

Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания:

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УРАТСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

М.С. ЕЛИСЕЕВ, А.М. НОВИКОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насо-

новой»; тел.: +7(495) 109-29-10, доб. 3702; e-mail: elicmax@rambler.ru
Новикова Александра Михайловна – старший лаборант Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (963) 992-53-79; e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В большом количестве исследований, проводимых во всем мире, показано, что подагра и гиперурикемия являются независимыми предикторами высокого риска развития коморбидной патологии, в т. ч. поражения сердечно-сосудистой системы. Гиперурикемия неразрывно связана со всеми компонентами метаболического синдрома, такими как нарушение липидного обмена, высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, нарушения обмена глюкозы. С другой стороны, помимо высокого уровня мочевой кислоты, подагра характеризуется хроническим воспалением, сочетанное действие этих факторов оказывает патологическое воздействие на сосудистое русло и является дополнительным фактором риска развития атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

В данной статье рассмотрены возможные механизмы влияния уровня мочевой кислоты и подагры на развитие сердечно-сосудистой патологии, а также проведен анализ работ, демонстрирующих благоприятное влияние уратснижающей терапии на исходы.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, фебуксостат, аллопуринол

Для цитирования: Елисеев М.С., Новикова А.М. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов. *Медицинский совет.* 2019;12:93-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-93-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Uric acid, gout and cardiovascular diseases:

PROSPECTS FOR THE USE OF URAT-LOWERING MEDICATIONS

Maxim S. ELISEEV, Aleksandra M. NOVIKOVA

Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

Author credentials:

Eliseev Maxim Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.:

+7(495) 109-29-10, ext. 3702; e-mail: elicmax@rambler.ru
Novikova Aleksandra Mikhailovna – Senior Assistant, Federal State Budgetary

Scientific Institution «Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7 (963) 992-53-79; e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

ABSTRACT

A large number of studies conducted throughout the world showed that gout and hyperuricemia were independent predictors of a high risk for the development of comorbid pathology, including cardiovascular lesions.

Hyperuricemia is associated with all metabolic syndrome components, such as lipid storage disease, high body mass index, arterial hypertension, glucose metabolism disorders. On the other hand, in addition to the high level of uric acid, gout is characterized by chronic inflammation; the combined effect of these factors has a pathological effect on the vascular bed and is an additional risk factor for the development of atherosclerosis and associated diseases.

This article discusses the possible mechanisms of influence of uric acid levels and gout on the development of cardiovascular pathology, and provides an analysis of works demonstrating the beneficial effect of urate-lowering therapy on outcomes.

Keywords: gout, hyperuricemia, uric acid, cardiovascular disease, febuxostat, allopurinol

For citing: Eliseev M.S., Novikova A.M. Uric acid, gout and cardiovascular diseases: prospects for the use of urate-lowering medications. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:93-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-93-104>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Гиперурикемия



Подагра

Асимптоматическая гиперурикемия – повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке (>420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин) при отсутствии симптомов и/или признаков осаднения кристаллов уратов

Длительно существующая гиперурикемия – основная причина подагры

- Распространенность гиперурикемии в популяции достигает 20% (в среднем 10–15%)
- Различается в разных странах
- При этом распространенность подагры около 4%



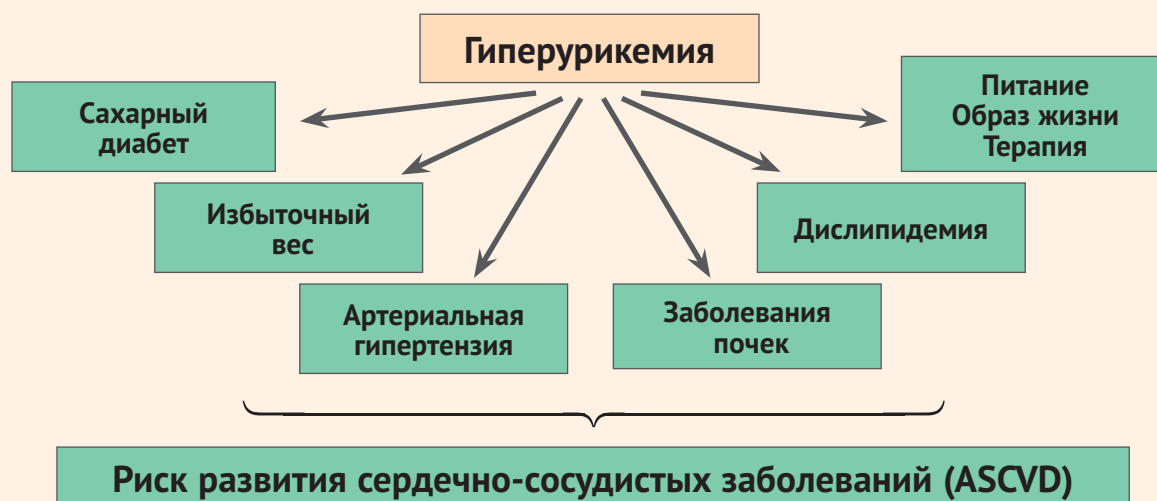
Необходимым условием для развития подагры является сохранение стойкой гиперурикемии (ГУ), поэтому распространенность подагры существенно ниже, чем ГУ, и развивается заболевание чаще у мужчин.

Частота ГУ в развитых странах достигает 20%, подагры – 4%.

На распространенность влияет питание, образ жизни, средний возраст населения, в связи с чем этот показате-

ль в разных странах может значительно отличаться. Так, например, в США у 21,2 и 21,6% среди мужчин и женщин обнаруживается гиперурикемия. При этом средний уровень МК в сыворотке крови у американских мужчин составил более 6 мг/дл (6,14 мг/дл). Распространенность ГУ в Российской Федерации составляет в среднем 16,8%, в т.ч. 25,3% среди мужчин и 11,3% – среди женщин [1–3].

Взаимосвязь мочевой кислоты с заболеваниями

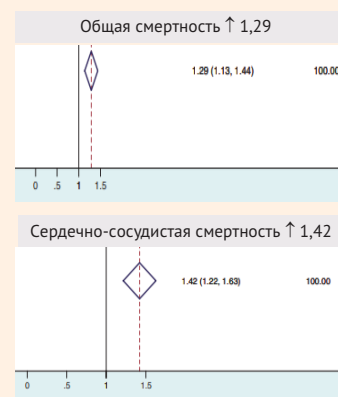


Помимо подагры, накапливаются данные о взаимосвязи ГУ с рядом заболеваний и обменных нарушений, таких

как дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), патология почек [4, 5].

Подагра – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Опубликовано	Когорта	Кардиоваскулярные события
Choi, 2007	Когорта медицинских работников	Общая и кардиоваскулярная смертность
Stack, 2013	NHANES-III	Общая и кардиоваскулярная смертность
Cohen, 2008	База данных пациентов с патологией почек США	Общая смертность
Kuo, 2010	Мемориальная больница Чанг Гун (Тайвань)	Общая смертность
Krishnan, 2006	Исследование факторов риска	ИБС
Abbott, 1988	Фрамингемское исследование	ИБС
Seminog, 2013	Национальные данные Великобритании	ИБС
Clarson, 2015	Британская научно-исследовательская база данных Datalink	ИБС
De Vera, 2010	Когорта студентов-медиков	ИБС (женщины)
Кио, 2013	Тайваньская национальная база данных медицинского страхования	ИБС (молодые пациенты без факторов риска)
Seminog, 2013	Национальные данные Великобритании	Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)
Clarson, 2015	Клиническое исследование практики «Даталинк», Великобритания	Почечная артериальная гипертензия



На настоящий момент не вызывает сомнений, что подтверждается результатами крупных популяционных исследований, что подагра – независимый фактор риска развития, ассоциированных с атеросклерозом, сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов [6].

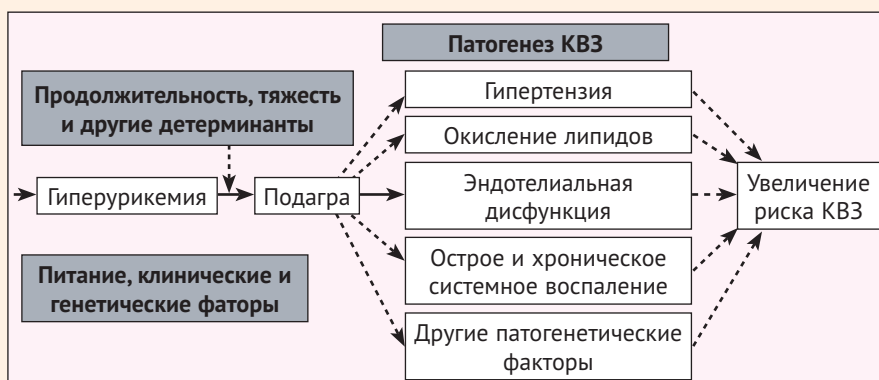
В исследовании Kuo C.F. и соавт., основанном на проспективном анализе Британской научно-исследовательской базы данных Datalink, включившем 39 111 пациентов с подагрой, наблюдаемых как до дебюта заболевания, так и после, и аналогичное число лиц с отсутствием пода-

гры, продемонстрированы более частые, в сравнении с популяционным контролем, сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек, гиперлипидемия, гипотиреоз, анемия, псориаз, хронические заболевания легких, остеоартрит, депрессия – уже при асимптоматической гиперурикемии (до дебюта подагры). Пациенты с более длительным стажем заболевания подагрой имели и большее количество коморбидных патологий, и, что существенно, новые сопутствующие состояния развивались значительно чаще и быстрее [7].

Почему увеличивается сердечно-сосудистый риск при подагре

- Увеличение коморбидности
- Гиперурикемические эффекты:
 - Прооксидантное действие
 - Эндотелиальная дисфункция
 - Способствует гипертензии
- Воспаление
 - Фактор атерогенеза

Цель в клинической практике



Singh J.A. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? Annals of the Rheumatic Diseases. 2015; 74(4), 631–634. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206432

Среди возможных причин, помимо сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек), рассматривается непосредственная роль ГУ в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний за счет ее влияния на артериальное давление, окисление липидов, поражение почек. Кроме того, подагра отождествляется с развитием хронического кристалл-индуцированного воспаления, сохраняющегося и в период между приступами артрита, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания (хронической тофусной подагрой), которая также может быть одной из причин развития эндотелиальной дисфункции и прогрессии атеросклероза.

Подагра прежде всего является воспалительным заболеванием, а значит, все потенциально возможные осложнения и коморбидные заболевания так или иначе связаны с воспалением. Воспаление, окислительный стресс, влияние ГУ на липидный обмен (и в конечном итоге развитие дислипидемии), а также нарушение функции эндотелия – все эти факторы, суммируясь, приводят к повышенному риску сердечно-сосудистой патологии. Через окисление липопротеидов в атеросклеротической бляшке подагра может приводить к прогрессированию атеросклероза, что в конечном итоге реализуется как высокий риск сердечно-сосудистых исходов и более высокая смертность [8].

Гиперурикемия, оксидативный стресс и дисфункция эндотелия

Гиперурикемия провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции, тем самым усиливает оксидативный стресс, вызывая пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, и снижает биодоступность эндотелиального оксида азота

Гипергомоцистеинемия стимулирует рост клеток гладких мышц, уменьшение роста эндотелиальных клеток и релаксацию эндотелиальных клеток, а также снижение синтеза липопротеинов высокой плотности

При сочетании увеличивается скорость развития атеросклероза

- 333 человека: 158 бессимптомных молодых пациентов с первичной гиперурикемией и 175 здоровых людей
- Сывороточные уровни малонового диальдегида, ИЛ-6 и ФНО-α у пациентов с гиперурикемией были значительно выше, чем в здоровой контрольной группе ($p < 0,001$)
- Активность супероксиддисмутазы снижалась при повышении уровня мочевой кислоты
- При гиперурикемии воспаление и воспалительный ответ могут быть связаны с окислительным стрессом, вызванным мочевой кислотой

Zhao J. et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2017, 26(12), 2695–2699. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012
Zhou, Y. et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. Medicine. 2018; 97(49), e13108. doi:10.1097/md.00000000000013108

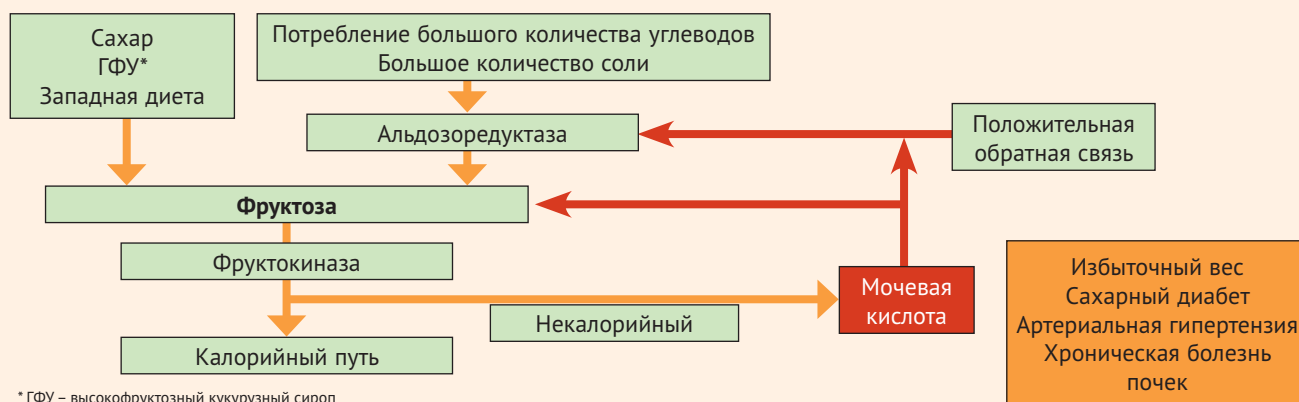
Стоит более подробно остановиться на патогенетических механизмах, предшествующих развитию сердечно-сосудистой патологии при подагре. МК, обладая повреждающим действием на эндотелий, при высокой концентрации приводит к его дисфункции, вследствие чего нарушается нормальный процесс реагирования на вазоактивные вещества, в частности процесс вазодилатации. В свою очередь, нарушение баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, неадекватный сосудистый ответ на нагрузку приводит к повышению давления, а также к недостаточному кровоснабжению и дефициту кислорода в тканях и органах. Жизненно важные органы становятся мишенями прежде всего.

Вторым важным механизмом поражения сосудистого русла при подагре стоит считать потенцирование прогрес-

сирования атеросклероза. Развитие эндотелиальной дисфункции и нарастание оксидантного стресса приводит к тому, что происходит перестройка и утолщение сосудистой стенки, увеличивается риск формирования гемодинамически значимых бляшек и стенозов [9].

В 2018 г. были опубликованы результаты работы Zhou Y. с соавт., в которую было включено 333 молодых пациента, чуть менее половины из них имели ГУ. Результаты работы продемонстрировали, что пациенты с высоким уровнем мочевой кислоты имели значительно более высокий уровень провоспалительных цитокинов, а также более высокие показатели оксидантного стресса, что позволяет говорить о том, что они находятся в группе значительно более высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений [10].

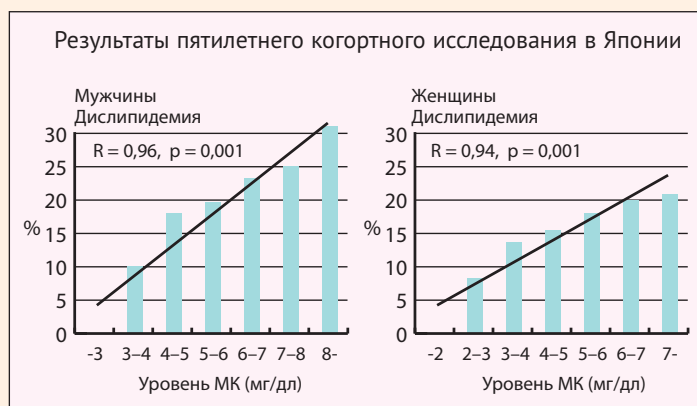
Фруктоза как ключевой компонент накопления сахара при метаболическом синдроме и диабете



Подагра и гиперурикемия являются компонентами метаболического синдрома и независимыми предикторами обменных нарушений, в частности, это касается липидного обмена. Один из возможных вариантов – синтез триглицеридов (ТГ) через альтернативный путь метаболизма фруктозы: МК образуется путем фосфорилирования фруктозы (фруктоза-1-фосфат), потенцирует окисли-

тельный стресс в митохондриях, что, в свою очередь, приводит к уменьшению активности аконитазы (АСО2), катализирующей реакцию изомеризации цитрата в изоцитрат в цикле Кребса. В результате этого цитрат накапливается и высвобождается в цитозоль, где выступает в качестве субстрата для синтеза ТГ путем активации АТФ-цитратлиазы и синтеза жирных кислот [11].

Мочевая кислота и дислипидемия



Kuwabara M. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. International Journal of Cardiology. 2018;261:183–188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

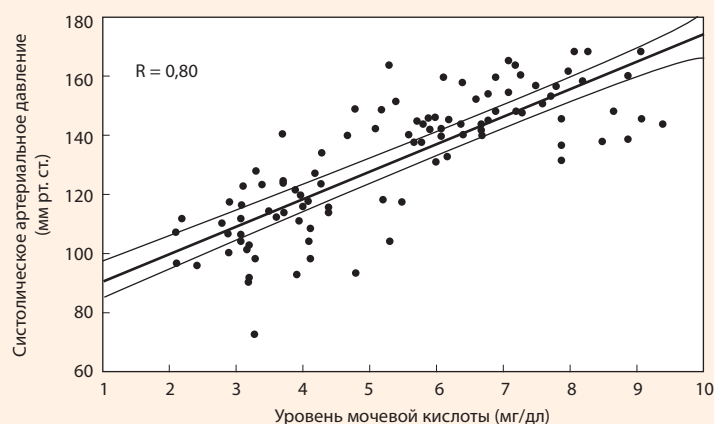
- Популяция здоровых японцев 30–85 лет ($n = 6\,476$).
- Оценивали влияние МК на ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и кумулятивно (многовариантный регрессионный анализ).
- >5 лет наблюдения.
- Риск повышения ХС ЛПНП на каждый 1 мг/дл МК сыворотки (60 мкмоль/л) – 16% (м) и 22% (ж).
- При изменении уровня МК в процессе наблюдения на каждый 1 мг/дл МК сыворотки (60 мкмоль/л) – 71% (м) и 203% (ж).
- Среди других факторов риска МК была ПЕРВОЙ для ХС ЛПНП и ТГ

Помимо влияния на синтез триглицеридов, получены данные об ассоциации ГУ с гиперхолестеринемией. По данным Choi Н.К. и соавт., частота дислипидемии, в т.ч. гипертриглицеридемии, у пациентов с подагрой почти вдвое превышает таковую у пациентов без подагры и составляет 53,7% (95% ДИ, 42,9–64,4) против 27,9% (95% ДИ, 25,5–30,3). К тому же отличается уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП): у 47,4% (95% ДИ, 37,2–57,6) при подагре и у 36,6% (95% ДИ, 34,1–39,1) в группе контроля [12].

Также влияние гиперурикемии на уровень ХС ЛПНП было доказано результатами 5-летнего наблюдения, кото-

рые были опубликованы в 2018 г. Было включено 6 476 взрослых здоровых японцев в возрасте от 30 до 85 лет. По окончании наблюдения было показано, что риск повышения ХС ЛПНП на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) МК сыворотки составляет 16% у мужчин и 22% у женщин, а при изменении уровня МК в процессе наблюдения на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) вероятность выявления высоких значений ХС ЛПНП увеличивалась на 71% у мужчин и на 20,3% у женщин. Среди всех факторов, которые оказывали свое влияние на липидный обмен, МК была наиболее значимым [13].

Корреляция уровня мочевой кислоты и артериального давления у детей и подростков



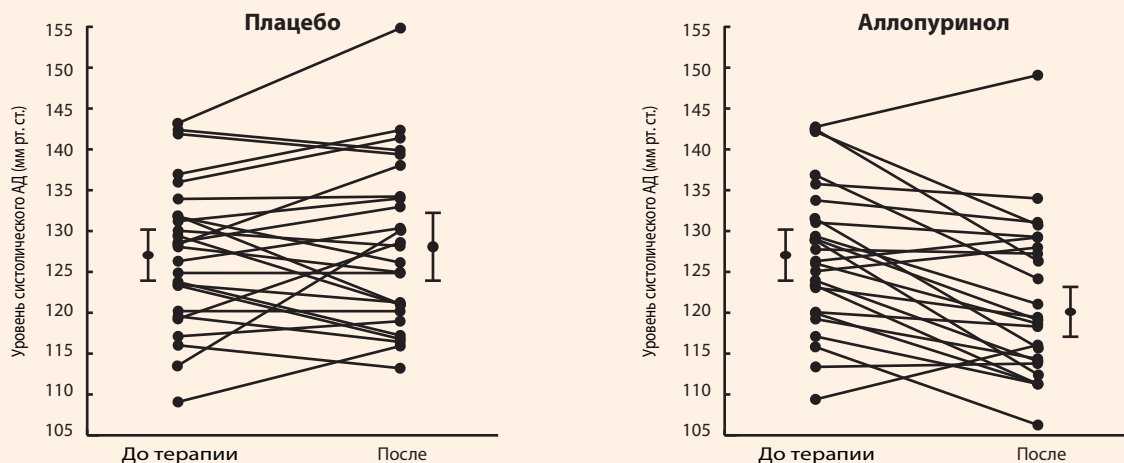
- Гипотеза: МК участвует в патогенезе первичной артериальной гипертензии.
- Было обследовано 125 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет.
- Среди них были пациенты с первичной артериальной гипертензией (63 человека), вторичной гипертензией (40 человек) и гипертензией белого халата (22 человека).
- Средний уровень мочевой кислоты составил 5,5 и более мг/дл у 89% пациентов с первичной артериальной гипертензией.
- Средний уровень мочевой кислоты в группе контроля и у пациентов других групп составил 3,6 мг/дл

Kuwabara M. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. International Journal of Cardiology. 2018;261:183–188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

Существует мнение, что МК является фактором риска и участвует в патогенезе развития первичной артериальной гипертензии, в т.ч. это касается молодых пациентов – детей и подростков. Проводимые исследования подтверждают наличие корреляции между первичной АГ и

гиперурикемией, однако не стоит забывать, что эти заболевания синергичны и препараты, применяемые для лечения АГ, в частности диуретики, могут значимо влиять на уровень МК [14].

Снижение уровня мочевой кислоты положительно влияет на уровень артериального давления у подростков



Kuwabara M. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *International Journal of Cardiology*. 2018;261:183–188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

В исследовании, опубликованном Feig D.I. и соавт., приняли участие 30 пациентов – подростки в возрасте 11–17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией, не получавшие терапию, средний уровень мочевой кислоты в группе составлял 6 мг/дл. Результаты исследования продемонстрировали, что назначение уратснижающей терапии и достижение уровня мочевой кислоты – 3,9 мг/дл

позволило добиться нормализации цифр артериального давления (АД) у 20 пациентов из 30, в то время как из группы контроля нормализация АД была достигнута только у 1 пациента [15].

Подобного рода корреляции обнаруживаются и у взрослых пациентов, хотя они и не столь показательны [16].

Подагра и гиперурикемия = высокий уровень смертности

- Было включено 706 пациентов с подагрой.
- Средний срок наблюдения 47 месяцев.
- Тофусная подагра у 30,5% пациентов.
- В 34,6% случаев было поражено > 4 суставов

- Смертность составила 9,1% – 64 пациента.
- У 38 (59%) пациентов смерть наступила в связи с сердечно-сосудистыми причинами.
- При многомерном анализе получены данные, что возраст, начальный уровень мочевой кислоты, прием диуретиков, наличие тофусов и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе независимо коррелировали со смертностью

Высокий уровень урикемии и наличие тофусов были связаны с высоким риском смертности у больных подагрой, в большинстве случаев обусловленной сердечно-сосудистыми причинами

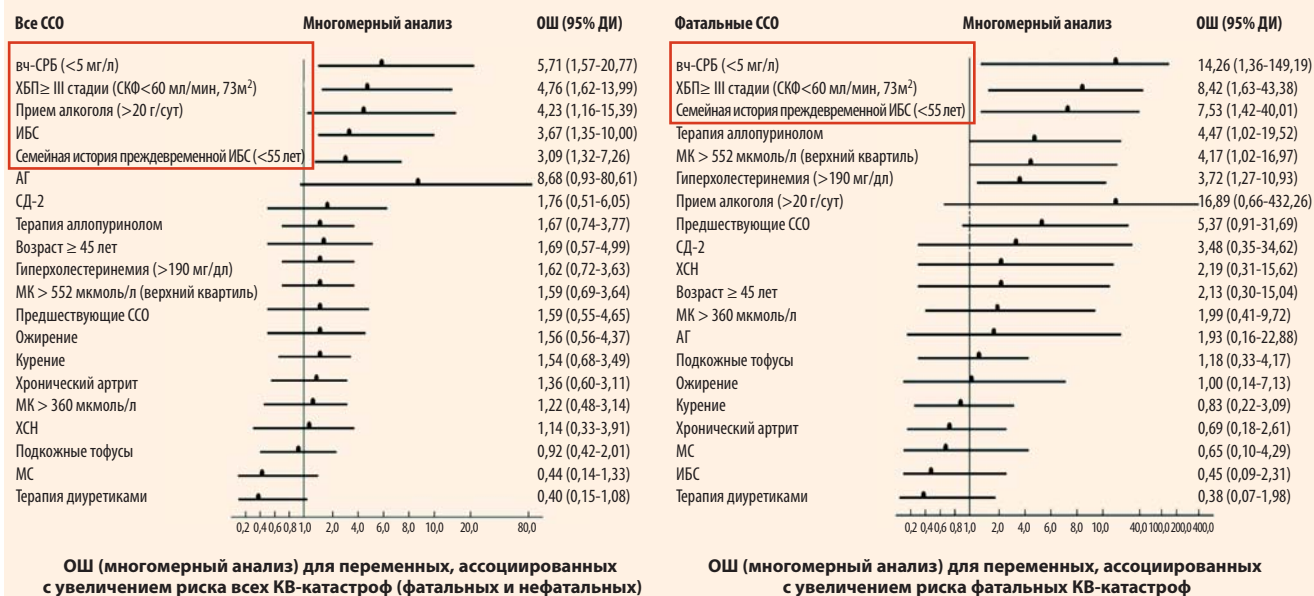
Perez-Ruiz F. et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(1): 177–182. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202421

В работе Perez-Ruiz F. с соавт. было продемонстрировано, что причиной смерти пациентов с подагрой в 60% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания, а среди основных факторов риска лишь 5 независимо ассоциировались с неблагоприятным исходом. Из них два –

некорректируемые (возраст и предшествующие кардиоваскулярные события), из трех других – прием мочегонных препаратов, наличие подкожных тофусов и высокий сыровоточный уровень МК – два последних относились непосредственно к подагре [17].

Независимые факторы риска кардиоваскулярных катастроф у мужчин с подагрой

251 мужчина с подагрой. 7-летнее проспективное исследование РЕЗУЛЬТАТ МУЛЬТИФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

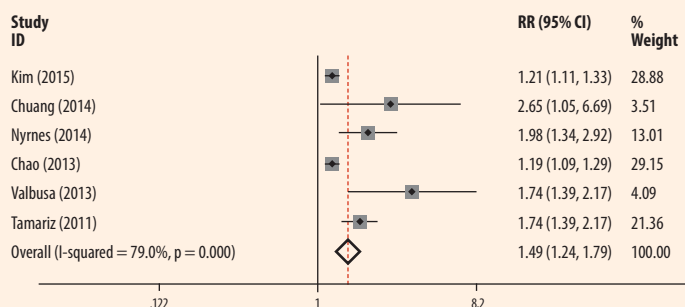


Елисеев М.С. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения. Терапевтический архив. 2017;89(5):10-9 doi: 10.17116/terarkh201789510-19

Похожая по дизайну с предыдущей работа проводилась и в России. Были проанализированы причины смерти и развития сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов, инсультов) у наблюдаемого в течение 7 лет 251

пациента с подагрой, и показано наличие независимого влияния на риск фатальных сердечно-сосудистых событий хронического воспаления и высокого уровня мочевой кислоты сыворотки [18].

Уровень мочевой кислоты и фибрилляция предсердий – результаты метаанализа



Метаанализ 6 исследований показал, что гиперурикемия в значительной степени связана с повышенным риском фибрилляции предсердий (RR = 1,49, 95% CI 1,24–1,79, P < 0,001)

Zhang C.-H. et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;38(4):1589–1595. doi:10.1159/000443099

Достоверно известно, что пациенты с подагрой в большей степени подвержены риску развития фибрилляции предсердий (ФП). Это было подтверждено результатами проведенного метаанализа [19].

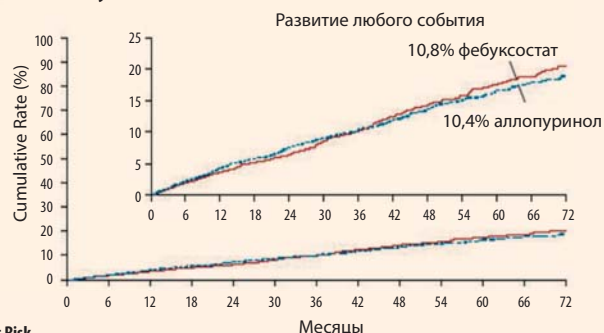
Назначение уратснижающей терапии способно в значительной мере снизить этот риск, однако стоит учитывать особенности влияния непосредственно уратснижающих препаратов. С 2006 по 2016 г. проанализирована когорта пациентов старше 65 лет с подагрой. Было показано, что назначение низких доз аллопуринола (до 200 мг) в начале

приема было связано с более низким риском фибрилляции предсердий, чем прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут. Однако при повышении дозы аллопуринола в начале терапии происходило возрастание риска развития фибрилляции предсердий, в то время как назначение 40 мг фебуксостата связано с достоверно более низким риском. Важно, что при длительном приеме и достижении целевого уровня мочевой кислоты оба препарата приводят к снижению частоты развития ФП [20].

Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата vs аллопуринола: CARES

- N = 6,190.
- Возраст 65 лет.
- Мужчин 84%.
- Подагра – 11,9 года.
- Уровень мочевой кислоты 8,7 мг/дл.
- Сердечно-сосудистые заболевания:
 - артериальная гипертензия 92%,
 - инфаркт миокарда 39%,
 - сердечная недостаточность 20%,
 - ОНМК 14%.
- Дозы аллопуринола – 200–600 мг/сут; фебуксостата – 40–80 мг/сут

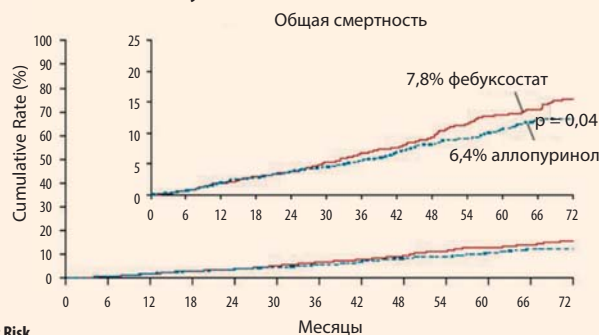
A Primary End Point



No. at Risk

febuxostat	3098	2784	2493	2111	1854	1589	1369	1165	955	778	573	441	264
allopurinol	3092	2764	2465	2080	1815	1560	1361	1132	933	767	589	437	258

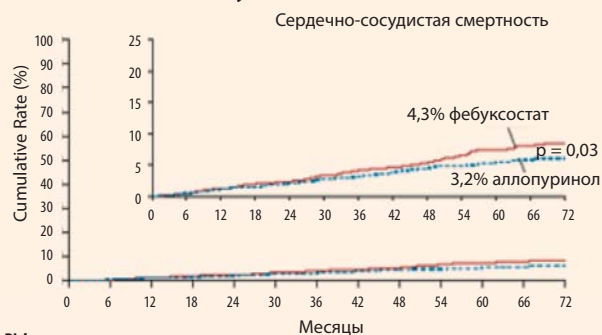
C All-Cause Mortality



No. at Risk

febuxostat	3098	2828	2552	2179	1928	1666	1447	1251	1038	840	631	487	289
allopurinol	3092	2812	2540	2161	1906	1648	1444	1215	1015	842	650	489	288

B Cardiovascular Mortality



No. at Risk

febuxostat	3098	2823	2550	2174	1922	1459	1440	1243	1033	838	627	482	288
allopurinol	3092	2807	2530	2152	1898	1437	1433	1204	1008	838	646	489	287

White W.B. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. New England Journal of Medicine. 2018;378(13):1200–1210. doi:10.1056/nejmoa1710895

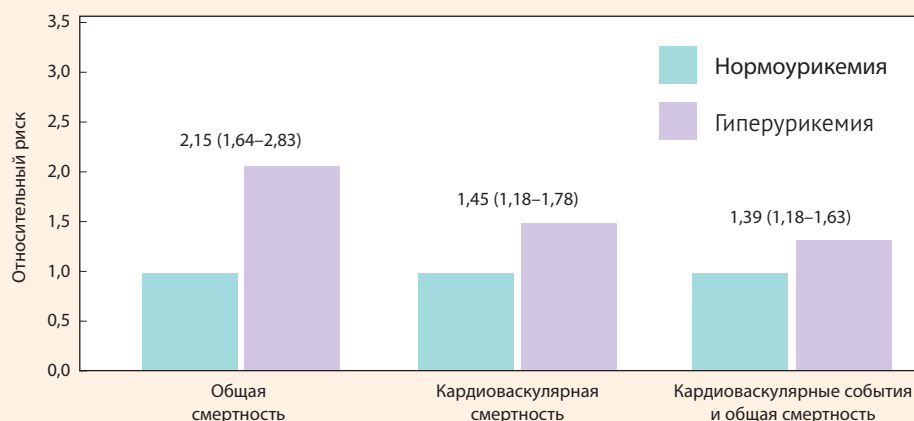
Опубликованные в 2018 г. результаты исследования CARES показали преимущество аллопуринола перед фебуксостатом как более безопасного препарата для сердечно-сосудистой системы. Однако обращает на себя внимание ряд нюансов. Например, 56,6% пациентов досрочно прекратили прием препаратов (57,3% в группе фебуксостата и 55,9% в группе аллопуринола), 45% выпали из-под динамического наблюдения. Если учитывать этих пациентов, то для показателя общей смертности различия нивелировались. Также стоит обратить внимание на то, что многие пациенты умерли вне приема препаратов либо в 30-дневный срок после завершения исследования, что также необъяснимо.

Стоит заметить, что на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой влияет не только гиперурикемия, но и наличие и тяжесть приступов артрита, а также

потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. В исследовании CARES не уточнялась тяжесть течения заболевания и частота приступов артрита, и неизвестно, имелись ли различия по этим показателям в сравниваемых группах. Немаловажно, что наиболее достоверные результаты были получены в группах пациентов, принимающих уратснижающие препараты в комбинации с НПВП, в то время как нестероидные противовоспалительные препараты сами по себе могут повышать риск кардиоваскулярных осложнений.

Учитывая вероятность, что чрезмерно агрессивное снижение МК увеличивает риск обострения, а тем самым сердечно-сосудистых событий, это может способствовать разнице в исходах между группами и потенциально может быть исправлено более медленным титрованием фебуксостата [21–23].

Сывороточный уровень мочевой кислоты и исходы у пациентов с сердечной недостаточностью



Huang H. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2013;16(1):15–24. doi:10.1093/eurjhf/hft132

Проведенный метаанализ, включивший 28 исследований и 41 935 пациентов, суммарно показал, что повышение сывороточного уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл увеличивало вероятность развития сердечной недостаточности на 19% (HR 1,19, 95% CI 1,17–1,21) и риск общей смертности и комбинированных конечных точек (с учетом сердечно-сосудистых событий) на 4% (HR 1,04, 95% CI

1,02–1,06) и 28% (HR 1,28, 95% CI 0,97–1,70) соответственно.

Таким образом, можно говорить о том, что назначение уратснижающей терапии может служить как для профилактики сердечно-сосудистых событий, так и для снижения частоты общей и сердечно-сосудистой смерти [24].

Кардиоваскулярный риск фебуксостата vs аллопуринола

- Когортное исследование, США
- Всего пациентов 99 744
- Фебуксостат/аллопуринол = 1/3
- 76 лет – средний возраст
- 52% – мужчины
- 12% имели ССЗ

**Значимых различий
в исходах не было**

Исходы	Фебуксостат (n = 24 963)				Аллопуринол (n = 74 808)		
Анализ обращений							
Первичные результаты							
ОИМ или ОНМК	935	27 251	3,43 (3,22-3,66)	1,01 (0,94-1,08)	3105	92 264	3,36 (3,25-3,49)
Вторичные результаты							
ОИМ	596	27 440	2,17 (2,0-2,35)	1,03 (0,94-1,13)	1 935	92 962	2,08 (1,99-2,18)
ОНМК	372	27 609	1,35 (1,22-1,49)	0,98 (0,87-1,10)	1 272	93 487	1,36 (1,29-1,44)
Коронарная реваскуляризация	719	27 209	2,64 (2,46-2,84)	0,95 (0,87-1,03)	2 525	91 815	2,75 (2,65-2,86)
Общая смертность	1 144	27 809	4,11 (3,88-4,36)	0,95 (0,89-1,02)	4 022	94 219	4,27 (4,14-4,40)

Zhang M. et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*, CIRCULATIONAHA.118.033992. 2018, doi:10.1161/circulationaha.118.033992

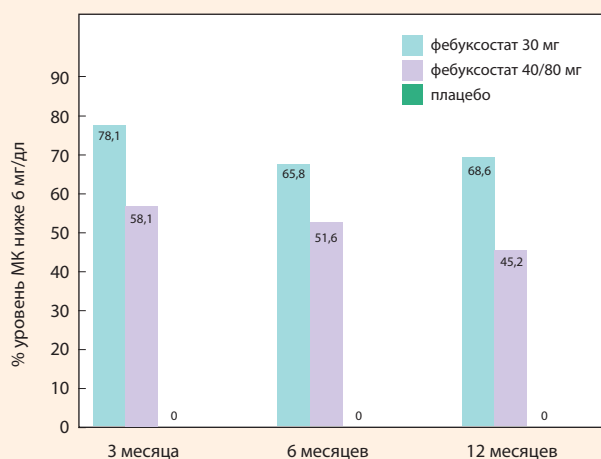
Говоря о высоком сердечно-сосудистом риске, связанном с гиперурикемией, как асимптоматической, так и реализованной в виде развития подагры, мы подразумеваем необходимость назначения препаратов для снижения уровня мочевой кислоты. И здесь на первый план выходит безопасность самих препаратов, их способность влиять на риск сердечно-сосудистых событий и смертность.

Опубликованные в 2018 г. Zhang M. и соавт. результаты когортного исследования показали, что у пациентов пожи-

лого возраста (средний возраст составил 76 лет) при приеме фебуксостата или аллопуринола не возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений. Частота сердечно-сосудистых исходов в обеих группах была сопоставима и значимо не превышала таковую в популяции.

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что оба препарата, которые сейчас используются для лечения подагры, можно считать безопасными для пациентов с коморбидной патологией [25].

Уратснижающая терапия при патологии почек



Нежелательные явления:

- 16% – фебуксостат 30 мг
- 25% – фебуксостат 40/80 мг
- 21% – плацебо

Нарушение функции почек:

- 3% – фебуксостат 30 мг
- 6% – фебуксостат 40/80 мг
- 13% – плацебо

- Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое 3-мес. исследование, фаза II.
- Пациенты с подагрой (n = 189), СКФ ≥ 30 и < 60 мл/мин, МК сыворотки $\geq 8,0$ мг/дл (480 мкмоль/л).
- Плацебо vs фебуксостат быстрого высвобождения 40 мг/сут (FBX IR 40) и 80 мг/сут (FBX IR 80) vs замедленного высвобождения 40 мг/сут (FBX XR 40) и 80 мг/сут (FBX XR 80).



- Фебуксостат эффективен и безопасен (частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо) у пациентов с подагрой и ХБП.
- Препарат эффективен в любой форме.
- При медленном высвобождении вероятность приступов ниже.

Gunawardhana L. et al. Efficacy and safety of febumoxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. Arthritis Research & Therapy. 2018;20:99

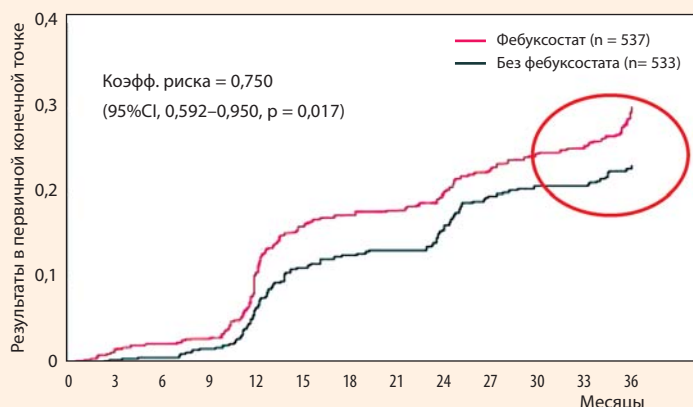
Нет сомнений, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и подагрой остро нуждаются в коррекции уровня мочевой кислоты, поскольку гиперурикемия является фактором прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации, также нарушение экскреции может приводить к нарастанию сывороточного уровня МК за счет недостаточного выведения и прогрессированию подагры. Неизбежно встает вопрос о выборе уратснижающей терапии. Во многих проведенных клинических исследованиях, в частности в выполненной на Тайване работе H.W. Chou с соавт. в рамках долгосрочной комплексной программы помощи пациентам с ХБП, было показано, что снижению прогрессирования ХБП и предотвращению назначения диализа в большей степени способствовало назначение фебуксостата и бензбромарона, чем аллопуринола [26].

Также Gunawardhana L. и соавт. были опубликованы результаты исследования, где сравнивалась эффективность и безопасность фебуксостата быстрого и медленно высвобождения для пациентов с почечной недостаточ-

ностью. По результатам через 3 месяца приема препарата в группах пациентов, получавших лечение фебуксостатом, достижение целевого уровня мочевой кислоты, $< 5,0$ мг/дл, было значительно лучше, чем в группе плацебо ($p < 0,05$), и оба варианта препарата продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность [27].

Появились работы, результаты которых позволяют говорить о возможности назначения фебуксостата пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности. Например, P.A. Juge с соавт. назначали фебуксостат пожилым пациентам (средний возраст $70,2 \pm 11,8$ года) с подагрой и расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², при этом у 31 пациента имелось хроническое поражение сосудов почек, у 18 ранее была проведена трансплантация почки. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, при этом большая часть пациентов (75%) принимала препарат в средней рекомендуемой дозе 80 мг/сут, длительность приема составляла от 3 месяцев. Нормализация уровня мочевой кислоты коррелировала с уменьшением протеинурии и улучшением функции почек (повышением СКФ) [28].

Фебуксостат. Ренопротективное действие известно, а что с сердечно-сосудистой системой?



No. at Risk

Фебуксостат	537	515	473	429	399	372	209
Без фебуксостата	533	501	451	391	370	341	188

- Включено 1 070 пациентов.
- 537 получали фебуксостат.
- 533 – без фебуксостата.
- Средний возраст пациентов 65 лет.
- Срок наблюдения 36 месяцев.
- Применение фебуксостата было связано с достоверно меньшим количеством сердечно-сосудистой и почечной патологии

Kojima S. et al, Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Eur Heart J. 2019 Mar 7. pii: ehz119. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, проведенного в Японии, целью которого являлось оценить риск развития кардиоваскулярных осложнений и патологии почек при применении фебуксостата у пациентов с подагрой. Пациенты наблюдались в течение 36 месяцев, и в конечной точке уровень мочевиной кислоты у

пациентов, получавших фебуксостат, составил $4,50 \pm 1,52$ мг/дл против $6,76 \pm 1,45$ мг/дл в группе сравнения ($p < 0,001$). При этом частота развития сердечно-сосудистой патологии в группе пациентов, которые получали фебуксостат, была значимо ниже, также реже встречалось поражение почек [29].

Лечение коморбидных заболеваний в клинической практике

- Начало уратснижающей терапии сразу после первого приступа.
- Необходимо стремиться к достижению целевого уровня мочевиной кислоты (360 мкмоль/л для всех пациентов и 300 мкмоль/л для пациентов с тяжелой подагрой).
- По возможности – отказ от приема диуретиков.
- Оценка наличия сопутствующих заболеваний.
- Оценка сердечно-сосудистого риска.

Ranieri L. et al. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. Arthritis Research & Therapy. 2018;20(1). doi:10.1186/s13075-018-1559-2

Известно, что диуретики влияют на уровень мочевиной кислоты и повышают риск подагры, однако...

- 208 – аллопуринол (31,7% получали диуретики).
- 33 – фебуксостат (57,6% получали диуретики).
- Никаких различий с пациентами, получающими диуретики:
 - максимальные дозы уратснижающих препаратов те же,
 - достижение целевых показателей сыровоточного уровня мочевиной кислоты столь же успешно

В определенной степени меняется подход к назначению у пациентов с подагрой мочегонных препаратов, по крайней мере при наличии абсолютных показаний к их применению. С одной стороны, известно, что диуретики влияют на уровень мочевиной кислоты и могут не только утяжелять течение подагры, но и быть причиной ее дебюта. Тем не менее есть большое количество пациентов, которым нельзя отменить диуретики, и необходимо проводить уратснижающую терапию параллельно. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, которое показало, что диуретики не оказывают влияния на дости-

жение целевого уровня мочевиной кислоты при назначении уратснижающих препаратов. В исследование, результаты которого были опубликованы Ranieri L. и соавт., было включено 245 пациентов: 208 получали аллопуринол (66 из них получали также диуретики – 31,7%), 35 человек принимали фебуксостат (19 из которых получали диуретики – 57,6%) и 2 получали бензбромарон. Не было выявлено значимых различий в достижении целевого уровня мочевиной кислоты и дозах уратснижающих препаратов между пациентами, получающими и не получающими диуретическую терапию [30].

Мочевая кислота и сердечно-сосудистая система: подводя итоги

- Длительно существующая гиперурикемия является основным фактором риска развития подагры.
- Подагра является высокораспространенным заболеванием.
- Оксидантный стресс, индуцируемый метаболизмом образования мочевой кислоты, может потенцировать поражение эндотелия.
- Гиперурикемия может вызвать развитие дислипидемии, в частности повышать уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.
- И подагра, и гиперурикемия могут влиять на сердечно-сосудистые исходы, причем если речь идет о подагре, то играет роль не только уровень мочевой кислоты, но и тяжесть заболевания, частота и длительность обострений.
- Эпидемиологические и наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что лечение подагры может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.
- При проведении клинических исследований и анализе их результатов важно учитывать, какую еще терапию получали пациенты, частоту и тяжесть приступов подагрического артрита и наличие сопутствующих заболеваний



Поступила/Received 13.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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. doi:10.1002/art.30520.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(2):153-159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of an epidemiological study ESSE-RF). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2014;10(2):153-159.] (In Russ.)
- Li Q., Li X., Kwong J.S.-W., Chen H., Sun X., Tian H., & Li S. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMI Open.* 2017;7(6):e014928. doi:10.1136/bmjopen-2016-014928.
- Billiet L., Doaty S., Katz J.D., Velasquez M.T. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol.* 2014;2014:852954. doi: 10.1155/2014/852954.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. *Клин. геронтология.* 2006;2:29-33. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonov V.A. Clinical significance of metabolic syndrome in gout. *Klin. Gerontologia.* 2006;2:29-33.] (In Russ.)
- Clarson L., Chandratte P., Hider S., Belcher J., Heneghan C., Roddy E. & Mallen C. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2013;22(3):335-343. doi:10.1177/2047487313514895.
- Kuo C.F., Grainger M.J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):210-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410.
- Singh J.A. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(4):631-634. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206432.
- Zhao J., Chen H., Liu N., Chen J., Gu Y., Chen J. & Yang K. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2017;26(12):2695-2699. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012.
- Zhou Y., Zhao M., Pu Z., Xu G. & Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. *Medicine.* 2018;97(49):e13108. doi:10.1097/md.00000000000013108.
- Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62:3307-3315. doi: 10.2337/db12-1814.
- Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466.
- Kuwabara M., Borghi C., Cicero A.F.G., Hisatome I., Niwa K., Ohno M., Lanaspas M.A. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *International Journal of Cardiology.* 2018;261:183-188. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045.
- Feig D.I. & Johnson R.J. Hyperuricemia in Childhood Primary Hypertension. *Hypertension.* 2003;42(3):247-252. doi:10.1161/01.hyp.0000085858.66548.59.
- Feig D.I., Soletsky B. & Johnson R.J. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *JAMA.* 2008;300(8):924. doi: 10.1001/jama.300.8.924.
- Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M. & Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research.* 2010;63(1):102-110. doi: 10.1002/acr.20344.
- Perez-Ruiz F., Martínez-Indart L., Carmona L., Herrero-Beites A.M., Pijoan J.I. & Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;73(1):177-182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421.
- 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 наблюдения. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):10-9. doi: 10.17116/terarkh201789510-19. [Eliseev M.S., Denisov I.S., Markelova E.I. et al. Independent risk factors for development of severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective observation. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(5):10-9. doi: 10.17116/terarkh201789510-19.] (In Russ.)
- Zhang C.-H., Huang D.-S., Shen D., Zhang L.-W., Ma Y.-J., Wang Y.-M. & Sun H.-Y. Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2016;38(4):1589-1595. doi: 10.1159/000443099.
- Singh J.A. & Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat for the risk of atrial fibrillation in the elderly: a propensity-matched analysis of Medicare claims data. *European Heart Journal.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz154.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200-1210. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011.
- Choi H., Neogi T., Stamp L., et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
- Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология.* 2018;12(4):42-6. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46. [Eliseev M.S. Cardiovascular safety of febuxostat. Review of CARES study. *Sovremennaya Revmatologia.* 2018;12(4):42-6. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.] (In Russ.)
- Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H., Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure.* 2013;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
- Zhang M., Solomon D.H., Desai R.J., Kang E.H., Liu J., Neogi T., & Kim S.C. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: A Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
- Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov 17. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
- Gunawardhana L. et al. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20:99.
- Juge P.A., 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;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
- Kojima S. et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvention Study (FREED) investigators. *Eur Heart J.* 2019 Mar 7;pii: ehz119. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
- Ranieri L., Contero C., Peral M.-L., Calabuig I., Zapater P. & Andres M. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20(1). doi:10.1186/s13075-018-1559-2.