

Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ В АСПЕКТЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) широко распространена в популяции. Данные многочисленных исследований подтверждают независимые ассоциации между повышением уровня мочевой кислоты и риском развития артериальной гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. ГУ рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности. Несмотря на активное изучение проблемы, до сих пор нет единых ответов на вопросы, касающиеся необходимости назначения уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ, а результаты исследований по ее влиянию на исходы сердечно-сосудистых и почечных заболеваний противоречивы. В обзоре суммированы основные сведения по данному вопросу, накопленные к настоящему времени.

Ключевые слова

Бессимптомная гиперурикемия; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; хроническая болезнь почек; уратснижающая терапия; ингибиторы ксантинооксидазы

Для цитирования

Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Asymptomatic Hyperuricemia: Treatment Approaches According to the Risk of Cardiovascular and Renal Events. Kardiologiya. 2020;60(12):104–109. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Кардиология. 2020;60(12):104–109].

Автор для переписки

Троицкая Елена Алексеевна. E-mail: trelen@yandex.ru

Проблема назначения уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии (ГУ) обсуждается с 70-х годов прошлого века, но если раньше основные преимущества виделись в предотвращении подагры, уролитиаза или уратной нефропатии, то в последние годы интерес к данной проблеме растет в аспекте снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и профилактики «неподагрических» заболеваний [1]. Большинство исследователей признают, что хроническая бессимптомная ГУ является независимым фактором риска развития артериальной гипертонии (АГ), ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и ассоциирована с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [2–4]. Тем не менее вопрос о необходимости лечения при бессимптомной ГУ в общей популяции окончательно не решен, а данные исследований по этой проблеме противоречивы. Можно ли улучшить исходы ССЗ и болезней почек при назначении уратснижающей терапии, и если да, то в какие сроки следует ее начинать – вопросы, которые по-прежнему требуют ответа и продолжают изучаться [2].

Цель

Обобщение имеющихся сведений по проблеме лечения при бессимптомной ГУ в аспекте риска развития ССЗ и болезней почек.

Доказательная база уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ

Назначение уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ может обсуждаться в двух аспектах: во-первых, это снижение риска развития подагры, во-вторых – снижение

риска неблагоприятных ССЗ и болезней почек [1]. Профилактика подагры у пациентов с бессимптомной ГУ может рассматриваться при наличии депозитов кристаллов моногидрата натрия в суставах и тканях, однако убедительной доказательной базы эффективности такого подхода в настоящий момент нет, и часто ведение таких пациентов определяется наличием у них факторов риска развития ССЗ и болезней почек [5]. Альтернативный подход к снижению риска развития приступов подагры у пациентов с бессимптомной ГУ продемонстрирован в дополнительном анализе исследования CANTOS [6]. В нем оценивалась эффективность канакинумаба в отношении снижения риска неблагоприятных исходов ССЗ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и имеющих повышенный уровень С-реактивного белка [7]. В дополнительном анализе, включавшем 3434 пациента, было продемонстрировано снижение риска развития приступов подагры на 52% в группе канакинумаба по сравнению с риском в группе плацебо, при этом эффективность препарата не зависела от исходного уровня мочевой кислоты и анамнеза подагры, который отсутствовал у 92,5% пациентов [6]. Однако в повседневной клинической практике в общей популяции пациентов данный подход нецелесообразен.

К настоящему времени накоплены результаты небольших исследований по оценке эффективности уратснижающей терапии при АГ, ССЗ и ХБП у пациентов с ГУ, но без клинических проявлений подагры. Некоторые из них представлены в табл. 1. Во всех исследованиях в качестве терапии использовались ингибиторы ксантинооксидазы – аллопуринол или (реже) фебуксостат. Изучалось влия-

ние препаратов на уровень артериального давления (АД), риск развития ССЗ или динамику функции почек. По каждой из проблем получены противоречивые результаты.

Уратснижающая терапия и сердечно-сосудистые заболевания

Непосредственное влияние уратснижающей терапии на уровень АД оценивалось в нескольких исследованиях (см. табл. 1). При этом мета-анализы демонстрируют до-

стоверное снижение систолического и диастолического АД на фоне применения аллопуринола [22, 23].

В отношении влияния ингибиторов ксантинооксидазы на исходы при хронической сердечной недостаточности также получены противоречивые данные. В ретроспективном когортном исследовании с участием 25 090 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и подагрой ≥ 66 лет назначение аллопуринола в течение >30 дней ассоциировалось с уменьшением количества госпитализа-

Таблица 1. Клинические исследования уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии

Автор, год	Популяция, n	Дизайн, продолжительность	Уратснижающая терапия	Результат
АГ				
D. Feig и соавт. [8]	Подростки 11–17 лет, n=30	Двойное слепое РКИ, 4 нед	Аллопуринол 200 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо	↓ случайного и амбулаторного АД
K. Tanaka и соавт. [9]	Впервые диагностированная АГ 1-й степени и МК ≥ 6 мг/дл, n=45	Проспективное открытое РКИ, 12 нед	Фебуксостат 10–40 мг/сут	↓ АД на фоне фебуксостата по сравнению с контролем
Y. Shibagaki и соавт. [10]	МК ≥ 8 мг/дл, СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м ² , n=70	Открытое неконтролируемое РКИ, 24 нед	Фебуксостат 10–60 мг/сут до целевого уровня МК ≤ 6 мг/дл	Нет статистически значимых изменений АД
M. Goicoechea и соавт. [11]	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n=113	Проспективное РКИ, 24 мес	Аллопуринол 100 мг по сравнению с обычной терапией	Нет статистически значимых изменений АД
M. Segal и соавт. [12]	Афроамериканцы 18–65 лет с АГ 1-й степени, n=150	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, 8 нед	Аллопуринол 300 или 600 мг/сут по сравнению с плацебо (добавление к хлорталидону и хлориду калия)	Нет статистически значимых изменений АД по сравнению с монотерапией хлорталидоном
F. Assadi [13]	Подростки 12–19 лет, впервые выявленная АГ, МК $>5,5$ мг/дл, n=52	Открытое РКИ, 8 нед	Эналаприл по сравнению с эналаприлом + аллопуринол 5 мг/кг/сут	Достоверное снижение САД и ДАД в группе аллопуринола
ССЗ				
M. Goicoechea и соавт. [14]	Пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n=107	Проспективное РКИ, 5-летнее наблюдение	Аллопуринол 100 мг по сравнению с обычной терапией	В группе аллопуринола ниже риск развития ССЗ (ОР 0,43 при 95% ДИ от 0,21 до 0,88)
A. Norman и соавт. [15]	ИБС, подтвержденная результатами КГ, n=65	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, 12 нед	Аллопуринол 600 мг по сравнению с плацебо	↑ среднего времени до депрессии ST или боли в грудной клетке при нагрузке, ↑ переносимости нагрузки
M. Givertz и соавт. [16]	Симптомная СН, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, n=253	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, 24 нед	Аллопуринол до 600 мг по сравнению с плацебо	Нет различий по частоте конечной точки
ХБП				
Y. Shi и соавт. [17]	IgA нефропатия, ПУ 0,15–2 г/сут, n=40	Проспективное открытое контролируемое РКИ, 6 мес	Аллопуринол 100–300 мг по сравнению с обычной терапией	Нет разницы в динамике СКФ за 6 мес
P. Liu и соавт. [18]	СД 2-го типа, МК 0,42–0,476 ммоль/л, n=176	Открытое РКИ, 3 года	Аллопуринол 100 мг с титрацией до достижения МК $<0,36$ ммоль/л по сравнению с обычной терапией	Статистически значимое ↓ МК, альбуминурии, креатинина, ↑ СКФ через 3 года
M. Kanbay и соавт. [19]	Нормальная функция почек, МК > 7 мг/дл, n=105	Проспективное РКИ, 4 мес	Аллопуринол 300 мг по сравнению с отсутствием терапии	Достоверное ↑ СКФ в группе аллопуринола
D. Sircar и соавт. [20]	СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м ² , МК ≥ 7 мг/дл	Двойное слепое РКИ, 6 мес	Фебуксостат 40 мг по сравнению с плацебо	Замедление прогрессирования ХБП в группе фебуксостата
K. Kimura и соавт. [21]	ХБП 3-й стадии, n=467	Двойное слепое РКИ, 108 нед	Фебуксостат 10–40 мг по сравнению с плацебо	Фебуксостат не замедлял скорость ↓ функции почек по сравнению с плацебо

АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КГ – коронарография; ЛЖ – левый желудочек; МК – мочевая кислота; ОР – относительный риск; ПУ – протеинурия; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек. ↓ – снижение показателя, ↑ – повышение показателя.

ций по поводу СН или смерти (относительный риск (ОР) 0,69 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,6 до 0,79; $p<0,001$) и снижением общей смертности (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,61 до 0,90; $p<0,001$) [24]. Напротив, в исследовании OPT-HF не выявлено клинических преимуществ оксипуринола при назначении пациентам с умеренной и тяжелой СН III–IV функционального класса (ФК) [25]. В исследовании EXACT-HF назначение 600 мг аллопуринола пациентам с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) в течение 24 нед не выявило различий по эффективности аллопуринола и плацебо в отношении ФВ левого желудочка (ЛЖ) и клинического статуса [16]. В небольшом российском рандомизированном исследовании, включавшем 46 пациентов с хронической СН II–IV ФК (New-York Heart Association (NYHA)) и ФВ <45%, добавление 400 мг аллопуринола к стандартной терапии в течение 3 мес по сравнению со стандартной терапией сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ и снижением уровня натрийуретических пептидов [26]. Мета-анализ 8 исследований (n=1031 пациент с СН) не продемонстрировал достоверного влияния ингибиторов ксантинооксидазы на смертность [27].

В небольшой работе с участием 65 пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертрофией ЛЖ показано, что назначение 600 мг аллопуринола по сравнению с плацебо ассоциировалось со снижением массы ЛЖ и конечного диастолического объема ЛЖ [28]. Еще в одной работе было выявлено улучшение переносимости нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией [15]. В популяционном исследовании 2015 г. был проанализирован риск развития инфаркта миокарда у пациентов 40–90 лет, принимавших аллопуринол. Выявлен более низкий риск индексного события при длительном приеме высоких доз аллопуринола (≥ 180 дней и ≥ 300 мг/сут), а также снижение риска развития повторного инфаркта миокарда (ОР 0,16 при 95% ДИ от 0,04 до 0,76) [29].

В популяционном исследовании, включавшем 65 971 пациента с ГУ, отмечено снижение риска развития ССЗ и общей смертности у принимавших аллопуринол (отношение шансов (ОШ) 0,89 при 95% ДИ от 0,81 до 0,97 и ОШ 0,68 при 95% ДИ от 0,62 до 0,74) [30].

Обсуждая вопрос о влиянии уратснижающей терапии на риск развития ССЗ, нельзя не упомянуть исследование CARES, включавшее 6 190 пациентов с подагрой и ССЗ, рандомизированных к приему фебуксостата или аллопуринола и стратифицированных по функции почек. В исследовании не было выявлено достоверных различий по частоте первичной комбинированной конечной точки (ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,87 до 1,23; $p=0,66$), но при этом в группе фебуксостата отмечено достоверное повышение риска развития ССЗ и общей смертности [31]. Следует отметить, что лишь 57% участников

CARES досрочно завершили участие в исследовании, а с 45% не удалось связаться к моменту завершения протокола. Кроме того, 85% смертей произошли вне приема препаратов. К тому же отсутствие группы плацебо не позволяет однозначно судить, связаны ли результаты исследования с благоприятными эффектами аллопуринола или негативными эффектами фебуксостата [32]. Дополнительный анализ данных свидетельствует, что именно прекращение приема ингибиторов ксантинооксидазы ассоциировалось со значительным увеличением риска смерти [33]. Недавний мета-анализ 10 исследований с фебуксостатом (n=14402) показал, что препарат не влиял на риск развития ССЗ (ОР 0,9 при 95% ДИ от 0,6 до 1,5; $p=0,96$), но повышал риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,29 при 95% ДИ от 1,01 до 1,66; $p=0,03$), хотя после исключения из анализа исследования CARES достоверного увеличения риска смерти от ССЗ не отмечалось [34]. Несомненно, результаты исследования CARES поднимают важные вопросы о месте фебуксостата в алгоритме уратснижающей терапии, хотя и нуждаются в подтверждении в других исследованиях [35].

В целом следует отметить, что в настоящее время отсутствуют крупные проспективные РКИ с жесткими конечными точками, которые бы доказывали снижение риска неблагоприятных исходов ССЗ на фоне снижения уровня мочевой кислоты (МК).

Уратснижающая терапия при ХБП

Как видно из табл. 1, исследования протективных возможностей уратснижающей терапии при ХБП демонстрируют противоречивые результаты. В большинстве протоколов в качестве уратснижающей терапии применялся аллопуринол, однако в последние годы накапливаются результаты исследований с фебуксостатом. В частности, в недавно завершившемся исследовании FEATHER (467 пациентов с ХБП III стадии) фебуксостат по сравнению с плацебо не замедлял ухудшение функции почек [21]. Напротив, в исследовании FREED (1070 пациентов старше 65 лет с ГУ и высоким риском развития ССЗ) терапия фебуксостатом по сравнению с обычной терапией ассоциировалась с достоверным снижением риска развития церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений (ОШ 0,75 при 95% ДИ от 0,592 до 0,95; $p=0,017$). Отмечено достоверное снижение риска развития почечной недостаточности (ОР 0,745 при 95% ДИ от 0,562 до 0,987; $p=0,041$) [36].

Помимо указанных клинических исследований, влиянию уратснижающей терапии на исходы при ХБП посвящено несколько мета-анализов. В некоторых продемонстрировано достоверное улучшение функции почек и замедление прогрессирования ХБП при использовании аллопуринола по сравнению с плацебо [37, 38]. Ме-

та-анализ 12 РКИ (832 пациента с ХБП) показал, что терапия ингибиторами ксантинооксидазы (аллопуринол в 11 исследованиях) улучшает функцию почек и снижает риск развития почечных осложнений и смерти [39]. Мета-анализ X. Su и соавт. [40] (16 исследований, n=1211) продемонстрировал снижение риска развития ССЗ на 60% на фоне уратснижающей терапии по сравнению с плацебо; при этом статистически значимого влияния на риск смерти от любой причины выявлено не было.

Таким образом, имеющиеся в настоящий момент данные об эффективности назначения ингибиторов ксантинооксидазы при ГУ на разных стадиях ХБП позволяют рассматривать уратснижающую терапию как потенциально нефропротективную. Однако для их подтверждения необходимы крупные РКИ [41].

Рекомендации по лечению при бессимптомной ГУ

Несмотря на то что однозначных доказательств, подкрепляющих необходимость назначения уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ, пока недостаточно, и нет препаратов, зарегистрированных по этому показанию, постоянно увеличивающееся число исследований с положительными результатами позволило в 2018 г. опубликовать согласованное мнение специалистов по ведению пациентов с бессимптомной ГУ и высоким риском развития ССЗ, в котором предложен 5-ступенчатый алгоритм [42]. В конце 2019 г. на основании данного документа был опубликован аналогичный документ, адаптированный российскими экспертами [43] (табл. 2).

В качестве целевого уровня МК предложены значения <300 мкмоль/л (<5 мг/дл) при сочетании 2 состояний высокого риска и более (АГ, ХБП, сахарный диабет, дислипидемия, недавний инсульт, инфаркт миокарда) и <360 мкмоль/л (6 мг/дл) у всех остальных. Данная рекомендация основывается на результатах исследования PAMELA и рекомендациях Британского общества ревматологов для пациентов с подагрой, и, вероятно, нуждается в проверке в проспективных исследованиях [42]. В документе подчеркивается, что фебуксостат не следует назначать при бессимптомной ГУ, особенно пациентам с высоким риском развития ССЗ. Следует отметить, что рекомендуемые в качестве дополнительных препаратов урикузурики или лезинурад в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы.

Представляется, что позиции документа, касающиеся уратснижающей терапии и целевого уровня МК, носят рекомендательный характер и отражают мнение группы экспертов, но, вероятно, не должны использоваться как руководство к действию у всех пациентов с бессимптомной ГУ в повседневной клинической практике. Кроме того, при назначении и повышении дозы аллопу-

Таблица 2. Ступенчатый подход к терапии бессимптомной ГУ у пациентов с высоким риском развития ССЗ

Оценить уровень МК	Высоким считать уровень >6 мг/дл (>360 мкмоль/л) или >5 мг/дл (>300 мкмоль/л) при высоком риске развития ССЗ (>2 состояний: АГ, СД, дислипидемия, недавний инсульт, ИМ, ХБП)
Оценить сопутствующие заболевания и текущее лечение (влияние на МК)	Если возможно, прекратить прием препаратов, повышающих уровень МК
Информировать пациента о заболевании	Рекомендации по изменению образа жизни, физической активности.
Мероприятия по повышению приверженности к долгосрочному лечению	Мероприятия по повышению приверженности к долгосрочному лечению
Рассмотреть назначение аллопуринола 100 мг/сут	Титрация до дозы 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК
Достижение цели: не прекращать лечение. Продолжать мониторинг уровня МК 2 раза в год	В отдельных случаях рассмотреть комбинированную терапию (урикузурический препарат/лезинурад)

АГ – артериальная гипертония; ГУ – гиперурикемия; ИМ – инфаркт миокарда; МК – мочевая кислота; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек.

ринола необходимо помнить об относительно редких, но возможных токсических эффектах, наиболее опасным из которых является синдром тяжелых кожных аллергических реакций. Факторами риска развития данного состояния являются генетическая предрасположенность (носительство HLA-B*5801), инициация терапии с высоких доз, ХБП и прием диуретиков [42, 44].

Таким образом, имеющаяся в настоящий момент доказательная база не позволяет сделать окончательный вывод о строгой необходимости уратснижающей терапии для снижения риска развития осложнений ССЗ и почечных заболеваний у пациентов с ГУ без клинических проявлений подагры или мочекаменной болезни. Для уточнения влияния такой терапии на исходы и определения оптимального целевого уровня МК при бессимптомной ГУ необходимо проведение крупных проспективных рандомизированных исследований с жесткими конечными точками. В настоящее время основой лечения бессимптомной ГУ следует считать мероприятия по изменению образа жизни, коррекцию сопутствующих факторов риска развития ГУ и сопутствующей лекарственной терапии [1]. При этом следует помнить о так называемой транзиторной ГУ, неизбежной при назначении ряда препаратов. Так, возникающее на фоне назначения диуретиков изменение гемодинамики закономерно может привести к временному снижению скорости клубочковой фильтрации и повышению уровня МК. Однако подобные из-

менения не должны быть поводом для отмены лечения при наличии показаний к нему у пациентов без подагры. У некоторых пациентов из группы высокого риска развития ССЗ с множественными факторами риска, наличием ССЗ или ХБП, вероятно, можно рассмотреть осторожное назначение уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ на основании персонифицированного подхода [2, 42].

Заключение

Гиперурикемия широко распространена в популяции и вносит существенный вклад в общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Применение уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии, вероятно, может частично оказывать влияние на уровень артериального давления, снижать риск разви-

тия сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшать функцию почек и замедлять прогрессирование хронической болезни почек у ряда пациентов. Однако имеющаяся доказательная база пока что не позволяет рекомендовать широкое назначение уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии. Основными мероприятиями должны стать изменение образа жизни и коррекция сопутствующих факторов риска и терапии. Решение о назначении уратснижающей терапии должно приниматься индивидуально с учетом сопутствующих факторов риска и заболеваний.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;46(4):457–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease: *Journal of Hypertension*. 2015;33(9):1729–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M 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 and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Perez-Ruiz F, Marimon E, Chinchilla SP. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2015;7(6):225–33. DOI: 10.1177/1759720X15599734
- Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM et al. Relationship of Interleukin-1 β Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(8):535–42. DOI: 10.7326/M18-1167
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial. *JAMA*. 2008;300(8):924–32. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
- Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015;19(6):1044–53. DOI: 10.1007/s10157-015-1095-1
- Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertension Research*. 2014;37(10):919–25. DOI: 10.1038/hr.2014.107
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(8):1388–93. DOI: 10.2215/CJN.01580210
- Segal MS, Srinivas TR, Mohandas R, Shuster JJ, Wen X, Whidden E et al. The effect of the addition of allopurinol on blood pressure control in African Americans treated with a thiazide-like diuretic. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(8):610–619.e1. DOI: 10.1016/j.jash.2015.05.009
- Assadi F. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *Journal of Nephrology*. 2014;27(1):51–6. DOI: 10.1007/s40620-013-0009-0
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(4):543–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016
- Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet*. 2010;375(9732):2161–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
- Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
- Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H et al. Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study and Randomized Controlled Trial. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;35(3):153–60. DOI: 10.1159/000331453
- Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(4):475–82. DOI: 10.1111/cen.12673
- Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I et al. A Randomized Study of Allopurinol on Endothelial Function and Es-

- timated Glomular Filtration Rate in Asymptomatic Hyperuricemic Subjects with Normal Renal Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):1887–94. DOI: 10.2215/CJN.11451210
20. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(6):945–50. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017
21. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(6):798–810. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
22. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(6):435–42. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x
23. Qu L, Jiang H, Chen J. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017;49(2):142–56. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803
24. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198
25. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Freudenberger R, Colucci WS et al. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(24):2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068
26. Sinyutina E.A., Alexandria L.G., Trayanova T.G., Moiseev V.S. Hyperuricemia in patients with chronic heart failure. Cardiorenal effects of allopurinol. *Clinical nephrology*. 2012;4:46–50. [Russian: Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола. *Клиническая Нефрология*. 2012;4:46–50]
27. Zhang J, Dierckx R, Mohee K, Clark AL, Cleland JG. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2017;4(1):40–5. DOI: 10.1002/ehf2.12112
28. Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG et al. High-Dose Allopurinol Reduces Left Ventricular Mass in Patients With Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(9):926–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
29. de Abajo FJ, Gil MJ, Rodríguez A, García-Poza P, Álvarez A, Bryant V et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart*. 2015;101(9):679–85. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306670
30. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(3):299–306.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
31. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895
32. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Car-
diovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(11):1702–9. DOI: 10.1002/art.40583
33. Bubb MR. Excess Deaths Upon Cessation of Xanthine Oxidase Inhibitor Treatment—Data From the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial: Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(8):1391–2. DOI: 10.1002/art.40914
34. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatology*. 2019;2019:1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189
35. Jansen TLThA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(1):263–5. DOI: 10.1007/s10067-018-4396-4
36. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events Pre-vention StuDy. *European Heart Journal*. 2019;40(22):1778–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz119
37. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2015;16(1):58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z
38. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of Urate-Lowering Therapy in Hyperuricemia on Slowing the Progression of Renal Function: A Meta-Analysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(5):389–96. DOI: 10.1053/j.jrn.2012.08.005
39. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*. 2018;40(1):289–97. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1456463
40. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187550. DOI: 10.1371/journal.pone.0187550
41. Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60–5. [Russian: Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология*. 2018;12(1):60–5]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
42. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal*. 2018;25(5):545–63. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116
43. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8–21. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзольков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
44. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol Overuse in Asymptomatic Hyperuricemia: A Teachable Moment. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(7):1031–2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1427