

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-87-99

UDC 616.72-002.78-06:616.1:616.61

Snigurska I. O., Bozhko V. V., Miloslavsky D. K., Starchenko T. G.

## GOUT AND HYPERURICEMIA AS ADDITIONAL FACTORS OF DETERIORATION OF CARDIAC AND RENAL PATHOLOGIES

Government Institution "L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkiv, Ukraine)

vbozhko66@gmail.com

*Gout is a systemic disease that occurs due to the deposition of sodium monourate crystals in tissues. Risk factors for the development of gout include hyperuricemia, genetic predisposition, age, male gender, excess body weight, dietary characteristics, alcohol consumption, and other factors. The clinical picture of gout includes asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, interictal period, and chronic tophous gout.*

*The main principles of management of patients with gout are: stopping acute attacks of gout, treatment of chronic gout, and preventing exacerbations. Treatment measures also include diet, lifestyle changes, and medications to lower serum uric acid to target levels (long-term urate-lowering therapy). All this allows you to reach the target level of uric acid in the blood serum, prevents the exacerbation of the disease, and can lead to the dissolution of sodium monourate crystals.*

*It should be remembered that disorders of purine metabolism (gout and asymptomatic hyperuricemia) are highly associated with cardiac and renal pathologies. In these patients, the development of an earlier and more severe course of arterial hypertension, coronary heart disease, cardiovascular catastrophes, and chronic kidney diseases is observed. Therefore, the metabolic safety of drugs used for treating comorbid pathology becomes essential. It especially applies to pharmacological agents for regular, long-term use in hypertension, coronary heart disease, diabetes, dyslipidemias, and kidney pathologies.*

*Selective inhibitors of urate transporters and pro-, pre-, and synbiotics are seen as a perspective in treating patients with disorders of purine metabolism.*

**Key words:** hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, drugs affecting uric acid metabolism.

**Connection of research with planned research works.** The authors obtained the results of these studies during the performance of research work in the Department of Hypertension and Prevention of its Complications of the GI "L.T.Mala NIT NAMSU" on the topic: "Develop methods of optimizing the treatment of patients with arterial hypertension with obesity based on the study of humoral and epigenetic factors and parameters of intestinal microbiota" (state registration number 0120U000070).

**Introduction.** Gout is a chronic systemic disease that develops as a result of an increase in the content of uric acid (UA) in the blood, which leads to the deposition of crystals of the UA sodium salt (urates) in the tissues of the musculoskeletal system, kidneys, urinary tract, and other internal organs with the induction of secondary reactive inflammatory changes [1].

**The research aims** to analyze modern approaches to the diagnosis and treatment methods of disorders of UA metabolism, especially in patients with concomitant diseases of internal organs.

**Object and research methods.** A search and analysis of scientific literature was conducted on the topic of the study in such databases as PubMed and Google Scholar.

**Research results and their discussion.**

**Epidemiology, risk factors, classification of disorders of purine metabolism, relationships between disorders of purine metabolism, and diseases of internal organs.** Recent data on the prevalence and incidence of gout vary greatly depending on the population studied and methods used but range from <1% to 6.8% and 0.58 to 2.89 per 1000 person-years, respectively. Gout is more common in men than in women, and the prevalence of the disease increases with age [2-4]. Asymptomatic hyperuricemia (HU) is much more common in

the world – an increased level of UA in the blood serum without gouty arthritis, tophi, or urate nephrolithiasis (for example, in the USA, the prevalence of HU reaches 20% [5]). In Ukraine, the number of gout cases is 5-28 per 1000 men and 1-6 cases per 1000 women, and the prevalence of HU is 15-20% [6].

Risk factors (RF) for the development of gout are unmodified and modified. Unmodified are genetic factors associated, first of all, with urate transporters that ensure the process of UA reabsorption in the kidneys: URAT-1, SLC-2A9, GLUT-9, OAT-4, etc., and to a lesser extent with those, which are associated with UA excretion (ABCG2) [7]. The modified RFs include the peculiarities of diet, lifestyle (LS), intake of alcoholic beverages, and some drugs (thiazide and loop diuretics, low doses of acetylsalicylic acid, and cytostatics). Diseases that can lead to elevated UA levels include hypertension (HT), heart failure (HF), chronic kidney disease (CKD), psoriasis, and myeloproliferative diseases. In addition, men suffer from gout more often than women. It is explained by the fact that estrogens can increase UA excretion [8].

The following stages can be distinguished in the development of gout [9]:

- asymptomatic HU (approximately 20% of these patients later develop gout) [10]. According to current research results, in 24-42% of patients with asymptomatic HU, subclinical deposits of sodium monourate crystals (MSU) were observed in joints and tendons, and the risk of developing nephrolithiasis increased [11, 12]. In some cases, MSU deposits in various parts of the body are painless and asymptomatic [13]. In other cases, it was determined that in patients with asymptomatic HU, MSU crystal depots could cause activation of inflammatory factors such as interleukin-6 (IL-6) and IL-8 [14]. Therefore, it is advisable to distinguish two subclinical

stages of HU: asymptomatic HU with the absence of MSU deposits and asymptomatic HU with the presence of MSU deposits but without symptoms of gout;

- acute gouty arthritis (monoarthritis is observed in 85–90% of patients, polyarthritis in 10–15%, starting from the first attack);

- interictal period – the symptom-free interval between acute attacks of gouty arthritis. Approximately 60% of patients develop a second attack after 1-2 years, while 5-10% of patients may not have a second attack;

- chronic tophous gout is characterized by the presence of subcutaneous, synovial, or subchondral deposits of MSU.

It is known that a big problem in the treatment of gout is the high frequency of comorbid conditions in these patients, among which the most significant is the pathology of the cardiovascular system and kidneys. The concentration of UA in the blood correlates with the degree of manifestation of the components of the metabolic syndrome (MS) – abdominal obesity, triglyceridemia, endothelial dysfunction, and increased risk of thrombotic complications, as well as type 2 diabetes (T2DM) [15, 16]. There is evidence in the literature that HU can be a predictor of coronary heart disease (CHD), acute myocardial infarction (AMI), HF, acute cerebrovascular accident (ACVA), and cardiovascular and general mortality [17-20]. According to studies, the frequency of hypertension in patients with gout ranges from 36 to 41%, and in combination with MS, it increases to 72% [21]. Furthermore, the interaction of MSU crystals with various joint cells leads to the synthesis of a wide range of “inflammatory” cytokines, such as IL-1, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor-alpha, chemokines, metabolites of arachidonic acid, superoxide oxygen radicals, proteinases [14, 22-24].

The NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) study found an independent relationship between HU and increased cardiovascular mortality. As serum UA levels increased from the lowest quartile (less than 5.4 mg/dL or 321  $\mu\text{mol/L}$ ) to the highest (greater than 7 mg/dL or 416  $\mu\text{mol/L}$ ), the risk of death from CHD increased by 77% in men and by 30% in women. An increase in UA concentration by 1 mg/dl (59.5  $\mu\text{mol/l}$ ) was associated with a significant increase in mortality from CVD among individuals of both sexes [25]. It was determined that the risk of developing coronary heart disease or cerebrovascular diseases in patients with hypertension with HU is increased by 3-5 times compared to patients with hypertension and normouricemia. The PIUMA study, in which 1720 patients with hypertension participated, also showed that the level of serum UA is a strong predictor of mortality [26]. An increase in UA level by 1 mg/dl (59.5  $\mu\text{mol/l}$ ) was associated with a 26% increase in cardiovascular mortality [27].

The examination of patients with T2DM showed a significant increase in the frequency of ACVA with an increase in the UA level for each quartile. Thus, an increase in UA above 295  $\mu\text{mol/l}$  was associated with an increase in the risk of fatal and non-fatal ACVA, while the relationship remained significant even after excluding other cardiovascular risk factors [28]. Furthermore, the LIFE study showed that in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, pharmacological reduction of UA can reduce cardiovascular risk [29, 30]. Currently,

several mechanisms are being considered which explain the possible participation of UA in the development of CVD. Thus, there is evidence that a moderate increase in UA can cause glomerulo-tubular damage and constriction of renal vessels, which contributes to the renin-angiotensin system (RAS) activation an increase in blood pressure, and also participates in the development of endothelial dysfunction [31-33]. At the same time, all changes underwent reverse development after the elimination of HU [34]. Other potential mechanisms by which HU and/or increased xanthine oxidase (XO) enzyme activity may contribute to vascular injury include platelet adhesion, vascular smooth muscle cell proliferation, and stimulation of the inflammatory response [35]. Kidney pathology in gout is associated with the crystallization of urates in the kidneys against the background of increased excretion (more than 800 mg per day). In these cases, urate gouty nephropathy (GN) develops. With gouty GN, uric acid blockage of renal tubules, uric acid nephrolithiasis, and chronic urate tubulointerstitial nephritis develop [36].

**Standards of treatment of purine metabolism disorders.** Currently, international experts have determined indications for urate-lowering therapy (ULT) in asymptomatic HU, which are:

- persistent UA levels above 13 mg/dl (770  $\mu\text{mol/l}$ ) in men or 10 mg/dl (600  $\mu\text{mol/l}$ ) in women (these values increase the risk of nephrotoxicity, and ULT can slow the progression of kidney diseases and prevent these risks);

- renal UA excretion exceeding 1100 mg per day (this is associated with a 50% increase in the risk of UA deposition in the form of stones);

- preparing the patient for radiation or chemotherapy (prevention of GN and other manifestations of tumor lysis syndrome) [37].

Recently, the European Society of Cardiology (ESC) has considered HU as one of the cardiovascular risk factors (CVR). In connection with this, it is recommended to determine the level of UA in all patients with hypertension [38, 39]. Moreover, regarding patients with asymptomatic HU and high CVR, the ESC agreed that ULT is recommended for this group of patients [40, 41]. When correcting HU, modification of RF and LS, dietary recommendations, and treatment of concomitant diseases are necessary. In patients with malignant neoplasms, when prescribing cytostatics, prevention of acute uric acid GN is essential, in connection with which the appointment of ULT is indicated. Medicinal correction of asymptomatic HU is also indicated for relatives of patients with hereditary deficiency enzymes that regulate UA synthesis (for example, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency – Lesch-Nichen syndrome and Kelly-Sigmaler syndrome).

Patients with burdened heredity due to the onset of gout at a young age should be examined for increased UA excretion with urine. UA excretion of more than 1100 mg daily is associated with a 50% risk of stone formation. Normalization of UA levels in these patients should be started with dietary recommendations (restriction of purines). XO inhibitors should be used if the diet does not reduce UA excretion to less than 1000 mg daily. The dose of drugs should be adjusted to reach the target values of UA excretion – below 800 mg per day. In patients with HU and high CVR, it is recommended [40, 41]:

- assess the level of UA in the blood serum (consider a high level of more than 360  $\mu\text{mol/l}$ );
- to assess the presence of concomitant diseases (in patients with high CVR, the target level of UA in the blood serum should be considered below 300  $\mu\text{mol/l}$ );
- to inform the patient about pharmacological and epidemiological factors affecting HU, concomitant diseases, and cardiovascular RF. Recommend lifestyle changes, diet, weight loss, and strict adherence to recommended treatment. Cancel, if possible, drugs that affect the level of UA.

Start therapy with allopurinol at a dosage of 100 mg with subsequent titration to 300-600 mg per day until the target level of UA is reached. In patients with hypertension, coronary heart disease, ACVA in anamnesis, T2DM, and CKD who have not reached the target level of UA, consider the possibility of combined therapy (allopurinol + a drug with uricosuric action). The current gout treatment strategy is based on the recommendations of the European Antirheumatic League [42, 43] and the American College of Rheumatology (ACR) [44]. The general principles of therapy are that each patient with gout should be informed in detail about the pathophysiology of the disease, the availability of effective treatment methods, methods of therapy for an acute attack of arthritis, and the elimination of urate crystals by lifelong reduction of the serum level of UA below the target level (360  $\mu\text{mol/l}$ ). Every patient with gout should receive LS advice, including weight loss if necessary, avoidance of smoking, alcohol (especially beer and spirits) and sugar-sweetened beverages, overeating, and excessive meat and seafood consumption. Consumption of low-fat dairy products should be encouraged. Regular exercise should be recommended. Each patient with gout should be systematically screened for comorbid conditions and cardiovascular risk factors, including CKD, coronary heart disease, HF, ACVA, atherosclerosis of peripheral arteries, obesity, hyperlipidemia, hypertension, and T2DM, the prevention and treatment of which should be considered. Treatment of gout consists of elimination of an acute attack of arthritis and therapy in the inter-attack period (prevention of repeated exacerbations of a joint syndrome, treatment of extra-articular manifestations of gout – gouty tendinitis, gouty GN, etc.). In the case of gout, therapeutic nutrition is prescribed, excluding foods containing many purines and limiting salt and fat (fats have a hyperuricemic effect). The total protein content should be within the normal range, but a reduction in the dose of animal proteins is required. Alkaline mineral water and citrus fruits are included in the diet to increase the excretion of urates from the body. The total amount of free fluid consumed per day should be increased to 2.5 liters if there are no contraindications from the cardiovascular system. When gout is combined with obesity, a hypocaloric diet is prescribed (the number of bakery products, cereals, easily absorbed carbohydrates, and fats in the diet is reduced). At the same time, patients are not recommended to starve completely because it already in the first days leads to increased uricemia.

The “first-line” drugs for the elimination of an acute gout attack are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or colchicine (a late-flowering alkaloid). The effect of colchicine is due to a decrease in the release of lysosomal enzymes from neutrophils, a reduc-

tion in the formation of lactate, and a stabilization of the tissue fluid pH with a limitation of UA crystallization. Colchicine can be prescribed according to the following schemes:

- 0.5 mg every hour until the arthritis is eliminated or until the maximum permissible dose (6 mg) is reached;
- 1.0 mg every 3 hours up to the maximum permissible dose (8 mg);
- on the 1st day – 1 mg 3 times a day after meals, and on the 2nd day – 1 mg in the morning and evening, then 1 mg/day. It is advisable to prescribe 1-2 mg of colchicine daily (the maintenance dose is 0.5-1 mg per day) to prevent repeated joint attacks, especially in the first months after the start of ULT. A combination of kidney and liver failure is considered an absolute contraindication for the appointment of colchicine. With long-term colchicine treatment, the development of myelosuppression (leukopenia, agranulocytosis, aplastic anemia, thrombocytopenia), reversible alopecia, liver failure, myopathy, and peripheral neuritis are possible. NSAIDs are widely used to eliminate gout attacks. However, for safety, taking into account the side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially from the gastrointestinal tract, preference is given to selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (for example, nimesulide and meloxicam). In case of ineffective or contraindications to using NSAIDs and colchicine, glucocorticoids (GC) are used. Scheme of appointment of GC:

- prednisolone orally 0.5 mg/kg on the 1st day with a subsequent dose reduction of 5 mg every other day;
- dexamethasone intramuscularly 8 mg, if necessary, repeat the administration after 24-48 hours;
- betamethasone periarticular – the dose is determined by the size of the joint;
- methylprednisolone intravenous drip 250-500 mg, if necessary, repeat the administration after 24 hours.

IL-1 inhibitors should be considered in patients with frequent attacks of arthritis and contraindications to colchicine, NSAIDs, and GCs (oral and periarticular). Of the three IL-1 inhibitors (canakinumab, anakinra, rilonacept), according to EMA (European Medicines Agency) and FDA (US Food and Drug Administration) recommendations for the treatment of severe tophous gout resistant to conventional, canakinumab is indicated. The drug is prescribed at a dose of 150 mg subcutaneously. If it is necessary to re-inject canakinumab, the interval between injections should be at least 12 weeks. Without an effect after the first infusion, it is impractical to carry out repeated administration. According to the EULAR 2016 recommendations [42], the indications for starting ULT are recurrent attacks of gouty arthritis (at least 2 per year), the presence of tophi, urate arthropathies, and/or the presence of kidney stones, young patients with UA levels in the blood serum higher 8 mg/dL (480  $\mu\text{mol/l}$ ) and/or with concomitant diseases (CKD, hypertension, CVD, GN).

Purposes of ULT:

- decrease in UA level below 360  $\mu\text{mol/l}$ ;
- reduction of foci of urate accumulation in the body;
- reduction of the volume (size) of tofus;
- a significant decrease in the frequency of gout attacks [45].

The drug of the first choice is allopurinol. Therapy should be started with low doses (100 mg per day) and, if necessary, increased by 100 mg every 2-4 weeks to

achieve the target level of UA. The duration of such therapy is 6 months. A maintenance dose of allopurinol is prescribed in the future – 100 mg/day. In case of renal insufficiency, the dose of allopurinol is determined according to the value of creatinine clearance: with values over 60 ml/min, allopurinol is prescribed at a dose of 200 mg/day; if the value is less than 40 ml/min – 100 mg, and if the creatinine clearance decreases below 10 ml/min, the intake of allopurinol is limited to 100 mg for 3 days. The use of higher doses can lead to an increase in CKD. It is because allopurinol blocks purine breakdown to xanthine, its level in the blood and urine increases several times, and xanthinemia and xantinuria can hurt the kidneys. Contraindications to using allopurinol are severe liver dysfunction, hemochromatosis, pregnancy, and childhood (except for malignant diseases with HU). In patients with gout who are insensitive to or have contraindications to allopurinol, febuxostat should be used according to EULAR [42] and ACR [44] recommendations. The starting dose of febuxostat is 80 mg once daily. If the UA concentration in the blood does not decrease within a month to the target values (less than 360  $\mu\text{mol/l}$ ), the dose is increased to 120 mg per day. Taking the drug does not depend on food. Contraindications for taking febuxostat are individual intolerance of the active substance of febuxostat and chronic heart failure. The drug's therapeutic effect occurs after 4-5 weeks of therapy, and gout symptoms completely disappear within 3-4 months. It is important to note that in case of kidney damage, febuxostat does not lead to the progression of CKD, unlike allopurinol, the dose of which is titrated depending on kidney function. The pharmacokinetics of febuxostat does not change in patients with mild or moderate renal dysfunction [46]. It should be emphasized that febuxostat differs from allopurinol in lower toxicity, higher bioavailability, and longer duration of action. Febuxostat at a dose of 80 mg corresponds to a quantity of allopurinol of 300 mg. According to the ACR recommendations, the decision to choose a drug (allopurinol or febuxostat) should be made individually. Drugs with a different mechanism of action are prescribed only when it is impossible to achieve the target serum UA level when using XO inhibitors or a combination with XO inhibitors [46]. It is essential that the potential nephro- and cardioprotective effects of these drugs may be associated with the inhibition of XO [47-50]. The obtained data show no significant difference in the frequency of cardiovascular events when using febuxostat and allopurinol. However, according to the CARES study, the cardiovascular risk with febuxostat may be higher than with allopurinol [51]. Therefore, during treatment with febuxostat, dose correction is not required in elderly patients, and its use is not contraindicated in people with CKD.

Indications for prescribing uricosuric drugs are hypoxeretic type of gout in the absence of gouty GN, mixed type of gout with daily UA excretion of less than 450 mg, and intolerance to allopurinol. This group of drugs includes probenecid, sulfinpyrozone, etamide, and benzbromaron. Allomaron is a combined drug containing 100 mg of allopurinol and 20 mg of benzbromaron in one pill. In addition, new uricosurics, the point of application are urate transporters (transport proteins involved in the reabsorption of uric acid in the kidneys) – lesinurad and verinurad – are promising. Lesinurad inhibits the function of two apical transporters responsible for UA reabsorption, UA transporter 1 (URAT1) and organic anion transporter 4 (OAT4). URAT1 is responsible for most of the tubular reabsorption of UA, and OAT4 is a transporter of UA. Lesinurad is taken 200 mg once a day in the morning with food and water [52]. For patients with crystal-verified severe, debilitating chronic tophous gout and poor quality of life, in whom the target serum UA level cannot be achieved with any other available drug at the maximum dose (including combinations), pegloticase (a drug with a modified strain of *E. coli* and catalyzing the oxidation of UA into allantoin).

Treatment of comorbid conditions with gout:

- correction of hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia, obesity, and smoking cessation are recommended;
- with gout in a patient receiving loop or thiazide diuretics, if possible, diuretics are replaced;
- losartan and calcium channel blockers are considered for hypertension because these drugs have a moderate uricosuric effect;
- with hyperlipidemia, the prescription of statins or fenofibrate is preferred;
- the cancellation of low doses of acetylsalicylic acid (for patients who take this drug according to the relevant indications).

**Conclusions.** Thus, gout and asymptomatic hyperuricemia are highly associated with cardiovascular and renal disease. Worsening of life prognosis in comorbid patients with these diseases is associated with developing an earlier and more severe course of atherosclerosis, ischemic heart disease, arterial hypertension, cardiovascular catastrophes, and chronic kidney disease. Modern methods of hyperuricemia and gout treatment, which are based on lifestyle changes, compliance with dietary recommendations, weight loss, correction of comorbid conditions, and urate-lowering therapy, allow managing these pathologies while achieving the target level of uric acid in blood serum.

**Prospects for further research.** Further research on selective inhibitors of urate transporters, both renal and extrarenal (intestinal), and on the use of pro-, pre-, and synbiotics in this category of patients is perspective.

## References

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2020 Jan;79(1):31-38.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-390. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1.
3. Liu H, Zhang XM, Wang YL, Liu BC. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multi-stage, stratified sampling. *J Nephrol.* 2014;27(6):653-658. DOI: 10.1007/s40620-014-0082-z.
4. Svintitskiy AS. Suchasni pohliady na diahnozyku ta likuvannya podahry. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Kardiolohiia. Revmatolo-hiia. Kardiokhirurhiia».* 2013;1:70-73. [in Ukrainian].
5. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. DOI: 10.1002/art.40807.

6. Kovalenko VM, Shuba NM. *Natsionalnyi pidruchnyk z revmatolohii*. Kyiv: MORION; 2013. 672 s. [in Ukrainian].
7. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*. 2017;8(59):100852-100862. DOI: 10.18632/oncotarget.20135.
8. Guan S, Tang Z, Fang X, Wu X, Liu H, Wang C, et al. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:162-166. DOI: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
9. Kondratiuk VI, Tarasenko OM. Hiperurykemiia ta podahra: suchasnyi stan problem. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*. 2016;65(3):30-37. [in Ukrainian].
10. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1501-1505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278>.
11. Dalbeth N, House ME, Aati O, Paul Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908-911. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206397.
12. Kim S, Chang Y, Yun KE, Lee S-J, Shin H, Ryu S. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):173-181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
13. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodríguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R4. DOI: 10.1186/ar3223.
14. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Perez E, Silveira L, Ventura-Ríos L, Vancini G, et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1814-1821. DOI: 10.1002/acr.23549.
15. Grassi D, Desideri G, Di Giacomantonio AV, Di Giosia P, Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(4):235-242. DOI: 10.1007/s40292-014-0046-3.
16. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864.
17. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170-180. DOI: 10.1002/acr.20065.
18. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. 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.
19. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885-892. DOI: 10.1002/art.24612.
20. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647-658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.
21. Vazquez-Mellado J, Garcia CG, Vazquez SG, Medrano G, Ornelas M, Alcocer L, et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(3):105-109. DOI: 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc.
22. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, Duff GW. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol*. 1987;138(10):3213-3218. Available from: .
23. Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1375-1381. DOI: 10.1172/JCI115142.
24. Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, Takahashi T, Ohkawara S, Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest*. 1998;78(5):559-569. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605181>.
25. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000;283(18):2404-2410. DOI: 10.1001/jama.283.18.2404.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-1078. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
27. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Ripplin G, Hafner G, Daunhauer A, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(1):12-17. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
28. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29(3):635-639. DOI: 10.1161/01.str.29.3.635.
29. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
30. Hoiyeggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, de Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041-1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
31. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):F1105-F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
32. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991-F997. DOI: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
33. Waring WS, Webb DJ, Maxwell S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:511. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/236883919>.
34. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
35. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med*. 2005;118(8):816-826. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
36. Torres-Jiménez R, Puig JG. *Gout & Other Crystal Arthropathies*. USA: Saunders; 2012. Chapter 3, Purine Metabolism in the Pathogenesis of Hyperuricemia and Inborn Errors of Purine Metabolism Associated With Disease; p. 36-50.
37. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
38. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
39. 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. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
40. 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. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-563. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
41. Berzin OV, Kondratiuk VI. Kardiovaskuliarni zakhvoriuvannia pry podahri. *Ukrainskyi naukovy-medychnyi molodizhnyi zhurnal*. 2018;3-4(108):66-68. [in Ukrainian].
42. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
43. Richette P, Doherty M, Pascual E. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.

44. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
45. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):617-626. DOI: 10.7326/M14-0227.
46. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540-1548. DOI: 10.1002/art.24209.
47. Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328-335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
48. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(4):217-226. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
49. 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 Nephrol*. 2015;16:58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z.
50. Nomura J, Busso N, Ives A, Matsui C, Tsujimoto S, Shirakura T, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4554. DOI: 10.1038/srep04554.
51. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
52. Deeks ED. Lesinurad: A Review in Hyperuricaemia of Gout. *Affiliations expand. Drugs Agin*. 2017 May;34(5):401-410. DOI: 10.1007/s40266-017-0461-y.

### ПОДАГРА І ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ДОДАТКОВІ ФАКТОРИ ПОГІРШЕННЯ ПЕРЕБІГУ КАРДІАЛЬНОЇ ТА РЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЙ

Снігурська І. О., Божко В. В., Милославський Д. К., Старченко Т. Г.

**Резюме.** Порушення обміну пуринів (гіперурикемію та подагру) зараз називають одним з факторів ризику розвитку таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, метаболічний синдром, патології нирок. У статті показано основні принципи лікування порушень пуринового обміну з урахуванням дієти та медикаментозної терапії. Наведено схеми призначення основних антиподагричних препаратів з дозами, які рекомендуються. Підкреслено, що основними засобами для лікування гострого подагричного артриту залишаються колхіцин, нестероїдні протизапальні засоби та глюкокортикоїди, а при їх неефективності – інгібітори інтерлейкіну-1. Наведено основні принципи дієтичного харчування даної категорії хворих. Звернено увагу на проведення диференційованого підходу до лікування подагри/гіперурикемії з урахуванням коморбідних кардіальних та ренальних патологій. Показано, що важливим кроком на шляху підвищення ефективності лікування гіперурикемії/подагри у клінічній практиці є покращення прихильності пацієнтів до даних лікарем рекомендацій. Наведено, що препаратами першої лінії щодо лікування порушень пуринового обміну залишаються інгібітори ксантиноксидази. Перевага цих препаратів над засобами, що впливають на виведення сечової кислоти, зумовлена їх антиоксидантним ефектом, що особливо важливо у хворих з коморбідною кардіальною патологією. При непереносимості інгібіторів ксантиноксидази показані урикозуричні препарати. При гіпоекскреторному типі подагри можливо застосування комбінованих засобів. Пацієнтам з важкою подагрою, у яких цільовий сироватковий рівень сечової кислоти не може бути досягнутий при застосуванні будь-яких інших доступних лікарських препаратів у максимальній дозі показані препарат, які каталізують окислення сечової кислоти в алантоїн. Перспективним є нові урикозуретики, які пригнічують реабсорбцію сечової кислоти нирками шляхом блокади її переносників. З'являються роботи щодо ефективності застосування про-, пре-, та синбіотиків у даних хворих.

**Ключові слова:** гіперурикемія, подагра, серцево-судинні захворювання, засоби, які впливають на обмін сечової кислоти

### GOUT AND HYPERURICEMIA AS ADDITIONAL FACTORS OF DETERIORATION OF CARDIAC AND RENAL PATHOLOGIES

Snigurska I. O., Bozhko V. V., Miloslavsky D. K., Starchenko T. G.

**Abstract.** Currently, purine metabolism disorders (hyperuricemia and gout) are called one of the risk factors for the development of diseases such as coronary heart disease, arterial hypertension, metabolic syndrome, kidney pathology. The article shows the basic principles of treatment of purine metabolism disorders, taking into account diet and drug therapy. Schemes of prescribing the main anti-gout drugs with the recommended doses are given. It is emphasized that the main drugs for the treatment of acute gouty arthritis are colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, and in their ineffectiveness – interleukin-1 inhibitors. The basic principles of dietary nutrition of this category of patients are given. Pay attention to a differentiated approach to the treatment of gout/hyperuricemia, taking into account comorbid cardiac and renal pathologies. It has been shown that an important step to improve the effectiveness of the treatment of hyperuricemia/gout in clinical practice is to improve the adherence of patients to the doctor's recommendations. It is emphasized that xanthine oxidase inhibitors remain first-line drugs for the treatment of purine metabolism disorders. The advantage of these drugs over drugs that affect the excretion of uric acid, due to their antioxidant effect, which is especially important in patients with comorbid cardiac pathology. In case of intolerance to xanthine oxidase inhibitors, uricosuric drugs are indicated. In the hypoexcretory type of gout, the use of combined drugs is possible. Patients with severe gout in whom the target serum uric acid level cannot be achieved with any of the other available drugs at the maximum dose are shown to catalyze the oxidation of uric acid to allantoin. New uricosuretics are promising, which inhibit the reabsorption of uric acid by the kidneys by blocking its vectors. There are studies on the effectiveness of pro-, pre-, and synbiotics in these patients.

**Key words:** hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, drugs that affect uric acid metabolism.

### ORCID and contributionship:

Snigurska I. O.: 0000-0001-9273-8907 <sup>AB</sup>  
Bozhko V. V.: 0000-0001-6529-3471 <sup>ABC</sup>  
Miloslavsky D. K.: 0000-0002-3089-3482 <sup>BCD</sup>  
Starchenko T. G.: 0000-0003-1276-3868 <sup>BC</sup>

### Conflict of interest:

The authors of the paper confirm the absence of conflict of interest.

### Corresponding author

Bozhko Vadym Vyacheslavovych  
GI "L.T.Mala NIT NAMSU"  
Ukraine, 61039, Kharkiv, 2a Lyubovi Maloyi aven.  
Tel: +380677066851  
E-mail: vbozhko66@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 16.06.2022

Accepted 09.08.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-87-99

УДК 616.72-002.78-06:616.1:616.61

Снігурська І. О., Божко В. В., Милославський Д. К., Старченко Т. Г.

### ПОДАГРА І ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ДОДАТКОВІ ФАКТОРИ ПОГІРШЕННЯ ПЕРЕБІГУ КАРДІАЛЬНОЇ ТА РЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЙ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків, Україна)

vbozhko66@gmail.com

*Подагра є системним захворюванням, яке виникає внаслідок відкладення кристалів моноурату натрію у тканинах. До факторів ризику розвитку подагри належать гіперурикемія, генетична схильність, вік, чоловіча стать, надмірна маса тіла, дієтичні особливості, вживання алкоголю та інші фактори. Клінічна картина подагри включає безсимптомну гіперурикемію, гострий подагричний артрит, міжприступний період та хронічну тофусну подагру.*

*Основними принципами ведення пацієнтів з подагрою є: купірування гострих нападів подагри, лікування хронічної подагри та профілактика загострень. Лікувальні заходи також включають дотримання дієти, зміну способу життя і застосування лікарських засобів для зниження рівня сечової кислоти у сироватці крові до цільових значень (уратзнижуюча терапія протягом тривалого часу). Все це дозволяє досягати цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові, запобігає загостренню захворювання та може призводити до розчинення кристалів моноурату натрію.*

*Слід пам'ятати, що порушення пуринового обміну (подагра та безсимптомна гіперурикемія) – є станами, які високо асоційовані з кардіальною та ренальною патологіями. У даних пацієнтів спостерігається розвиток більш раннього та тяжкого перебігу артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцево-судинних катастроф та хронічних захворювань нирок. Тому, важливого значення набуває метаболічна безпека препаратів, які застосовуються для лікування коморбідної патології. Особливо це стосується фармакологічних засобів, які призначаються для регулярного тривалого прийому при артеріальній гіпертензії, ІХС, цукровому діабеті, дисліпідеміях, патологіях нирок.*

*Перспективним напрямком лікування пацієнтів з порушеннями пуринового обміну бачиться застосування селективних інгібіторів переносників уратів і про-, пре-, та синбіотиків.*

**Ключові слова:** гіперурикемія, подагра, серцево-судинні захворювання, засоби, які впливають на обмін сечової кислоти.

**Зв'язок дослідження з плановими науково-дослідними роботами.** Результати даних досліджень отримані авторами при виконанні науково-дослідної роботи у відділі артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ» на тему: «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» (№ державної реєстрації 0120U000070).

**Вступ.** Подагра – це хронічне системне захворювання, яке розвивається внаслідок збільшення вмісту сечової кислоти (СК) у крові, що призводить до відкладення кристалів натрієвої солі СК (уратів) у тканинах опорно-рухового апарату, нирках, сечових шляхах, інших внутрішніх органах з індуцією вторинних реактивних запальних змін [1].

**Мета дослідження** – проаналізувати сучасні підходи щодо діагностики та методів лікування порушень обміну СК, особливо у хворих із супутніми захворюваннями внутрішніх органів.

**Об'єкт і методи дослідження.** З теми дослідження був проведений пошук та аналіз наукової літератури в таких базах даних, як PubMed і Google Scholar.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

**Епідеміологія, фактори ризику, класифікація порушень обміну пуринових речовин, взаємозв'язки порушень обміну пуринів із захворюваннями внутрішніх органів.** Останні дані про поширеність та захворюваність на подагру сильно відрізняються залежно від досліджуваної популяції та використовуваних методів, але коливаються від <1% до 6,8% і, 0,58-2,89 на 1000 людино-років, відповідно. Подагра частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, і поширеність захворювання збільшується з віком [2-4]. Значно частіше у світі зустрічається безсимптомна гіперурикемія (ГУЕ) – підвищений рівень СК у сироватці крові без подагричного артриту, тофусів або уратного нефролітіазу (наприклад, у США поширеність ГУЕ сягає 20% [5]). В Україні кількість випадків подагри становить 5-28 на 1000 чоловіків та 1–6 випадків на 1000 жінок, а поширеність ГУЕ – 15-20% [6].

Фактори ризику (ФР) розвитку подагри є немодифіковані та модифіковані. Немодифіковані – це генетичні фактори, пов'язані, перш за все, з уратними транспортерами, які забезпечують процес реабсорбції СК у нирках: URAT-1, SLC-2A9, GLUT-9, OAT-4 та ін., та меншою мірою з тими, які пов'язані із екскрецією СК (ABCG2) [7]. До модифікованих ФР відносять особливості харчування, способу життя (СЖ), прийом алкогольних напоїв та деяких лікарських препаратів (тіазидні та петльові діуретики, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, цитостатики). До захворювань, які можуть призводити до підвищення рівня СК, слід віднести артеріальну гіпертензію (АГ), серцеву недостатність (СН), хронічну хворобу нирок (ХХН), псоріаз та мієлопроліферативні захворювання. Чоловіки частіше страждають на подагру, ніж жінки. Це пояснюється тим, що естрогени мають здатність збільшувати екскрецію СК [8].

У розвитку подагри можна виділити такі стадії [9]:

- безсимптомна ГУЕ (приблизно у 20% цих пацієнтів у подальшому розвивається подагра) [10]. Відповідно до результатів сучасних досліджень, у 24-42% пацієнтів з безсимптомною ГУЕ спостерігалися субклінічні відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) у суглобах та сухожиллях та підвищувався ризик розвитку нефролітіазу [11, 12]. У ряді випадків відкладення МУН у різних ділянках організму – безболісні та безсимптомні [13]. В інших випадках, було визначено, що у пацієнтів з безсимптомною ГУЕ, депо кристалів МУН здатні викликати активацію запальних факторів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та ІЛ-8 [14]. Тому, доцільно виділяти дві субклінічні стадії ГУЕ: безсимптомну ГУЕ з відсутністю відкладень МУН та безсимптомну ГУЕ з наявністю відкладень МУН, але без симптомів подагри;

- гострий подагричний артрит (у 85–90% пацієнтів спостерігається моноартрит, у 10–15% – поліартрит, починаючи з першої атаки);

- міжприступний період – безсимптомний інтервал між гострими атаками подагричного артриту. Приблизно у 60% пацієнтів друга атака розвивається через 1-2 роки, тоді як у 5-10% пацієнтів атака може не повторитися;

- хронічна тофусна подагра, яка характеризується наявністю підшкірних, синовіальних або субхондральних депозитів МУН.

Відомо, що велику проблему для лікування подагри становить висока частота коморбідних станів у даних хворих, серед яких найбільш значущою є патологія серцево-судинної системи та нирок. Концентрація СК у крові корелює зі ступенем вираженості компонентів метаболічного синдрому (МС) – абдомінального ожиріння, тригліцеридемії, ендотеліальної дисфункції, підвищеним ризиком тромботичних ускладнень, також – з цукровим діабетом 2-го типу (СД2) [15, 16]. У літературі є дані про те, що ГУЕ може бути предиктором ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого інфаркту міокарда (ГІМ), СН, гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), серцево-судинної та загальної смертності [17-20]. За даними досліджень, частота АГ у хворих на подагру коливається від 36 до 41%, а в поєднанні із МС збільшується до 72% [21]. Взаємодія кристалів МУН з різними клітинами суглоба призводить до синтезу широкого спектра «запальних» цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини альфа, хемокіни, метаболіти арахідонової кислоти, супероксидні кисневі радикали, протеїнази [14, 22-24].

У дослідженні NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) виявлено незалежний зв'язок між ГУЕ та зростання серцево-судинної смертності. При зростанні рівня СК сироватки крові від найнижчого квартилю (менше 5,4 мг/дл або 321 мкмоль/л) до найвищого (більше 7 мг/дл або 416 мкмоль/л) ризик смерті від ІХС підвищувався на 77% у чоловіків та на 30% у жінок, а збільшення концентрації СК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) асоціювалося зі значним збільшенням летальності від КВЗ серед осіб обох статей [25]. Визначено, що ризик розвитку ІХС або церебро-васкулярних хвороб у хворих на АГ з ГУЕ підвищений у 3-5 разів у порівнянні з пацієнтами з АГ та нормоурикемією. Дослідження RIUMA, в якому брали участь 1720 пацієнтів з АГ, також показало, що рівень СК сироватки – сильний предиктор смертності [26]. Підвищення рівня СК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) асоціювалось із збільшенням кардіоваскулярної летальності на 26% [27].

Обстеження хворих на ЦД2 показало значне підвищення частоти ГПМК зі збільшенням рівня СК на кожен квартиль. Так, збільшення СК понад 295 мкмоль/л асоціювалося зі зростанням ризику фатального та нефатального ГПМК, при цьому зв'язок залишався значущим навіть після виключення інших кардіоваскулярних ФР [28]. Дослідження LIFE показало, що у хворих на АГ із гіпертрофією лівого шлуночка медикаментозне зниження СК може зменшувати серцево-судинний ризик [29, 30]. Нині розглядаються кілька механізмів, що пояснюють можливу участь СК у розвитку КВЗ. Так, є дані, що помірне підвищення СК може викликати гломеруло-тубулярні пошкодження і констрикцію ниркових судин, що сприяє активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) та підвищенню артеріального тиску, а також бере участь у розвитку дисфункції ендотелію [31-33]. При цьому всі зміни зазнавали зворотного розвитку після усунення ГУЕ [34]. Інші потенційні механізми, за допомогою яких ГУЕ та/або підвищена активність ферменту ксантиноксидази (КСО) можуть сприяти судинному



ушкодженню, включають адгезію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин та стимуляцію запальної відповіді [35]. Патологія нирок при подагрі пов'язана з кристалізацією уратів у нирках на тлі підвищення їх виділення (більше 800 мг на добу). У цих випадках розвивається уратна подагрична нефропатія (НФП). При подагричній НФП розвиваються сечокишла блокада каналців нирок, сечокишлий нефролітиаз та хронічний уратний тубуло-інтерстиціальний нефрит [36].

**Стандарти лікування порушень пуринового обміну.** В даний час міжнародними експертами визначено показання для проведення уратзнижуючої терапії (УЗТ) при безсимптомній ГУЕ, якими є:

- стійкі рівні СК вище 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у чоловіків або 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у жінок (ці значення підвищують ризик нефротоксичності, а УЗТ може уповільнювати прогресування захворювань нирок та запобігати цим ризикам);

- екскреція СК нирками, що перевищує 1100 мг на добу (це пов'язано зі збільшенням ризику розвитку осадження СК у вигляді каменів на 50%);

- підготовка пацієнта до променевої чи хіміотерапії (профілактика НФП та інших проявів синдрому лізису пухлини) [37].

З недавнього часу Європейським суспільством кардіологів (ESC) ГУЕ розглядається як один із факторів серцево-судинного ризику (ССР), у зв'язку з чим рекомендовано визначення рівня СК усім пацієнтам з АГ [38, 39]. Більше того, щодо пацієнтів з безсимптомною ГУЕ та високим ССР, ESC прийнято консенсус, згідно з яким рекомендовано проведення УЗТ у даної групи пацієнтів [40, 41]. При корекції ГУЕ необхідні модифікація ФР та СЖ, дієтичні рекомендації, лікування супутніх захворювань. У хворих із зловідомими новоутвореннями при призначенні цитостатиків необхідна профілактика гострої сечокишлої НФП, у зв'язку з чим показано призначення УЗТ. Медикаментозна корекція безсимптомної ГУЕ показана також родичам пацієнтів зі спадковим дефіцитом ферментів, що регулюють синтез СК (наприклад, дефіцит гіпоксантигуаніну фосфорибозилтрансферази – синдром Леша–Ніхена та синдром Келлі–Сігмілера). Пацієнти з обтяженою спадковістю по дебюту подагри в молодому віці повинні бути обстежені щодо збільшення екскреції СК з сечею. Екскреція СК більше 1100 мг на добу пов'язана з 50%-ним ризиком утворення каміння. Нормалізацію рівня СК у цих пацієнтів необхідно розпочати з дієтичних рекомендацій (обмеження пуринів). Інгібітори КСО слід застосовувати, якщо дотримання дієти не знижує екскрецію СК менш ніж до 1000 мг на добу. Доза препаратів повинна бути скоригована до досягнення цільових значень екскреції СК – нижче 800 мг на добу. У пацієнтів з ГУЕ та високим ССР рекомендується [40, 41]:

- оцінити рівень СК у сироватці крові (вважати високим рівень понад 360 мкмоль/л);

- оцінити наявність супутніх захворювань (у пацієнтів з високою РСР цільовим вважати рівень СК у сироватці крові нижче 300 мкмоль/л);

- інформувати пацієнта про фармакологічні та епідеміологічні фактори, що впливають на ГУЕ, супутні захворювання та серцево-судинні ФР. Рекомендувати зміни СЖ, дієти та зниження маси тіла, а також сувору прихильність до рекомендованого лікування.

Скасувати по можливості препарати, що впливають на рівень СК.

Розпочати терапію алопуринолом у дозуванні 100 мг з наступною титрацією до 300-600 мг на добу до досягнення цільового рівня СК. У пацієнтів з АГ, ІХС, ГПМК в анамнезі, ЦД2 та ХХН, які не досягли цільового рівня СК, розглянути можливість комбінованої терапії (алопуринол + препарат з урикозуричною дією). Сучасна стратегія лікування подагри ґрунтується на рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги [42, 43], та Американської колегії ревматологів (ACR) [44]. Загальні принципи терапії полягають у тому, що кожен пацієнт з подагрю повинен бути докладно поінформований про патофізіологію захворювання, наявність ефективних методів лікування, методи терапії гострого нападу артриту та елімінації кристалів уратів шляхом довічного зниження сироваткового рівня СК нижче за цільовий рівень (360 мкмоль/л). Кожен пацієнт, який страждає на подагру, повинен отримувати рекомендації щодо СЖ, включаючи зниження маси тіла при необхідності, відмову від куріння, прийому алкоголю (особливо пива та міцних алкогольних напоїв) та підсолоджених напоїв, переїдання, надмірного споживання м'яса та морепродуктів. Слід заохочувати споживання знежирених молочних продуктів. Потрібно рекомендувати регулярні фізичні вправи. Кожен пацієнт з подагрю повинен бути систематично скринований щодо виявлення коморбідних станів і серцево-судинних ФР, включаючи ХХН, ІХС, СН, ГПМК, атеросклероз периферичних артерій, ожиріння, гіперліпідемію, АГ, СД2, профілактика і терапія яких повинні розглядатися. Лікування подагри складається з усунення гострого нападу артриту та терапії в міжприступний період (профілактики повторних загострень суглобового синдрому, лікування позасуглобових проявів подагри – подагричних тендинітів, подагричної НФП та ін.). При подагрі призначається лікувальне харчування з виключенням продуктів, що містять велику кількість пуринів, обмеження солі та жиру (жири мають гіперурикемічну дію). Сумарний вміст білка має перебувати в межах норми, але потрібне зниження дози тваринних білків. До раціону включаються лужні мінеральні води та цитрусові для посилення виведення з організму уратів. Загальну кількість вільної рідини, що споживається на добу, слід збільшувати до 2,5 л, якщо немає протипоказань з боку серцево-судинної системи. При поєднанні подагри з ожирінням призначається гіпокалорійний стіл (у раціоні скорочується кількість хлібобулочних виробів, каш, вуглеводів, що легко всмоктуються, жирів). У той же час хворим не рекомендується повне голодування, тому що воно вже в перші дні призводить до збільшення урикемії.

Препаратами «першої лінії» для усунення гострої подагричної атаки є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та/або колхіцин (алкалоїд пізньоцвіту). Ефект колхіцину обумовлений зменшенням вивільнення лізосомальних ферментів із нейтрофілів, зниженням утворення лактату, стабілізацією рН тканинної рідини з обмеженням кристалізації СК. Колхіцин можна призначати за такими схемами:

- 0,5 мг щогодини до усунення артриту або до досягнення максимально допустимої дози (6 мг);

- 1,0 мг через кожні 3 години до максимально допустимої дози (8 мг);

- 1-й день – по 1 мг 3 рази на добу після їжі, а у 2-й день – по 1 мг вранці та ввечері, надалі – по 1 мг/добу. Для запобігання повторних суглобових атак, особливо в перші місяці після початку УЗТ, доцільно призначення 1-2 мг колхіцину на добу щодня, підтримуюча доза – 0,5-1 мг на добу. Абсолютним протипоказанням для призначення колхіцину вважається поєднання ниркової та печінкової недостатності. При тривалому лікуванні колхіцину можливий розвиток мієлосупресії (лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, тромбоцитопенія), оборотна алопеція, печінкова недостатність, міопатія, периферичні неврити. Широко застосовуються для усунення подагричної атаки НПЗП. З безпеки, з урахуванням розвитку побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, перевага надається селективним інгібіторам циклооксигенази-2 (наприклад, німесулід, мелоксикам). У разі неефективності або наявності протипоказань до застосування НПЗП та колхіцину використовують глюкокортикоїди (ГК).

- преднізолон перорально 0,5 мг/кг на 1-у добу із подальшим зниженням дози по 5 мг через день;

- дексаметазон внутрішньом'язово 8 мг, при необхідності повторити введення через 24-48 год;

- бетаметазон періартикулярно – доза визначається величиною суглоба;

- метилпреднізолон внутрішньовенно краплинне 250-500 мг, при необхідності введення повторити через 24 години.

У пацієнтів з частими нападами артриту та протипоказаннями до призначення колхіцину, НПЗП та ГК (перорально та періартикулярно) слід розглянути можливість використання інгібіторів ІЛ-1. З трьох інгібіторів ІЛ-1 (канакинумабу, анакінри, рилонацепту), згідно з рекомендаціями ЕМА (Європейське агентство лікарських засобів) та FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США) для лікування важкої тофусної подагри, резистентної до традиційної, показаний канакинумаб. Препарат призначається у дозі 150 мг підшкірно. При необхідності повторного введення канакинумаб інтервал між ін'єкціями повинен бути не менше 12 тижнів. За відсутності ефекту після першої інфузії повторне введення проводити недоцільно. Згідно з рекомендаціями EULAR 2016 [42], показаннями до початку УЗТ є: повторювані напади подагричного артриту (не менше 2 на рік), наявність тофусів, уратні артропатії та/або наявність каменів у нирках, пацієнти молодого віку з показниками СК у сироватці крові вище 8 мг/дл (480 мкмоль/л) та/або з супутніми захворюваннями (ХХН, АГ, ІХС, СН).

Цілі УЗТ:

- зниження рівня СК менше 360 мкмоль/л;

- зменшення вогнищ накопичення уратів в організмі;

- зменшення обсягу (розмірів) тофусов;

- значне зниження частоти нападів подагри [45].

Препаратом першого вибору є алопуринол, починати терапію необхідно з низьких доз (100 мг на добу) і збільшувати при необхідності на 100 мг через кожні 2-4 тижні задля досягнення цільового рівня СК. Тривалість такої терапії становить 6 місяців. На-

далі призначається підтримуюча доза алопуринолу – 100 мг/добу. При недостатності функції нирок доза алопуринолу визначається відповідно до величини кліренсу креатиніну: при значеннях понад 60 мл/хв призначається алопуринол у дозі 200 мг/добу; при величині менше 40 мл/хв – 100 мг, а при зниженні кліренсу креатиніну нижче 10 мл/хв прийом алопуринолу обмежується 100 мг за 3 доби. Застосування більш високих доз може призвести до збільшення ХХН. Це пов'язано з тим, що алопуринол блокує пуриновий розпад до ксантину, рівень останнього в крові та в сечі зростає багаторазово, а ксантинемія та ксантинурія можуть мати шкідливий вплив на нирки. Протипоказання до застосування алопуринолу є: виражені порушення функції печінки, гемохроматоз, вагітність, дитячий вік (крім злоякісних захворювань з ГУЕ). У пацієнтів з подагрою, які нечутливі до алопуринолу або мають протипоказання до його застосування, згідно з рекомендаціями EULAR [42] та ACR [44], необхідно використовувати фебуксостат. Початкова доза фебуксостату становить 80 мг один раз на добу. Якщо протягом місяця показники концентрації СК у крові не знижуються до цільових значень (менше 360 мкмоль/л), дозу збільшують до 120 мг на добу. Прийом препарату не залежить від їжі. Протипоказаннями для прийому фебуксостату є індивідуальна непереносимість активної речовини фебуксостату, а також хронічна СН. Терапевтичний ефект препарату настає через 4-5 тижнів терапії, а повне зникнення симптомів подагри відбувається протягом 3-4 місяців. Важливо відзначити, що у разі ураження нирок прийом фебуксостату не призводить до прогресування ХХН, на відміну від алопуринолу, доза якого титрується залежно від функції нирок. Фармакокінетика фебуксостату не змінюється у пацієнтів з легким або середнім ступенем ниркової дисфункції [46]. Слід підкреслити, що фебуксостат відрізняється від алопуринолу меншою токсичністю, більш високою біодоступністю та більшою тривалістю дії. Фебуксостат у дозі 80 мг відповідає дозі алопуринолу 300 мг. Відповідно до рекомендацій ACR рішення про вибір препарату (алопуринол або фебуксостат) має прийматися індивідуально. Препарати з іншим механізмом дії призначають лише у тому випадку, коли не вдається досягти цільового рівня СК сироватки при використанні інгібіторів КСО або комбінації з інгібіторами КСО [46]. Важливо, що з інгібуванням КСО, можливо, пов'язані потенційні нефро- і кардіопротективні ефекти цих препаратів [47-50]. Отримані дані свідчать про відсутність суттєвої різниці у частоті серцево-судинних подій при застосуванні фебуксостату та алопуринолу. Однак за даними дослідження CARES, серце-судинний ризик на фоні прийому фебуксостату може бути вищим порівняно з алопуринолом [51]. При лікуванні фебуксостатом не потрібна корекція дози у пацієнтів похилого віку та його застосування не протипоказане особам з ХХН.

Показаннями для призначення урикозуричних препаратів є: гіпоекскреторний тип подагри за відсутності подагричного НФП; змішаний тип подагри при добовій екскреції СК менше 450 мг; непереносимість алопуринолу. До цієї групи препаратів відносяться пробенецид, сульфінпірозон, етамід, бензбромарон. Комбінованим препаратом є аломарон, що містить в одній таблетці 100 мг алопуринолу та 20

мг бензбромарону. Перспективними є нові урикозу- ретики, точкою застосування яких є урат-транспортери (транспортні білки, що беруть участь у реабсорбції СК у нирках) – лезинурад і веринурад. Лезинурад пригнічує функцію двох апікальних транспортерів, відповідальних за реабсорбцію СК, – переносника СК-1 (URAT1) та органічного аніон-транспортера-4 (OAT4). URAT1 відповідає за більшу частину канальцевої реабсорбції СК, OAT4 є переносником СК. Лезинурад приймається по 200 мг 1 раз на добу, вранці з їжею та водою [52]. Пацієнтам з кристал-верифікованою важкою, виснажливою хронічною тофусною подагрою і низькою якістю життя, у яких цільовий сироватковий рівень СК не може бути досягнутий при застосуванні будь-яких інших доступних лікарських препаратів у максимальній дозі (включаючи комбінації), показана пеглотіказа (препарат модифікованим штамом *E. coli* і каталізуючий окислення СК в алантоїн).

Лікування коморбідних станів при подагрі:

- рекомендується корекція АГ, гіперліпідемії, гіперглікемії, ожиріння та відмова від куріння;
- при подагрі у пацієнта, який отримує петльові або тіазидні діуретики, якщо можливо, діуретики замінюють;
- при АГ розглядають лозартан і блокатори кальцієвих каналів, тому що ці препарати мають помірний урикозуричний ефект;

- при гіперліпідемії переважно призначення статинів або фенофібрату;
- відміна низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (для пацієнтів, які приймають цей препарат за відповідними показаннями).

**Висновки.** Таким чином, подагра та безсимптомна гіперурикемія є станами, високо асоційованими з патологією серцево-судинної системи та нирок. Погіршення життєвого прогнозу у коморбідних пацієнтів із цими захворюваннями пов'язане з розвитком у них більш раннього та тяжкого перебігу атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних катастроф та хронічної хвороби нирок. Сучасні методи лікування гіперурикемії та подагри, які засновані на зміні способу життя, дотриманні дієтичних рекомендацій, зниженні маси тіла, корекції коморбідних станів та застосуванні уратзнижуючої терапії, дозволяють керувати цими патологіями при досягненні цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним бачиться подальші дослідження щодо селективних інгібіторів переносників уратів, як ниркових, так, і позаниркових (кишкових) та щодо застосування про-, пре- та синбіотиків у даної категорії хворих.

## Література

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2020 Jan;79(1):31-38.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-390. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1.
3. Liu H, Zhang XM, Wang YL, Liu BC. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multi-stage, stratified sampling. *J Nephrol.* 2014;27(6):653-658. DOI: 10.1007/s40620-014-0082-z.
4. Svintsitskiy AS. Suchasni pohliady na diahnozytyku ta likuvannya podahry. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Kardiolohiia. Revmatolo-hiia. Kardiokhirurhiia».* 2013;1:70-73. [in Ukrainian].
5. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. DOI: 10.1002/art.40807.
6. Kovalenko VM, Shuba NM. *Natsionalnyi pidruchnyk z revmatolo-hii.* Kyiv: MORION; 2013. 672 s. [in Ukrainian].
7. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget.* 2017;8(59):100852-100862. DOI: 10.18632/oncotarget.20135.
8. Guan S, Tang Z, Fang X, Wu X, Liu H, Wang C, et al. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;64:162-166. DOI: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
9. Kondratiuk VI, Tarasenko OM. Hiperurykemiia ta podahra: suchasnyi stan problem. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal.* 2016;65(3):30-37. [in Ukrainian].
10. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1501-1505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278>.
11. Dalbeth N, House ME, Aati O, Paul Tan P, Franklin C, Home A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908-911. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206397.
12. Kim S, Chang Y, Yun KE, Lee S-J, Shin H, Ryu S. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(2):173-181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
13. Pineda C, Amezcu-Guerra LM, Solano C, Rodríguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R4. DOI: 10.1186/ar3223.
14. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Perez E, Silveira L, Ventura-Ríos L, Vancini G, et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1814-1821. DOI: 10.1002/acr.23549.
15. Grassi D, Desideri G, Di Giacomantonio AV, Di Giosia P, Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(4):235-242. DOI: 10.1007/s40292-014-0046-3.
16. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864.
17. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170-180. DOI: 10.1002/acr.20065.
18. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. 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.
19. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885-892. DOI: 10.1002/art.24612.
20. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647-658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.

21. Vazquez-Mellado J, Garcia CG, Vazquez SG, Medrano G, Ornelas M, Alcocer L, et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(3):105-109. DOI: 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc.
22. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, Duff GW. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol*. 1987;138(10):3213-3218. Available from: .
23. Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1375-1381. DOI: 10.1172/JCI115142.
24. Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, Takahashi T, Ohkawara S, Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest*. 1998;78(5):559-569. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605181>.
25. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000;283(18):2404-2410. DOI: 10.1001/jama.283.18.2404.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-1078. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
27. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Rippin G, Hafner G, Daunhauer A, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(1):12-17. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
28. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29(3):635-639. DOI: 10.1161/01.str.29.3.635.
29. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
30. Hoieggan A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, de Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041-1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
31. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):F1105-F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
32. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991-F997. DOI: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
33. Waring WS, Webb DJ, Maxwell S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:511. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/236883919>.
34. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
35. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med*. 2005;118(8):816-826. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
36. Torres-Jiménez R, Puig JG. Gout & Other Crystal Arthropathies. USA: Saunders; 2012. Chapter 3, Purine Metabolism in the Pathogenesis of Hyperuricemia and Inborn Errors of Purine Metabolism Associated With Disease; p. 36-50.
37. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
38. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
39. 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. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
40. 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. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-563. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
41. Berzin OV, Kondratiuk VI. Kardiovaskuliarni zakhvoriuvannia pry podahri. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*. 2018;3-4(108):66-68. [in Ukrainian].
42. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
43. Richette P, Doherty M, Pascual E. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
44. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
45. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):617-626. DOI: 10.7326/M14-0227.
46. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540-1548. DOI: 10.1002/art.24209.
47. Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328-335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
48. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn T, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(4):217-226. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
49. 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 Nephrol*. 2015;16:58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z.
50. Nomura J, Busso N, Ives A, Matsui C, Tsujimoto S, Shirakura T, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4554. DOI: 10.1038/srep04554.
51. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
52. Deeks ED. Lesinurad: A Review in Hyperuricaemia of Gout. *Affiliations expand*. *Drugs Agin*. 2017 May;34(5):401-410. DOI: 10.1007/s40266-017-0461-y.

## ПОДАГРА І ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ДОДАТКОВІ ФАКТОРИ ПОГІРШЕННЯ ПЕРЕБІГУ КАРДІАЛЬНОЇ ТА РЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЙ

Снігурська І. О., Божко В. В., Милославський Д. К., Старченко Т. Г.

**Резюме.** Порушення обміну пуринів (гіперурикемію та подагру) зараз називають одним з факторів ризику розвитку таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, метаболічний синдром, патології нирок. У статті показано основні принципи лікування порушень пуринового обміну з урахуванням дієти та медикаментозної терапії. Наведено схеми призначення основних антиподагричних препаратів з дозами, які рекомендуються. Підкреслено, що основними засобами для лікування гострого подагричного артриту залишаються колхіцин, нестероїдні протизапальні засоби та глюкокортикоїди, а при їх неефективності

– інгібітори інтерлейкіну-1. Наведено основні принципи дієтичного харчування даної категорії хворих. Звернено увагу на проведення диференційованого підходу до лікування подагри/гіперурикемії з урахуванням коморбідних кардіальних та ренальних патологій. Показано, що важливим кроком на шляху підвищення ефективності лікування гіперурикемії/подагри у клінічній практиці є покращення прихильності пацієнтів до даних лікарем рекомендацій. Наведено, що препаратами першої лінії щодо лікування порушень пуринового обміну залишаються інгібітори ксантинооксидази. Перевага цих препаратів над засобами, що впливають на виведення сечової кислоти, зумовлена їх антиоксидантним ефектом, що особливо важливо у хворих з коморбідною кардіальною патологією. При непереносимості інгібіторів ксантинооксидази показані урикозуричні препарати. При гіпоекскреторному типі подагри можливо застосування комбінованих засобів. Пацієнтам з важкою подагрю, у яких цільовий сироватковий рівень сечової кислоти не може бути досягнутий при застосуванні будь-яких інших доступних лікарських препаратів у максимальній дозі показані препарат, які каталізують окислення сечової кислоти в алантоїн. Перспективним є нові урикозуретики, які пригнічують реабсорбцію сечової кислоти нирками шляхом блокади її переносників. З'являються роботи щодо ефективності застосування про-, пре-, та синбіотиків у даних хворих.

**Ключові слова:** гіперурикемія, подагра, серцево-судинні захворювання, засоби, які впливають на обмін сечової кислоти

### GOUT AND HYPERURICEMIA AS ADDITIONAL FACTORS OF DETERIORATION OF CARDIAC AND RENAL PATHOLOGIES

**Snigurska I. O., Bozhko V. V., Miloslavsky D. K., Starchenko T. G.**

**Abstract.** Currently, purine metabolism disorders (hyperuricemia and gout) are called one of the risk factors for the development of diseases such as coronary heart disease, arterial hypertension, metabolic syndrome, kidney pathology. The article shows the basic principles of treatment of purine metabolism disorders, taking into account diet and drug therapy. Schemes of prescribing the main anti-gout drugs with the recommended doses are given. It is emphasized that the main drugs for the treatment of acute gouty arthritis are colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, and in their ineffectiveness – interleukin-1 inhibitors. The basic principles of dietary nutrition of this category of patients are given. Pay attention to a differentiated approach to the treatment of gout/hyperuricemia, taking into account comorbid cardiac and renal pathologies. It has been shown that an important step to improve the effectiveness of the treatment of hyperuricemia/gout in clinical practice is to improve the adherence of patients to the doctor's recommendations. It is emphasized that xanthine oxidase inhibitors remain first-line drugs for the treatment of purine metabolism disorders. The advantage of these drugs over drugs that affect the excretion of uric acid, due to their antioxidant effect, which is especially important in patients with comorbid cardiac pathology. In case of intolerance to xanthine oxidase inhibitors, uricosuric drugs are indicated. In the hypoexcretory type of gout, the use of combined drugs is possible. Patients with severe gout in whom the target serum uric acid level cannot be achieved with any of the other available drugs at the maximum dose are shown to catalyze the oxidation of uric acid to allantoin. New uricosuretics are promising, which inhibit the reabsorption of uric acid by the kidneys by blocking its vectors. There are studies on the effectiveness of pro-, pre-, and synbiotics in these patients.

**Key words:** hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, drugs that affect uric acid metabolism.

#### ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Snigurska I. O.: 0000-0001-9273-8907 <sup>AB</sup>

Bozhko V. V.: 0000-0001-6529-3471 <sup>ABC</sup>

Miloslavsky D. K.: 0000-0002-3089-3482 <sup>BCD</sup>

Starchenko T. G.: 0000-0003-1276-3868 <sup>BC</sup>

#### Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів в даній статті

---

#### Адреса для кореспонденції

Божко Вадим В'ячеславович

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

Адреса: Україна, 61039, м. Харків, проспект Любові Малої 2а

Тел.: +380677066851

E-mail: vbozhko66@gmail.com

---

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 16.06.2022 року  
Стаття прийнята до друку 09.08.2022 року