



\*Миронова О. Ю.

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ,  
ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация

### Сведения об авторе:

\*Автор, ответственный за связь с редакцией: Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 119435, г. Москва, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

### РЕЗЮМЕ

Распространенность гиперурикемии обусловлена эпидемией ожирения, изменениями пищевого поведения в популяции с преобладанием продуктов, богатых пуринами, алкоголя и фруктозы, а также увеличением частоты назначения диуретиков. Также важно отметить, что за последние 20 лет отмечается увеличение распространенности таких сопутствующих ГУ заболеваний и состояний, как артериальная гипертензия (+15%), сахарный диабет (+19%), снижение функции почек (+17%), гиперлипидемия (+40%) и ожирение (+19%). ГУ (и/или подагра) может являться как причиной, так и следствием различных коморбидных состояний. Именно поэтому их лечение тесно связано с лечением, особенно бессимптомной ГУ, даже в том случае, когда очевидную связь становится трудно достоверно установить.

Важно определять не только верхнюю границу значений уровня мочевой кислоты (МК), когда необходимо начинать проведение терапии, но и оптимального целевого уровня МК, которого необходимо достичь на фоне проводимого лечения.

В обзорной статье обсуждаются основные особенности проведения немедикаментозной и медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассматривается необходимость проведения терапии, целевые значения уровня мочевой кислоты у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосу-

дистых заболеваний, а также дальнейшие научные перспективы в вопросе изучения гиперурикемии в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Аллопуринол в настоящее время является ключевым препаратом, назначаемым пациентам с ГУ и сердечно-сосудистыми факторами риска. Важнейшим достоинством является профиль безопасности аллопуринола. Ведь как известно, препарат могут получать даже пациенты, получающие заместительную почечную терапию.

Необходимость снижения уровня МК у пациентов с ССЗ в настоящее время сомнений не вызывает. В группе пациентов с дополнительными факторами риска, такими как сахарный диабет, метаболический синдром и ХБП, модификация образа жизни в сочетании с уратснижающей терапией улучшают как качество жизни, так и прогноз. В настоящее время аллопуринол является препаратом выбора для лечения ГУ в сочетании с АГ, принимая во внимание как эффективность, так и безопасность его назначения этой группе пациентов. Однако очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований с более четкими критериями включения для проведения анализа влияния терапии на отдельные сердечно-сосудистые события, а также комбинированные конечные точки.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, аллопуринол, хроническая болезнь почек, уратснижающая терапия.

**Конфликт интересов и финансирование статьи.** Статья подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевти-

ческой компании Эгис (Венгрия), что не повлияло на собственное мнение автора.

✉ [MIRONOVA\\_O\\_YU@STAFF.SECHENOV.RU](mailto:MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU)

**Для цитирования:** Миронова О.Ю. Гиперурикемия: современные особенности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):72-78, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-72-78>

**Рукопись получена:** 15.03.2022 | **Рецензия получена:** 20.04.2022 | **Принята к публикации:** 28.04.2022

 © ООО «ИнтерМедсервис», 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Olga Iu. Mironova

## HYPERURICEMIA: CONTEMPORARY TREATMENT IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
st. Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation*

### Information about authors:

\*Corresponding author: **Olga Iu. Mironova**, 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), st. Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

### SUMMARY

The prevalence of hyperuricemia is due to the epidemic of obesity, changes in eating behavior in the population with the rise of purines, alcohol and fructose consumption, as well as the increased use of diuretics. It's important to mention that over the past 20 years there has been an increase in the prevalence of such concomitant diseases and conditions as arterial hypertension (+15%), diabetes mellitus (+19%), decreased kidney function (+17%), hyperlipidemia (+40%) and obesity (+19%). Hyperuricemia (and/or gout) can be both a cause and a consequence of various comorbid conditions. That is why their treatment is closely connected with the treatments of hyperuricemia, especially of asymptomatic one.

It's important to determine not only the upper limit of the uric acid in patients, when the therapy is being initiated, but to assess the target levels of uric acid, that must be achieved in patients receiving optimal treatment.

In this review article the main principles of both non-pharmacological and pharmacological treatment in patients with cardiovascular diseases are described. The need for medical treatment, target serum urate levels in patients with cardiovascular risk factors are discussed, as well

as further perspectives in the field of research in patients with hyperuricemia and cardiovascular diseases.

Allopurinol is currently the key drug prescribed to patients with hyperuricemia and cardiovascular risk factors. The most important advantage is its safety profile. Patients receiving renal replacement therapy can also safely receive the drug.

The need to reduce the level of uric acid in patients with cardiovascular disease is currently beyond doubt. In the group of patients with additional risk factors, such as diabetes mellitus, metabolic syndrome and CKD, lifestyle modification in combination with urate-lowering therapy improves both the quality of life and prognosis. Currently, allopurinol is the drug of choice for the treatment of AH in combination with AH, taking into account both the efficacy and safety of its administration to this group of patients. However, it is obvious that further studies with clearer inclusion criteria are needed to analyze the effect of therapy on cardiovascular events, as well as combined endpoints.

**Keywords:** hyperuricemia, cardiovascular disease, arterial hypertension, allopurinol, chronic kidney disease, urate lowering treatment.

**Key words:** hyperuricemia, cardiovascular disease, arterial hypertension, allopurinol, chronic kidney disease, urate lowering treatment.

**Conflict of Interest and funding for the article.** Manuscript was prepared with the Egis pharmaceutical company (Hungary)

informational and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ [MIRONOVA\\_O\\_YU@STAFF.SECHENOV.RU](mailto:MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU)

**For citation:** Olga Iu. Mironova. Hyperuricemia: contemporary treatment in patients with cardiovascular disease. Eurasian heart journal. 2022;(2):72-78 (In Russ.]). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-72-78>

**Received:** 15.03.2022 | **Revision Received:** 20.04.2022 | **Accepted:** 28.04.2022



© LLC «InterMedservis», 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет распространенность подагры в популяции выросла более, чем в 2 раза [1]. При этом частота гиперурикемии (ГУ), являющейся одним из ключевых факторов риска ее развития, возросла не столь значительно, с 19,1% в 1988–1994 гг. до 21,5% в 2007–2008 гг. по данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [2]. Эти данные позволяют говорить о том, что распространенность ГУ обусловлена и эпидемией ожирения, и изменениями пищевого поведения в популяции с преобладанием продуктов, богатых пуринами, алкоголя и фруктозы, а также увеличением частоты назначения диуретиков. Также важно отметить, что за последние 20 лет отмечается увеличение распространенности таких сопутствующих ГУ заболеваний и состояний, как артериальная гипертензия (АГ) (+15%), сахарный диабет (СД) (+19%), снижение функции почек (+17%), гиперлипидемия (+40%) и морбидное ожирение (+19%) [1]. ГУ (и/или подагра) может являться как причиной, так и следствием различных коморбидных состояний. Именно поэтому их лечение тесно связано с лечением [3, 4], особенно бессимптомной ГУ [5], даже в том случае, когда очевидную связь становится трудно достоверно установить.

Важно помнить, что бессимптомная ГУ и ассоциированные сопутствующие заболевания имеют U-образный характер влияния на смертность [6]. Эта связь достоверно установлена как для мужчин, так и для женщин после введения поправок, в том числе на функцию почек. Указанный факт подчеркивает важность определения не только верхней границы значений уровня мочевой кислоты (МК), когда необходимо начинать проведение терапии, но и оптимального целевого уровня МК, которого необходимо достичь на фоне проводимого лечения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЯ МК

Как известно, точкой насыщения, когда кристаллы моноурата натрия становятся нерастворимыми и начинается процесс кристаллизации, является значение МК 6,8 мг/дл (408 мкмоль/л) как у мужчин, так и у женщин. По мере снижения температуры, снижается и значение точки насыщения. Таким образом, например, для температуры 37°C точка насыщения — 6,4–6,6 мг/дл (384–392 мкмоль/л), а для 35°C (предположительная температура первого плюснефалангового сустава) — 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л). Однако точное значение точки насыщения для кристаллов моноурата натрия (МУН) в условиях суставов неизвестно [7]. Важно отметить, что Европейская антиревматическая лига (EULAR) в своих последних рекомендациях рекомендует использовать критерий 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) [8]. Отечественные ученые поддерживают эту позицию [9].

Эпидемиологические исследования позволяют также сделать выводы об оптимальном целевом уровне МК. Исследование NAS (Normative Aging Study), включавшее 2046 пациентов, продемонстрировало рост частоты первой атаки подагры у пациентов с более высокими уровнями МК. Период наблюдения за пациентами, на момент включения не страдавшими подагрой, составил 15 лет [10]. Систематический обзор проспективных когортных исследований продемонстрировал, что частота подагры увеличивалась с 1/1000 человеко-лет при уровне МК ниже 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) до 70/1000 человеко-лет при уровне МК выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) [11]. Эти данные подтверждают важность оценки и других факторов риска, помимо уровня МК, в развитии подагры [12]. В частности, использование препаратов, влияющих на уровни МК в тканях, а также генетические особенности и факторы окружающей среды, провоцирующие воспалительный ответ в ответ на отло-

жение солей МУН. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительное сохранение уровня МК выше 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) увеличивают риск развития подагры соответственно значениям уровня МК и продолжительности имеющейся ГУ. Интервал перехода бессимптомной ГУ в тофусную подагру составляет от 3 до 42 лет (в среднем 11 лет) [13]. При этом рост кристаллов МУН происходит довольно медленно.

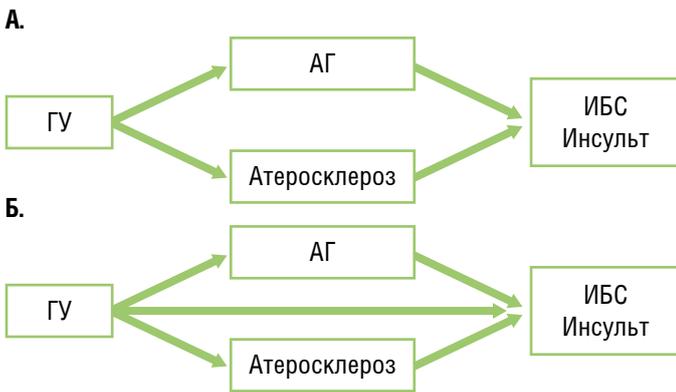
Таким образом, верхняя граница нормы для уровня МК, равная 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) позволяет как оценить риск развития подагры, так и эффективность проводимой терапии, являясь целевым значением МК при проведении уратснижающей терапии [7].

## РОЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ССЗ), МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Связь ГУ с сердечно-сосудистой и почечной патологией была показана еще в XIX веке. Эпидемиологические и экспериментальные данные, полученные за последние десятилетия, указывают на тесную связь между ГУ и АГ [14], сердечно-сосудистыми событиями, развитием почечной недостаточности, синдрома обструктивного апноэ сна и метаболическими нарушениями [5, 15–17]. Однако длительный период времени от момента появления ГУ до развития поражения сердечно-сосудистой системы и/или почек не позволяет достоверно судить о том, является ли ГУ маркером риска [18–21] сама по себе или независимым фактором развития сопутствующих заболеваний [22–24], не связанных с развитием подагры. Кроме того, важно помнить о том, что хотя ГУ в большинстве случаев предшествует развитию указанной патологии, обратная последовательность в ряде случаев не может быть исключена [25].

Многие эпидемиологические исследования установили связь между уровнем МК и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (АГ, дислипидемии, СД, ожирения, метаболического синдрома, хронической болезни почек) [26]. В настоящее время ГУ рассматривается как маркер риска или независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 27]. ГУ ассоциируется с развитием ССЗ у огромного количества пациентов с бессимптомной ГУ даже после внесения статистических поправок на все значимые дополнительные факторы риска, такие как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [16]. У пациентов с бессимптомной ГУ по данным коронароангиографии (КАГ) выявлялась более интенсивная кальцификация коронарных артерий, чем у людей с нормальным уровнем МК [28]. Также установлена связь между ГУ и АГ [26, 29, 30] (рис. 1). Данные исследования URRAN также подтверждают взаимосвязь между ГУ и риском развития ССЗ, причем не только сердечно-сосудистых событий, но и сердечной недостаточности [31].

Причинно-следственная связь между ГУ и АГ была изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди подростков с ожирением и повышенным АД [32]. Проведение уратснижающей терапии с использованием ингибитора ксантиноксидазы или урикозурического препарата позволило добиться значительного снижения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в среднем на 10 и 9 мм рт. ст., соответственно. В ходе проведения одного из исследований было установлено, что терапия аллопуринолом у пациентов с бессимптомной ГУ была наиболее эффективной у пациентов с уровнем МК выше 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и выше 5,0 мг/дл (300 мкмоль/л) у женщин [33].



**Рисунок 1. Теории, описывающие возможную связь между ГУ и различными ССЗ [34]**

**Figure 1. Theories describing a possible connection between the AH and various CVD [34]**

А. ГУ напрямую влияет на развитие АГ и атеросклероза, таким образом, опосредованно влияя на риск развития инсульта и ИБС (A. HU directly affects the development of hypertension and atherosclerosis, thus indirectly affecting the risk of stroke and coronary heart disease)

Б. Помимо косвенного влияния, описанного на схеме А, ГУ является независимым фактором риска развития ИБС и инсульта (B. In addition to the indirect effect described in scheme A, HU is an independent risk factor for the development of coronary heart disease and stroke)

ГУ — гиперурикемия (HU – hyperuricemia), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания (CVD — cardiovascular diseases), АГ — артериальная гипертензия (AH — arterial hypertension), ИБС — ишемическая болезнь сердца (CAD — coronary artery disease)

В мета-анализе [35] и проспективном исследовании, проведенном итальянскими коллегами [36], было показано, что увеличение уровня МК на каждые 1,0 мг/дл ассоциируется с увеличением риска развития метаболического синдрома на 30% и 50%, соответственно. Кроме того, в работе Bombelli и соавт. увеличение уровня МК на каждые 1,0 мг/дл также ассоциировалось с повышенным риском гипергликемии и СД 2 типа. Подобное влияние уровня МК было наиболее выраженным среди пациентов в возрасте выше значения медианы.

## ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

### Немедикаментозные методы

Изменение образа жизни и, в первую очередь, соблюдение диеты позволяет снизить продукцию МК [37]. Однако важно помнить, что диета с жестким ограничением пуринов более не рекомендуется, учитывая ограниченную эффективность, вкусовые качества и среднюю продолжительность для пациентов. Кроме того, строгое ограничение потребления пуринов ведет к повышенному потреблению рафинированных углеводов и насыщенных жиров. Подобные изменения диеты ведут к развитию в дальнейшем инсулинорезистентности, повышению уровня гликемии, триглицеридов и ЛПНП [38].

Рекомендации по диете, в первую очередь, должны быть направлены на профилактику ССЗ и метаболического синдрома (в частности, развитие ожирения и инсулинорезистентности), по возможности, в сочетании со снижением уровня МК. Добиться снижения АД позволяет в ряде случаев диета, богатая фруктами, овощами, орехами, молочными продуктами с пониженной жирностью и продуктами с высоким содержанием клетчатки. В то же время необходимо избегать употребления в пищу сладких газированных напитков, красного мяса и готовой мясной продукции. У пациентов с

исходным уровнем МК выше 6,0 мг/дл и 7,0 мг/дл подобная диета позволяла добиться снижения уровня МК на 1,0 и 1,3 мг/дл, соответственно [39]. Указанного эффекта пациенты достигали уже через 30 дней начала диеты, а результаты сохранялись на протяжении 90 дней [40].

В целом, требования к диете можно сформулировать в виде пяти простых пунктов, по данным литературы.

1. Исключить употребление алкогольного и безалкогольного пива, крепких алкогольных напитков, сладких напитков, содержащих фруктозу.
2. Ограничить употребление животного белка и некоторой пищи, богатой пуринами, чередуя в своем рационе нежирное мясо и рыбу в умеренных количествах.
3. Отдавать предпочтение молочным продуктам с пониженным процентом жирности (250–500 мл молока или эквивалентное количество молочных продуктов обеспечивают 10–20% дневной нормы потребления белка при норме 1 г/кг/сут).
4. Не отказываться от употребления кофе, включая кофе без кофеина.
5. Дополнительный прием витамина С (500–2000 мг/сут, кроме пациентов с мочекаменной болезнью с отложением оксалатов), который снижает уровень МК и обладает умеренным благоприятным влиянием на сердечно-сосудистый риск, по данным ряда источников [41].

Средиземноморская диета, обладающая антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, ассоциируется с 20%-ным снижением уровня МК, по данным небольшого исследования пациентов с бессимптомной ГУ [42]. Кроме того, испанские коллеги установили, что среди пожилых пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском приверженность средиземноморской диете была ассоциирована с более низким риском развития ГУ [43].

Тем не менее, важно помнить, что у пациентов с уже имеющейся подагрой, сведений об эффективности диеты не получено [44, 45]. У этой группы пациентов изменение образа жизни имеет ограниченное значение в снижении уровня МК, однако является важным компонентом общего состояния организма, принимая во внимание частоту сочетания ГУ и подагры с другими заболеваниями, значительно увеличивающими сердечно-сосудистый риск. Следует обращать внимание пациентов на запрет курения. Также необходимо влиять на все компоненты метаболического синдрома с помощью соответствующих изменений образа жизни. Немаловажным является и достижение разумных целей по снижению массы тела (снижение на 5-15% массы тела), а также увеличение объема физической активности.

### Снижение массы тела

Снижение массы тела (более чем на 5 кг), достигаемое как с помощью изменения образа жизни, так и с применением бариатрической хирургии, позволяет добиться снижения уровня МК на 8–10 мкмоль/дл у пациентов с подагрой [46]. А по данным систематического обзора, включавшего исследования пациентов с подагрой и избыточной массой тела или ожирением, снижение уровня МК составляло от 3,0 мкмоль/дл до 16,8 мкмоль/дл [47].

### Физическая активность

Поддержание физической активности обладает рядом несомненных достоинств — улучшение общего самочувствия, профилактика хронических заболеваний, снижение смертности и контроль уровня стресса. Японские коллеги установили, что у 100 пациенток женского пола, находящихся в менопаузе, скандинавская ходьба позволила снизить не только уро-

вень МК, но и уровень триглицеридов, а также инсулинорезистентность [48]. На о. Тайвань было проведено исследование, включавшее 467976 человек, 25% которых имели уровень МК выше 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л). Данные физически активных участников (150 минут в неделю физической активности или 30 минут в день как минимум 5 раз в неделю) сравнивали с неактивными. Исследователи выяснили, что смертность была на 11% ниже в группе активных участников и на 27% выше — среди неактивных с ГУ по сравнению с неактивными без ГУ [49]. Физическая активность ассоциировалась со снижением уровня МК на 3,7 мг/дл (222 мкмоль/л) с расчетным увеличением продолжительности жизни на дополнительные 4–6 лет по сравнению с неактивной группой [50].

К сожалению приверженность к немедикаментозным методам лечения остается довольно низкой как среди пациентов, так и среди врачей. Подробное объяснение необходимых изменений образа жизни требует временных затрат, эмоциональной вовлеченности врача, а также соответствующей подготовки на основании современных данных и структурированной подачи материала. Кроме того, крайне важен регулярный контроль проводимых изменений и обратная связь, позволяющая поддерживать мотивацию пациентов на должном уровне. Также крайне важно обсуждать изменения образа жизни, включая диету и физическую активность, не осуждая пациентов и не вызывая негативный эмоциональный отклик [51].

### Медикаментозные методы

Множество исследований посвящены изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов, у которых проводится медикаментозная терапия ГУ. Наиболее широко используемыми препаратами являются ингибиторы ксантиноксидазы. Так, было продемонстрировано, что использование аллопуринола ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГУ [52] в сочетании с безопасностью и хорошей переносимостью [53].

В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании EXACT-HF изучался эффект назначения 600 мг аллопуринола в небольшой группе пациентов с сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ ниже 40% в сочетании с уровнем МК выше 9,5 мг/дл [54]. В группе аллопуринола оказалось, что значительное снижение уровня МК не коррелировало с улучшением клинической картины, смертности, результатов теста с 6-минутной ходьбой и показателями ФВ ЛЖ в обеих группах. Однако небольшой объем выборки не позволяет достоверно оценить полученные данные. Обращает на себя внимание и необходимость разработки более четких критериев включения пациентов с сердечной недостаточностью, изучаемых в подобных исследованиях [55].

В ряде исследований было продемонстрировано благоприятное влияние аллопуринола на прогноз и сердечно-сосудистый риск пациентов с АГ [56–62]. В одном из исследований через 3 года наблюдения аллопуринол не только снижал уровень МК, но и способствовал снижению экскреции альбумина, уровня сывороточного креатинина, достоверно повышал уровень рСКФ (расчетной скорости клубочковой фильтрации) у пациентов с СД, получающих стандартную гипогликемическую терапию и аспирин [63]. Важно отметить, что в группе аллопуринола отмечалась тенденция к более позднему развитию диабетической нефропатии по сравнению с группой стандартного лечения.

В контролируемом исследовании, включавшем 54 пациента с хронической болезнью почек (ХБП), которые получали аллопуринол, либо стандартное лечение, оказалось, что препарат благоприятно влияет на функцию почек при наблюде-

нии в течение 12 месяцев [56]. Однако важно отметить, что проведение терапии ингибиторами АПФ, которые получают подавляющее большинство пациентов с АГ, повышает уровень МК, что также влияет на получаемые результаты в группе пациентов с АГ [64].

Также Капбай и соавт. было установлено, что аллопуринол улучшает функцию эндотелия у пациентов с АГ, что является ключевым для пациентов с ССЗ [59]. Также было отмечено увеличение рСКФ и снижение АД на фоне проводимого лечения.

Было продемонстрировано, что назначение аллопуринола позволяет добиться снижения систолического и диастолического АД у пациентов с СД 2 типа при достижении целевых значений МК в пределах 360 мкмоль/л. Также отмечалась тенденция к более редкому развитию АГ в группе аллопуринола по сравнению со стандартной терапией [61].

Takir и соавт. показали, что аллопуринол позволяет не только снизить уровень МК, но и даже на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) добиться улучшения инсулинорезистентности и снижения показателей системного воспаления у пациентов с бессимптомной ГУ [62].

Таким образом, можно достоверно говорить о том, что аллопуринол в настоящее время является ключевым препаратом, назначаемым пациентам с ГУ и сердечно-сосудистыми факторами риска [65, 66]. Важнейшим достоинством является профиль безопасности аллопуринола [67]. Ведь как известно, препарат могут получать даже пациенты, получающие заместительную почечную терапию [68].

В настоящее время на российском рынке представлен европейский аллопуринол под торговым названием Милурит (Эгис, Венгрия) с показанием «Все виды гиперурикемии».

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость снижения уровня МК у пациентов с ССЗ в настоящее время сомнений не вызывает. В группе пациентов с дополнительными факторами риска, такими как сахарный диабет, метаболический синдром и ХБП, модификация образа жизни в сочетании с уратснижающей терапией улучшают как качество жизни, так и прогноз. В настоящее время аллопуринол является препаратом выбора для лечения ГУ в сочетании с АГ, принимая во внимание как эффективность, так и безопасность его назначения этой группе пациентов. Однако очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований с более четкими критериями включения для проведения анализа влияния терапии на отдельные сердечно-сосудистые события, а также комбинированные конечные точки.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elfishawi MM, Zleik N, Kvirgic Z, Michet CJ, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol* [Internet]. 2018 Apr 1;45(4):574 LP – 579. Available from: <http://www.jrheum.org/content/45/4/574.abstract>, <https://doi.org/10.3899/jrheum.170806>
2. 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):3136–41. <https://doi.org/10.1002/art.30520>
3. Pascart T, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology*. 2019;58(1):27–44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key002>
4. Lioté F, Pascart T. From hyperuricaemia to gout: what are the missing links? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):448–9. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0040-6>

5. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017;15(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>
6. Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1122–32. <https://doi.org/10.1002/art.40472>
7. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6mg/dL). *Jt Bone Spine.* 2015;3(82):141–3. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.01.002>
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, 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>
9. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА, Недогода СВ, Подзолков ВИ, Ощепкова ЕВ, et al. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Syst Hypertens.* 2019;16(4):8–21. [Chazova I.E., Zernakova J.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V., Medvedeva I.V., Mironova O.I., Blinova N.V. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment // *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>
10. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90441-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90441-4)
11. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J Rheumatol.* 2017;44(3):388–96. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160452>
12. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1048–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212288>
13. Saag KG, Mikuls TR, Abbott J. The epidemiology of gout and calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. In: *Crystal-induced arthropathies.* CRC Press; 2006. p. 25–54.
14. De Becker B, Borghi C, Burnier M, Van De Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens.* 2019;37(5):878–83. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001980>
15. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811–21. <https://doi.org/10.1056/nejmra0800885>
16. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, 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>
17. El Din UAAS, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537–48. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004>
18. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):11–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.022>
19. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension.* 2018;71(1):78–86. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10370>
20. Feig DI. Uric acid—a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(6):526. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e328330d9d0>
21. Desai RJ, Franklin JM, Spoendlin-Allen J, Solomon DH, Danaei G, Kim SC. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193622>
22. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function. *Am J Nephrol.* 2017;45(4):330–7. <https://doi.org/10.1159/000464260>
23. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):61–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023>
24. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res Off J Am Coll Rheumatol.* 2010;62(2):170–80.
25. Yu W, Cheng J-D. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective. *Front Pharmacol.* 2020;1607. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>
26. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2637–44. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3851-y>
27. Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;269:229–35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.017>
28. Andrés M, Quintanilla M, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531–9.
29. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal implications. In: *Gout & other crystal arthropathies.* Elsevier; 2012. p. 226–38.
30. Grassi D, Desideri G, Giacomantonio D, Vittoria A, Di Giosia P, Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(4):235–42. <https://doi.org/10.1007/s40292-014-0046-3>
31. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML, et al. Hyperuricemia and risk of cardiovascular outcomes: the experience of the URRAH (uric acid right for heart health) project. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):121–8. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00368-z>
32. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 2012;60(5):1148–56. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.196980>
33. Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, Lee A, Miller KL, Choi HK, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol.* 2014;41(4):739–48. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121231>
34. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):1–7. <https://doi.org/10.1186/ar2761>
35. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4198–207. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2527>
36. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *J Hypertens.* 2018;36(7):1492–8. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001721>
37. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(2):165–72. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e328335ef38>
38. Rasheed H, Hsu A, Dalbeth N, Stamp LK, McCormick S, Merriman TR. The relationship of apolipoprotein B and very low density lipoprotein triglyceride with hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0495-z>
39. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Miller III ER. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and sodium intake on serum uric acid. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):3002–9. <https://doi.org/10.1002/art.39813>

40. Tang O, Miller ER, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Juraschek SP. DASH diet and change in serum uric acid over time. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1413–7. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3613-x>
41. Beyl Jr RN, Hughes L, Morgan S. Update on importance of diet in gout. *Am J Med*. 2016;129(11):1153–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.040>
42. Chatzipavlou M, Magiorkinis G, Koutsogeorgopoulou L, Kassimos D. Mediterranean diet intervention for patients with hyperuricemia: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2014;34(6):759–62. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2690-7>
43. Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Covas M-I, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci*. 2013;68(10):1263–70. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt028>
44. Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J*. 2015;45(2):189–94. <https://doi.org/10.1111/imj.12661>
45. Moi JHY, Sriranganathan MK, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, Buchbinder R. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol Suppl*. 2014;92:26–32. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140459>
46. Abhishek A, Doherty M. Education and non-pharmacological approaches for gout. *Rheumatology*. 2018;57(suppl\_1):i51–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex421>
47. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, Wæhrens EE, Gudbergesen H, Bliddal H, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1870–82. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211472>
48. Kawamoto R, Katoh T, Ninomiya D, Kumagi T, Abe M, Kohara K. Synergistic association of changes in serum uric acid and triglycerides with changes in insulin resistance after walking exercise in community-dwelling older women. *Endocr Res*. 2016;41(2):116–23. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1094085>
49. Chen J-H, Wen CP, Wu SB, Lan J-L, Tsai MK, Tai Y-P, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2034–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>
50. Badve S V, Brown F, Hawley CM, Johnson DW, Kanellis J, Rangan GK, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(5):295–300. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.186>
51. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Jt Bone Spine*. 2019;86(4):437–43. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.004>
52. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med*. 2016;129(3):299–306. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.003>
53. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):122–30. <https://doi.org/10.1159/000512178>
54. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, 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>
55. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E. Hyperuricemia: a novel old disorder—relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):43–51. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09869-z>
56. Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK-H, Kwan T-H. 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>
57. Feig DI, 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>
58. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt D V, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619–24. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed>
59. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1887–94. <https://doi.org/10.2215/cjn.11451210>
60. Jalal DI, Decker E, Perrenoud L, Nowak KL, Bispham N, Mehta T, et al. Vascular function and uric acid-lowering in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):943–52. <https://doi.org/10.1681/asn.2016050521>
61. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129–37. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4310>
62. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereke A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924–9. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000242>
63. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. 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>
64. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.340>
65. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric acid and hypertension: prognostic role and guide for treatment. *J Clin Med*. 2021;10(3):448. <https://doi.org/10.3390/jcm10030448>
66. Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AFG. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(10):1219–25. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.957675>
67. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.001>
68. van der Pol KH, Wever KE, Verbakel M, Visseren FLJ, Cornel JH, Rongen GA. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260844>