

Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – что нового?

Ю. В. Жернакова, д.м.н., ученый секретарь
института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Минздрава России, г. Москва

Hyperuricemia as risk factor for cardiovascular disease – what's new?

Yu. V. Zhernakova
National Medical Research Centre for Cardiology, Russia

Резюме

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что гиперурикемия в высокой степени связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета. В связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня мочевой кислоты в сыворотке у пациентов не только с ревматологической точки зрения, но также и в отношении снижения сердечно-сосудистого и почечного рисков. Настоящая статья посвящена обзору исследований о связи гиперурикемии с сердечно-сосудистым риском и новому консенсусу по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, опубликованному в декабре 2019 года группой экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, который, помимо прочего, включает алгоритм ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: факторы риска, гиперурикемия, артериальная гипертония, ожирение, аллопуринол.

Summary

A significant number of epidemiological studies have shown that hyperuricemia is highly associated with the risk of developing cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes. In this connection, increased attention is required to monitor serum uric acid levels in patients, not only from a rheumatological point of view, but also with regard to reducing cardiovascular and renal risks. This article is a review of studies on the association of hyperuricemia with cardiovascular risk and a new consensus for the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk, published in december 2019 by a group of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension, which, among other things, includes a management algorithm of this category of patients.

Key words: risk factors, hyperuricemia, arterial hypertension, obesity, allopurinol.

Пандемия ожирения и ассоциированных с ним состояний привели к значительному росту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от них. Среди самых важных факторов риска ССЗ, таких как возраст, наследственность, ожирение, гиперхолестеринемия, потребление табака, рассматривают и гиперурикемию. Ряд недавних европейских и американских рекомендаций выделили гиперурикемию в качестве независимого фактора риска [1–5]. Впервые о роли мочевой кислоты в развитии наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, заговорили в 1950-х. Однако данные о природе связи между повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) и патологией сердечно-сосудистой системы противоречивы.

За последние десятилетия распространенность гиперурикемии существенно увеличилась во всем мире. Данные свидетельствуют

о достоверном увеличении распространенности гиперурикемии в США за десятилетие между NHANES III (1988–1994) и NHANES IV (2007–2008) с 19,1 до 21,4% [6]. Различия составили 3,2% (95% ДИ: 1,2–5,2). В метаанализе, опубликованном В. Liu и соавт., сообщалось, что общая распространенность гиперурикемии в 59 исследованиях, проведенных в Китае за последние годы и отобранных для метаанализа, составила 21,6% для мужчин и 8,6% – для женщин [7]. Было показано, что риск гиперурикемии увеличивался у мужчин после 30 лет, а у женщин – после 50. Преобладание распространенности гиперурикемии среди мужчин было показано и в других исследованиях [8], в вышеупомянутом китайском исследовании гиперурикемия у мужчин встречалась в четыре раза чаще, чем у женщин [7]. В России, по данным исследования «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации» (ЭССЕ РФ), распространенность гиперурикемии составляет 16,8%

по общепринятому критерию и 9,8% по унифицированному (мочевая кислота больше 416,5 мкмоль/л, при среднем значении $298,0 \pm 0,7$ мкмоль/л). Авторы также отмечают значительное преобладание гиперурикемии среди мужчин по сравнению с женщинами (в два раза, а при общем критерии – даже в пять!) Регистрируется выраженный возрастной градиент распространенности гиперурикемии – от 14,7% в молодом возрасте до 20,5% в возрасте 55–64 лет, однако средние значения уровня МК в различных возрастных декадах статистически значимо не отличаются [9]. По-видимому, рост гиперурикемии происходит за счет ее субклинических форм, тесным образом связанных с риском ССЗ.

Физиология и патофизиология обмена мочевой кислоты

Референсные значения МК весьма условны. Обычно нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют более 6 мг/дл (выше 360 мкмоль/л) для женщин и более 7 мг/дл (выше

400 мкмоль/л) – для мужчин. Однако эти значения могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как раса, пол, постоянное потребление определенных продуктов (красное мясо, морепродукты, алкоголь) [3, 10–13].

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

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

Естественный механизм дальнейшего распада мочевой кислоты невозможен из-за отсутствия человеческой уриказы (человекообразные утратили экспрессию кодирования гена, поэтому они не могут превращать МК в аллантоин) [14]. Таким образом, именно почки могут играть ключевую роль в процессе недостаточной экскреции МК.

Физиологически МК имеет двойной эффект, потому что она действует как антиоксидант на внеклеточном уровне и как прооксидант – внутриклеточно [10, 12]. Антиоксидантная роль мочевой кислоты установлена относительно недавно. Показано, что ее повышенный уровень в плазме может давать антиоксидантный эффект, поскольку в утилизации свободных радикалов, помимо других неферментных антиоксидантов (токоферолов, ретиноидов, аскорбиновой кислоты, хелатов железа и меди, глутатиона, цистеина, протеинов плазмы, селена), участвует и мочевая кислота [15, 16]. В. Ames (1981) предложил гипотезу, согласно которой гиперурикемия, являясь звеном сложного процесса биологической регуляции, выполняет протективную функцию, при этом мочевая кислота выступает как «ловушка» (scavenger) свободных радикалов [17]. Ее физиологическая роль в этом процессе заключается в антиоксидантных свойствах, способствующих удалению свободных радикалов [16], что в целом защищает клеточную ДНК от повреждения [18–21]. Проокислительный эффект обусловлен действием фермента

ксантиноксидазы, в ходе ксантиноксидантной реакции возможна генерация супероксид-аниона – активатора перекисного окисления липидов. МК может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом, что сопровождается окислением адреналина, стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшением синтеза оксида азота путем снижения активности NO-синтазы, что в конечном итоге приводит к увеличению оксидативного стресса и апоптоза [1, 13, 22].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний при гиперурикемии

По мнению экспертов, в основе связи гиперурикемии с ССЗ лежит проокислительный эффект МК. Усиление активности фермента ксантиноксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции (например, посредством уменьшения выработки NO эндотелием), в том числе коронарных артерий [23, 24]. Эндотелиальная дисфункция способствует развитию АГ и повреждению органов-мишеней. Циркулирующая и связанная с эндотелием ксантиноксидаза экспрессируется в ишемических тканях. Таким образом, повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают окислительный метаболизм, стимулируя ренин-ангиотензиновую систему (РАС) и ингибируют высвобождение эндотелиального оксида азота (NO). Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [25, 26]. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериосклероза и вносить вклад в развитие эссенциальной АГ. Во многих экспериментальных исследованиях МК индуцировала пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, воспалительные процессы, окислительный стресс и, как следствие, локальную активность РАС [27–29]. Независимо от существования АГ повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры

сосудов, приводя к развитию микро-сосудистого повреждения почек [28, 30, 31]. С одной стороны, повреждение афферентных артериол клубочков почек приводит к нарушению почечного ауторегуляторного ответа и развитию клубочковой гипертензии. С другой – у пациентов с сахарным диабетом (СД) повышенные уровни МК в сыворотке крови являются хорошо известным прогностическим фактором микроальбуминурии и почечной дисфункции [32, 33], связанной с нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [34].

Наконец, доклинические исследования поддерживают гипотезу о том, что и эндотелиальная дисфункция, и воспалительные, и окислительные изменения в адипоцитах остаются ключевыми факторами, вызывающими метаболический синдром (МС) [35]. В ходе некоторых исследований сообщалось о связи между уровнями МК в сыворотке крови с ожирением и резистентностью к инсулину. Как следствие, было предположено, что МК может являться компонентом МС [36]. Несмотря на то что МК оказывает воспалительное и про-окислительное действие на клетки сосудов и адипоциты, при некоторых неврологических заболеваниях, например при рассеянном склерозе и болезни Паркинсона, она может действовать как антиоксидант, оказывая защитное действие. Многие эксперты уделяют первоочередное внимание слабовыраженному системному воспалению, окислительной активности ксантиноксидазы и тем неблагоприятным эффектам, которые они оказывают [37], однако весь механизм связи гиперурикемии с ССЗ и почечными заболеваниями полностью не выяснен.

Высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови и сердечно-сосудистый риск

Пациентам с гиперурикемией и подагрой необходимо проходить систематическое обследование на предмет наличия заболеваний, ассоциированных с высокими уровнями МК в сыворотке крови. Большое количество данных подтверждает участие гиперурикемии в прогрессировании ССЗ, СД, нарушений липидного обмена и заболеваний почек [38–40], указывая

Таблица 1
Влияние лекарственных препаратов на уровни мочевой кислоты в сыворотке крови [4]

Ацетилсалициловая кислота	↑ (в низких дозах) ↓ (в высоких дозах)
Клопидогрел	↔
Тикагрелор	↑
Бета-блокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, тимолол)	↑
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина-II	↔
Лозартан, рамиприл [86]	↓
Диуретики (петлевые диуретики, тиазидные диуретики, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон)	↑
Альфа-блокаторы	↔
Амлодипин	↔
Фенофибраты	↓
Аторвастатин	↓
Симвастатин	↔
Гипогликемические препараты, ингибиторы SGLT2	↓

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – понижение; ACEIs – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ARBs – блокаторы рецепторов ангиотензина-II; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2.

Таблица 2
Заболевания и состояния, ассоциированные с гиперурикемией

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

на то, что повышенные уровни МК являются индикатором высокого сердечно-сосудистого риска [41, 42]. Поэтому ведение пациентов с такими заболеваниями должно непременно включать оценку уровня МК в сыворотке крови (табл. 2, 3) [4, 43–45].

По результатам исследования National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 (NHANES), которое включало 5707 участников в возрасте 20 лет и старше, АГ была диагностирована у 74 % пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) – у 71 %, ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) – у 53 %, СД второго типа – у 26 %, уролитиаз – у 24 %, инфаркт миокарда в анамнезе – у 14 %, ХСН – у 11 %, 10 % пациентов перенесли инсульт [6]. Указанные выше заболевания чаще отмечались у пациентов с гиперурикемией, чем у пациентов без нее. В группе пациентов с уровнем МК в сыворотке крови выше 10 мг/дл эти заболевания

отмечались еще чаще: хронические заболевания имели 86 % пациентов, из них АГ была выявлена у 66 %, ожирение – у 65 %, ХСН и СД второго типа – у 33 %, 23 % имели инфаркт миокарда в анамнезе, и 12 % пациентов в прошлом перенесли инсульт.

Как известно, у большинства пациентов с гиперурикемией или подагрой, страдающих АГ, повреждение почек может быть обусловлено прогрессирующим атеросклерозом, гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом, связанным с отложением кристаллов уратов [46]. Тем не менее последние доклинические и клинические исследования последовательно поддерживают гипотезу о том, что, напротив, повышенные уровни МК в сыворотке крови могут привести к АГ [21, 47, 48–59]. Примечательно, что гиперурикемия чаще отмечается при эссенциальной АГ, чем при АГ «белого халата» или при вторичной АГ [31]. Кроме того, она часто встречается

Таблица 3
Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией и подагрой,
по результатам Национальной программы проверки здоровья и питания США (NHANES) (2007–2008) [6]

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

Примечание: представлены распространенность (%) и 95%-ные доверительные интервалы (ДИ); ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек II стадии и выше – скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин./1,73 м² и ≥ 30 мл/мин./1,73 м²; ХБП III стадии и выше – скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин./1,73 м² и ≥ 15 мл/мин./1,73 м².

у пациентов с высоким нормальным уровнем АД и у пациентов с микроальбуминурией [32, 60].

Существует большая доказательная база, свидетельствующая о связи между относительным риском АГ и высокими уровнями МК независимо от традиционных факторов риска [54, 61–68]. Примечательно, что связь между высоким уровнем МК в сыворотке, АГ и ССЗ сильнее у женщин, молодых пациентов и у пациентов с немногочисленными факторами сердечно-сосудистого риска [4]. В ходе исследования Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) 2045 участников подвергались комплексной оценке сердечно-сосудистого риска, которая включала уровни МК в сыворотке крови, метаболические, почечные и антропометрические переменные, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), а также измерение клинического АД при помощи СМАД и СКАД. Мониторинг пациентов проводили в среднем на протяжении 16 лет. При последующем наблюдении пациентов с впервые выявленной АГ или пациентов после назначения антигипертензивной терапии повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл было ассоциировано со значимым увеличением риска развития АГ, по данным СМАД или СКАД (отношение шансов [ОШ] = 1,34; 95% ДИ: 1,06–1,7; $p = 0,015$ или ОШ = 1,29; 95% ДИ: 1,05–1,57; $p = 0,014$ соответственно) [69]. Следует отметить, что

это было первое исследование, включающее измерение уровней МК в сыворотке в факторы алгоритма оценки общего сердечно-сосудистого риска.

Третья Национальная программа проверки здоровья и питания США (NHANES III) представила данные о повышении риска смерти от всех причин и смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке. Связь оставалась значимой даже после поправки на различные факторы, включая демографические данные и сопутствующие заболевания [70]. Данные из PreCIS (Preventive Cardiology Information System) указывают на то, что при каждом повышении уровня мочевой кислоты в сыворотке на 1 мг/дл отмечалось повышение риска смерти на 39%. После поправки на возраст, пол, вес, индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации, уровни холестерина фракций и уровни глюкозы в плазме, статус курения и потребления алкоголя уровень МК в сыворотке продолжал точно прогнозировать риск смерти (отношение рисков [ОР] = 1,26; 95% ДИ: 1,15–1,38; $p < 0,001$). Следует отметить, что связь имела место независимо от того, принимал пациент диуретики или нет.

Krishnan и др. [71] подтвердили независимую связь рисков между гиперурикемией и острым инфарктом миокарда. Примечательно, что

подагрический артрит был ассоциирован с повышенным риском острого инфаркта миокарда, что не объяснялось его известными связями с другими сопутствующими заболеваниями, такими как нарушение функции почек, метаболический синдром, классические факторы риска и терапия диуретиками. Эти результаты послужили толчком к проведению дополнительных исследований, в которых уровни мочевой кислоты в сыворотке и нелеченая подагра были задокументированы как независимые неблагоприятные прогностические маркеры смертности по всем причинам и смертности из-за сердечно-сосудистой патологии у пациентов с недавно перенесенным острым инфарктом миокарда [71].

В ходе анализа крупного шведского регистра ($n = 417734$) группы пациентов, проходящих медицинский осмотр, оказалось, что умеренные уровни мочевой кислоты в сыворотке связаны с увеличением частоты возникновения острого инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности с застойными явлениями у субъектов среднего возраста без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [72]. Наконец, уровни мочевой кислоты в сыворотке были положительно связаны с наличием ($p = 0,0001$), количеством ($p = 0,0010$), размером ($p = 0,0010$) и локализацией лакунарных инфарктов (LI) в базальных ганглиях ($p = 0,0380$), в глубоком белом веществе мозга ($p < 0,0001$) и в варолиевом мосту ($p = 0,0156$). Примечательно, что

частота возникновения лакунарных инфарктов увеличивалась начиная с уровней мочевой кислоты в сыворотке, составлявших 5,7 мг/дл [73]. Гиперурикемия может существенно повышать риск инсульта даже у пациентов с низким риском мерцательной аритмии и, таким образом, представлять собой независимый фактор риска инсультов при умеренно повышенных уровнях МК в сыворотке крови.

В декабре 2019 года группой экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [74] был опубликован консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и сердечно-сосудистым риском, который включил в себя алгоритм ведения данной категории пациентов (табл. 4).

Основой ведения пациентов с бессимптомной ГУ является изменение образа жизни и обучение больных. Одними из самых важных мероприятий являются снижение веса с изменением рациона, количества потребляемой пищи, исключение алкоголя, напитков с содержанием сахара, регулярная физическая активность. Было доказано, что следующие диетические факторы оказывают неблагоприятное воздействие на уровень МК в сыворотке: бессолевая диета, потребление красного мяса, морепродуктов, фруктозы и напитков с содержанием сахара или алкоголя [75, 76]. К известным диетическим факторам, понижающим уровень МК в сыворотке, относятся кофе, молочные продукты, вишня и аскорбиновая кислота [77–79]. Кроме того, некоторые исследования подтвердили, что снижение массы тела и регулярная физическая активность эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке. Поэтому настоятельно рекомендуются поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической активности. Пациенты с высокой концентрацией МК в сыворотке должны избегать пищи, богатой фруктозой, и продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, а также потребления алкоголя.

При наличии различных препаратов для лечения сопутствующей патологии следует предпочитать дополнительно снижающие уровень мочевой кислоты и избегать лекарственных средств, способствующих развитию ГУ.

Таблица 4
Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском

Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считать уровень МК в сыворотке крови 5мг/дл (300 мкмоль/л)
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменение образа жизни, смену диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность к рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут. до достижения целевого уровня МК
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже двух раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, сахарным диабетом и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урикозурик)

Медикаментозное лечение

При лечении бессимптомной гиперурикозурии (экскреции мочевой кислоты свыше 1 100 мг (6,5 ммоль в сутки) показана обильная гидратация (2 и более литра жидкости в сутки) и назначение аллопуринола. Также необходимо помнить о важности снижения потребления пуринов до начала медикаментозной терапии.

В качестве базовой терапии при ГУ и подагре наиболее часто используются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикозурические средства (бензбромарон, пробенецид, лезинурад) и препараты уриказы (пеглотиказа, разбурिकाза). Учитывая данные исследования CARES, не показана терапия ингибитором ксантиноксидазы фебуксостатом, особенно пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [80].

Аллопуринол снижает продукцию и уровень мочевой кислоты крови, блокируя фермент ксантиноксидазу, и относится к первой линии препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты. Эффект ингибитора ксантиноксидазы пуринов в отношении смертности по всем причинам и смертности по причине сердечно-сосудистой патологии, вероятно, связан с его потенциальным антиоксидантным действием, которое обладает способностью ингибировать выработку активных форм кислорода [81, 82]. Что касается потенциальных механизмов, то следует подчеркнуть, что эндотелиальная дисфункция и слабовыраженное

воспаление могут выступать в качестве основного негативного фактора. Следует отметить, что в высоких концентрациях ксантиноксидаза провоцирует окислительный стресс и усиливает эндотелиальную дисфункцию. Существует множество данных, позволяющих предположить ключевую роль ксантиноксидазы в различных видах повреждений ишемической ткани и других типов ткани, а также при сосудистых повреждениях, воспалительных процессах и хронической сердечной недостаточности [83].

Суточная доза аллопуринола (200–600 мг в сутки) зависит от выраженности гиперурикемии. Начальная доза аллопуринола обычно составляет 100 мг в сутки. В случае неэффективности она увеличивается до 400–600 мг в сутки, а при достижении клинического эффекта постепенно снижается. Поддерживающая доза определяется уровнем гиперурикемии и обычно составляет 100–300 мг в сутки.

В начале применения аллопуринола высока вероятность обострения подагрического артрита, и поэтому в течение первых 7–10 дней его целесообразно комбинировать с нестероидными противовоспалительными средствами. Кроме этого, при лечении уратного нефролитиаза аллопуринол необходимо сочетать с препаратами, повышающими растворимость уратов в моче (магурлит, уралит, блемарен). Аллопуринол противопоказан при

тяжелой хронической почечной недостаточности (креатинин сыворотки выше 500 мкмоль/л), и необходима коррекция его дозы при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите в зависимости от величины клубочковой фильтрации.

Наиболее часто используемый препарат для уменьшения образования мочевой кислоты аллопуринол продемонстрировал способность оказывать положительное влияние на эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с СД и АГ. Недавно было показано, что назначение аллопуринола в дозе 300 мг в сутки на протяжении 3 месяцев существенно улучшает показатели пуринового и липидного обмена, а также уменьшает инсулинорезистентность у пациентов с МС. В ходе масштабного наблюдательного исследования с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и подагрой в анамнезе ($n = 25\,090$) терапия ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом была ассоциирована с уменьшением числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, смертности вследствие ХСН ($OR = 0,69$; 95% ДИ: 0,60–0,79; $p < 0,001$) и смертности от всех причин ($OR = 0,74$; 95% ДИ: 0,61–0,90; $p < 0,001$) [84].

В 2020 году был произведен ребрендинг препарата аллопуринол с регистрацией нового торгового названия Милурит® и самое главное – нового показания: коррекция всех видов гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой [85].

Аспекты, требующие дополнительных исследований

Проксидантный и антиоксидантный эффекты делают комплексной роль МК в сыворотке. Кроме того, остается неясным, является ли уровень МК в сыворотке независимым фактором риска жестких конечных точек, что еще больше осложняется, учитывая зависимость уровня МК от функции почек. Таким образом, не установлены оптимальный уровень МК в сыворотке и его влияние на сердечно-сосудистую систему. Превосходство ингибиторов ксантиноксидазы над средствами, способствующими выведению

МК, обусловлено потенциальным ингибированием выработки активных форм кислорода и их антиоксидантным эффектом. Может потребоваться пересмотр целевых уровней МК, в частности, потому, что данные исследования PAMELA идентифицировали более низкий клинически значимый пороговый уровень МК в сыворотке, а именно менее 5 мг/дл, особенно у женщин. Вплоть до настоящего времени при алгоритме оценки общего сердечно-сосудистого риска пациентов не учитывался уровень МК в сыворотке.

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике подчеркивают важность оценки общего риска ССЗ, поскольку атеросклероз обычно развивается на фоне сочетания целого ряда факторов риска. Стратегия профилактики ССЗ зависит от величины риска: чем он выше, тем интенсивнее должны быть профилактические мероприятия. Таким образом, необходимость мониторинга уровня МК в свете контроля сердечно-сосудистого риска выглядит вполне очевидной. Стратегически важно объединить усилия врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов и кардиологов, для своевременной полной и точной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, назначения профилактических мер, в том числе медикаментозной коррекции.

Список литературы

1. Su P, Hong L, Zhao Y, Sun H, Li L. Relationship Between Hyperuricemia and Cardiovascular Disease Risk Factors in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit*. 2015 Sep 12; 21: 2707–17.
2. Di Stolfo G, Mastroianno S, Potenza DR, De Luca G, d'Arienzo C, Pacilli MA, et al. Serum uric acid as a prognostic marker in the setting of advanced vascular disease: a prospective study in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2015 Sep; 12 (5): 515–20.
3. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15; 213: 4–7.
4. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6–31.
6. Zhu Y, Bhavik J, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63 (10): 3136–41.
7. Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2011; 11: 832.
8. Qiu L, Cheng X, Wu J et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health* 2013; 13: 664.
9. С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.В. Артамонова, Д.В. Дуляков, А.Ю. Ефранов, Ю.В. Жернакова и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (2): 153–159.
10. Hou L, Zhang M, Han W, Tang Y, Xue F, Liang S, et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016 Apr 4; 11 (4): e0150451.
11. Leiba A, Vinker S, Dinour D, Holtzman EJ, Shani M. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Aug; 9 (8): 600–9.
12. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, Daidoji H, Otaki Y, Nishiyama S, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1; 23 (8): 932–9.
13. Dai XM, Wei L, Ma LL, Chen HY, Zhang ZJ, Ji ZF, et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015 Sep; 34 (9): 1605–11.
14. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; 4: 12. DOI: 10.1186/1758–5996–4–12, indexed in Pubmed: 22475652.
15. Leyva F., Anker S., Swan J. W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 5: 858–865.
16. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress. *Orv Hetil* 1999; 140: 6: 275–279.
17. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant – and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858–6862.
18. Tomita M., Mizuno S., Yamanaka H. et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000; 10: 6: 403–409.
19. Agudelo C. A., Wise C. M. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 3: 234–239.
20. 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.
21. Mazzali M., Kanellis J., Han L. Et al. Hyperuricemia induces primary arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282: F991–F997.
22. Choi H, Kim HC, Song BM, Park JH, Lee JM, Yoon DL, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016. May-Jun; 64: 51–8.
23. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017; 69 (2): 236–242. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.116.08436, indexed in Pubmed: 27993955.
24. Farquharson CA, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106 (2): 221–226.
25. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002; 40 (3): 355–360, indexed in Pubmed: 12215479.
26. Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J*. 2017; 24 (6): 623–632. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074, indexed in Pubmed: 28653312.
27. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001; 38 (5): 1101–1106, indexed in Pubmed: 11711505.
28. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (12): 3553–3562. DOI: 10.1681/ASN.2005050572, indexed in Pubmed: 16251237.
29. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and

- oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008; 26 (2): 269–275, DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf, indexed in Pubmed: 18192841.
30. Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. 2005; 25 (5): 425–433, DOI: 10.1159/000087713, indexed in Pubmed: 16113518.
31. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004; 66 (1): 281–287, DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x, indexed in Pubmed: 15200435.
32. Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006; 47 (5): 962–967, DOI: 10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2, indexed in Pubmed: 16520402.
33. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res*. 2001; 24 (6): 691–697, indexed in Pubmed: 11768729.
34. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (3): 706–713, DOI: 10.2215/CJN.04271007, indexed in Pubmed: 18272826.
35. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114 (12): 1752–1761, DOI: 10.1172/JCI21625, indexed in Pubmed: 15599400.
36. Fabbini E, Serafini M, Baric IC, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014; 63 (3): 976–981, DOI: 10.2337/db13-1396.
37. Grassi D, Desideri G, Giacomantonio ADI, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014; 21 (4): 235–242, DOI: 10.1007/s40292-014-0046-3.
38. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, et al. ACR/EULAR Classification Criteria for Gout. *ARTHRITIS Rheumatol*. 2015; 67 (10): 2557–2568. doi:10.1002/art.39254.
39. Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 194–199, DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.206, indexed in Pubmed: 27064641.
40. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018; 261: 183–188, DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045, indexed in Pubmed: 29551256.
41. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension*. 2016; 67 (3): 496–498, DOI: 10.1161/HYPERTENSION.115.06531, indexed in Pubmed: 26865197.
42. Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13: 23–28.
43. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007; 115 (19): 2526–2532, DOI: 10.1161/CIRCULATION.106.657627, indexed in Pubmed: 17470699.
44. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20 (2): 187–191, DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed, indexed in Pubmed: 18349749.
45. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001; 87 (12): 1411–1414, indexed in Pubmed: 11397367.
46. Yü TF, Berger L, Dorph DJ, et al. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med*. 1979; 67 (5): 766–771, indexed in Pubmed: 507087.
47. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31 (2): 361–362, DOI: 10.2337/dc07-1276, indexed in Pubmed: 1797935.
48. Alper AB, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005; 45 (1): 34–38, DOI: 10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb, indexed in Pubmed: 15569853.
49. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. *J Hum Hypertens*. 1999; 13 (1): 13–21, indexed in Pubmed: 9928747.
50. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (1): 287–292, DOI: 10.1681/ASN.2006080865, indexed in Pubmed: 17167112.
51. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension*. 1991; 17 (6 pt 2): 969–976, DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.969.
52. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res*. 2001; 24 (5): 531–536, indexed in Pubmed: 11675947.
53. Jossa F, Farinero E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens*. 1994; 8 (9): 677–681, indexed in Pubmed: 7807497.
54. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007; 49 (2): 298–303, DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6, indexed in Pubmed: 17190877.
55. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003; 42 (4): 474–480, DOI: 10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3, indexed in Pubmed: 12953019.
56. Mellen P, Bleyer A, Erlinger T, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort. *Hypertension*. 2006; 48 (6): 1037–1042, DOI: 10.1161/01.hyp.0000249768.26560.66.
57. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res*. 2004; 27 (11): 835–841, DOI: 10.1291/hypres.27.835.
58. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001; 19 (7): 1209–1215, indexed in Pubmed: 11446710.
59. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (12): 2888–2897, indexed in Pubmed: 12444207.
60. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens*. 2007; 25 (8): 1583–1589, DOI: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c, indexed in Pubmed: 17620953.
61. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res*. 2004; 27 (11): 835–841, DOI: 10.1291/hypres.27.835.
62. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 (1): 102–110, DOI: 10.1002/acr.20344, indexed in Pubmed: 20824805.
63. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014; 32 (6): 1237–1244, DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161, indexed in Pubmed: 24675682.
64. Perlestein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension*. 2006; 48 (6): 1031–1036, DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c, indexed in Pubmed: 17060508.
65. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (2): 155–162, DOI: 10.1001/archinternmed.2008.521, indexed in Pubmed: 1917812.
66. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and meta-analysis. *Clin Chem*. 2009; 55 (11): 2026–2034, DOI: 10.1373/clinchem.2009.124891, indexed in Pubmed: 19729471.
67. Shankar A, Klein R, Klein BEK, et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens*. 2006; 20 (12): 937–945, DOI: 10.1038/sj.jhh.1002095, indexed in Pubmed: 17024135.
68. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005; 45 (1): 28–33, DOI: 10.1161/01.
69. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014; 32 (6): 1237–1244, DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161, indexed in Pubmed: 24675682.
70. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013; 106 (7): 647–658, DOI: 10.1093/qjmed/hct083, indexed in Pubmed: 23564632.
71. Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14 (1): R10, DOI: 10.1186/ar3684, indexed in Pubmed: 22251426.
72. Holme I, Aasveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009; 266 (6): 558–570, DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x, indexed in Pubmed: 19563390.
73. Crosta F, Occhuzzi U, Passalacqua G, et al. Association between the Serum Uric Acid Levels and Lacunar Infarcts in the Elderly. *J Mol Neurosci*. 2018; 65 (3): 385–390, DOI: 10.1007/s12031-018-1096-0, indexed in Pubmed: 29974380.
74. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В., Медведова И.В., Миронова О.Ю., Блинова Н.В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21.
75. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens*. 1997; 11 (6): 361–366, indexed in Pubmed: 9249230.
76. Singh JA, Reddy SG, Kundakulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (2): 192–202, DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13, indexed in Pubmed: 21285714.
77. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37 (3): 192–196, DOI: 10.3109/10641963.2014.933968, indexed in Pubmed: 25051056.
78. Jacob RA, Spinuzzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma uric acid in healthy women. *J Nutr*. 2003; 133 (6): 1826–1829, DOI: 10.1093/jn/133.6.1826, indexed in Pubmed: 12771324.
79. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricemia. *Curr Pharm Des*. 2005; 11 (32): 4133–4138, indexed in Pubmed: 16375734.
80. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378 (13): 1200–1210, DOI: 10.1056/NEJMoa1710895, indexed in Pubmed: 29527974.
81. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10 (11): 654–661, DOI: 10.1038/nrrheum.2014.124, indexed in Pubmed: 25136785.
82. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 172: 139–150, DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.004, indexed in Pubmed: 27916655.
83. Pachter P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58 (1): 87–114, DOI: 10.1124/pr.58.1.6, indexed in Pubmed: 16507884.
84. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010; 170 (15): 1358–1364, DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198, indexed in Pubmed: 20696962.
85. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милуриг, регистр. удостоверение П N 012684/01 06.11.19.
86. Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlík T. Comparison of Recommended Doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Vnitř Lek*. 2009 May; 55 (5): 481–8.

Для цитирования: Жернакова Ю.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний — что нового? Медицинский алфавит. 2020 (13): 5–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-5-11>.

For citation: Zernakova Yu.V. Hyperuricemia as risk factor for cardiovascular disease — what's new? Medical alphabet. 2020 (13): 5–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-5-11>.