

Гиперурикемия в терапевтической практике – лечить или наблюдать

Е.В. Орлова
Федеральный медицинский центр
Росимущества, Москва

Гиперурикемия является главной причиной развития подагры. Кроме того, результаты многочисленных исследований показали взаимосвязь гиперурикемии с повышенным риском развития хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов (инфаркт миокарда, инсульт). В статье приведен обзор данных литературы, свидетельствующих, что современная урат-снижающая терапия с применением ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) способна эффективно снижать частоту приступов подагры, уменьшает негативное влияние гиперурикемии на риск сердечно-сосудистых заболеваний, функцию почек и смертность. Особенно перспективным препаратом для коррекции гиперурикемии у пациентов с подагрой и хронической болезнью почек представляется фебуксостат (Аденурик®*).

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, урат-снижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат.

Hyperuricemia in Therapeutic Practice: to Treat or to Observe

E.V. Orlova
Federal Medical Center of Federal Agency for
State Property Management, Moscow

Hyperuricemia is the main cause of gout. In addition, the results of numerous studies have shown the interrelation between hyperuricemia and an increased risk of developing chronic kidney disease, as well as cardiovascular diseases and their outcomes (myocardial infarction, stroke). The article presents a review of literature data showing that modern urate-lowering therapy with xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) can effectively reduce the incidence of gout attacks and reduces the negative effects of hyperuricemia on the risk of cardiovascular diseases, kidney function, and mortality. Febuxostat (Adenuric) appears to be a particularly promising drug for the correction of hyperuricemia in patients with gout and chronic kidney disease.

Keywords: hyperuricemia, gout, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat.

Гиперурикемией (ГУ) называется повышение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у

мужчин [1–4]. Наиболее обоснованным считается уровень МК более 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л), при котором в физиологических условиях происходит кристаллизация. Распространенность ГУ во всем мире в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Так, бессимптомное увеличение уровня МК, по разным данным, имеют от 5–8% до 11,7–35,1% населения в общей популяции [3–8]. С возрастом этот показатель увеличивается. Основными причинами развития ГУ являются алиментарные (избыточное потребление продуктов, богатых пуринами, подслащенных фруктозосодержащих напитков, алкоголя) и генетические факторы [3, 9–14].

ГУ является главной причиной таких заболеваний, как подагра и уратный нефролитиаз. Подагра развивается в 5–20% случаев у лиц с ГУ [3, 4]. Это хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [15–17]. Кристаллы мочевой кислоты откладываются в суставах и околосуставных тканях, вызывая приступы острого артрита и рецидивирующие артриты, также происходит формирование тофусов и кристаллизация солей мочевой кислоты в интерстициальной ткани почек. Общая распространенность подагры в популяции составляет 0,08% [18]. Максимальная частота подагры наблюдается в экономически развитых странах: 3,9% – в США, 2,49% – в Великобритании, 0,9–2,5% – в других странах Европы [19–23]. С возрастом эти показатели увеличиваются. Так, в возрасте 75 лет и старше подагра выявляется у 7% мужчин, а в Новой Зеландии – у 30% популяции [24, 25]. Если необходимость фармакологического лечения подагры не вызывает сомнения, то вопрос медикаментозной коррекции асимптоматической ГУ остается дискуссионным.

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время накоплено большое количество данных об ассоциации ГУ с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их исходами (инфаркт миокарда, инсульт), хронической болезнью почек, артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, нарушениями липидного обмена, с риском общей и, особенно, сердечно-сосудистой смертности [26–29]. Повышение МК связано с увеличенной реабсорбцией натрия в проксимальных почечных канальцах, микроальбуминурией, протеинурией, поражением почек, ожирением, гипертриглицеридемией, низким содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемией, гиперлептинемией, гипoadипонектинемией, поражением периферических, сонных и коронарных артерий, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, увеличением концентрации ренина, эндотелина и С-реактивного белка [4].

Повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний на фоне ГУ посвящено достаточно большое число исследований [4, 30–32]. Доказана взаимосвязь ГУ с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33–38]. Исследование NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) показало взаимосвязь между ГУ и повы-

*Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония

шенной сердечно-сосудистой смертностью [4, 33]. С увеличением уровня МК риск смерти от ишемической болезни сердца возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин. Повышение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным увеличением сердечно-сосудистой смертности как у мужчин, так и у женщин. В 12-летнем исследовании RIUMA было продемонстрировано что уровень МК сыворотки является важным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у 1500 пациентов с ранее не леченной артериальной гипертензией [39]. Было также показано, что повышенный уровень МК ассоциируется с плохим прогнозом при сердечной недостаточности и увеличением частоты инсультов при сахарном диабете 2-го типа [40, 41]. В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между ГУ и массой миокарда левого желудочка, а также другими маркерами органичного поражения при сердечно-сосудистых заболеваниях и артериальной гипертензии [42–45]. Было показано, что у пациентов с ревматическими заболеваниями (подагрой, ревматоидным артритом, системной склеродермией) ГУ является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов, приводя к увеличению уровня провоспалительных медиаторов, индуцирующих атеросклеротическое поражение сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток [46–52].

В ряде экспериментальных испытаний на животных было продемонстрировано, что ГУ способствует активации ренин-ангиотензиновой системы, вызывает констрикцию почечных сосудов, повышение артериального давления, индуцирует перекисное окисление липидов, сосудистое повреждение, эндотелиальную дисфункцию, адгезию тромбоцитов, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, пролиферацию гладкомышечных клеток [49, 53–60]. В других исследованиях было показано, что ГУ является важным предиктором развития артериальной гипертензии [61–63].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у больных подагрой [32, 64–66]. Индуцированное кристаллами моноурата натрия воспаление сосудистой стенки при подагре, активация иммунного ответа, выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ 6, фактора некроза опухоли α) и С-реактивного белка, быстрое увеличение гладкой мускулатуры сосудистой стенки значительно повышают риск прогрессирования атеросклероза, развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности [32, 67–75].

Несколько исследований показали, что высокобелковая диета спортсменов, в том числе в виде белковых смесей, способствует повышению сывороточного уровня МК и влияет на риск развития ассоциированных с ГУ заболеваний (повышение сывороточного креатинина, уровня триглицеридов, снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие хронической болезни почек, гипертонической болезни, нарушений липидного и углеводного обмена) [3, 76–81].

Гиперурикемия и нарушение функции почек

Почки играют ведущую роль в регулировании обмена МК, включая последовательные процессы клубочковой фильтрации, почти полной реабсорбции, последующей секреции и, наконец, постсекреторной реабсорбции в проксимальных канальцах [27, 82]. При адекватной работе уратных транспортеров экскретируется 8–10% МК, а более 90% реабсорбируется. Увеличение реабсорбции и, как следствие, сни-

жение экскреции МК, помимо приема мочегонных препаратов, происходит под влиянием инсулинорезистентности, повышения артериального давления, ожирения [82]. Сывороточный уровень МК у пациентов с хронической болезнью почек обычно увеличен, и ГУ рассматривается как фактор риска ХБП [27, 82, 83].

В условиях ГУ создаются условия для образования кристаллов моноурата натрия, секреции ИЛ1 β и ИЛ18, индуцирующих развитие хронического воспаления, вызывающего повреждение почечных канальцев, формирование тубулоинтерстициального фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирование пролиферации сосудистого эндотелия, локальную активацию циклооксигеназы 2, активацию ренин-ангиотензиновой системы, снижение продукции оксида азота, индукцию окислительного стресса [27, 82–89].

В нескольких исследованиях было показано, что повышенный уровень МК – независимый фактор риска развития и прогрессирования почечной недостаточности [27, 90–94]. Так, в трехлетнем исследовании у 1269 пациентов при сывороточном уровне МК ≥ 6 мг/дл относительный риск возникновения хронической болезни почек увеличился более чем в 2 раза [95]. В исследовании биоптатов у 167 пациентов с хронической болезнью почек III стадии и выше сывороточный уровень МК $>7,2$ мг/дл ассоциировался с утолщением стенки почечных сосудов и их гиалинозом, соответствующим артериолопатии [96]. Наблюдательное исследование на протяжении 4–6 лет, включающее 355 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, изначально сохранной функцией почек и отсутствием альбуминурии, продемонстрировало, что годовое снижение скорости клубочковой фильтрации прямо пропорционально зависело от повышения уровня МК в сыворотке [97].

Данные метаанализа, включавшего 13 исследований, с участием в общей сложности 190 718 пациентов, показали, что ГУ является независимым предиктором риска развития хронической болезни почек, вне зависимости от пола, наличия или отсутствия сахарного диабета, географического региона, при чем этот риск существенно увеличивается при длительности наблюдения более 5 лет [98]. Другой метаанализ, включавший 75200 пациентов, продемонстрировал, что ГУ приводит к более чем двукратному увеличению риска развития острого повреждения почек [99].

Таким образом, помимо заболеваний, связанных с кристаллизацией МК (подагра, мочекаменная болезнь), в настоящее время имеется значительная доказательная база того, что асимптоматическая ГУ сама по себе является фактором риска повреждения эндотелия, повышения артериального давления, поражения почек, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов (инфаркт миокарда, инсульт), и ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности [27, 100–102]. Это диктует необходимость профилактики и коррекции асимптоматической ГУ.

Диета при гиперурикемии

Среди методов лечения ГУ наиболее оправданной следует считать диету с ограничением пуринов [14]. Диетическая терапия при ГУ исключает употребление алкоголя, особенно пива и крепких алкогольных напитков, животных пуринов (мяса, рыбы и морепродуктов) и богатых фруктозой напитков [103–106]. Данные, что потребление растительной пищи, богатой пуринами (соя, бобовые), оказывает негативное влияние на уратный обмен, в настоящее время не

подтвердились [14]. Молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, мороженое) бедны пуринами, но содержат белки, обладающие урикозурическим действием, и рекомендованы к употреблению при ГУ [14, 107]. Несколько крупных исследований подтвердили наличие дозозависимого урат-снижающего эффекта регулярного потребления кофе [108–110].

Урат-снижающая медикаментозная терапия при гиперурикемии

В 2017 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению подагры [111, 112]. Основные положения, касающиеся урат-снижающей терапии, выглядят следующим образом:

1. Урат-снижающая терапия должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. Урат-снижающая терапия показана всем пациентам с рецидивами приступов артрита (два и более приступов в год), тофусами, уратной артропатией и/или камнями в почках. Начинать урат-снижающую терапию сразу после установления диагноза рекомендуется у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл или 480 мкмоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность). Пациенты с подагрой должны получить полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения урат-снижающей терапии.
2. У пациентов, находящихся на урат-снижающей терапии, следует контролировать сывороточную концентрацию МК и поддерживать ее на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий целевой сывороточный уровень МК (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры. Сывороточный уровень МК <3 мг/дл не рекомендуется поддерживать в долгосрочной перспективе.
3. Любая урат-снижающая терапия должна начинаться с низких доз и впоследствии титроваться

путем повышения, пока целевой сывороточный уровень МК не будет достигнут. Сывороточный уровень МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) должен поддерживаться на протяжении всей жизни.

4. У пациентов с нормальной почечной функцией в качестве первой линии терапии рекомендуется аллопуринол, который назначают начиная с низких доз (100 мг/сут) и увеличивая, при необходимости, на 100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, аллопуринол должен быть заменен на фебуксостат или урикозурик либо комбинацию с урикозуриком. Фебуксостат или урикозурики также показаны при непереносимости аллопуринола.
5. У пациентов с нарушенной функцией почек максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована исходя из клиренса креатинина. Если целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при этой дозе, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, исключая пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

Данные рекомендации существенно расширили критерии для назначения урат-снижающей терапии. Этому послужили крупные исследования, показавшие, что урат-снижающая терапия, не только снижает частоту приступов подагры, но и уменьшает негативное влияние ГУ на риск сердечно-сосудистых заболеваний, функцию почек и смертность [113–125]. Основными урат-снижающими препаратами являются ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат. Аллопуринол остается препаратом первой линии урат-снижающей терапии при нормальной функции почек. Сравнение пяти схем урат-снижающей терапии показало, что именно схема аллопуринол – фебуксостат наиболее экономически выгодна, то есть целесообразно титрование дозы аллопуринола, и, если результат не достигнут, следующим шагом будет замена на другой ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат [126].

В настоящее время результаты исследований свидетельствуют, что коррекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых событий. Появились данные о том, что урат-снижающая терапия может уменьшать риск развития инфаркта миокарда у

Информация о препарате

АДЕНУРИК®* (Берлин-Хеми АГ, Германия)
Фебуксостат, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
80 мг, 120 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена в организме человека, образующимся в результате каскада реакций гипоксантин-ксантин-мочевая кислота. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ). Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты.

В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

ПОКАЗАНИЯ

Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в том числе в анамнезе).

Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг).

Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

* <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%D0%90%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%83%D1%80%D0%B8%D0%BA&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

больных подагрой [127]. Популяционное исследование в Великобритании показало, что прием аллопуринола при подагре отождествлялся с 19% снижением риска смерти [128]. Аллопуринол в высоких дозах (600 мг/сут) у пациентов со стенокардией показал себя в качестве эффективного антиишемического средства, а у пациентов с сердечной недостаточностью те же высокие дозы препарата двукратно снижали смертность [129, 130]. В пилотном исследовании уменьшению уровня МК аллопуринолом сопутствовало снижение артериального давления [131]. Клинические исследования показали, что аллопуринол может улучшать функцию эндотелия, снижать кардиоваскулярные осложнения у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, и улучшать кардиальную функцию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и застойной сердечной недостаточностью [132–135].

В ряде исследований показано положительное влияние урат-снижающей терапии на функцию почек [27]. Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (992 пациента с 3–4-й стадией хронической болезни почек, на протяжении 4–24 мес принимавшие аллопуринол) показал небольшое увеличение скорости клубочковой фильтрации [136]. Крупный метаанализ (16 исследований, 1211 пациентов с хронической болезнью почек, получавшие, в основном, аллопуринол и фебуксостат) показал снижение развития случаев почечной недостаточности на 55%, сердечно-сосудистых событий на 60%, умеренное снижение протеинурии [137]. В другом 7-летнем РКИ аллопуринол уменьшал риск развития почечной недостаточности на 68%, а риск сердечно-сосудистых событий на 57% [138].

Еще более обнадеживающими представляются результаты исследований другого ингибитора ксантиноксидазы – фебуксостата [15, 27, 139, 140]. В отличие от аллопуринола он является непуриновым и селективным ингибитором ксантиноксидазы, и стабильно и длительно ингибирует обе изоформы фермента [27, 139–141]. Фебуксостат метаболизируется в печени и экскретируется с мочой преимущественно в конъюгированном виде, что позволяет использовать его при неэффективности терапии аллопуринолом, при непереносимости аллопуринола, в том числе из-за аллергических реакций, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью, хронической болезнью почек. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2016 г. в дозах 80 и 120 мг, последняя – максимальная суточная доза, возможность достижения целевого уровня МК при применении которой может достигать 80% [142]. Наличие патологии печени также не требует коррекции дозы. Применение в течение 7 дней 80 мг фебуксостата у пациентов с повреждением печени различной степени не изменяло его фармакокинетических параметров и метаболитов, хотя у них уровень МК снижался в большей степени, чем у больных с нормальной функцией печени [139].

Таким образом, фебуксостат является препаратом выбора при хронической болезни почек [27]. У пациентов с хронической болезнью почек эффективность фебуксостата превышает таковую аллопуринола в случае применения последнего в низких дозах, рассчитанных исходя из клиренса креатинина [143]. В открытом проспективном рандомизированном исследовании терапия фебуксостатом в течение 12 нед у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии и ГУ привела к значительно большему снижению МК в сыворотке, уровня биомаркеров почечной функции, чем традиционная терапия [144]. В РКИ

(93 пациента с хронической болезнью почек) 6-месячная терапия фебуксостатом даже в низкой дозе (40 мг/сут) способствовала увеличению средней скорости клубочковой фильтрации на 10% по сравнению с исходной [145]. Имеются данные об эффективности фебуксостата при тяжелой хронической болезни почек (4–5 стадия). У пожилых пациентов с подагрой, хроническом поражением сосудов почек, часть из которых перенесли трансплантацию почки, прием фебуксостата в дозе от 40 до 120 мг в течение 3 мес увеличил скорость клубочковой фильтрации и уменьшил протеинурию [146].

Несколько крупных исследований изучили безопасность и эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой. В двойное слепое 52-недельное РКИ FACT (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial) было включено 760 пациентов с подагрой, у 44% больных имелась артериальная гипертензия, у 34% – гиперлипидемия, у 10% – атеросклеротические кардиоваскулярные болезни, у 62% – ожирение, у 35% – легкое и умеренное нарушение почечной функции [115]. Целевой уровень МК был достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг фебуксостата, у 62%, принимавших 120 мг фебуксостата, и у 21%, принимавших 300 мг аллопуринола. Через 49–52 нед терапии острый артрит у пациентов, достигших целевого уровня МК, развивался реже. Частота побочных эффектов была одинаковой во всех группах. В другом крупном 28-недельном исследовании APEx (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) сравнивалась безопасность и эффективность 80, 120 и 240 мг фебуксостата с плацебо и индивидуальной дозой аллопуринола у 1072 пациентов с гиперурикемией и подагрой [116]. Целевой уровень МК был достигнут у 48–69% пациентов, получающих фебуксостат, в зависимости от дозы, и только у 22 и 0%, использовавших аллопуринол и плацебо, соответственно. Частота побочных эффектов в группах не различалась. В 26-недельном двойном слепом РКИ (CONFIRMS) 2269 больных подагрой (1483 с нарушением функции почек) получали фебуксостат 40 или 80 мг/сут либо аллопуринол 200 или 300 мг/сут [147]. Нормоурикемию достигли 42% пациентов, принимавших 300 мг аллопуринола, 45% больных, получавших 40 мг фебуксостата, и 67% пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата. Частота неблагоприятных реакций в группах была одинаковой. Таким образом, результаты этих исследований показали более эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата по сравнению с аллопуринолом.

В исследовании FOCUS 5-летний прием фебуксостата у 116 пациентов с подагрой поддерживал стабильный целевой уровень МК у 79% пациентов в первый год лечения, у 77% – во второй, у 84% – в третий, у 93% год – в пятый. Фебуксостат был эффективен в отношении основных проявлений подагры – ГУ, артритов и тофусов [148]. В ряде исследований была показана эффективность и безопасность высоких доз фебуксостата, а также эффективность у пожилых пациентов в возрасте 65 и старше [149, 150]. В другом исследовании было продемонстрировано, что терапия фебуксостатом в течение 4, 12 и 24 нед снижает уровень МК, С-реактивного белка и повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой [151].

Таким образом, современная урат-снижающая терапия с применением ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) способна эффективно контролировать уровень МК, снижать частоту приступов подагры, уменьшает негативное влияние ГУ на риск сердечно-сосудистых заболеваний, функцию

почек и смертность. Эффективность и безопасность фебуксостата сопоставима с аллопуринолом. При этом фебуксостат открывает большие возможности при коррекции ГУ у пациентов с подагрой и нарушением функции почек/хронической болезнью почек. Кроме того, обсуждается возможность расширения применения урат-снижающей терапии у пациентов с асимптоматической ГУ.

Литература

- Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987; 82 (3): 421–6.
- Chen J.H., Yeh W.T., Chuang S.Y., et al. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2012 Feb; 31 (2): 239–45.
- Елисеев М.С., Выходец И.Т., Круглова И.В. и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. *Современная ревматология.* –2018. – Т. 12. – № 3. – С. 82–88. / Eliseev M.S., Vykhodets I.T., Kruglova I.V. i dr. Rasprostranennost' giperurikemii u professional'nykh sportsmenov i ee rol' v geneze razlichnykh patologicheskikh sostoyaniy i obmennyykh narusheniy. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018; 12 (3):82–88. [in Russian]
- Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? *PMЖ.* – 2008. – № 24. – С. 1619. / Il'ina AE, Barskova VG, Nasonov EL. Bessimptomnaya giperurikemiya – pol'za ili vred? *RMZH.* 2008; 24: 1619. [in Russian]
- Conen D., Wietlisbach V., Bovet P., et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 2004; 4: 9. Published online 2004 Mar 25.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct; 63 (10): 3136–41.
- Li Q., Li X., Kwong J.S., et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2017 Jun 23; 7 (6): e014928.
- Yamanaka H. Japanese Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: Second Edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011 Dec; 30 (12): 1018–29.
- Nakamura K., Sakurai M., Miura K., et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Nov; 22 (11): 989–96.
- Choi H.K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15; 51 (6): 1023–9.
- Neogi T., Chen C., Niu J., et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study *Am J Med.* Author manuscript; available in PMC 2015 Apr 1. Published in final edited form as: *Am J Med.* 2014 Apr; 127 (4): 311–8.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., et al. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *N Engl J Med.* 2004 Mar 11; 350 (11): 1093–103.
- Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan; 52 (1): 283–9.
- Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии. *Научно-практическая ревматология.* – 2017. – Т. 55. – № 4. – С. 436–45. / Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Dieta pri podagre i giperurikemii. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55 (4): 436–45. [in Russian]
- Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. *Современная ревматология.* – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 81. / Eliseev M.S., Shayakhmetova R.U. Opyt primeneniya febuksozata u patsienta s tyazheloy invalidiziruyushchey podagroy. *Sovremennaya revmatologiya.* 2017; 11 (3): 81.
- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология.* – 2004. – Т. 42. – № 1. – С. 5 / Nasonova V.A., Barskova V.G. Rannie diagnostika i lechenie podagry – nauchno-obosnovannoe trebovanie uluchsheniya trudovogo i zhiznennogo prognoza bol'nykh. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2004; 42 (1): 5.
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. / *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii.* Pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010; 752. [in Russian]
- Smith E., Hoy D., Cross M. et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug; 73 (8): 1470–1476.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011, Oct; 63 (10): 3136–3141.
- Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb; 64 (2): 267–272.
- Trifiro G., Morabito P., Cavagna L., et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013 May; 72 (5): 694–700.
- Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen D., et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr; 74 (4): 661–7.
- Bardin T., Bouee S., Clerson P., et al. Prevalence of gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Feb; 68 (2): 261–6.
- Fravel M.A., Ernst M.E. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011 Oct; 9 (5): 271–285.
- Winnard D., Wright C., Taylor W.J. et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology.* 2012; 51: 901–909.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив.* – 2015. Т. 87. – № 5. – С. 10–5. / Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Dinamika klinicheskikh proyavleniy podagry u muzhchin (dannye 7-letnego retrospektivnogo nablyudeniya). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (5): 10–5. [in Russian]
- Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология.* – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 60–5. / Eliseev M.S. Khronicheskaya bolezni' pochek: rol' giperurikemii i vozmozhnosti urat-snizhayushchey terapii. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018; 12 (1): 60–5.
- Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal complications. In: Terkeltaub R, editor. *Gout and other crystal arthropathies.* Philadelphia: Elsevier Saunders. 2012; 226–38.
- Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults.* *Ann Epidemiol.* 1998 May; 8 (4): 250–61.
- Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005; 118: 816–26.
- Магдеева Н.А., Романова И.А., Никитина Н. М. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой и возможные пути его снижения. *Лечащий врач.* 2018; 9: 82–85. / Magdeeva N.A., Romanova I.A., Nikitina N. M. Kardiovaskulyarnyy risk u bol'nykh podagroy i vozmozhnyye puti ego snizheniya. *Lechashchiy vrach.* 2018; 9: 82–85. [in Russian]
- Елисеев М.С., Желябина О.В., Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Владимиров С.А., Корсакова Ю.О., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. *Современная ревматология.* – 2016. – Т. 10. – №

1. – С. 7–14. / Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Markelova E.I., Novikova D.S., Vladimirov S.A., Korsakova YU.O., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Otsenka kardiovaskulyarnogo riska pri primenenii ingibitora interleykina 1 u bol'nykh tyazhelyo tofusnoy podagroy. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016; 10 (1): 7–14. [in Russian]
33. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA*. 2000; 238: 2404–10.
34. Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES 1 Epidemiologic Follow-up Study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141 (7): 637–644.
35. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 121: 11.
36. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen 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.
37. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С., Зилов А.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3. – № 8. – С. 40–44. / Barskova V.G., Il'nykh E.V., Eliseev M.S., Zilov A.V., Nasonov E.L. Kardiovaskulyarnyy risk u bol'nykh podagroy. *Ozhirenie i metabolizm*. 2006; 3 (8): 40–44. [in Russian]
38. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
39. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–8.
40. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991–7.
41. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T. et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29: 635–9.
42. Alderman M.N., Cohen H., Madhvan S. et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 34: 144–150.
43. Campo C., Ruilope L.M., Segura J. et al. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension. *Blood press.* 2003; 12: 277–283.
44. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2005; 45: 991–996.
45. Iribarren C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study. *Ann Epidemiol.* 1996; 6: 331–40.
46. Panoulas V.F., Milionis H.J., Douglas K.M. et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (9): 1466–70.
47. Chen C.H., Chen H.A., Wang H.P. et al. Pulmonary arterial hypertension in autoimmune diseases: an analysis of 19 cases from a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006; 39 (2): 162–8.
48. Leyva F., Anker S., Godsland I.F. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur. Heart. J.* 1998; 19: 1814–22.
49. Rao G.N., Corson M.A., Berk B.C. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 8604–8.
50. Schumacher H.R. Jr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med.* 1996; 100: 46S–52S.
51. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*. – 2003. – № 7. – С. 6–10. / Nasonov E.L. Problema aterotromboza v revmatologii. *Vestnik RAMN*. 2003; 7: 6–10. [in Russian]
52. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер арх.* – 2006. – Т. 6. – № 78. – С. 77–84. / Nasonov E.L., Nasonova V.A., Barskova V.G. Meksanizmu razvitiya podagrisheskogo vospaleniya. *Ter arkh.* 2006; 6 (78): 77–84. [in Russian]
53. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003; 41: 1183–90.
54. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 431–40.
55. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol.* 2002; 283: F1105–10.
56. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol.* 2002; 282: F991–7.
57. Saito I., Saruta T., Kondon K. et al. Serum uric acid and the rennin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1978; 26: 241–7.
58. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. et al. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 511.
59. Suarna C., Dean R.T., May J. et al. Human atherosclerotic plaque contains both oxidized lipids and relatively large amounts of alpha-tocopherol and ascorbate. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 1616–24.
60. Iribarren C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities. *Stroke*. 1999; 29: 635–9.
61. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474–80.
62. Sundstrom J., Sullivan L., D'Agostino R.B., Levy D., Kannel W.B., Vasan R.S. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005; 45: 28–33.
63. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 247–52.
64. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013 Jul; 106 (7): 647–58.
65. Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D., et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008 May 26; 168 (10): 1104–10.
66. Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Оценка выживаемости больных подагрой. *Терапевтический архив*. – 2012. – Т. 84. – № 5. – С. 45–50. / Eliseev M.S., Denisov I.S., Barskova V.G. Otsenka vyzhivaemosti bol'nykh podagroy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (5): 45–50. [in Russian]
67. Kuo C.F., Yu K.H., See L.C., et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan; 52 (1): 111–7.
68. Seminog O.O., Goldacre M.J. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec; 52 (12): 2251–9.
69. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15; 2 (1): e000282.
70. Krishnan E., Akhras K.S., Sharma H., et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol.* 2013 Jul; 40 (7): 1166–72.
71. Perez-Ruiz F., Martinez-Indart L., Pijoan J.I., et al. Presence of tophi and high level hyperuricemia are associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73 (1): 177–82.
72. Eliseev M.S., Denisov I.S., Gluhova S.I., Barskova V.G. Independent risk factors for cardiovascular events in male patients with gout: results of the 7-year prospective followup study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72 (S3): 95.
73. Liu K.L., Lee H.F., Chou S.H., et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently as-

- sociated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan; 33 (1): 91–8.
74. Chen C.J., Shi Y., Hearn A., et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006 Aug; 116 (8): 2262–71.
 75. Liu-Bryan R., Scott P., Sydlaske A., et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep; 52 (9): 2936–46.
 76. Hidalgo y Teran Elizondo R., Martin Bermudo F.M., Penalosa Mendez R., et al. Nutritional intake and nutritional status in elite Mexican teenagers soccer players of different ages. *Nutr Hosp*. 2015 Oct 1; 32 (4): 1735–43.
 77. Bonora E., Targher G., Zenere M.B., et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Nov; 20 (11): 975–80.
 78. Zavaroni I., Mazza S., Fantuzzi M., et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med*. 1993 Jul; 234 (1): 25–30.
 79. Vuorinen-Markkola H., Yki-Juvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jan; 78 (1): 25–9.
 80. Facchini F., Ida Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991 Dec 4; 266 (21): 3008–11.
 81. Roddy E., Packham J., Obrenovic K., et al. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1; 57 (5): 826–30.
 82. Kang D.H., Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol*. 2011 Sep; 31 (5): 447–52.
 83. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep; 28 (9): 2221–8.
 84. Finn W.F. Kidney Disease and Gout: The Role of the Innate Immune System. *The Open Urology & Nephrology Journal*. 2016; 9 (Suppl 1:M3): 12.
 85. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov; 38 (5): 1101–6.
 86. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L., et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec; 13 (12): 2888–97.
 87. Mazzali M., Kanellis J., Han L., et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Jun; 282 (6): F991–7.
 88. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Nov; 283 (5): F1105–10.
 89. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J., et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005 Jan; 67 (1): 237–47.
 90. Domrongkitchaiporn S., Sritara P., Kitiyakara C., et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar; 16 (3): 791–9.
 91. Chonchol M., Shlipak M.G., Katz R., et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug; 50 (2): 239–47.
 92. Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F., et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun; 19 (6): 1204–11.
 93. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C., et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug; 56 (2): 264–72.
 94. Sonoda H., Takase H., Dohi Y., Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011; 33 (4): 352–7.
 95. Barkas F., Elisaf M., Liberopoulos E., et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep; 21: 1–7.
 96. Kohagura K., Kochi M., Miyagi T., et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res*. 2013 Jan; 36 (1): 43–9.
 97. Ficociello L.H., Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., et al. High-Normal Serum Uric Acid Increases Risk of Early Progressive Renal Function Loss in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun; 33 (6): 1337–43.
 98. Li L., Yang C., Zhao Y., et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27; 15: 122.
 99. Xu X., Hu J., Song N., et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Jan 17; 18 (1): 27.
 100. Richette P., Latourte A., Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1; 57 (Suppl 1): i47–i50.
 101. Soltani Z., Rasheed K., Kapusta D.R., Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun; 15 (3): 175–81.
 102. Paul B.J., Anoopkumar K., Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol*. 2017 Dec; 36 (12): 2637–44.
 103. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., 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 Oct; 64 (10): 1431–46.
 104. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R. 3rd, Gelber F.C. Gout, urate lowering therapy and uric acid levels among us adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 8.
 105. Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit Med J*. 2008; 336: 309–12.
 106. Choi H.K., Willett W., Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010; 304 (20): 2270–8.
 107. Garrel D.R., Verdy M., Petit Clerc C., et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53: 665–9.
 108. Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007; 57 (5): 816–21.
 109. Choi H.K., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92 (4): 922–7.
 110. Choi H.K., Willett W., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (6): 2049–55.
 111. 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.
 112. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 6. – С. 600–609. / Eliseev M.S. Obnovlennyye rekomendatsii EULAR po lecheniyu podagry. Kommentarii k nekotorym pozitsiyam. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017; 55 (6): 600–609. [in Russian]
 113. Perez-Ruiz F., Martinez-Indart L., Carmona L., et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 177–82.
 114. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 5. – С. 10–9. / Eliseev M.S., Denisov I.S., Markelova E.I. i dr. Nezavisimyye faktory riska razvitiya tyazhlykh serdechno-sosudistyykh oslozhneniy u muzhchin s podagroy: rezul'taty 7-letnego prospektivnogo issledovaniya. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89 (5): 10–9. [in Russian]

115. Becker M.A., Schumacher H.Jr., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2450–61.
116. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1540–8.
117. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Lloyd E., et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology.* 2009; 48: 188–94.
118. Strand V., Khanna D., Singh J.A., et al. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2012; 39: 1450–7.
119. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS ONE.* 2012; 7: e50046.
120. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., 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.
121. Sezer S., Karakan S., Atesagaoglu B., Acar F.N. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25 (2): 316–20.
122. Higgins P., Dawson J., Lees K.R., et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: 217–26.
123. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15: 435–42.
124. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S., et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 406–13.
125. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 58.
126. Jutkowitz E., Alarid-Escudero F., Choi H.K., et al. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 2014; 16: 617–26.
127. Grimaldi-Bensouda L., Alporovitch A., Aubrun E., et al; PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis.* 2015 May; 74 (5): 836–42.
128. Dubreuil M., Zhu Y., Zhang Y., et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul; 74 (7): 1368–72.
129. Noman A., Ang D.S., 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.
130. Wei L., Fahey T., Struthers A.D., MacDonald T.M. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a longterm follow-up study. *Int J Clin Pract.* 2009; 63 (9): 1327–33.
131. Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A., et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66: 281–7.
132. Doehner V., Schoene N., Rauchhaus M. 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: 2619–24.
133. Coghlan J.G., Flitter W.D., Clutton S.M. et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 248–256.
134. Weimert N.A., Tanke W.F., Sims J.J. Allopurinol as a cardioprotective during coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1708–1711.
135. Cappola T.P., Kass D.A., Nelson G.S. et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 104: 2407–2411.
136. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol.* 2015 Apr 19; 16: 58.
137. 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 Nov 2; 12 (11): e0187550.
138. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U., et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: longterm follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Apr; 65 (4): 543–9.
139. Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике. *Современная ревматология.* – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 83–88. / Il'nykh E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S. Febuksostat v terapii podagry: ot teorii k praktike. *Sovremennaya revmatologiya.* 2017; 11 (4): 83–88. [in Russian]
140. Петрова М.С., Мазуров В.И., Инамова О.В. Фебуксостат для лечения хронической гиперурикемии у пациентов, страдающих подагрой. *Медицинский совет.* – 2017. – № 17. – С. 114–122. / Petrova M.S., Mazurov V.I., Inamova O.V. Febuksostat dlya lecheniya khronicheskoy giperurikemii u patsientov, stradayushchikh podagroy. *Meditsinskiy sovet.* 2017; 17: 114–122. [in Russian]
141. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (Suppl. 9): S531.
142. Li S., Yang H., Guo Y., et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports.* 2016; 6: Article number 33082. 108.
143. Hira D., Chisaki Y., Noda S., et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology.* 2015; 96: 90–8.
144. Tanaka K., Nakayama M., Kanno M., et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Dec; 19 (6): 1044–53.
145. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R., et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Dec; 66 (6): 945–50.
146. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017 Oct; 84 (5): 595–598.
147. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R., et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (2): R63.
148. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, openlabel extension study [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul; 65: Suppl. II: 93.
149. Abeles A.M.. Advances in Urate-Lowering Therapy: Time to Revisit High-Dose Febuxostat. *Am J Ther.* 2017 May; 24 (3): e241–e242.
150. Yamamoto T., Hidaka Y., Inaba M., et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol.* 2015 Sep; 25 (5): 779–83.
151. Mizuno T., Hayashi T., Hikosaka S., et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients. *Clin Interv Aging.* 2014 Sep 4; 9: 1489–93.
152. Meng J., Li Y., Yuan X., Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int.* 2017 Feb; 37 (2): 299–303.

Сведения об авторе:

Орлова Евгения Владиславовна – д.м.н., врач-ревматолог, зав. отделением физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБУ «Федеральный медицинский центр» Росишества, Москва