска развития подагры, особенно в первый год после установки диагноза [58]. Сочетание ожирения, артериальной гипертензии и

приёма диуретиков ведёт к увеличению риска развития подагры в два раза [59].

4. ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ИСХОДОВ

МК остаётся конечным продуктом катаболизма пуринов и считается независимым фактором риска развития широкого спектра микросудистых и макросудистых заболеваний: АГ [60], МС [61, 62], ИБС [63], СД [64], нарушений мозгового кровообращения [65, 66] и хронической болезни почек (рис. 1) [67], а также других сердечно-сосудистых заболеваний [68, 69], и, наоборот, эти сопутствующие заболевания увеличивают частоту развития гиперурикемии [70].

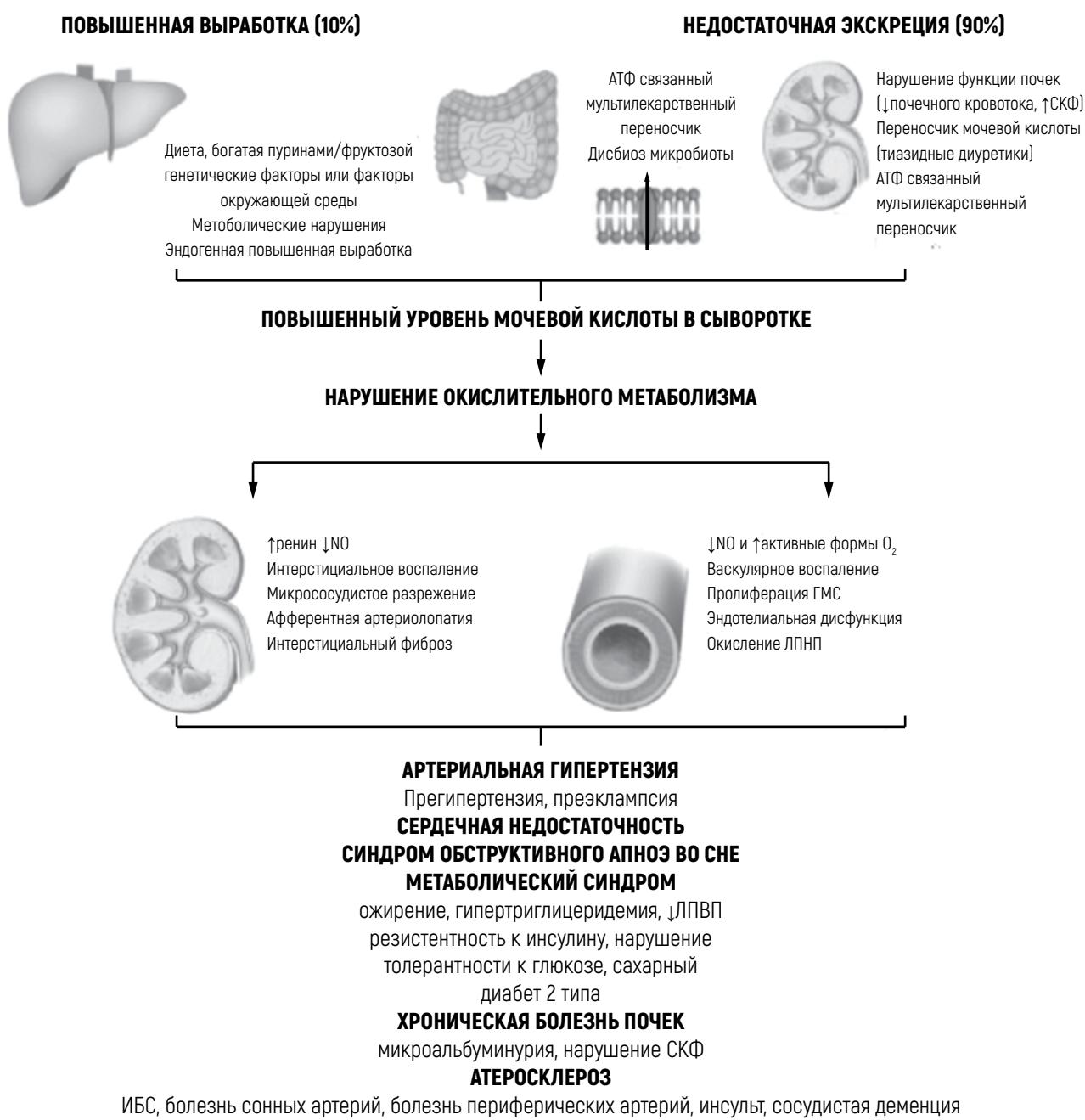


Рисунок 1. Патофизиологические аспекты гиперурикемии и ее влияние на сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек
Figure 1. Pathophysiological aspects of hyperuricemia and its impact on cardiovascular and renal diseases

4.1 Гиперурикемия и ишемическая болезнь сердца

В скором времени будут опубликованы результаты многоцентрового, контролируемого, проспективного рандомизированного исследования ALL-HEART, которое изучает влияние аллопуринола (до 600 мг в день) на сердечно-сосудистые исходы (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с ИБС. Вторичной целью исследования стала экономическая оценка эффективности добавления аллопуринола к обычной терапии, определение безопасности и переносимости аллопуринола у пациентов с ИБС (без подагры в анамнезе), а также ответ на вопрос — улучшает ли аллопуринол качество жизни. Основными критериями включения были пациенты 60 лет и старше с ИБС. Основными критериями исключения были подагра, рСКФ < 30 мл/мин, ХСН средней и тяжелой степени и значимые заболевания печени [71].

4.2 Гиперурикемия и артериальная гипертония

Множество данных подтверждают независимую от традиционных факторов риска связь между относительным риском АГ и высокими уровнями МК [72–80]. Как известно, у большинства пациентов с гиперурикемией/подагрой, страдающих АГ, повреждение почек может быть обусловлено прогрессирующим атеросклерозом, гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом, связанным с отложением кристаллов уратов [81]. Существует теория, считающая гиперурикемию при АГ результатом нарушения экскреции уратов и канальцевой секреции [82] в результате снижения почечного кровотока [83], сопровождающегося нарушением доставки уратов на участки канальцевой секреции в пептибулярном пространстве. Тем не менее, доклинические и клинические исследования последовательно подтверждают гипотезу о том, что, напротив, повышенные уровни МК в сыворотке крови могут привести к АГ [47, 64, 84–95]. Примечательно, что гиперурикемия чаще отмечается при эссенциальной АГ, чем при АГ «белого халата» или при вторичной АГ [8]. Кроме того, она достаточно часто встречается у пациентов с высоким нормальным уровнем АД и у пациентов с микроальбуминурией [96, 97].

Крупный мета-анализ 18 РКИ подтвердил рост заболеваемости АГ на 13% при каждом увеличении уровня МК на 1% [72]. Исследование PAMELA (Pressioni Arterioze Monitorate e Loro Associazioni) продемонстрировало, что увеличение МК на 1 мг/дл было связано со значительным увеличением риска развития АГ по данным самоконтроля АД и СМАД гипертония (отношение шансов [ОШ] 1,34, 95% ДИ 1,06–1,7, $p = 0,015$; ОШ 1,29, 95% ДИ 1,05–1,57, $p = 0,014$, соответственно) [73]. Наконец, исследование Saku подтвердило, что риск развития АГ у лиц с ГУ не зависел от статуса потребления алкоголя [98].

4.3 Гиперурикемия и инсульт

Мочевая кислота играет важную роль в патофизиологии инсульта [99]. Kim et al. [100] сообщили, что ГУ была связана со значительно более высоким риском возникновения любого инсульта (относительный риск [ОР] 1,41) и смертности (ОР 1,36) в их мета-анализе. Zhong и соавт. [101] в своем мета-анализе продемонстрировали аналогичные результаты — повышенные уровни МК были значительно связаны с увеличением риска инсульта у мужчин (ОР 1,10 на 1 мг/дл увеличение sUA) и женщин (RR 1,11 [1,09–1,13]). В новейшем

на сегодняшний день исследовании CIRCS показано, что повышенный уровень МК является независимым предиктором инсульта у женщин, но не у мужчин. Положительная связь МК с инсультом у женщин была в основном связана с ишемическим инсультом и более выражена среди лиц, не использующих антигипертензивные препараты [102].

Большое количество данных подтверждает участие гиперурикемии в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, СД, нарушений липидного обмена и заболеваний почек [103–105], указывая на то, что повышенные уровни МК являются индикатором высокого сердечно-сосудистого риска [106, 107]. Поэтому ведение пациентов с такими заболеваниями должно непременно включать оценку уровня МК в сыворотке крови (табл. 2 и 3) [70, 108–110].

Таблица 1. Заболевания и состояния, ассоциированные с гиперурикемией

Table 1. Diseases and conditions associated with hyperuricemia

Чрезмерное потребление алкоголя, отравление свинцом
Нарушения липидного обмена, модифицируемые факторы риска ишемической болезни сердца/инсульта
Применение лекарственных препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты в сыворотке
Ожирение
Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа
Мочекаменная болезнь, уролитиаз в анамнезе
Хроническая болезнь почек
Артериальная гипертония

По результатам исследования National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 (NHANES), которое включало 5707 участников в возрасте от 20 лет и старше, АГ была диагностирована у 74% пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 71%, ожирение (индекс массы тела $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) — у 53%, СД 2 типа — у 26%, уролитиаз — у 24%, инфаркт миокарда в анамнезе — у 14%, ХСН — у 11%, 10% пациентов перенесли инсульт [3]. Указанные выше заболевания чаще отмечались у пациентов с гиперурикемией, чем у пациентов без нее. В группе пациентов с уровнем МК в сыворотке крови выше 10 мг/дл хронические заболевания имели 86% пациентов, из них — АГ была выявлена у 66%, ожирение — у 65%, ХСН и СД 2 типа — у 33%, 23% имели инфаркт миокарда в анамнезе и 12% пациентов в прошлом перенесли инсульт.

4.4 Гиперурикемия и мерцательная аритмия

В настоящее время имеются данные о связи сывороточного уровня МК с риском фибрилляции предсердий (ФП), в основном полученные в ходе кросс-секционных исследований и были ограничены только 1-кратным измерением МК. Тем не менее, в большом проспективном когортном исследовании [111] с участием 123 тыс. человек с 2006 по 2012 год, как высокий средний уровень МК, так и увеличение МК в сыворотке крови с течением времени были связаны с повышенным риском возникновения ФП (скорректированный ОР 1,91, 95% ДИ 1,32–2,76, $p = 0,001$ для тренда). Сочетание высокого уровня МК с повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка было связано со значительным риском развития ФП (скорректированный ОР 2,63, 95% ДИ 1,63–4,23). Li et al. [111] предоставили доказательства связи между субклиническим повышением уровня МК в сыворотке крови с общим риском нарушений сердечного ритма и существенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Более того, Hong et al.

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией и подагрой по результатам Национальной программы проверки здоровья и питания США (NHANES) за 2007-2008 гг. [3]

Table 2. Prevalence of comorbidities associated with hyperuricemia and gout according to the US National Health and Nutrition Examination Program (NHANES) for 2007-2008 [3]

Сопутствующие заболевания	Гиперурикемия	
	Подагра, распространенность, % (95% ДИ)	Отсутствие подагры, распространенность, % (95% ДИ)
Артериальная гипертензия	77,7 (66,6–88,8)	47,2 (43,0–51,4)
Хроническая болезнь почек стадии ≥ 2	71,8 (61,3–82,3)	70,4 (62,8–78,0)
Ожирение ИМТ ≥ 30 кг/м ²	55,6 (45,5–65,7)	54,2 (49,0–59,4)
Сахарный диабет 2 типа	26,9 (9,7–44,1)	12,2 (8,7–15,6)
Хроническая болезнь почек стадии ≥ 3	22,6 (14,0–31,2)	17,4 (13,2–21,5)
Мочекаменная болезнь	20,2 (10,3–30,2)	11,6 (8,9–14,3)
Инсульт	11,8 (0,4–23,1)	5,1 (3,6–6,7)
ХСН	11,7 (6,1–17,4)	4,5 (3,4–5,5)
Инфаркт миокарда	11,6 (4,5–18,7)	4,5 (3,3–5,6)

Примечание: Представлена распространенность n (%) и 95% доверительные интервалы (ДИ)

ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Note: Prevalence n (%) and 95% confidence intervals (CI) are shown

BMI — body mass index; CHF — chronic heart failure

[112] подтвердил, что связь между уровнем МК и ФП была значительной ($p = 0,001$) после корректировки на потенциальные вмешивающиеся факторы.

4.5 Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

Первые данные о возможной роли повышенного уровня МК в сыворотке крови в отношении риска развития хронической болезни почек (ХБП) были подтверждены в ходе масштабных исследований, включая NHANES и немецкое исследование ХБП (GCKD) [113,114]. Данные из немецкого регистра подтвердили наличие подагры у 24,3% пациентов с ХБП. Распространенность подагры была существенно выше у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², чем у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [90]. Мета-анализ, в который были включены 18 проспективных исследований (n=431000) показал, что гиперурикемия является прогностическим маркером развития хронической болезни почек и снижения скорости клубочковой фильтрации [115]. Действительно, гиперурикемия играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХБП. Она остаётся независимым фактором прогрессирования ХБП даже после поправки на классические сопутствующие заболевания, такие как АГ, протеинурия и дислипидемия. Эта связь была подтверждена при IgA-нефропатии, диабетической нефропатии, трансплантации почки и аутосомно-доминантном поликистозе почек [116-119]. Следует отметить, что у пациентов с нормальным артериальным давлением, нормальной функцией почек, была замечена связь между уровнями МК в сыворотке крови и вероятностью уменьшения расчетной СКФ. Этот эффект был очевиден при концентрации МК в сыворотке, составлявшей 5,5 мг/дл, 5,0 мг/дл — у женщин [120].

Поскольку патогенез гиперурикемии является сложным, и описано множество противоречивых факторов, влияющих на риск развития и прогрессирования ХБП, вопрос о том, «что стоит на первом месте», остаётся открытым [115]. Стоит отметить, что АГ может вызывать хроническую болезнь почек и, как следствие, снижение функции почек. Кроме того, терапия диуретиками может существенно увеличить уровни МК в сыворотке крови. Однако исследо-

вования, проведенные на субпопуляциях здоровых субъектов, обнаружили четкую связь между уровнями МК в сыворотке и ХБП при длительном наблюдении [67, 121].

4.6 Гиперурикемия и метаболический синдром

Как упоминалось выше, несколько исследований продемонстрировали, что уровень МК связан с МС, высоким ИМТ, окружностью талии, высоким уровнем глюкозы в крови натощак и дислипидемией [122]. Shirasawa и соавт. [123] проанализировали данные, полученные от 96 863 участников и подтвердили, что скорректированный ОР для ГУ был значительно увеличен при ожирении (центральном) по сравнению с лицами с нормальным весом, независимо от пола (мужчины: ОР 2,12, 95% ДИ 2,03–2,21; женщины: ОР 3,54, 95% ДИ 3,21–3,90), и даже у лиц с нормальным весом, но с окружностью талии выше референсных значений по сравнению с лицами с нормальным весом и нормальной окружностью талии (мужчины: ОР 1,44, 95% ДИ 1,36–1,52; женщины: ОР 1,41, 95% ДИ 1,27–1,57). Авторы пришли к выводу, что взрослые японцы среднего возраста с нормальным весом, но с увеличенной окружностью талии должны быть обследованы и осведомлены о возможных рисках и способах снижения уровня МК [123].

4.7 Гиперурикемия и заболевания печени

Взаимосвязь между ГУ и заболеваниями печени не были описаны в предыдущем документе. Несомненно, увеличенный уровень МК — результат диеты богатой пуринами, фруктозой, генетической предрасположенности и экологических факторов, а также эндогенного перепроизводства или — в большинстве случаев — недостаточного выведения МК [124-127]. Некоторые публикации указывают на связь повышенного уровня МК с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая является частью метаболического синдрома. В экспериментальных исследованиях стимулированная мочевой кислотой экспрессия альдормедуктазы в культурах гепатоцитов (клетки HepG2) и в печени крыс с ГУ была связана с накоплением триглицеридов (альдормедуктазная реакция, в частности продуцируемый в ее ходе сорбит может использоваться в

качестве источника энергии для гликолиза и глюконеогенеза, что сопровождается накоплением триглицеридов в печени), стимуляцией ядерного транскрипционного фактора и активацией Т-клеток 5 (NFAT5) на фоне оксидативного стресса. ГУ у экспериментальных животных также приводила к увеличению альдоредуктазы, эндогенному накоплению фруктозы и триглицеридов, которое значительно уменьшалось под влиянием аллопуринола. Таким образом, ГУ коррелирует с развитием гипертриглицеридемии и НАЖБП [128, 129].

Jang и др. [130] исследовал уровень МК и их взаимосвязь с развитием болезни у 373 пациентов с подтвержденным биопсией хроническим гепатитом С, проходящих терапию интерферонами. В это исследование включались лица с ГУ > 7 мг/дл у мужчин и $> 6,0$ мг/дл у женщин. ГУ была определена у 15,8% пациентов с гепатитом С, но уровень МК в целом по выборке не отличалась между пациентами с гепатитом С и контрольной группой здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста ($p = 0,3$). Логистический регрессионный анализ показал, что факторы, ассоциированные с ГУ у мужчин, включали ИМТ ($p = 0,006$) и выраженный фиброз ($p = 0,02$), в то время как факторы, связанные с ГУ у женщин, включали рСКФ ($p = 0,02$) и СД ($p = 0,03$). Была зарегистрирована отрицательная связь между уровнем МК и степенью фиброза печени у мужчин ($6,21 \pm 1,03$ мг/дл, $5,82 \pm 1,16$ мг/дл и $5,44 \pm 1,28$ мг/дл в стадии 0–2 и 3, 4, соответственно, $p = 0,01$) [130]. Petta и соавт. [131] не разделяют это мнение, в исследовании 496 пациентов с подтвержденным биопсией гепатитом С, находящимися на терапии интерферонами и рибавирином, не было выявлено независимой связи между уровнем МК с фибротическими и некротизирующими процессами в печени. Однако ассоциация ГУ с выраженной стеатогепатозом была подтверждена ($p < 0,001$), который может быть потенциальной терапевтической целью у лиц с хроническим гепатитом С [131]. Кроме того, Jang и др. [132] показали, что в группе из 213 пациентов, где ГУ была определена как МК $> 7,0$ мг/дл у мужчин и $> 6,0$ мг/дл у женщин, уровень МК значительно уменьшалась после эрадикации вируса гепатита С при помощи прямых противовирусных препаратов. Улучшение наблюдалось у пациентов с фиброзом 4 степени $< 6,5$ (37,1% против 25,7%, $p = 0,001$). Многофакторный анализ показал, что наиболее тесно со значительным снижением уровня МК были связаны фиброз 4 степени ($p = 0,04$) и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) [132].

4.8 Гиперурикемия сердечно-сосудистая смертность

В исследовании NHANES III были представлены данные о повышении риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с повышенным уровнем МК в сыворотке крови. Связь оставалась значимой даже после поправки на различные факторы, включая демографические показатели и сопутствующие заболевания [132]. В исследовании PAMELA пациенты из общей выборки были подвергнуты тщательной оценке сердечно-сосудистого риска, включая ЭКГ, измерение АД, в том числе при помощи СМАД. Данные анализа дали основание предполагать, что пороговый уровень МК в сыворотке крови для прогнозирования риска составил 5,4 мг/дл в отношении сердечно-сосудистой смертности и 4,9 мг/дл в отношении смертности от всех причин [73]. Данные из PreCIS (Preventive Cardiology Information System) указывают на то, что при каждом повышении уровня МК на 1 мг/дл отмечается повышение риска

смерти на 39%. Даже после поправки показателей на возраст, пол, вес, ИМТ, окружность талии, АД, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, показатели расчетной СКФ, уровни холестериновых фракций и глюкозы в плазме, статус курения и потребления алкоголя, уровень МК в сыворотке сохранял свою прогностическую значимость (отношение рисков [OP] 1,26, 95% ДИ 1,15–1,38, $p < 0,001$). Следует отметить, что связь имела место независимо от того, принимал ли пациент диуретики или нет. Примечательно, что уровни МК в сыворотке крови достоверно улучшали прогностическую точность модели, которая включала факторы оценки Фрамингемского исследования, компоненты метаболического синдрома и уровень фибриногена [134]. В группе из 51 297 пациентов мужского пола, включенных в Health Professionals Follow-Up Study, более высокий риск смерти от всех причин наблюдался у тех пациентов, которые страдали подагрой. Любопытно отметить, что среди мужчин без ИБС в анамнезе повышение риска смерти было в основном обусловлено повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, у мужчин с подагрой был более высокий риск нефатального инфаркта миокарда (относительный риск [OP] 1,59; 95% ДИ 1,04–2,41) [135], чем у мужчин без подагры. Более масштабное тайваньское исследование, включавшее 354 110 лиц без подагры, продемонстрировало высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин у пациентов, как с высокими, так и с низкими уровнями МК [136]. Однако более высокий риска смерти отмечался у пациентов с высоким уровнем МК и с сердечной недостаточностью [137]. Масштабный ретроспективный анализ пациентов с симптомной сердечной недостаточностью показал, что гиперурикемия была достоверно связана с увеличением количества случаев развития сердечной недостаточности и смерти [138].

5. ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ СОБЫТИЯМИ

Как описано в предыдущей версии документа, сывороточный уровень МК считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых, почечных и метаболических расстройств: артериальной гипертонии [139], метаболического синдрома [61, 62], ишемической болезни сердца [63], сахарного диабета [64], цереброваскулярных болезней [65, 66], ХБП [67] и, наоборот, эти заболевания и состояния способствуют увеличению уровень МК в крови [70].

В настоящее время известно, что исследования установили тесную связь уровня МК с ССЗ и их риском не только у пациентов с высокими значениями ГУ и/или подагрой, но и у лиц с умеренными значениями МК $> 5,2$ – $5,5$ мг/дл [140–142]. Причем эта связь касалась как субклинических, так и клинических проявлений заболеваний [70], и оставалась весьма значимой даже после коррекции по уровню СКФ. Рабочая группа по изучению связи ГУ с сердечно-сосудистым риском в Итальянском обществе гипертонии провела исследование URRAH (Uric Acid Right for Heart Health), целью которого была оценка в выборке из 22 714 лиц общей популяции с ГУ независимого риска сердечно-сосудистых заболеваний [143]. Viridis и соавт. [144] подтвердили, что пороговые уровни МК составили 4,7 мг/дл (95% ДИ 1,21–1,93 мг/дл) для увеличения смертности от всех причин, 5,6 мг/дл (95% ДИ 4,99–6,21 мг/дл) — для увеличения сердечно-сосудистой смертности и были значительно ниже уровней, используемых для клинической

диагностики заболеваний, связанных с ГУ [144]. В зависимости от пола пороговые уровни МК для смертности от всех причин составили 5,4 мг/дл (95% ДИ 4,80–6,57) у мужчин и 4,7 мг/дл (95% ДИ 4,40–5,10) у женщин. Самое главное для клинической практики сводится к тому, что новые пороговые значения МК позволяют провести значительную реклассификацию оценки сердечно-сосудистого риска и риска смерти от всех причин.

Таким образом, это исследование, основанное на большой репрезентативной выборке, может привести к улучшению идентификации пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и риском смерти от всех причин по валидированной и рекомендованной в текущих рекомендациях шкале. Анализ других факторов, не включенных в шкалу оценки риска, таких как гематокрит, потребление алкоголя, ИМТ и рСКФ показал, что они не оказывают существенного влияния на результат оценки риска [144]. Данные Virdis и соавт. [144] в значительной степени коррелируют с результатами, полученными в исследованиях нескольких популяций, которые также показывают увеличение относительного риска основных сердечно-сосудистых событий у лиц с ГУ в диапазоне от 4,5 до 5,5 мг/дл [145–148]. Ранее сообщалось об исследованиях в нескольких особых клинических ситуациях, основанных на небольших выборках, но также частично подтверждающих последние полученные данные: у лиц пожилого возраста [146], у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства по причине ОКС [147] у лиц с АГ; противоречивые результаты были получены в исследовании NHANES III [148]. Более низкий пороговый уровень МК как фактор риска развития ССЗ по сравнению с подагрой может объясняться развитием окислительного стресса, связанного с производством МК при помощи ксантинооксидазы, который развивается при более низких значениях МК в сыворотке крови и в значительной степени не связан с воспалительной реакцией, обусловленной осаждением уратов в органах и тканях. Большое количество данных подтверждает вклад ГУ в ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, а также увеличение риска развития СД и заболеваний почек [149–151]. Таким образом, вывод о том, что повышенные уровни МК коррелируют с более высоким сердечно-сосудистым риском [106, 107] свидетельствует о необходимости пересмотра пороговых уровней МК для оценки сердечно-сосудистого риска.

Исследователи URRAH определили предельные пороговые значения МК для прогнозирования заболеваемости и смертности от ХСН — уровень МК > 5,34 мг/дл (ДИ 4,37–5,6, чувствительность 52,3, специфичность 63,9, $p < 0,0001$) явился унифицированным отрезным значением для любых случаев ХСН, тогда как уровень МК > 4,89 мг/дл (ДИ 4,78–5,78, чувствительность 68,29, специфичность 49,11, $p < 0,0001$) было прогностическим пороговым значением для смертельной сердечной недостаточности [152]. Более того, Huang с соавт. [153] проанализировали 10 исследований с участием 12 854 пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и подтвердили, что пациенты с ОСН и самыми высокими уровнями МК имели более высокий риск смерти от всех причин (ОР 1,43, 95% ДИ 1,31–1,56) и комбинированную конечную точку (смерть или повторный эпизод ОСН, ОР 1,68, 95% ДИ 1,33–2,13), после корректировки на вмещающиеся факторы. Повышение уровня МК на каждые 1 мг/мл увеличивало риски смерти от всех причин и комбинированной конечной точки на 11% и 12%, соответственно [153]. Также, авторы URRAH с поправкой на такие факторы, как

возраст, АГ, СД, ХБП, курение, потребление алкоголя, ИМТ, гематокрит, холестерин липопротеинов низкой плотности и использование диуретиков в многофакторном регрессионном анализе определили независимую связь между уровнем МК и фатальным ИМ (ОШ 1, 38, 95% ДИ 1,096–1,758, $p = 0,006$) в общей популяции и у женщин (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,105–2,075, $p < 0,01$), но не у мужчин [154].

6. ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ССЗ: ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ

Как мы уже упоминали ранее, несколько исследований подтвердили связь между уровнем МК и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [133, 154]. Тем не менее, Rahimi-Sakak и соавт. [155] выполнил мета-анализ 44 проспективных когортных исследований, выполненных в период с 2000 по 2018 год, чтобы определить связь между МК и смертностью от ССЗ. Объединенные результаты подтвердили значительную положительную нелинейную связь между уровнем МК и СС смертностью (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,33–1,58). Анализ подгрупп показал, что эта ассоциация была сильнее у женщин по сравнению с мужчинами [155]. В кросс-секционном исследование Lee и соавт. [156] исследовали взаимосвязь уровня МК с риском сердечно-сосудистых заболеваний в корейской популяции (8 781 участник Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016–2017). Была выявлена тесная взаимосвязь уровня МК с 10-летним сердечно-сосудистым риском после корректировки на физическую активность, ИМТ, креатинин в сыворотке и потребление алкоголя у обоих полов ($p < 0,001$). Уровень МК 6,9 мг/дл был связан с самым низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [156].

7. ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ

7.1. Изменения образа жизни

Было доказано, что следующие диетические факторы оказывают неблагоприятное воздействие на уровень МК в сыворотке: бессолевая диета [157], потребление красного мяса, морепродуктов, фруктозы и напитков с содержанием сахара или алкоголя [158]. К известным диетическим факторам, понижающим уровень МК в сыворотке, относятся кофе, молочные продукты, вишня [159, 160] и аскорбиновая кислота [161]. Кроме того, некоторые исследования подтвердили, что снижение массы тела и регулярная физическая активность эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке [162, 163]. Поэтому следует настоятельно рекомендовать поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической активности. Пациенты с высокой концентрацией МК в сыворотке должны избегать пищи, богатой фруктозой и продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, а также потребления алкоголя.

7.2. Лечение гиперурикемии и сердечно-сосудистые исходы

Аллопуринол остаётся препаратом первой линии урат-снижающей терапии. В систематическом обзоре 24 РКИ, на основании 19 из которых определялись целевые уровни МК для долгосрочного контроля — большая часть из

них рекомендовала в качестве порогового 6,0 мг/дл (или 360 ммоль/л), кроме южноафриканских рекомендаций, которые рекомендовали 5,0 мг/дл (300 ммоль/л) [164]. Польское общество по гипертонии (2019) рекомендует уровень 5,0 мг/дл для долгосрочного контроля уровня МК [165]. В эпидемиологических и клинических исследованиях определение ГУ значительно варьирует, затрудняя проведение сравнительных исследований.

Ингибиторы ксантиноксидазы, особенно аллопуринол, рекомендуются почти всеми руководствами, как первая линия уратснижающей терапии. Результаты исследования фебуксостата FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) [166, 167], как было недавно доложено, расходятся с результатами, описанными ранее в исследовании CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities) [168].

Фебуксостат: необходимы ли дальнейшие клинические испытания?

В настоящее время фебуксостат рекомендуется пациентам с непереносимостью аллопуринола или невосприимчивостью к нему; при назначении фебуксостата не требуется корректировки дозы у пациентов с ХБП 1-3 стадии. Фебуксостат вызывает довольно сильное ингибирирование ксантиноксидазной реакции, что приводит к значимому снижению уровня МК в крови [169]. Однако предварительные результаты исследования безопасности фебуксостата в сравнении с аллопуринолом, главным образом на основе крупномасштабного, рандомизированного исследования продемонстрировало более высокий уровень сердечно-сосудистых событий на фоне применения фебуксостата [170]. На основании предыдущих исследований, лечение фебуксостатом не было рекомендовано у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Другое исследование, посвященное безопасности применения ингибиторов ксантиноксидазы (проспективное, контролируемое исследование продолжительностью 32 месяца, $n = 6190$), продемонстрировало сопоставимое влияние фебуксостата и аллопуринола на первичную конечную точку и значимо более высокое влияние фебуксостата на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с аллопуринолом (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,01-1,47 для смерти от всех причин; ОШ 1,34, 95% ДИ 1,03-1,73 для сердечно-сосудистой смерти) [168]. В мета-анализе 35 исследований не было продемонстрировано значительных различий между фебуксостатом и аллопуринолом по влиянию на основные сердечно-сосудистые события (ОР 1,69, 95% ДИ 0,54-5,34, $p = 0,37$) [171]. В исследовании FREED, включавшем 1 000 пожилых пациентов с ГУ, 25% снижение относительного риска комбинированной точки (смерть от всех причин, цереброваскулярная болезнь, нефатальная ИБС, госпитализация по причине ХСН, артериосклеротическая болезнь, потребовавшая лечения, повреждение почек, фибрилляция предсердий) наблюдалось в группе лечения фебуксостатом, по сравнению с группой, не использовавшей фебуксостат. Различий в сердечно-сосудистых исходах зарегистрировано не было. Исследование FAST, результаты которого были опубликованы в журнале Lancet, не поддерживает данные о более высоком сердечно-сосудистом риске у пациентов, леченых фебуксостатом, несмотря на ис-

пользование более высоких дозировок, чем в исследовании CARES [168]. У 6128 пациентов частота основной комбинированной конечной точки (нефатальный ИМ, ОКС с положительными биомаркерами, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на фоне лечения фебуксостатом [1,72 события на 100 пациентолет] была не больше по сравнению с аллопуринолом [2,05 события на 100 пациентолет], скорректированный относительный риск 0,85 [95% ДИ 0,70-1,03], $p < 0,0001$] [167]. В редакционных комментариях авторы подчеркнули [166], что пациенты в исследовании CARES имели более тяжелую подагру, чем те, которые были включены в исследование FAST. У всех пациентов в исследовании CARES в анамнезе были ССЗ в отличие от 33,4% (2046 пациентов) в исследовании FAST. Именно в этой группе было зафиксировано наибольшее количество смертельных случаев. Возможно, размеры этой группы были недостаточными, чтобы полностью оценить риск фебуксостата у лиц с ССЗ в анамнезе [166]. Таким образом, дальнейшие клинические испытания необходимы, чтобы ответить на этот вопрос и обеспечить четкие доказательства, что позволит FDA отказаться от предупреждения об опасности применения фебуксостата у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

7.3. Влияние аллопуринола на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Влияние аллопуринола на течение артериальной гипертонии

Эффект ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола на течение АГ был изучен в большом количестве исследований. В исследовании The United Kingdom Clinical Practice Research Datalink применение аллопуринола было независимо ассоциировано со снижением, как систолического, так и диастолического АД [172]. В кратковременном перекрестном исследовании, представившем предварительные результаты, полученные у подростков с впервые диагностированной АГ, лечение аллопуринолом приводило к статистически значимому снижению АД. Аллопуринол (200 мг), назначенный два раза в день, в течение 6 недель обеспечивал более значимое снижение САД ($-6,9$ мм рт. ст., 95% ДИ $-4,5$ - $-9,3$) и ДАД ($-5,1$ мм рт. ст., 95% ДИ $-2,5$ - $-7,8$) по сравнению с плацебо САД $- (2,0$ мм рт. ст., 95% ДИ $0,3$ - $4,3$), $p = 0,009$, ДАД $- (-2,4$ мм рт. ст., 95% ДИ $0,2$ - $4,1$), $p = 0,05$ [173]. В мета-анализе 10 клинических исследований с участием 738 пациентов, леченых аллопуринолом, САД снизилось на $3,3$ мм рт. ст. (95% ДИ $1,4$ - $5,3$), $p = 0,001$, а ДАД $-$ на $1,3$ мм рт. ст. (95% ДИ $0,1$ - $2,5$), $p = 0,03$ [174]. Эти данные представляют новый, потенциально положительный терапевтический эффект в отношении АГ, который требует подтверждения в будущих, более масштабных клинических исследованиях.

В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования изучали влияние ингибитора ксантиноксидазы и пробенецида на уровень МК в сыворотке крови у подростков (11-17 лет) с предгипертонией и ожирением. У лиц, подвергшихся уратснижающей терапии, отмечалось снижение клинического САД на $10,2$ мм рт. ст., а ДАД $-$ на $9,0$ мм рт. ст. Кроме того, уратснижающая терапия приводила к значимому уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Эти данные указывают на то, что, по крайней мере, у моло-

дых пациентов с предгипертонией уровень МК в сыворотке влияет на АД, и оно может быть значимо снижено с помощью уратснижающей терапии [175, 176].

В исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) первичной конечной точкой была частота тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (MACE) и госпитализация по причине сердечно-сосудистой патологии у пациентов после острого инфаркта миокарда, использующих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), такие как зофеноприл или каптоприл, плюс ингибитор ксантиноксидазы. Выживаемость была значимо выше в группе лечения ингибитором ксантиноксидазы, чем в группе лечения только ИАПФ (ОП 2,29, 1,06-4,91), $p = 0,034$. Время выживаемости в сочетании с отсутствием каких-либо нежелательных явлений было больше у пациентов, леченных зофеноприлом и ингибитором ксантиноксидазы, чем получавших другие ИАПФ и плацебо ($p = 0,033$) [177]. Преимущество в увеличении времени выживаемости при терапии аллопуринолом было доказано в ходе других РКИ и когортных исследований [178]. В недавно опубликованном исследовании аллопуринол снижал АД у подростков и был ассоциирован со значимо более низким риском инсульта (ОП 0,50, 95% ДИ 0,32-0,80) и тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ОП 0,61, 95% ДИ 0,43-0,87). Лечение высокими дозами, а именно, составляющими ≥ 300 мг в день, было связано со снижением риска инсультов (ОП 0,58, 95% ДИ 0,36-0,94) и тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ОП 0,65, 95% ДИ 0,46-0,93).

Подводя итог вышесказанному, снижение уровня МК в сыворотке крови, достигнутое посредством лечения пациентов уратснижающими препаратами, главным образом ингибитором ксантиноксидазы, как правило, связано с уменьшением частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и улучшением контроля АД [107, 179], но необходимы дополнительные крупномасштабные исследования [180]. Тем не менее, аллопуринол можно также рассматривать при лечении гипертоников с бессимптомной гиперурикемией, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске.

Влияние аллопуринола на течение ишемической болезни сердца

В небольшом РКИ с участием 65 пациентов (в возрасте 18-85 лет) с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, положительным стресс-тестом на скрытую коронарную недостаточность и стабильной ИБС лечение аллопуринолом (600 мг в день) в течение 6 недель увеличивало медианное время до регистрации депрессии сегмента ST до 298 секунд (межквартильный диапазон [МД] 211-408) против 249 секунд (МД 200-375) на плацебо, $p = 0,0002$ [181]. Аналогично, в ходе небольшого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ($n=65$) с участием пациентов с ИБС и гипертрофией левого желудочка [182] было доказано значимое уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ у пациентов, получавших 600 мг аллопуринола по сравнению с плацебо ($-5,2 \pm 5,8$ г против $-1,3 \pm 4,48$ г), $p = 0,007$; ($-2,81 \pm 7,8$ мл против $+1,3 \pm 7,22$ мл), $p = 0,047$, соответственно [182]. Higgins и др. [183] при проведении систематического обзора и мета-анализа 40 исследований подтвердили, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол

улучшает функцию эндотелия и снижает уровни маркеров окислительного стресса. Была описана выраженная дозозависимость между аллопуринолом и функцией эндотелия, что указывает на механический эффект сосудистого окислительного стресса [184].

Влияние аллопуринола на течение ХСН

В ходе масштабного наблюдательного исследования с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и подагрой в анамнезе ($n = 25\,090$) терапия ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом была ассоциирована с уменьшением числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, смертности вследствие ХСН (ОП 0,69; 95% ДИ 0,60-0,79), $p < 0,001$, и смертности от всех причин (ОП 0,74; 95% ДИ 0,61-0,90), $p < 0,001$ [138]. Напротив, в ходе исследования ОРТ-СНФ (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) терапия оксипуринолом не сопровождалась клиническим улучшением в неселективной когорте пациентов ($n = 405$) с умеренно-тяжелой ХСН (ФК [NYHA] II-III) и сниженной фракцией выброса ЛЖ. Данные исследования EXACT-HF, включавшем пациентов с симптомной ХСН и фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ ($n = 253$), также не подтвердили улучшение сократительной функции ЛЖ и какие-либо значимые клинические улучшения на фоне терапии аллопуринолом (600 мг в день) в течение 24 недель [185]. Примечательно, что ретроспективный анализ исследования ОРТ-СНФ подтверждает, что снижение уровня МК в сыворотке под воздействием оксипуринола коррелировало с благоприятным клиническим ответом [186-188], и что уровень МК в сыворотке может служить маркером для целевого ингибиования ксантиноксидазы при застойной ХСН. Эти результаты указывают на потенциальную положительную роль раннего вмешательства и снижения уровня гиперурикемии у пациентов с застойной ХСН.

Влияние аллопуринола на состояние функции почек

На протяжении длительного времени известно, что терапия ингибиторами ксантиноксидазы может существенно улучшить функцию почек [70]. Goicoechea и др. [189] отмели замедление прогрессирования ХБП и снижение частоты возникновения протеинурии в группе, в которой в произвольном порядке было назначено лечение ингибитором ксантиноксидазы или плацебо. Другой мета-анализ подтвердил, что уратснижающая терапия снижает риск развития случаев почечной недостаточности и терминальной стадии болезни почек на 55% (ОП 0,45, 95% ДИ 0,31 \pm 0,64) и 41% (ОП 0,59, 95% ДИ 0,37 \pm 0,96), соответственно, в сравнении со стандартным лечением или плацебо [190]. Siu и др. [191] сообщали о снижении уровня МК в сыворотке крови и сохранении функции почек у пациентов, леченных ингибитором ксантиноксидазы, через 12 месяцев. Проведенный Sampson и др. мета-анализ 12 исследований [192] ($n = 1187$) с участием различных групп пациентов выявил улучшение почечной функции под воздействием уратснижающей терапии через один год, что проявлялось снижением уровня креатинина в сыворотке крови и увеличением расчетной скорости клубочковой фильтрации. В другом популяционном когортном исследовании ($n = 111\,992$) по изучению связи между гиперурикемией и функцией почек у пациентов, получавших уратснижающую терапию и достигших уровня МК в сыворотке, составлявшего

6 мг/дл, отмечалось снижение частоты нежелательных исходов (снижение СКФ на 30% и более или развитие терминальной стадии почечной недостаточности) на 37% [193].

Влияние аллопуринола на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин

Эффект аллопуринола в отношении сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, вероятно, связан с его потенциальным антиоксидантным действием, вследствие которого происходит снижение выработки активных форм кислорода [194, 195]. Существует множество данных, позволяющих предположить ключевую роль ксантиноксидазы в различных видах повреждений ишемизированной ткани, сосудистом повреждении, воспалительных процессах и хронической сердечной недостаточности [196]. В базе данных обмена медицинской информацией ($n = 7\,135$) распространность сердечно-сосудистых нежелательных явлений составляла 74,0 (95% ДИ 61,9–86,1) на 1000 человеко-лет в группе леченых аллопуринолом в дозе 100 мг, 69,7 (95% ДИ 49,6–89,8) — в группе аллопуринола 200 мг и 47,6 (95% ДИ 38,4–56,9) — в группе аллопуринола ≥ 300 мг [180]. Кроме того, высокая доза аллопуринола, определенная как ≥ 300 мг, была ассоциирована с уменьшением риска смерти от всех причин (ОР 0,65, 95% ДИ 0,42–0,99) [8, 197]. В крупномасштабном когортном исследовании, проведенном Dubreuil и др. [198], начало терапии аллопуринолом было связано со снижением риска смерти от всех причин на 11% у пациентов с гиперурикемией и на 19% у пациентов с подагрой.

7.4. Урикурические препараты

Снижение выведения почками МК является причиной как минимум 85–90% случаев как первичной, так и вторичной гиперурикемии. Пациенты с относительно сниженной экскрецией МК являются потенциальными кандидатами для подобной терапии. Больным с мочекаменной болезнью не рекомендована подобная тактика лечения. Пробенецид, сульфинпиразон не эффективны у больных с тяжелой ХБП. Достоверных данных о преимуществах в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с аллопуринолом получено не было. Бензбромарон может быть использован у больных с легкой и умеренной степенью снижения СКФ (клиренс креатинина 30–59 мл/мин).

Препараты уриказы

Препараты рекомендованы европейскими и американскими экспертами для снижения уровня мочевой кислоты у больных с рефрактерной подагрой, не достигших целевых уровней при применении ингибиторов ксантиноксидазы. Они расщепляют ураты до аллантоина, обладающего большей растворимостью. Продолжают проводиться исследования, посвященные применению пеглотиказы у пациентов с рефрактерной подагрой в США [199]. Данные об использовании расбуриказы ограничены, препарат пока не одобрен FDA для использования при подагре, только для лечения синдрома лизиса опухоли [200].

Препараты, снижающие уровень воспаления

Предположение о том, что воспаление увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, заставляет рассматривать острое и хроническое воспаление при подагре как один из важнейших факторов риска. Как известно, широко используемые для купирования обострений НПВС и ГКС увеличивают сердечно-сосудистый риск, но эти эффекты не обусловлены противовоспалительной эффективностью препаратов. Ряд исследований, посвященных применению колхицина, продемонстрировали снижение частоты инфаркта миокарда (возможно, вследствие снижения вЧСРБ) [201]. Поскольку установлено, что ИЛ-1 β играет центральную роль в развитии воспаления у пациентов с подагрой, обсуждается роль препаратов анти-ИЛ1 β (канакинумаб, анакинра) в профилактике и терапии заболевания [202, 203].

7.5. Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что гиперурикемия в высокой степени связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и сахарного диабета. В связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня МК в сыворотке у пациентов не только с ревматологической точки зрения, но также и в отношении снижения сердечно-сосудистого и почечного риска, включая измерения расчетной СКФ [70, 204]. Необходимость активного скрининга сердечно-сосудистых факторов риска настоятельно рекомендуется и Американской коллегией ревматологов, и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) [204–206].

Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК > 6 мг/дл (360 мкмоль/л).
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считать уровень МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л).
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменение образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность к рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови.
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в соответствии с тяжестью выявленной гиперурикемии. Согласно рекомендациям начальная доза аллопуринола должна составлять от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ (6–8 мг/дл), от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ (8–10 мг/дл) и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой (> 10 мг/дл).
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. Если целевые уровни МК не достигнуты монотерапией, может быть рассмотрена комбинированная терапия аллопуринолом и лезинурадом особенностю у пациентов высокого и очень высокого риска

ШАГ 1: Оценка уровня мочевой кислоты в сыворотке

Измерение уровня МК рекомендуется в качестве скрининга и в Европейских [1] и национальных рекомендациях [2], регламентирующих ведение пациентов с АГ. Рекомендации в отношении оптимальных целевых уровней остаются неизменными — уровень МК должен составлять 6 мг/дл (360 мкмоль/л) и менее. Несмотря на отсутствие РКИ, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (АГ, СД, дислипидемия, повреждение органов-мишеней или предыдущие сердечно-сосудистые события) следует рассмотреть целью уровень МК < 5 мг/дл.

ШАГ 2: Оценка сопутствующих заболеваний и принятой терапии

Следует оценить наличие сопутствующих заболеваний и препаратов, принимаемых для их лечения. Следует рекомендовать более агрессивный контроль сопутствующих факторов риска и использование лекарств, косвенно влияющих на уровень МК. Эффективное лечение сопутствующих заболеваний, которые влияют на уровни МК, таких как АГ, СД, метаболический синдром, ХБП и ССЗ [62, 67–70], должно быть рекомендовано. Необходимо оценить потенциальную пользу и вред антигипертензивной терапии и рассмотреть возможность замены, если вред превышает пользу, в частности:

- диуретики, среди них гидрохлоротиазид, переход от гидрохлоротиазида к альтернативным гипотензивным средствам, если это возможно;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), хотя лозартан является единственным гипотензивным препаратом, снижающим уровень МК [207], переход на лозартан с других БРА не рекомендуется;
- низкие дозы ацетилсалициловой кислоты — прекращение приёма низких доз в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, прекращение приёма низких доз ацетилсалициловой кислоты у пациентов во вторичной сердечно-сосудистой профилактике не рекомендуется;
- препараты, снижающие уровень холестерина — переключение со статинов на фенофибрат не рекомендуется.

ШАГ 3: Изменение образа жизни

Среди наиболее значимых рекомендаций:

- ограничение потребления пуринов, включая красное мясо и морепродукты;
- ограничение приёма кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы;
- ограничение алкоголя, ограничение или отказ от алкоголя приводит к снижению уровня МК на 1,6 мг/дл по сравнению с контрольной группой [208];
- снижение веса и регулярная физическая активность у пациентов с избыточным весом или ожирением [162,163];
- добавление кофе, молочных продуктов, вишни [159, 160] и аскорбиновой кислоты [161].

ШАГ 4: Терапия ингибиторами ксантинооксидазы

В качестве терапии первой линии для достижения целевых уровней МК, как упоминалось ранее, рекомендован аллопуринол в соответствии с большинством текущих рекомендаций. Согласно рекомендациям начальная доза аллопуринола составляет от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ, от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой. Дозировка должна быть титрована для достижения целевого уровня МК [205]. Из-за почечной экскреции аллопуринола у пациентов с ХБП, нарушением функции почек может быть задержка выведения лекарственного средства и/или его метаболитов (оксипуринола) с последующим удлинением периода полураспада. По этой причине при ХБП выше 3 стадии может быть целесообразным использование менее 100 мг в день или использовать однократных доз в 100 мг с более длительными интервалами, превышающими 1 день. Если аллопуринол используется у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, его следует вводить в дозе 300–400 мг сразу после диализа, но без дополнительных доз в другие дни [205].

ШАГ 5: Мониторинг и поддержание целевого уровня МК

По достижении целевого уровня необходимо продолжить терапию неопределенно долго. Мониторинг уровня МК дол-

жен осуществляться 2 раза в год. Комбинированная терапия должна быть рассмотрена у пациентов, не достигших целевых уровней МК. Только 2 из 5 пациентов с ГУ достигли целевых уровней с помощью монотерапии [107]. Если цель не удается достичь, доза должна быть увеличена до 900 мг или пациент должен быть переведен на бензбромарон или комбинированную терапию бензбромароном и аллопуринолом, за исключением пациентов с СКФ < 30 мл/мин [209]. Однако увеличение дозы должно быть постепенным. Нежелательные реакции в основном связаны с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу и тяжелой кожной аллергической реакцией, обычно через 8 недель терапии [210–212]. Факторы, способствующие развитию этого синдрома, включают слишком высокие начальные дозы, ХБП, сопутствующее использование диуретиков и наличие HLA-B*5801 [172, 213]. Хотя высокие дозы аллопуринола (≥ 300 мг/дл) связаны со снижением смертности от всех причин [8, 198], выбор оптимальной дозы, направленной на поддержание целевого уровня МК, представляется обоснованным.

Лезинурад является пероральным селективным ингибитором URAT1 и ОАТ4 почечных транспортеров, которые увеличивают экскрецию МК и снижают уровень МК в крови. Доза 200 мг ежедневно рекомендуется в сочетании с ингибиторами ксантинооксидазы у пациентов, которые не достигают целей лечения. Добавление лезинурада помогает повысить эффективность ингибиторов ксантинооксидазы и избежать максимальных доз [214]. В исследовании CLEAR 200 мг или 400 мг лезинурада вместе с аллопуринолом значительно увеличили долю пациентов, достигших целевых уровней МК по сравнению с монотерапией аллопуринолом (54,2%, 59,2% и 27,9%, соответственно, $p < 0,0001$) [215]. Одобрение лезинурада на основе данных трёх основных исследований фазы III (CLEAR 1, CLEAR 2 и CRYSTAL), которые оценивали дозы лезинурада в 200 мг и 400 мг, было основано на том, что комбинация лезинурада 200 мг с аллопуринолом (CLEAR 1 и CLEAR 2) или лезинурада 200 мг с фебуксостатом (CRYSTAL) привела к значимо большей частоте достижения целевых уровней МК по сравнению с монотерапией тем или иным препаратом. Профиль безопасности комбинированной терапией лезинурадом 200 мг с ингибитором ксантинооксидазы был сопоставим с монотерапией аллопуринолом или фебуксостатом.

Как только цель МК достигается непрерывно, доза уратснижающей терапии должна поддерживаться неопределенно долго на основании постоянного мониторинга уровней МК в крови, по крайней мере 2 раза в год [215, 216].

8. АСПЕКТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прежде всего, цели лечения ГУ все еще необходимо обсуждать. Данные, полученные в исследовании URRAH, определили новые пороговые значения ГУ и оптимизировали алгоритмы для оценки общего сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, есть необходимость в дополнительных данных в поддержку лечения бессимптомной ГУ, хотя множество полученных в настоящий момент результатов демонстрируют положительное влияние уратснижающей терапии на сердечно-сосудистый прогноз.

В заключение:

- каждый пятый пациент страдает от ГУ, распространенность ГУ постоянно увеличивается;

- все пациенты с ГУ должны быть тщательно проинформированы о факторах риска развития ГУ и ее связи с сердечно-сосудистым риском;
- все пациенты должны быть безотлагательно проинформированы о необходимости изменения образа жизни и модификации диеты, если это необходимо, а также строгом выполнении полученных рекомендаций, в том числе по лечению;
- как пациенты, так и врачи всех специальностей (особенно врачи первичного звена, кардиологи и пульмонологи) должны стремиться к достижению и поддержанию целевых уровней МК не более 6 мг/дл на протяжении всей жизни, для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевой уровень должен быть менее 5 мг/дл;
- как упоминалось ранее, аллопуринол рекомендуется в качестве препарата первой линии уратснижающей терапии, который назначается соответственно тяжести гиперурикемии, начальная доза аллопуринола должна составлять от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ, от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой;
- дозировка ингибитора ксантинооксидазы должна титроваться до достижения желаемого целевого уровня МК, который необходимо контролировать два раза в год;
- если целевые уровни МК не достигнуты монотерапией, может быть рассмотрена комбинированная терапия аллопуринолом и лезинурадом.

Литература/References

1. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1; 39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>, indexed in Pubmed: 30165516
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019; 16(1):6-31 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16(1):6-31 (in Russian)]. <https://doi.org/10.26442/2075-82X.2019.1.190179>
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10):3136-3141. <https://doi.org/10.1002/art.30520>, indexed in Pubmed: 21800283
4. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(6):991-999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>, indexed in Pubmed: 30618180
5. Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(5):e0198197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197>, indexed in Pubmed: 29852506
6. Шалынова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(2):153-159 [Shalynova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Duplyakov D.V., Efyanov A.Yu., Zhernakova Yu.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153-159. (In Russian)], <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
7. Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(11):649-662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>, indexed in Pubmed: 26150127
8. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359(17):1811-1821. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885>, indexed in Pubmed: 18946066
9. Johnson RJ, Titte S, Cade JR, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005; 25(1):3-8. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002>, indexed in Pubmed: 15660328
10. Liu B, Wang T, Zhai HN, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2011; 11:832. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832>, indexed in Pubmed: 22032610
11. Hou L, Zhang M, Han W, et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0150451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150451>, indexed in Pubmed: 27042828
12. Leiba A, Vinker S, Dinour D, et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9 (8): 600-9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.05.010>, indexed in Pubmed: 26101171
13. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23(8):932-9. <https://doi.org/10.5551/jat.33951>, indexed in Pubmed: 26947600
14. Dai XM, Wei L, Ma LL, et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol* 2015; 34(9):1605-11. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2878-1>, indexed in Pubmed: 25630308
15. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates bloodurate levels. *Nature*. 2002; 417(6887):447-452. <https://doi.org/10.1038/nature742>, indexed in Pubmed: 12024214
16. Borghi C. The management of hyperuricemia: back to the pathophysiology of uric acid. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33(sup3):1-4. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378502>, indexed in Pubmed: 28952386
17. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4:12. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-12>, indexed in PubMed: 22475652
18. Hou L, Zhang M, Han W, et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0150451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150451>, indexed in Pubmed: 27042828
19. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23(8):932-9. <https://doi.org/10.5551/jat.33951>, indexed in Pubmed: 26947600
20. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18(5):858-65. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352>, indexed in Pubmed: 9152657
21. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress. *Orv Hetil* 1999; 140(6):275-279. Hungarian. indexed in Pubmed: 10071505
22. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant – and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:6858-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858>, indexed in Pubmed: 6947260
23. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000; 10(6):403-409. <https://doi.org/10.2188/jea.10.403>, indexed in Pubmed: 11210110
24. Agudelo CA, Wise CM. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13 (3): 234-9. <https://doi.org/10.1097/0000281-200105000-00015>, indexed in Pubmed: 11333555
25. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1546-1551. <https://doi.org/10.1011/archinte.164.14.1546>, indexed in Pubmed: 15277287
26. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282:F991-F997. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>, indexed in Pubmed: 11997315
27. Su P, Hong L, Zhao Y, et al. Relationship Between Hyperuricemia and Cardiovascular Disease Risk Factors in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit* 2015; 21:2707-17. <https://doi.org/10.12659/msm.895448>, indexed in Pubmed: 26364955
28. Choi H, Kim HC, Song BM, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 64:51-8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.01.005>, indexed in Pubmed: 26952377
29. Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(10):610-621. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.144>, indexed in Pubmed: 22945592.
30. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev*. 2015; 95(1):83-123. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013>, indexed in Pubmed: 25540139
31. Xu L, Shi Y, Zhuang S, et al. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*. 2017; 8(59):100852-100862. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20135>, indexed in Pubmed: 29246027
32. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nature Genetics*. 2008; 40(4):437-442. <https://doi.org/10.1038/ng.106>
33. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urateexcretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012; 3:764. <https://doi.org/10.1038/ncomms1756>, indexed in Pubmed: 22473008
34. Ristic B, Sivaprakasam S, Narayanan M, et al. Hereditary hemochromatosis disrupts uric acid homeostasis and causes hyperuricemia via altered expression/activity of xanthine oxidase and ABCG2. *Biochem J*. 2020; 477(8):1499-1513. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190873>, indexed in Pubmed: 32239172
35. Drabkin M, Yogeve Y, Zeller L, et al. Hyperuricemia and gout caused by missense mutation in d-lactate dehydrogenase. *J ClinInvest*. 2019; 129(12):5163-5168. <https://doi.org/10.1172/JCI129057>, indexed in Pubmed: 31638601
36. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:48. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-48>, indexed in Pubmed: 18067674
37. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2019; 173(1):100-106. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.53200>, indexed in Pubmed: 30607000

- J Hum Genet. 2011; 88(2):193–200, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.12.010>, indexed in Pubmed: 21255763
38. Chung HY, Baek BS, Song SH, et al. Xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase and oxidative stress. *Age (Omaha)*. 1997; 20(3):127–140, <https://doi.org/10.1007/s11357-997-0012-2>, indexed in Pubmed: 23604305
39. Arlot ME, Meunier PJ. Effects of two diphosphonates (EHDP and Cl2MDP) on serum uric acid in pagetic patients. *Calcif Tissue Int.* 1981; 33(3):195–198, <https://doi.org/10.1007/BF02409437>, indexed in Pubmed: 6456054.
40. Puig JG, Mateos FA. Clinical and biochemical aspects of uric acid overproduction. *Pharm World Sci.* 1994; 16(2):40–54, <https://doi.org/10.1007/BF01880655>, indexed in Pubmed: 8032341
41. Dong H, Xu Y, Zhang X, et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes. *Sci Rep.* 2017; 7(1):8822, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09455-z>, indexed in Pubmed: 28821853
42. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(6):610–613, <https://doi.org/10.1002/art.10792>, indexed in Pubmed: 12522834.
43. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension* 2017; 69(2):236–42, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436>, indexed in Pubmed: 27993955
44. Farquharson CA et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106(2):221–6, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d>, indexed in Pubmed: 12105162
45. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40(3):355–60, <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa>, indexed in Pubmed: 12215479
46. Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J* 2017; 24(6):623–32, <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0074>, indexed in Pubmed: 28653312
47. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid in—creases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38(5):1101–6, <https://doi.org/10.1161/1101092839>, indexed in Pubmed: 11711505
48. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3553–62, <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050572>, indexed in Pubmed: 16251237
49. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin–angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26(2):269–75, <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf>, indexed in Pubmed: 18192841
50. Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25(5):425–33, <https://doi.org/10.1159/000087713>, indexed in Pubmed: 16113518
51. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66(1):281–7, <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x>, indexed in Pubmed: 15200435
52. Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47(5):962–7, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2>, indexed in Pubmed: 16520402.
53. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24(6):691–7, <https://doi.org/10.1291/hypres.24.691>, indexed in Pubmed: 11768729
54. Rosolowsky ET, Ficciello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):706–13, <https://doi.org/10.2215/CJN.04271007>, indexed in Pubmed: 18272826
55. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1752–61. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>, indexed in Pubmed: 15599400
56. Fabbriani E, Serafini M, Baric LC, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidativestress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 2014; 63(3):976–81, <https://doi.org/10.2337/db13-1396>
57. Grassi D, Desideri G, Di Giacomantonio A, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014; 21(4):235–42, <https://doi.org/10.1007/s40292-014-0046-3>
58. Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller S, et al. The Risk of Gout Among Patients With Sleep Apnea: A Matched Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2019; 71(1):154–60, <https://doi.org/10.1002/art.40662>
59. Evans PL, Prior JA, Belcher J, et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1):1–15, <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1612-1>
60. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275(9):457–64, <https://doi.org/10.1056/NEJM196609012750902>, indexed in Pubmed: 5917940
61. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115(19):2526–32, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627>, indexed in Pubmed: 17470699
62. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(2):187–91, <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed>, indexed in Pubmed: 18349749
63. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87(12):1411–4, [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01566-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01566-1), indexed in Pubmed: 11397367
64. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(2):361–2, <https://doi.org/10.2337/dc07-1276>, indexed in Pubmed: 17977935
65. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69(14):1418–23, <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1>, indexed in Pubmed: 17909154
66. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29(3):635–9, <https://doi.org/10.1161/01.str.29.3.635>, indexed in Pubmed: 9506605
67. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(2):R83, <https://doi.org/10.1186/ar3806>, indexed in Pubmed: 22513212
68. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(3):237–42, [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90127-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90127-8), indexed in Pubmed: 3339376
69. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1162–4, <https://doi.org/10.1136/ard.2009.122770>, indexed in Pubmed: 20124358
70. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015; 33(9):1729–41, <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>, indexed in Pubmed: 26136207
71. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open* 2016; 6(9):e013774, <https://doi.org/10.1136/bmopen-2016-013774>, indexed in Pubmed: 27609859
72. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(1):102–110, <https://doi.org/10.1002/acr.20344>, indexed in Pubmed: 20824805
73. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.* 2014; 32(6):1237–1244, <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161>, indexed in Pubmed: 24675682
74. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49(2):298–303, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000254480.64564.b6>, indexed in Pubmed: 17190877
75. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48(6):1031–1036, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000248752.088074c>, indexed in Pubmed: 17060508
76. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med.* 2009; 169(2):155–162, <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.521>, indexed in Pubmed: 19171812
77. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006; 48(6):1037–1042, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000249768.26560.66>, indexed in Pubmed: 17060502
78. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem.* 2009; 55(11):2026–2034, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.124891>, indexed in Pubmed: 19729471
79. Shankar A, Klein R, Klein BEK, et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens.* 2006; 20(12):937–945, <https://doi.org/10.1038/sj.hjh.1002095>, indexed in Pubmed: 17024135
80. Sundström J, Sullivan L, D’Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45(1):28–33, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000150784.92944.9a>, indexed in Pubmed: 15569852
81. Yü TF, Berger L, Dorph DJ, et al. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 1979; 67(5):766–71, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(79\)90732-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)90732-0), indexed in Pubmed: 507087
82. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59(3):364–8, <https://doi.org/10.1159/000186593>, indexed in Pubmed: 1758523
83. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93(6):817–21, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-6-817>, indexed in Pubmed: 7447188
84. Alper AB, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45(1):34–38, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000150783.79172.bb>, indexed in Pubmed: 15569853
85. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults.* *J Hum Hypertens.* 1999; 13(1):13–21, <https://doi.org/10.1038/sj.hjh.1000740>, indexed in Pubmed: 9928747
86. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(1):287–292, <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080865>, indexed in Pubmed: 17167112
87. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension.* 1991; 17(6_pt_2):969–976, https://doi.org/10.1161/01.hyp.17.6_pt_2.969, indexed in Pubmed: 2045178
88. Imaiz M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res.* 2001; 24(5):531–536, <https://doi.org/10.1291/hypres.24.531>, indexed in Pubmed: 11675947
89. Jossa F, Farinaro E, Panico S, et al. Serum uric acid and hyper-tension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens.* 1994; 8(9):677–681, indexed in Pubmed: 7807497
90. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49(2):298–303, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000254480.64564.b6>, indexed in Pubmed: 17190877
91. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003; 42(4):474–480, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3>, indexed in Pubmed: 12953019
92. Mellen PB, Bleyer A, Erlinger T, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort. *Hypertension* 2006; 48(6):1037–1042, <https://doi.org/10.1161/01.hyp.000249768.26560.66>

93. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a pre-dictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res*. 2004; 27(11):835–841. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.835>
94. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001; 19(7):1209–1215. <https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00005>, indexed in PubMed: 11446710
95. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(12):2888–2897. <https://doi.org/10.1097/01asn.0000034910.58454.f4>, indexed in PubMed: 12444207
96. Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006; 47(5):962–7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2>, indexed in PubMed: 16520402
97. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens*. 2007; 25(8):1583–1589. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32813ae6c6>, indexed in PubMed: 17620953
98. Tatsumi Y, Asayama K, Morimoto A, et al. Hyperuricemia predicts the risk for developing hypertension independent of alcoholdrinking status in men and women: the Saku study. *Hypertens Res*. 2020; 43(5):442–449. <https://doi.org/10.1088/s41440-019-0361-0>, indexed in PubMed: 31776471
99. Ae R, Kanbay M, Kuwabara M. The causality between the serum uric acid level and stroke. *Hypertens Res*. 2020; 43(4):354–356. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0346-z>, indexed in PubMed: 31988480
100. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(7):885–892. <https://doi.org/10.1002/art.24612>, indexed in PubMed: 19565556
101. Zhong C, Zhong X, Xu T, et al. Sex-Specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(4):e005042. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005042>, indexed in PubMed: 28356280
102. Li J, Muraki I, Imano H, et al. Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Hypertens Res*. 2020; 43(4):313–321. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0385-5>, indexed in PubMed: 31988479
103. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, et al. ACR/EULAR Classification Criteria for Gout. *Arthritis Rheum*. 2015; 67(10):2557–68. <https://doi.org/10.1002/art.39254>
104. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004; 164(14):1546–51. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546>, indexed in PubMed: 15277287
105. Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 214:194–199. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.206>, indexed in PubMed: 27064641
106. Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13:23–28. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s115080>, indexed in PubMed: 28223818
107. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension*. 2016; 67(3):496–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531>, indexed in PubMed: 26865197
108. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, et al. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens*. 2018; 36(9):1840–6. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000001814>, indexed in PubMed: 29916994
109. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(1):134–46. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.021>, indexed in PubMed: 23058478.
110. Shadick NA, Kim R, Weiss S, et al. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. *J Rheumatol*. 2000; 27(7):1708–12, indexed in PubMed: 10914856
111. Li S, Cheng J, Cui L, et al. Cohort study of repeated measurements of serum urate and risk of incident atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(13):e012020. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012020>, indexed in PubMed: 31213103
112. Hong M, Park JW, Yang PS, et al. A mendelian randomization analysis: The causal association between serum uric acid and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10):e13300. <https://doi.org/10.1111/eci.13300>, indexed in PubMed: 32474920
113. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42(6):551–61. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009>, indexed in PubMed: 23312548
114. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(4):613–621. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu352>, indexed in PubMed: 25395390
115. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(9):2221–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft029>, indexed in PubMed: 23543594
116. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009; 169(4):342–50. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605>, indexed in PubMed: 19237717
117. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(1):89–95. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh584>, indexed in PubMed: 15572382
118. Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(4):475–82. <https://doi.org/10.1111/cen.12673>, indexed in PubMed: 25400252
119. Hart A, Jackson S, Kasiske BL, et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. *Transplantation*. 2014; 97(10):1066–1071. <https://doi.org/10.1097/TP.0000440952.29757.66>, indexed in PubMed: 24503762
120. Bellomo G, Venanzio S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2):264–72. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.019>, indexed in PubMed: 20385436
121. Obermayr RP, Temel C, Knechtelsdorfer M, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(4):1265–1273. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm790>, indexed in PubMed: 18039642
122. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16:85. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0265-8>, indexed in PubMed: 27165776
123. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan. *BMC Endocr Disord*. 2020; 20(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0481-1>, indexed in PubMed: 31906920
124. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(5):409–416. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012>, indexed in PubMed: 2217779
125. Caliceti C, Calabria D, Roda A, et al. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients*. 2017;9(4). <https://doi.org/10.3390/nut9040395>, indexed in PubMed: 28420204
126. Bleyer AJ, Hart TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13(2):124–130. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.01.008>, indexed in PubMed: 16580613
127. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290(3):F625–F631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2005>, indexed in PubMed: 16234313
128. Sanchez-Lozada LG, Andres-Hernando A, Garcia-Arroyo FE, et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem*. 2019; 294(11):4272–4281. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006158>, indexed in PubMed: 30651350
129. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest*. 2014; 94(10):1114–1125. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.98>, indexed in PubMed: 25111690
130. Jang TY, Yeh ML, Huang CI, et al. Association of hyperuricemia with disease severity in chronic hepatitis C patients. *PLoS One*. 2018; 13(11):e207043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207043>, indexed in PubMed: 30395654
131. Petta S, Macaluso FS, Cammà C, et al. Hyperuricaemia: another metabolic feature affecting the severity of chronic hepatitis because of HCV infection. *Liver Int*. 2012; 32(9):1443–1450. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02842.x>, indexed in PubMed: 22764879
132. Jang TY, Huang CI, Yeh ML, et al. Improvement of hyperuricemia in chronic hepatitis C patients receiving directly acting antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(3):473–481. <https://doi.org/10.1111/jgh.14835>, indexed in PubMed: 31414504
133. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013; 106(7):647–58. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct083>, indexed in PubMed: 23564632
134. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(2):623–30. <https://doi.org/10.1002/art.23121>, indexed in PubMed: 18240236
135. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007; 116(8):894–900. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389>, indexed in PubMed: 17698728
136. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(1):127–134. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes223>, indexed in PubMed: 22923756
137. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011; 17(1):25–30. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x>, indexed in PubMed: 21272224
138. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010; 170(15):1358–1364. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.198>, indexed in PubMed: 20696962
139. Rumora L, Hlapčík I, Popović-Grele S, et al. Uric acid and uric acid to creatinine ratio in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Potential biomarkers in multicomponent models comprising IL-1β. *PLoS One*. 2020; 15(6):e0234363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234363>, indexed in PubMed: 32502184
140. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3):247–252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59>, indexed in PubMed: 12900431
141. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005; 1(2):80–86. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0019>, indexed in PubMed: 16932373
142. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004; 164(14):1546–1551. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546>, indexed in PubMed: 15277287
143. Desideri G, Virdis A, Casiglia E, et al. Exploration into uric and cardiovascular disease: uric acid right for heart health (URRAH) project, a study protocol for a retrospective observational study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25(2):197–202. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0250-7>, indexed in PubMed: 29427170
144. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020; 75(2):302–308. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643>, indexed in PubMed: 31813345
145. Perticone M, Tripepi G, Maior R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2017; 243:473–478. <https://doi.org/10.1016/j.ijcardiol.2017.05.051>, indexed in PubMed: 28528984

146. Dutta A, Henley W, Pilling LC, et al. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(3):319–326. <https://doi.org/10.1111/jgs.12149>, indexed in PubMed: 23496291
147. Tscharre M, Herman R, Rohl A, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018; 270:173–179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003>
148. Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(4):513–518. <https://doi.org/10.1177/2047487313519346>, indexed in PubMed: 24431384
149. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(11):2831–2838. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070660>, indexed in PubMed: 25788527
150. Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetics patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 214:194–199. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.206>, indexed in PubMed: 27064641
151. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018; 261:183–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.045>, indexed in PubMed: 29551256
152. Muijesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value of the Uric Acid Right for heart Health study. *J Hypertens*. 2021; 39(1):62–69. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002589>, indexed in PubMed: 32694342
153. Huang G, Qin J, Deng X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(8):e14525. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014525>, indexed in PubMed: 30813158
154. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: The URRHA (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens*. 2020; 38(3):412–419. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002287>, indexed in PubMed: 31644519
155. Rahimi-Sakkar M, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and doseresponse meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19(1):218. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1215-z>, indexed in PubMed: 31615412
156. Lee SY, Park W, Suh YJ, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease risk scores in Koreans. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23):4632. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234632>, indexed in PubMed: 31766442
157. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens*. 1997; 11(6):361–366. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000436>, indexed in PubMed: 9249230
158. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(2):192–202. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13>, indexed in PubMed: 21285714
159. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37(3):192–6. <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.939686>, indexed in PubMed: 25051056
160. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr*. 2003; 133(6):1826–9. <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1826>, indexed in PubMed: 12771324
161. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(32):4133–4138. <https://doi.org/10.2174/138161205774913273>, indexed in PubMed: 16375734
162. Richette P, Poitou C, Manivet P, et al. Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(7):1036–1042. <https://doi.org/10.1002/acr.22798>, indexed in PubMed: 2684534
163. Chen JH, Wen CP, Wu SB, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (11):2034–2042. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>, indexed in PubMed: 25053714
164. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e026677. <https://doi.org/10.1136/bmjjopen-2018-026677>
165. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
166. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *Lancet*. 2020; 396(10264):1704–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32343-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32343-6), indexed in PubMed: 33181079
167. Mackenzie I, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020; 396(10264):1745–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0)
168. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13):1200–1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>, indexed in PubMed: 29527974
169. Keenan RT, Pillinger MH. Febuxostat: A new agent for lowering serum urate. *Drugs of Today*. 2009; 45(4):247. <https://doi.org/10.1358/dot.2009.045.004.135421>
170. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353(23):2450–2461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373>, indexed in PubMed: 16339074
171. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(7):1144–1153. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew065>, indexed in PubMed: 28379501
172. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76(1):47–56. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90743-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90743-5), indexed in PubMed: 6691361
173. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014; 64(5):1102–1107. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953>, indexed in PubMed: 25135183
174. Feig DL, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(8):924–32. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924>, indexed in PubMed: 18728266
175. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(6):435–442. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>, indexed in PubMed: 23730993
176. 176. Soletsky B, Feig DL. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012; 60(5):1148–1156. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980>, indexed in PubMed: 23006736
177. Borghi C, Omboni S, Reggiani G, et al. Effects of the concomitant administration of xanthine oxidase inhibitors with zofenopril or other ACE-inhibitors in post-myocardial infarction patients: a metaanalysis of individual data of four randomized, double-blind, prospective studies. *BMC Cardiovasc Dis*. 2018; 18(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0800-x>, indexed in PubMed: 29866077
178. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(7):804–6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep069>, indexed in PubMed: 19447769
179. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3):535–40. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344>, indexed in PubMed: 26865199
180. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y, et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(4):600–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x>, indexed in PubMed: 21395633
181. Norman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010; 375(9732):2161–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1), indexed in PubMed: 20542554
182. Rekhraj S, Gandy SJ, Szwajkowski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischaemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(9):926–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.066>, indexed in PubMed: 23449426
183. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30(4):217–26. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x>, indexed in PubMed: 22099531
184. 184. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114(23):2508–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117>, indexed in PubMed: 17130343
185. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015; 131(20):1763–71. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536>, indexed in PubMed: 25986447
186. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8(7):764–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.001>, indexed in PubMed: 17049305
187. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J, et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III–IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13(11):1509–16. <https://doi.org/10.1517/13543784.13.11.1509>, indexed in PubMed: 15500398
188. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(25):2405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.076>, indexed in PubMed: 19539154
189. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (8): 1388–93. <https://doi.org/10.2215/CJN.05802110>, indexed in PubMed: 20538833
190. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0187550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187550>, indexed in PubMed: 29095953
191. Siu YP, Leung KT, Tong MKH, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(1):51–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>, indexed in PubMed: 16377385
192. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10:CD009460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2>, indexed in PubMed: 29084343
193. Levy GD, Rashid N, Niu F, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014; 41(5):955–62. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131159>, indexed in PubMed: 24692523
194. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(11):654–61. <https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2014.124>, indexed in PubMed: 25136785
195. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 172:139–50. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.004>, indexed in PubMed: 27916655
196. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(1):87–114. <https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6>, indexed in PubMed: 16507884
197. Wei Li, Fahey T, Struthers AD, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9):1327–33. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x>, indexed in PubMed: 19691616
198. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population.

- Ann Rheum Dis 2015; 74(7):1368–72. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269>, indexed in PubMed: 24665118
199. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol* 2007; 34(10):2093–2098. <http://www.jrheum.org/content/34/10/2093.abstract>
200. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H et al. The Effects of Colchicine on Risk of Cardiovascular Events and Mortality Among Patients with Gout: A Cohort Study Using Electronic Medical Records Linked with Medicare Claims. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9):1674–9. <https://doi.org/110.1016/j.bbi.2017.04.008>
201. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG et al. Relationship of Interleukin-1b Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2018; 169(8):535–42. <https://doi.org/10.7326/M18-1167>
202. Tran AP, Edelman J. Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout. *Int J Rheum Dis* 2011; 14(3):33–7. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01629.x>
203. Ruoff G, Edwards NL. Overview of serum uric acid treatment targets in gout: why less than 6 mg/dL? *Postgrad Med* 2016; 128(7):706–15. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1221732>, indexed in PubMed: 27558643
204. Fitzgerald JD, Mikuls TR, Neogi T et al. Development of the American College of Rheumatology/Electronic Clinical Quality Measures for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70(5):659–71. <https://doi.org/10.1002/acr.23500>, indexed in PubMed: 29649348
205. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>, indexed in PubMed: 27457514
206. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10):1431–46. <https://doi.org/10.1002/acr.21772>, indexed in PubMed: 23024028
207. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37(3):192–196, <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.933968>, indexed in PubMed: 25051056
208. Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6637):1641–1642, <https://doi.org/10.1136/bmj.296.6637.1641-a>, indexed in PubMed: 3135052
209. Neogi T, Dalbeth N, Stamp L, et al. Renal dosing of allopurinol results in suboptimal gout care. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1):e1, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210352>, indexed in PubMed: 27582422
210. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(2):412–421, <https://doi.org/10.1002/art.30119>, indexed in PubMed: 21279998
211. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6):826–830, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201676>, indexed in PubMed: 22679303
212. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf*. 2013; 36(10):953–980, <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0084-0>, indexed in PubMed: 23873481
213. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93(2):153–158, <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.209>, indexed in PubMed: 23232549
214. Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this “silently-developing killer” in everyday clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(8):1411–1417, <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1454896>, indexed in PubMed: 29553292
215. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(1):203–212, <https://doi.org/10.1002/art.39840>, indexed in PubMed: 27564409
216. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(1):8, <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1788-4>, indexed in PubMed: 30616614