



Современные плейотропные препараты как альтернатива классической уратснижающей терапии в лечении бессимптомной гиперурикемии и дополнение в лечении подагры

Лебедев П.А., Паранина Е.В., Лебедева С.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Лебедев П.А., Паранина Е.В., Лебедева С.П. Современные плейотропные препараты как альтернатива классической уратснижающей терапии в лечении бессимптомной гиперурикемии и дополнение в лечении подагры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 217–225 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-217-225

✉ Для переписки:
Лебедев
Петр Алексеевич
p.a.lebedev
@samsmu.ru

Лебедев Петр Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом функциональной диагностики ИПО
Паранина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом функциональной диагностики ИПО
Лебедева Софья Петровна, студентка

Резюме

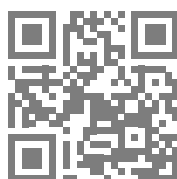
Хотя большинству пациентов с гиперурикемией никогда не суждено испытать приступ подагры или симптомы мочекаменной болезни, повышенный уровень мочевой кислоты сегодня – признанный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и исходов. С этих позиций, снижение мочевой кислоты в крови признается желательным. Использование классических уратснижающих препаратов соответствует парадигме, в которой каждому фактору риска, подлежащему коррекции, противопоставляется препарат с искомой направленностью эффекта. Расширенное применение у пациентов с бессимптомной гиперурикемией классических ингибиторов ксантиноксидазы, высоко эффективных для снижения мочевой кислоты крови сопряжено с целым рядом негативных последствий, среди которых потенциально тяжелые заболевания, необходимость подбора доз и их мониторинг, снижение приверженности к средствам, доказавшим свою эффективность как кардио- и ренопротективные препараты.

Новые данные о роли инфламмасы – комплекса внутриклеточных белков, активация которых обеспечивает образование интерлейкинов IL-1 β , IL-18, позволяют расценивать гиперурикемию лишь как один из триггеров воспаления. Эти знания позволяют сделать акцент в проблеме почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, сопряженных с гиперурикемией, на способность известных кардиологических препаратов (статинов и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа – ИНГЛТ-2) снижать активность инфламмасы NLRP3, добиваясь оптимальной терапевтической эффективности. Такая стратегия представляется единственно правильной в отношении пациентов с бессимптомной гиперурикемией, также применима и при подагре, уменьшая потребность в классической уратснижающей терапии, препятствуя неизбежной полифармации.

Ключевые слова: уратснижающая терапия, инфламмама NLRP3, статины, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ARNNXQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-217-225>

Modern pleotropic drugs as an alternative to classical urate-lowering therapy in the treatment of Asymptomatic Hyperuricemia and gout

P.A. Lebedev, E.V. Paranina, S.P. Lebedeva

Samara State Medical University, (89, Chapayevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Lebedev P.A., Paranina E.V., Lebedeva S.P. Modern pleotropic drugs as an alternative to classical urate-lowering therapy in the treatment of Asymptomatic Hyperuricemia and gout. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 217–225. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-217-225

✉ **Corresponding author:**

Petr A. Lebedev

p.a.lebedev

@samsmu.ru

Petr A. Lebedev, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of therapy with a course of functional diagnostics of IPE; Scopus Author ID: 57198363733, ORCID: 0000-0003-3501-2354

Elena V. Paranina, PhD (Medicine), assistant of professor of department of therapy with a course of functional diagnostics of IPE; Scopus Author ID: 57219265314, ORCID: 0000-0001-7021-4061

Sophia P. Lebedeva, student; ORCID: 0009-0008-8087-8636

Summary

Although most patients with hyperuricemia are never destined to experience an attack of gout or symptoms of urolithiasis, elevated uric acid levels are now a recognized risk factor for cardiovascular morbidity and outcomes. From these perspectives, lowering uric acid in the blood is recognized as desirable. The use of classical urate-lowering drugs is consistent with a paradigm in which each risk factor to be corrected is contrasted with a drug with the desired direction of effect. The extended use in patients with asymptomatic hyperuricemia of classical xanthine oxidase inhibitors, which are highly effective in reducing blood uric acid, is associated with a number of negative consequences, including potentially severe morbidity, the need for dose selection and monitoring, and decreased adherence to agents proven to be effective as cardio- and renoprotective agents. New data on the role of the inflammasome, a complex of intracellular proteins whose activation ensures the formation of interleukins IL-1 β , IL-18, allow us to regard hyperuricemia as only one of the triggers of inflammation.

This knowledge allows us to emphasize in the problem of renal and cardiovascular diseases associated with hyperuricemia the ability of known cardiac drugs (statins and sodium-glucose transporter type 2 inhibitors – INGLT-2) to reduce the activity of NLRP3 inflammasome, achieving optimal therapeutic efficacy. This strategy seems to be the only correct one in patients with asymptomatic hyperuricemia, also applicable in gout, reducing the need for classical urates-lowering therapy, preventing the inevitable polypharmacy.

Keywords: urates-lowering therapy, inflammasoma NLRP3, statins, sodium-glucose transporter type 2 inhibitors

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

Достоинства и недостатки уратснижающей терапии

Влияние снижения мочевой кислоты (МК) гипоурикемическими препаратами на сердечно-сосудистые (СС) исходы должно обсуждаться в двух различных категориях пациентов: 1) у пациентов без клинических проявлений подагры и 2) у пациентов с подагрой. Если у последних применение гипоурикемических препаратов поддерживается всеми ведущими рекомендациями исходя из их способности влиять на прогрессирование специфических для подагры поражений безотносительно вероятной пользы в профилактике СС исходов, то у пациентов с бессимптомной гиперурикемией (БГУ) потребность в медикаментозном снижении МК крови в основном рассматривается как теоретическая возможность влияния на СС и почечные исходы. Доказательная база такого подхода противоречива. Существуют как исследования, доказывающие эффект гипоурикемической терапии

на СС выживаемость, так и те, которые его не обнаруживают.

Уратснижающая терапия (УСТ) может проводиться препаратами, ингибирующими синтез МК – ингибиторами ксантиноксидазы (ИКО) и препаратами урикозурического действия. Доминирующими в мировой практике, в том числе и в РФ, препаратами являются аллопуринол и фебуксостат, первый из которых известен с 1967г и наиболее изучен. К достоинствам УСТ этими препаратами можно отнести:

1. Быстрое снижение уровня МК;
2. способность предотвращать приступы подагрического артрита, нефролитиаза, рассасывать тофусы, профилактировать деформацию суставов при длительном применении;
3. удобство приема для фебуксостата (вся суточная доза может быть представлена одной таблеткой) и низкая стоимость для аллопуринола.

При этом, нетрудно убедиться в том, что УСТ не оптимальна по нескольким причинам:

1. Необходимость титрования дозы, которое занимает длительный период времени (стартовая доза аллопуринола 100 мг/сутки с удвоением через 2 недели).
2. Необходимость длительного периода использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или колхицина у пациентов с атакой подагры. Использование любых НПВС по крайней мере удваивает СС риски, а также связано с частотой энтеро- и гастропатий, нефротоксичностью [1]. Применение колхицина связано с частыми диспептическими проявлениями, возможны осложнения межлекарственного взаимодействия. Более 90% пациентов с подагрой имеют как минимум одно противопоказание к приему нестероидных НПВС. У одной трети пациентов, которым назначался колхицин, было выявлено хотя бы одно серьезное противопоказание [2].
3. Неудовлетворительная переносимость, особенно аллопуринола, проявляющаяся частыми кожными реакциями, появление которых требует отмены препарата. Редкая возможность вызывать тяжелые жизнеугрожающие заболевания также наблюдается преимущественно у аллопуринола. Рекомендован скрининг на аллель системы HLA B* 5801 у лиц азиатского происхождения для оценки прогноза таких осложнений.
4. Ограничения на использование у пациентов с выраженной хронической болезнью почек (ХБП), особенно для аллопуринола. Побочные эффекты основных уратснижающих препаратов изучались в многолетнем Канадском регистре 130 325 пациентов, принимавших аллопуринол. Среди них зарегистрировано 109 госпитализаций по поводу связанных с аллопуринолом тяжелых кожных побочных реакций, риск которых увеличивался в 1,55 раз среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Эти пациенты так же, как и пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), которые начали принимать аллопуринол в дозе более 100 мг/сут, имели в 11 раз более высокий риск осложнений. Более низкие стартовые дозы аллопуринола у пациентов с ССЗ и ХБП сопровождалась пятикратным снижением риска нежелательных явлений. Пожилые женщины с ССЗ из регионов с большой распространенностью населения азиатского происхождения имели в 23 раза более высокий риск развития тяжелых кожных побочных реакций, связанных с приемом аллопуринола. Поэтому известный диагноз болезни сердца, как и ХБП, независимо ассоциируется с риском аллопуринол-ассоциированных тяжелых кожных побочных реакций, а начало приема низких доз аллопуринола может существенно снизить этот риск [3].

Вместе с тем, по данным другого популяционного исследования, длительный прием аллопуринола был вполне безопасен у пациентов с подагрой и сопутствующей ХБП. Так, у 5277

пациентов, получавших аллопуринол, смертность составила 4,9 на 100 человеко-лет и была ниже (ОШ= 0,85 [95% ДИ, 0,77–0,93]) в сравнении с теми, кто его не принимал. Однако выживаемость не зависела от достижения целевого уровня МК (ОШ= 0,87 (ДИ, 0,75–1,01) и от увеличения дозировки аллопуринола (ОШ= 0,88 (ДИ, 0,73–1,07), то есть, не была дозозависимой [4].

5. Отсутствие неопровержимо доказанного эффекта на прогноз ССЗ и ХБП.
6. Комплаентность к уратснижающим препаратам у пациентов с безоговорочными показаниями к ним традиционно оценивается как крайне низкая. Возможность прерывать инвалидизирующее течение подагры является важным свойством УСТ и заставляет мириться с неудобствами, связанными с их применением. Тем не менее, только 10–46% пациентов с подагрой привержены к УСТ на уровне потребления 80% рекомендованной дозы [5].
Только 27% пациентов в Великобритании получали УСТ в течение первого года с момента постановки диагноза подагры, и частота такой терапии практически не изменилась с 1997 г. по 2012 г. [6].
7. Увеличение количества таблеток УСТ (особенно аллопуринола) автоматически снижает комплаентность к другим необходимым препаратам в связи с коморбидностью по артериальной гипертензии (АГ), сахарному диабету второго типа (СД2) и ССЗ.

В связи с установленной ролью концентрации МК как маркера СС и почечных заболеваний и их исходов, закрепленной в современных рекомендациях, делаются попытки расширить применение УСТ для пациентов с БГУ [7]. На самом деле, установление роли МК как маркера СС исходов недостаточно для обоснования УСТ в этой категории пациентов. Противоречивость накопленных данных в отношении прогноза актуальных заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни, и приведенные выше недостатки УСТ, сдерживают применимость такой стратегии в многократно увеличенной популяции, в сравнении с подагрой, частота которой находится на уровне 3,8% [8].

В первом систематическом анализе качества клинических рекомендаций и консенсусов по диагностике и лечению подагры авторами рассмотрены 24 документа, изданные с 2003 по 2017 гг. БГУ обсуждается только в 14 из них. Наибольшие разногласия отмечены по необходимости УСТ при БГУ, причем 5 документов ясно высказываются против ее применения, независимо от исходного уровня МК. В 6 документах есть рекомендации по началу УСТ при коморбидности или очень высоких значениях концентрации МК крови, но ее пороговые значения четко не определены и варьируют от 480 до 780 мкмоль/л. [9]. Рекомендации ACR 2020г также не поддерживают УСТ при БГУ [10]. Оставаясь в поле зрения кардиолога, БГУ должна рассматриваться как дополнительный фактор, усиливающий необходимость немедикаментозного воздействия на поведенческие факторы.

Уратснижающая терапия не имеет неопровержимых доказательств влияния на исходы сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперурикемией и подагрой

Данный раздел не претендует на всестороннее освещение способности УСТ уменьшать СС исходы. В нем представлен материал, позволяющий убедиться в том, что положительные эффекты УСТ на выживаемость не имеют безоговорочных доказательств.

В настоящее время УСТ представлена препаратами нескольких классов, которые традиционно делятся на ингибиторы ксантиноксидазы (ИКО) (аллопуринол и фебуксостат) и урикозурические средства (бензбромарон). ИКО получили наиболее широкое распространение, а аллопуринол, известный с шестидесятых годов прошлого века, считается препаратом первого выбора вплоть до настоящего времени [11].

В ретроспективном когортном исследовании 152166 пациентов, из которых 5270 были с БГУ, находившихся на УСТ, из популяции Японии авторы не выявили влияния терапии на СС смертность. Также не было возможности определить такую концентрацию МК крови, с которой оправдано назначение УСТ, или уровня МК, который мог бы рассматриваться как целевой [12]. Также проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с подагрой, которым назначалась УСТ в период с 2013 по 2017 гг. В нем сравнивались группы пациентов, принимающие и не принимающие ИКО в отношении развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Из 13 997 участников, включенных в исследование, 3607 (25,8%) находились на лечении ИКО, а 10 390 (74,2%) – их не применяли. После подбора по шкале склонности, по сравнению с непользователями ($n = 3607$), пользователи ИКО показали сходную частоту СС событий (30-дневная смертность от всех причин, инфаркт миокарда или остановка сердца -MACE) (отношение рисков ОШ= 0,997, 95% ДИ, 0,879–1,131; $P > 0,05$) и смертности от всех причин (ОШ= 0,97, 95% ДИ 0,886–1,065, $P = 0,539$). У пациентов, принимавших фебуксостат ($n = 276$), риск MACE был сходным с таковым у пациентов, принимавших аллопуринол ($n = 828$; ОШ= 0,67, $P = 0,104$), при этом наблюдалась тенденция к снижению риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОШ=0,53, $P = 0,061$). Одновременный прием колхицина снижал риск смертности от всех причин среди пользователей ИКО (ОШ=0,67, $P < 0,001$). Поэтому, у пациентов с подагрой, принимающих ИКО, риск развития MACE и смертности от всех причин был одинаковым по сравнению с теми, кто их не принимал [13].

Обескураживающие данные получены в нескольких метаанализах в отношении общей, СС смертности и почечных исходов под влиянием УСТ [14].

В недавнем РКИ ALL-HEART trial ставилась цель оценить эффективность аллопуринола в профилактике СС осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Рандомизировано 5721 пациента с хронической

ИБС старше 60 лет обоего пола (средний возраст 72 года) в группу обычной терапии и группу с добавлением аллопуринола в соотношении 1:1. Все пациенты не имели анамнеза подагры на старте исследования, более того, ГУ не относилась к критериям включения. Длительность наблюдения составила 4,8 лет. У большинства пациентов в группе аллопуринола его доза титровалась до 600 мг/с, у пациентов с умеренной ХБП – до 300 мг/с. В результате, применение аллопуринола не повлияло на частоту СС событий в общей группе, а также в группе, где концентрация МК крови соответствовала верхнему терцилю, соответствовавшего ГУ [15].

Действительно, ГУ не была необходимым для включения в это исследование параметром, но предыдущие работы демонстрировали антиишемическую активность аллопуринола и улучшение качества жизни пациентов с ИБС, что не оправдалось. Фактически, данное исследование с практической точки зрения поставило крест на использовании аллопуринола у пациентов с ИБС без проявлений подагры с целью уменьшения СС исходов.

В недавнем метаанализе была дана оценка потенциальной связи между снижением уровня МК и уменьшением СС риска у взрослых при использовании препаратов УСТ, принадлежащих к различным классам. Систематический поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) проводился в мировых базах данных до 1 июля 2020 г. Всего было включено 30 исследований с участием 18 585 пациентов с ГУ. Терапия ИКО привела к снижению относительного риска MACE на 6,0%. Применение фебуксостата было связано со статистически незначимой тенденцией увеличения СС событий (ОШ=1,09, 95% ДИ 0,998–1,19, $I^2 = 0,0\%$), напротив, лечение аллопуринолом ассоциировалось с более низким риском СС осложнений (ОШ=0,61, 95% ДИ 0,46–0,80). Медикаментозное лечение всеми классами препаратов, снижающими МК, было связано с увеличением смертности от всех причин (ОШ= 1,20, 95% ДИ 1,02–1,41, $I^2 = 0,0\%$) [16]. Оценить эффект УСТ на СС исходы довольно сложно из-за того, что такие пациенты коморбидны и требуют оправданно большого количества одновременно назначаемых препаратов – статинов, гипотензивных и часто сахароснижающих. Использование препаратов этих групп продиктовано в значительной степени именно доказанными кардио- и ренопротективными свойствами. С точки зрения современных рекомендаций должно быть обеспечено достижение целевых параметров для АГ, дислипидемии, гликемического статуса. Поэтому следует ожидать, что в тех исследованиях, в которых это требование соблюдено, эффект УСТ может не выявляться, и наоборот. С точки зрения современной клинической практики, важно определить не само наличие протективных свойств УСТ, а то, насколько оно значимо в условиях обеспеченной должной кардио- и ренопротекции основными СС препаратами.

Кардиопротективные и антиподагрические эффекты статинов

Статины являются базовыми липидснижающими препаратами, используемыми для профилактики ССЗ, однако плеiotропные эффекты статинов могут быть полезны и при других состояниях. В крупном метаанализе изучалась связь между применением статинов и смертностью при различных хронических заболеваниях. К участию в анализе были допущены исследования, в которых сравнивалась смертность от всех причин в течение не менее 12 месяцев между лицами, принимающими и не принимающими статины. Всего было включено 54 исследования: 21 – исходно с ССЗ, 6 – с хроническими заболеваниями почек, 6 – с хроническим воспалительным заболеванием, 3 – с онкологическими и 18 – с другим заболеванием. Риск смертности от всех причин значительно снижался у тех, кто принимал статины (отношение рисков: 0,72, 95%ДИ: 0,66–0,76). Снижение риска смертности было одинаковым в исследованиях, посвященных ССЗ (0,73, 95%ДИ: 0,66–0,76) и не ССЗ (0,70, 95%ДИ: 0,67–0,79). Существенных различий в снижении риска между когортами с разными заболеваниями не было ($p = 0,179$). Наибольшее снижение смертности наблюдалось в исследованиях из Азии (0,61, 95%ДИ: 0,61–0,73), а наименьшее – в исследованиях из Северной Америки (0,78, 95%ДИ: 0,73–0,83) и Австралии (0,78, 95%ДИ: 0,62–0,97). В заключение следует отметить, что применение статинов ассоциируется со значительным снижением риска смертности от всех причин в реальных когортах с ССЗ и не ССЗ [17]. Следует напомнить, что статинотерапия должна быть назначена пациентам с высоким/очень высоким СС-риском, определяемым по таблице SCORE 2 без подагры. Таблица SCORE 2, принятая ЕОК в 2021 г., увеличивает в 13,5 раз количество пациентов с высоким и очень высоким рисками, в сравнении с ранее использовавшейся SCORE. Подагра, по современным представлениям, увеличивает табличное значение риска в 1,5 раза [18]. Поэтому на основе этого подхода любой пациент с подагрой старше 40 лет с большой вероятностью подлежит лечению статинами. Это положение следует приветствовать, тем более, что отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с подагрой под влиянием терапии статинами.

В специально спланированном регистровом исследовании с использованием базы данных, репрезентативной для популяции Великобритании, с 1999 по 2014 г. оценивался относительный риск смерти в модели Кокса в зависимости от факта лечения статинами. Среди 17 018 пациентов с подагрой, начавших прием статинов, за время наблюдения (среднее = 5,0 лет) умерло 2025 человек, а коэффициент смертности составил 24,0/1000 человеко-лет. Количество смертей и уровень смертности от всех причин среди сопоставимых сравниваемых групп составили 2503 и 31,7/1000 человеко-лет соответственно. По сравнению с теми, кто не принимал статины, относительный риск смертности от всех причин был на 16% ниже ($HR = 0,84$, 95% ДИ: 0,79–0,89). Эта протективная связь была сильнее у лиц без предшествующих заболеваний системы кровообращения ($OШ = 0,65$ против 0,85; p для

взаимодействия = 0,02). Правильное применение статинов может способствовать существенному улучшению показателей преждевременной смертности при подагре [19].

ХБП рассматривается как частая коморбидность у пациентов с нарушением пуринового обмена как причинный фактор и следствие подагрической почки-интерстициального нефрита. В ретроспективном исследовании Корейской базы данных более 100 000 взрослых пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 9-летнего наблюдения установлено, что факт лечения статинами уменьшал риск общей смерти на 67%, а сердечно-сосудистой на 78% [20]. Т.о. нет оснований считать ХБП фактором, ограничивающим использование статинов, вплоть до терминальных ее стадий. Данные по статинотерапии контрастируют с имеющимися сведениями в отношении способности УСТ влиять на прогрессирование почечной дисфункции или исходов у пациентов с ГУ и ХБП, в отношении которых до сих пор сохраняется неопределенность [21]. Вопрос о том, могут ли статины уменьшать вероятность развития подагры также претендует на новизну. С целью изучения связи между применением статинов и риском развития подагры у пациентов с гиперлипидемией в популяционном ретроспективном когортном исследовании из базы данных продольного отслеживания поколений Тайваня 2000 г. были взяты пациенты в возрасте ≥ 20 лет, у которых в период с 2001 по 2012 г. была диагностирована гиперлипидемия. Сравнивались регулярные пользователи статинов (≥ 90 дней в течение первого года) и две активные группы сравнения (нерегулярное использование статинов и использование других липидснижающих препаратов); пациенты наблюдались до конца 2017 г. Для уравнивания потенциальных сопутствующих факторов применялось сопоставление по шкале склонности. Время до приступа подагры в соответствии с зависимостью от дозы и длительности терапии оценивались с помощью моделей Кокса.

Регулярный прием статинов незначительно снижал риск развития подагры по сравнению с нерегулярным их приемом ($OШ = 0,95$; 95% ДИ, 0,90–1,01) и приемом других липидснижающих средств ($OШ = 0,94$; 95% ДИ, 0,84–1,04). Однако протективный эффект был отмечен при кумулятивной установленной суточной дозе (сDDD) > 720 ($OШ = 0,57$; 95% ДИ, 0,47–0,69) по сравнению с нерегулярным применением статинов, а также по сравнению с применением других липидснижающих препаратов ($OШ = 0,48$; 95% ДИ, 0,34–0,67). Длительность приема статинов более 3 лет соответствовала снижению частоты подагрических эпизодов ($OШ = 0,76$; 95% ДИ, 0,64–0,90 по сравнению с нерегулярным применением статинов и по сравнению с применением других липидснижающих препаратов ($OШ = 0,50$; 95% ДИ, 0,37–0,68). Поэтому защитное преимущество статинов в отношении подагрических приступов не реализуется при кратковременном их приеме, а наблюдалось у тех, кто получал более высокие кумулятивные дозы или имел большую продолжительность

терапии [22]. Механизм подобной взаимосвязи изучен мало, и представляется логичным связать его с хорошо доказанной противовоспалительной активностью этой группы препаратов, в частности подавлением активности инфламасомы NLRP3, что сопровождается уменьшением интерлейкина 1β (ИЛ 1β) и интерлейкина 18 (ИЛ18) [23]. Частично объяснением может быть способность статинов уменьшать ГУ, показанное в двух работах: для аторвастатина – на 37,96 мкмоль/л, мало заметная для симвастатина – 5,95 мкмоль/л, отсутствующая у розувастатина [24, 25].

В когортном исследовании показана большая концентрация общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП),

триглицеридов и достоверно меньшая холестерина высокой плотности (ХСЛПВП) у пациентов с подагрой и с БГУ. Очевидно, что эти данные независимо от причинно-следственных отношений с концентрацией МК подтверждают необходимость статинотерапии [26].

Надо сказать, что другие липидснижающие препараты, например, бемпедоевая кислота, существенно проигрывают статинам у пациентов с высоким СС риском. В недавнем исследовании таких пациентов с непереносимостью статинов, включение этого бемпедоевой кислоты в 1,94 раза увеличивало частоту ГУ, в 1,5 раз увеличивало риск случаев подагры и в 1,34 раза риск ухудшения почечной функции [27].

Ингибиторы ксантиноксидазы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гиперурикемией

Другим частым коморбидным с ГУ и подагрой синдромом признана хроническая сердечная недостаточность (ХСН), и такое сочетание связано с негативным прогнозом СС исходов [28]. Химические реакции, в которых ксантиноксидоредуктаза (КО) выступает катализатором, приводят к образованию свободных радикалов кислорода как побочных продуктов. Интересно, что КО была определена как первая биологическая система образования свободных радикалов и до сих пор рассматривается как имеющая существенный вклад в их генерацию [29]. Гипотензия, катаболизм, разрушение клеток, инсулинорезистентность (ИР) – все это ведет к увеличению субстрата КО. Доказано, что в этих условиях ее активность возрастает до 10 раз [30]. Эти наблюдения и другие факты были предпосылками для изучения роли ИКО при ХСН. Наиболее известны два из них. В РКИ ОРТ-НФ был использован оксипуринол в сравнении с плацебо [31]. Анализ не показал преимуществ препарата ни в уменьшении смертности, ни в улучшении качества жизни.

В последующем небольшом исследовании пациентов с ХСН (ЕХАСТ-НФ) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40% и средним уровнем МК крови 9,5 мг/дл аллопуринол в дозе 600 мг/сутки не повлиял на клинический статус, толерантность к физической нагрузке (ФН), качество жизни и ФВЛЖ в течение 24 недель лечения, несмотря на вызванное снижение МК на 4,2 мг/дл. Частота кожных высыпаний, потребовавших отмены препарата составила 10%, в группе плацебо – 2%, $p = 0,01$ без достоверного увеличения серьезных нежелательных эффектов [32]. Другой более эффективный в отношении способности снижать уровни МК крови в сравнении с аллопуринолом нексантиновый ИКО фебуксостат у пациентов с ХСН показал более обнадеживающие результаты. Довольно неожиданно новая ступень в лечении ХСН, включая пациентов с ГУ, оказалась представленной новым классом препаратов, ингибирующих реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах.

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа в лечении хронической сердечной недостаточности. Гипоурикемические и антиподагрические эффекты глифлозинов

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГЛТ2) в клинической практике дебютировали как сахароснижающие препараты, поскольку обладают возможностью снижать концентрацию глюкозы крови в степени. На европейском рынке присутствуют с 2014 г. В РФ разрешены к применению препараты канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин. Исследования последних лет показали выдающуюся эффективность по крайней мере дапаглифлозина и эмпаглифлозина как кардиопротективных средств независимо от наличия СД2 типа у пациентов с ХСН и ХБП. В настоящее время возможность снижать МК крови глифлозинов хорошо изучена и оценивается как один из плеотропных эффектов, присущих этой группе [33]. У пациентов с СД2 показано значимое снижение концентрации МК до рекордных 27% влиянием дапаглифлозина 10 мг/сут в течение недели,

что коррелировало с увеличением ее экскреции с мочой. Дополнительно увеличивалась чувствительность к инсулину и функция β -клеток поджелудочной железы [34]. Однако имеются особенности в достижении уровня этого эффекта. Существуют данные о том, что способность снижать концентрацию МК крови у пациентов с СД2 под действием глифлозинов меньше, чем у пациентов без диабета: на 31,48 мкмоль/л и 91,38 мкмоль/л соответственно [35]. Имея в виду доказанные нефропротективные эффекты для дапаглифлозина, которые, очевидно, присущи и другим препаратам как общее свойство этого класса, независимые от концентрации МК крови, представляется интересным перспективы их применения у пациентов со сниженной СКФ и ГУ.

Назначение глифлозинов пациентам с СД2 и СС3 приводило к значительному уменьшению активности инфламасомы и снижению ИЛ- 1β . Эти

препараты, вызывая глюкозурию способствуют уменьшению доступности глюкозы как источника энергии, способствуют липолизу в адипоцитах и продукции кетонов печенью, что сопровождается образованием гидроксibuтировой кислоты, обладающей ингибирующим действием на инфламмасому [36]. Установлены и другие механизмы ингибирования инфламмасы NLRP3 этими препаратами [37]. Трудно переоценить тот факт, что для двух представителей ИНГЛТ2 – дапа- и эмпаглифлозина – впервые было доказано свойство уменьшать смертность и госпитализации, обусловленные ХСН, у пациентов с сохраненной ФВЛЖ. При этом фенотипе ХСН доказательств в отношении других групп лекарственных препаратов в снижении этой кумулятивной точки в настоящее время нет. Был выполнен большой анализ, суммирующий результаты применения дапаглифлозина (РКИ Dapa HF и Deliver) у 11005 пациентов с ХСН независимо от ФВЛЖ и коморбидности по СД 2. Распространенность подагры составила 10,1%. У пациентов с подагрой первичная конечная точка, которая включала СС смерть и госпитализации по поводу ХСН, наблюдалась чаще (ОШ = 1,15 (95%ДИ 1,01–1,31). Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки достоверно уменьшило риск первичной конечной точки в одинаковой степени у пациентов с подагрой (ОШ=0,84 и без нее ОШ=0,79). Важно отметить, что прием дапаглифлозина снижал потребность в терапии гипоурикемическими препаратами (ОШ=0,43(95%ДИ 0,34–0,53) и колхицином (ОШ=0,54 (95%ДИ 0,37–0,80) [38]. Очевидно, что новая группа препаратов демонстрирует другой уровень возможностей в сравнении с классическим ИКО именно за счет множественных плеотропных свойств. Возможность уменьшать главные СС исходы у пациентов с СД2, ренопротективный

эффект, реализуемый независимо от активности РААС и гликемического статуса, способность профилактировать осложнения ХСН любого фенотипа, урикозурический и противовоспалительный эффекты, позволяют рассматривать препараты ИНГЛТ2 как приоритетные при СД2, ХБП и ХСН, в том числе в сочетании с подагрой. Хорошая переносимость, отсутствие необходимости титрования дозы, возможность комбинации с основными СС препаратами, доказанные кардио- и ренопротективные эффекты у пациентов с СД2 и без него наряду с клинически значимыми противоподагрическими свойствами – важные преимущества этой группы [39]. Эти преимущества еще не в полной мере выявлены и оценены, но в плане БГУ для большинства пациентов с прямыми показаниями к ИНГЛТ2, эти препараты вполне могут заместить снижение МК как самостоятельную терапевтическую мишень.

Конечно, подагра не является показанием к назначению дапаглифлозина. Однако показанием к его назначению у пациента с подагрой или БГУ без СД2, без ХСН, может быть фактор сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как признак ХБП. На основе крупного РКИ, доказавшего ренопротективные эффекты дапаглифлозина, в 2021 г. официально утверждено показание к его применению: «ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения расчетной СКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности». С учетом вышеизложенного сочетание подагры с ХБП выглядит как бесспорный фактор сердечно-сосудистого и почечного повреждения, усиливая необходимость применения дапаглифлозина.

Выводы

1. Биологический ответ на ГУ, реализуемый в виде воспалительной реакции, определяется множеством других внешних и внутренних факторов, определяющих закономерную для этих состояний коморбидность. Поэтому акцент должен быть смещен на купирование сопутствующих факторов: дислипидемии, ИР, имеющих влияние на активацию инфламмасы, с доказанным влиянием на ССЗ.
2. Статины, а также новые препараты с множественными плеотропными эффектами – глифлозины – способны оказывать противовоспалительные эффекты, клинически значимое гипоурикемическое действие, а главное – доказанный эффект на профилактику СС исходов. Каждый пациент с БГУ или подагрой должен

- быть рассмотрен в плане прямых показаний к их применению, которое имеет потенциал в том числе для профилактики подагрической активности.
3. Применение противоподагрических препаратов у пациентов с БГУ и высоким риском ССЗ по крайней мере не оптимально, ввиду отсутствия на рынке безопасных препаратов и четкого профилактического эффекта на СС исходы. Учитывая значительную распространенность БГУ их расширенное назначение неоправданно из-за усложнения ведения пациентов ввиду потребности в наблюдении для титрования дозы, оценки нежелательных явлений, неизбежно снижает комплаентность к основным кардиологическим препаратам, нанося ущерб сложившемуся подходу к профилактике ССЗ.

Литература | References

1. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non steroidal anti inflammatory drugs: network meta analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
2. Keenan R.T., O'Brien W.R., Lee K.H. et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med.* 2011 Feb;124(2):155–63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012. PMID: 21295195.
3. Yokose C, Lu N, Xie H. et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ.* 2019 Sep 30;191(39): E1070-E1077. doi: 10.1503/cmaj.190339.

4. Wei J., Choi H.K., Neogi T. et al. Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022 Apr;175(4):461–470. doi: 10.7326/M21-2347.
5. Sinnappah K.A., Stocker S.L., Chan J.S. et al. Clinical interventions to improve adherence to urate-lowering therapy in patients with gout: a systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2022 Jun 25;30(3):215–225. doi: 10.1093/ijpp/riac025.
6. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:661–667. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-204463.
7. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21. (in Russ.)
Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. 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.
8. Zhu Y., Bhavik J., Pandya B.J. et al. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136–41. doi: 10.1002/art.30520.
9. Li Q., Li X., Wang J. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2019;9: e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
10. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–60. doi: 10.1002/acr.24180.
11. Kok V.C., Horng J.T., Chang W.S. et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One.* 2014 Jun 4;9(6): e99102. doi: 10.1371/journal.pone.0099102.
12. Hashimoto H., Takeuchi M., Kawakami K. Association between urate-lowering therapy and cardiovascular events in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Clin Rheumatol.* 2023 Jul 24. doi: 10.1007/s10067-023-06710-9.
13. Ju C., Lai R.W.C., Li K.H.C. et al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Sep 1;59(9):2340–2349. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.
14. Chen Q., Wang Z., Zhou J. et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1576–1586. doi: 10.2215/CJN.05190420.
15. Mackenzie I.S., Hawkey C.J., Ford I. et al; ALL-HEART Study Group. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400(10359):1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01657-9.
16. Ying H., Yuan H., Tang X. et al. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 23;8:641062. doi: 10.3389/fcvm.2021.641062.
17. Nowak M.M., Niemczyk M., Florkczyk M. et al. Effect of Statins on All-Cause Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Propensity Score-Matched Studies. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(19):5643. doi: 10.3390/jcm11195643.
18. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 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/annrheum-dis-2019-215315.
19. Keller S.F., Rai S.K., Lu N. et al. Statin use and mortality in gout: A general population-based cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 48 (3), 449–455. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.007.
20. Ghayda R.A., Lee J.Y., Yang J.W. et al. The effect of statins on all-cause and cardiovascular mortality in patients with non-dialysis chronic kidney disease, patients on dialysis, and kidney transplanted recipients: an umbrella review of meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(6):2696–2710. doi: 10.26355/eurrev_202103_25433.
21. Sampson A.L., Singer R.F., Walters G.D. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10): CD009460. doi: 10.1002/14651858.
22. Lin G.L., Lin H.C., Lin H.L. et al. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: A population-based cohort study. *Front. Pharmacol.* 14:1096999. doi: 10.3389/fphar.2023.1096999.
23. An N., Gao Y., Si Z. et al. Regulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasome, a Novel Immune-Inflammatory Marker in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1592. doi: 10.3389/fimmu.2019.01592.
24. Derosa G., Maffioli P., Reiner Ž. et al. Impact of Statin Therapy on Plasma Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 2016;76(9):947–56. doi: 10.1007/s40265-016-0591-2.
25. Akbari A., Razmi M., Rafiee M. et al. The Effect of Statin Therapy on Serum Uric Acid Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem.* 2024;31(13):1726–1739. doi: 10.2174/0929867330666230207124516.
26. Liang J., Jiang Y., Huang Y. et al. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):31. doi: 10.1186/s12944-020-1197-y.
27. Uddin N., Syed A.A., Ismail S.M. et al. Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in High Cardiovascular Risk Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(12):102003. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102003.
28. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003;107(15):1991–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
29. Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555(Pt 3):589–606. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055913.
30. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106, 3073–3078. doi: 10.1161/01.cir.0000041431.57222.af.

31. Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(24):2301–9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.068.
32. Fedele F., Karason K., Matskeplishvili S. Pharmacologic approaches to cardio-renal syndrome: a role for the inhibitor levosimendan. *Eur Heart J Suppl.* 2017;19(Suppl C): C22–C28. doi: 10.1093/eurheartj/sux002.
33. Kochanowska A., Rusztyn P., Szczerkowska K. et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors to Decrease the Uric Acid Concentration-A Novel Mechanism of Action. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(7):268. doi: 10.3390/jcdd10070268.
34. Yuan T., Liu S., Dong Y. et al. Effects of dapagliflozin on serum and urinary uric acid levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;27;12:92. doi: 10.1186/s13098-020-00600-9.
35. Yip A.S.Y., Leong S., Teo Y.H. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022; 23;13:20406223221083509. doi: 10.1177/20406223221083509.
36. Kim S.R., Lee S.G., Kim S.H. et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* (2020) 11:2127. doi: 10.1038/s41467-020-15983-6.
37. Yang L., Zhang X., Wang Q. Effects and mechanisms of SGLT2 inhibitors on the NLRP3 inflammasome, with a focus on atherosclerosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;15;13:992937. doi: 10.3389/fendo.2022.992937.
38. Butt J.H., Docherty K.F., Claggett B.L. et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout: A Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol.* 2023 Apr 1;8(4):386–393. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5608.
39. Yoshida K., Choi H.K., Solomon D.H. Medications for gout and its comorbidities: mutual benefits? *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(2):145–154. doi: 10.1097/BOR.0000000000000784.