

Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов ксантиноксидазы: оптимистичная и неоконченная история

Елисеев М.С., Желябина О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Подагра ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. Среди возможных причин заболевания — стойкая неконтролируемая гиперурикемия, хроническое микрокристаллическое воспаление, развивающееся в том числе в сосудистой стенке и даже в атеросклеротических бляшках. Данные процессы, способствующие возникновению окислительного стресса и образованию продуктов перекисного окисления, могут быть мишенью для ингибиторов ксантиноксидазы — аллопуринола и фебуксостата. Результатом их рационального применения, направленного на полное растворение отложений кристаллов уратов у пациентов с подагрой, являются улучшение функции эндотелия, уменьшение артериального давления и, возможно, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности. Считается, что эффективность воздействия на сердечно-сосудистый риск и безопасность указанных препаратов сопоставимы, что существенно расширяет возможности терапии подагры.

Ключевые слова: фебуксостат; ксантиноксидаза; безопасность; сердечно-сосудистая система.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru.

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ. Сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов ксантиноксидазы: оптимистичная и неоконченная история. Современная ревматология. 2023;17(4):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-97-102

Cardiovascular safety of xanthine oxidase inhibitors: an optimistic and unfinished story

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Gout is associated with a high risk of cardiovascular diseases and associated mortality. Possible causes of the disease include persistent uncontrolled hyperuricemia, a chronic microcrystalline inflammation that develops in the vascular wall and even in atherosclerotic plaques. These processes, which contribute to oxidative stress and the formation of peroxidation products, may be a target for xanthine oxidase inhibitors — allopurinol and febuxostat. Their rational use, aimed at complete dissolution of urate crystal deposits in gout patients, results in improvement of endothelial function, lowering of blood pressure, and possibly reduction of all-cause and cardiovascular mortality. The effects on cardiovascular risk and safety of these drugs are believed to be comparable, greatly expanding the options for gout therapy.

Keywords: febuxostat; xanthine oxidase; safety; cardiovascular system.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV. Cardiovascular safety of xanthine oxidase inhibitors: an optimistic and unfinished story. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-97-102

Подагра — самое частое воспалительное ревматическое заболевание, распространенность которого в последние десятилетия непрерывно растет [1]. Помимо основных клинических проявлений: острых приступов артрита, а при естественном течении заболевания — приступов хронического артрита, подкожных тофусов и костных эрозий, подагра характеризуется высокой, превышающей популяционную, частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), общей и сердечно-сосудистой смертностью [2]. Среди возможных причин этого — недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям (например, редкое назначение статинов при гиперхолестеринемии), низкая приверженность терапии, в том числе уратснижающей, длительно существующая до установления диагноза подагры

гиперурикемия (ГУ), являющаяся фактором риска ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек и др. [3]. Таким образом, высокий риск ССЗ при подагре связан не только с коморбидными заболеваниями, но и со собственной подагре ГУ и персистирующим микрокристаллическим воспалением [4].

Тем не менее предполагаемая взаимосвязь повышенного уровня мочевой кислоты (МК) и сердечно-сосудистого риска остается предметом дискуссий, особенно после публикации в 1999 г. данных Framingham Heart Study [5]. На основании 20-летнего наблюдения за 6763 пациентами авторы пришли к выводу, что повышенный уровень МК, с поправкой на возраст, не связан с повышенным риском неблагоприятного исхода. Основным ограничением анализа

явилось то, что данные были получены только из одного центра в Бостоне, набранная группа пациентов, вероятно, была нерепрезентативной для всей популяции, с более низкой распространенностью смерти, связанной с ССЗ. Однако долгое время причинно-следственной связи между ГУ и ССЗ не усматривали [6], пока не были выявлены основные патогенетические механизмы, посредством которых ГУ приводит к повреждению сердечно-сосудистой системы (ССС). К ним, прежде всего, относится выработка при подагре активных форм кислорода (АФК). В клетках человека в результате метаболизма пуриновых оснований образуется гипоксантин, который превращается в МК при участии ксантиноксидазы (КО). При этом вырабатываются АФК (H_2O_2 и $O_2^{\cdot -}$), избыток которых может снижать синтез оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции, характеризующейся вазоконстрикцией, тромбогенностью вследствие активации тромбоцитов, а также пролиферацией гладких мышц. Этот процесс является важным этапом в развитии атеросклероза и атеротромбоза. АФК также способны снижать сократимость миокарда, вызывая хроническую сердечную недостаточность (ХСН), и вовлечены в ишемически-реперфузионное повреждение [7].

ГУ – и потенциальный фактор риска артериальной гипертензии (АГ) [8]. По мнению D.I. Feig [9], связанная с ГУ АГ – результат двухфазного процесса. Во-первых, МК вызывает вазоконстрикцию за счет активации ренин-ангиотензиновой системы и уменьшения уровня циркулирующего оксида азота, что предполагает возможное благоприятное влияние уратснижающих препаратов на уровень артериального давления (АД). Во-вторых, МК воздействует на гладкомышечные клетки сосудов, поддерживая клеточную пролиферацию, следствием чего является вторичный артериосклероз, который нарушает натрийурез, вызывая гипертензию, чувствительную к натрию. Этот процесс при позднем назначении уратснижающих средств уже не обратим.

Считается также, что отложение кристаллов уратов в просвете артерий может способствовать атерогенезу за счет провоспалительного эффекта и, кроме того, ураты могут вызывать локальную воспалительную реакцию в соседних кальцифицированных бляшках, потенциально делая их более восприимчивыми к разрыву [10].

Предположение о наличии связи между отложением кристаллов уратов и образованием атеросклеротических бляшек высказывалось еще в XX в. [11, 12]. Хотя в экспериментальных исследованиях МК была признана антиоксидантом, известно, что она приводит к воспалению эндотелия сосудов и гладкомышечных клеток, а также к внутриклеточному окислительному стрессу, который влечет за собой дисфункцию эндотелия [13, 14]. Когда макрофаги поглощают кристаллы МК, активируется NLRP3-инфламасома, генерируя синтез провоспалительных цитокинов, развитие и прогрессирование атеросклероза [15]. Еще один механизм, с помощью которого МК может повышать сердечно-сосудистый риск, – увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов в результате окислительного стресса [16].

P. Patetsios и соавт. [17] обнаружили кристаллы МК в атеросклеротических бляшках образцов, полученных при каротидной эндартерэктомии еще в 2001 г. Позже M. Andres и соавт. [18] сообщили о значительном увеличении коронарной кальцификации и отложений МК в коленных и I плюсне-

фаланговых суставах у пациентов с бессимптомной ГУ. Однако эти кальцификации не оценивались с точки зрения их влияния на риск ССЗ.

Недавно была продемонстрирована способность двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) визуализировать отложения кристаллов МК в атеросклеротической бляшке. В проспективном исследовании A.S. Klausel и соавт. [19] с помощью ДЭКТ оценивали количество кальция и отложений кристаллов урата натрия в аорте и коронарных артериях. Отложения кальция в крупных сосудах были выявлены у 86% больных подагрой, в том числе у 32% в коронарных артериях; продемонстрирована прямая связь между наличием отложений урата натрия и коронарного кальция. Это подтверждает гипотезу о подагре как о независимом факторе риска атеросклероза.

Хотя клинические последствия отложений уратов в атеросклеротических бляшках, в том числе кальцифицированных, остаются неясными, показано, что наличие подкожных тофусов – независимый предиктор как сердечно-сосудистых, так и иных причин смерти [20, 21]. Общие объемы тофусов, измеренные с помощью ДЭКТ, значимо коррелировали со шкалой риска Framingham и числом компонентов метаболического синдрома у больных подагрой. Кроме того, у пациентов с положительными результатами ДЭКТ отмечались существенно более высокие систолическое и диастолическое АД, уровень глюкозы натощак и большая частота ХБП, чем у больных, не имевших тофусов по данным ДЭКТ [22].

Очевидно, что само наличие кристаллов урата натрия должно быть основополагающим для назначения большой подагрой уратснижающей терапии (УСТ), которая приводит не только к достижению ремиссии заболевания, но и в целом оптимизирует прогноз с учетом риска развития ССЗ и смертности.

«Неправильное» питание долгое время считалось устранимым фактором риска подагры, а особое внимание уделялось уменьшению потребления богатых пуринами продуктов и алкоголя [23]. Однако само по себе диетическое вмешательство, практически никогда не позволяет достичь целевых значений уровня МК в крови при отсутствии лекарственной терапии, поскольку основным фактором ГУ у большинства пациентов является генетически детерминированная недостаточная экскреция уратов почками и кишечником [24].

Независимо от того, вызвана ли ГУ гиперпродукцией уратов или их недостаточной экскрецией через почки и желудочно-кишечный тракт, назначение ингибиторов КО позволяет блокировать их выработку и снижать уровень МК в крови. При длительном применении соответствующие дозы ингибиторов КО могут предотвращать отложение уратов и растворять уже имеющиеся кристаллы, включая тофусы. При этом скорость растворения кристаллов обратно пропорциональна уровню МК сыворотки (естественно, при достижении его целевых значений) [25]. И напротив, прекращение терапии приводит к неизбежному рецидивированию заболевания. При прерывании УСТ у пациентов с подагрой, не имевших в течение 5 лет приступов артрита, они вскоре рецидивировали, и чем выше был сывороточный уровень уратов, тем быстрее возникал рецидив. Более того, продолжающийся процесс отложения кристаллов уратов в конечном счете приводит к развитию у пациента более тяжелой подагры, а вероятность резистентности к лечению нарастает [26].

Сегодня считается обязательным назначение УСТ для достижения полного контроля над подагрой, который возможен в большинстве случаев при соблюдении основополагающих требований к терапии ингибиторами КО (аллопуринол, фебуксостат) [27]. Наряду с этим все большее внимание уделяется изучению их реального влияния на сердечно-сосудистый риск.

Аллопуринол, являющийся аналогом пуринов, старейший из доступных ингибиторов КО, и его более активный метаболит — оксипуринол — конкурентно ингибируют КО и в меньшей степени другие ферменты в путях деградации пуринов и пиримидинов. Аллопуринол недорог и в целом эффективен.

Фебуксостат — непуриновый неконкурентный ингибитор КО. В отличие от аллопуринола, ингибирует как окисленную, так и восстановленную формы КО и не влияет на другие ферменты. Фебуксостат более эффективно снижает уровень МК у пациентов с подагрой, чем аллопуринол [28, 29]. Он необходим в первую очередь пациентам с рефрактерностью или непереносимостью аллопуринола и не требует ограничения дозы при ХБП I–III стадии [30], его эффективность сохраняется при умеренно сниженной функции почек без нарастания числа нежелательных явлений [31].

В первых рекомендациях ACR (2012) рассматривался как аллопуринол, так и фебуксостат в качестве начального препарата для УСТ. Однако результаты исследования CARES (сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой и сопутствующими ССЗ — ClinicalTrials.gov: NCT01101035) вызвали озабоченность в связи с безопасностью фебуксостата [32]. В частности, у пациентов с подагрой и ССЗ, принимавших фебуксостат, чаще отмечалась сердечная смерть, и смертность от всех причин была выше, чем у принимавших аллопуринол. Основываясь на этих результатах, FDA (United States Food and Drug Administration) выпустило предупреждение для врачей по применению фебуксостата [33]. Тем не менее многие специалисты посчитали, что ограничения дизайна CARES (большой процент выбывания пациентов, непоследовательное использование аспирина для вторичной профилактики ССЗ и др.) затрудняют интерпретацию результатов [34–36].

Ксантиноксидоредуктаза (КОР) и избыток растворимых уратов являются мишенью для ингибиторов КО. Эти препараты, снижая образование АФК за счет оксидантного состояния фермента, ограничивают окислительный стресс, изменяют окислительно-восстановительный баланс оксида азота, активацию эндотелиальных клеток и мононуклеарных фагоцитов, а также уменьшают воспаление *in vitro* и *in vivo* [37–39]. Логично предположить, что стойкая ингибция КО и большая вероятность достижения целевого уровня МК должны способствовать снижению сердечно-сосудистого риска, однако результаты CARES были противоположными. Таким образом, CARES в отношении влияния ингибиторов КО на смертность от ССЗ оставило больше вопросов, чем ответов [34–36].

Более того, другие работы и данные метаанализов, не обнаружили различий между препаратами в вероятности развития и исходах ССЗ и смертности [40, 41]. Определяющими стали данные исследования FAST, более совершенный дизайн которого позволил избежать недостатков, имевшихся в CARES, и в котором, в отличие от последнего, не выявлено повышенного риска сердечно-сосудистых событий при на-

значении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом [42]. Наконец, L. Gao и соавт. [40], основываясь на результатах проведенного метаанализа, также установили, что применение фебуксостата по сравнению с аллопуринолом не увеличивало риск несмертельного инфаркта миокарда, смертности от ССЗ и от всех причин. Авторы отметили значимо лучшие показатели для фебуксостата в отношении экстренной коронарной реваскуляризации и инсульта.

Однозначно ответить, какой из ингибиторов КО лучше назначать пациентам с подагрой при риске ССЗ, сложно [43], но высока вероятность, что ингибиторы КО в целом могут снижать этот риск [44]. Есть несколько механизмов, объясняющих пользу ингибиторов КО, в частности фебуксостата, при ССЗ. Так, антигипертензивный эффект может быть опосредован уменьшением уровня МК, метаболита, который способствует формированию провоспалительного состояния, активируя ренин-ангиотензиновую систему, подавляя продукцию оксида азота и стимулируя пролиферацию гладких клеток сосудов [45]. Блокада активности КО, генерирующей АФК в процессе превращения гипоксантина в МК, может уменьшить повреждение эндотелиальных клеток и миокарда [46].

Первый метаанализ, в котором был отмечен защитный эффект ингибиторов КО у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми событиями, представили M. Vredemeier и соавт [47]. Результаты этой работы не стали неожиданными, поскольку незадолго до ее публикации появились данные о положительном влиянии УСТ на АД и параметры ССС [48–50]. Кроме того, есть сообщения о положительном действии фебуксостата на функцию эндотелия [46]. Также по сравнению с аллопуринолом фебуксостат обеспечивает более выраженное уменьшение окислительного стресса, скорости пульсовой волны и жесткости сосудистой стенки у пациентов с тяжелой хронической тофусной подагрой [51, 52].

Важно, что кардиопротективный эффект аллопуринола тоже не всегда однозначен: например его высокие дозы (>300 мг) не уменьшали частоту неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса и ГУ, в то время как низкие дозы защищали от подобных исходов [53]. Вероятно, потеря сердечно-сосудистой защиты на фоне применения более высоких доз аллопуринола может быть обусловлена окислительным стрессом, индуцированным высокими концентрациями оксипуринола, на что указывают L.K. Stamp и соавт. [54]. Авторы отметили, что высокие концентрации оксипуринола способствуют «переключению» с антиоксидантного состояния на прооксидантное, так как оксипуринол является хорошим субстратом для миелопероксидазы (лизосомального фермента, высвобождаемого нейтрофилами, в том числе при подагре и ГУ, способствующего повреждению тканей, развитию воспаления в сосудистой стенке и тромбообразованию). Использование же фуросемида, широко применяемого в терапии ХСН, значительно (на ≥50%) повышает уровень оксипуринола [55], также усиливая окислительный стресс.

ДЭКТ, которая проводилась в динамике 77 пациентам с подагрой, получавшим разные виды лечения, показала, что преципитация уратов лучше всего устранялась в группе фебуксостата, в меньшей степени — при назначении аллопуринола и, наконец, меньше всего в группе улучшения образа жизни [56]. Подобные результаты позволяют предполагать, что рассасывание депозитов уратов при радио-

нальном использовании УСТ может происходить не только в суставах, но и в других органах, в том числе в ССС и почках [57].

Возможности лечения подагры в Российской Федерации продолжают расширяться во многом благодаря появлению новых препаратов. В нашей стране фебуксостат представлен в виде таблеток и капсул по 80 мг и 120 мг. Единственная капсулированная форма фебуксостата (Подагрель) полностью

биоэквивалентна оригинальному препарату и имеет высокий профиль безопасности, что делает ее ожидаемо эффективной при практическом применении [58]. Отличительными чертами препарата Подагрель являются максимально доступная цена, отсутствие вспомогательных веществ, хорошая биодоступность, отличные органолептические свойства, удобная для применения форма, которая обеспечивает легкость проглатывания и способствует лучшей приверженности лечению [59].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- 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. Epub 2020 Jun 15.
- Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 16;11:582680. doi: 10.3389/fphar.2020.582680. eCollection 2020.
- Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27. Epub 2017 Mar 2.
- Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021 Jul;78(1):51-57. doi: 10.1016/j.jcc.2020.12.013. Epub 2020 Dec 30.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 6;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- Katsiki N, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia: more than just a cause of gout? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Jun;14(6):397-402. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283595adc.
- Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018 Nov;278:226-231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007. Epub 2018 Oct 6.
- Petrikova J, Janicko M, Fedacko J, et al. Serum Uric Acid in Roma and Non-Roma-Its Correlation with Metabolic Syndrome and Other Variables. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul 4;15(7):1412. doi: 10.3390/ijerph15071412.
- Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Jun;14(6):346-52. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00662.x. Epub 2012 May 21.
- Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394.
- Curtiss EI, Miller TR, Shapiro LS. Pulmonic regurgitation due to valvular tophi. *Circulation*. 1983 Mar;67(3):699-701. doi: 10.1161/01.cir.67.3.699.
- Scalapino JN, Edwards WD, Steckelberg JM, et al. Mitral stenosis associated with valvular tophi. *Mayo Clin Proc*. 1984 Jul;59(7):509-12. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60443-1.
- Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3188. Published 2022 Mar 16. doi:10.3390/ijms23063188.
- Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res*. 2017 Sep;8(5):537-548. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.004. Epub 2016 Dec 3.
- Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2016 Mar;13(2):148-59. doi: 10.1038/cmi.2015.95. Epub 2015 Nov 9.
- Zamudio-Cuevas Y, Martinez-Flores K, Fernandez-Torres J, et al. Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synovial cells. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 21;18(1):117. doi: 10.1186/s13075-016-1012-3.
- Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 15;88(2):188-91. A6. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01621-6.
- Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1531-9. doi: 10.1002/art.39581.
- Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1;4(10):1019-1028. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3201.
- Vincent ZL, Gamble G, House M, et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):368-373. doi: 10.3899/jrheum.160596. Epub 2016 Dec 15.
- Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10-19. (In Russ.)].
- Lee KA, Ryu SR, Park SJ, et al. Assessment of cardiovascular risk profile based on measurement of tophus volume in patients with gout. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1351-1358. doi: 10.1007/s10067-017-3963-4. Epub 2017 Dec 29.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
- Ko YL. Genetics of hyperuricemia and gout: Insights from recent genome-wide association studies and Mendelian randomization studies. *Tzu Chi Med J*. 2021 Nov 24;34(3):261-269. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_117_21. eCollection 2022 Jul-Sep.
- Perez-Ruiz F, Dalbeth N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):658-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
- Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):4002-6. doi: 10.1002/art.30649.
- Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):

- 97-103. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
28. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
29. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, 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 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
30. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1704-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6. Epub 2020 Nov 9.
31. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on kidney function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022; 6(3):140-147. (In Russ.)].
32. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun;72(6):879-895. doi: 10.1002/art.41247. Epub 2020 May 11.
33. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat>
34. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
35. Kang EH, Choi HK, Shin A, et al. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2122-2129. doi: 10.1093/rheumatology/kez189.
36. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
37. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug;67(4):669-74. doi: 10.1016/j.pharep.2015.05.004. Epub 2015 May 23.
38. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164. Epub 2016 Dec 14.
39. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
40. Gao L, Wang B, Pan Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Jul; 44(7):907-916. doi: 10.1002/clc.23643. Epub 2021 May 20.
41. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
42. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. Epub 2020 Nov 9.
43. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):654-61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124. Epub 2014 Aug 19.
44. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2.
45. Miura T, Sakuyama A, Xu L, et al. Febuxostat ameliorates high salt intake-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2022 Feb 1;40(2):327-337. doi: 10.1097/HJH.0000000000003012.
46. Tsuruta Y, Kikuchi K, Tsuruta Y, et al. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: A randomized controlled study. *Hemodial Int*. 2015 Oct;19(4):514-20. doi: 10.1111/hdi.12313. Epub 2015 May 21.
47. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 7;18(1):24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
48. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1; 56(7):1144-1153. doi: 10.1093/rheumatology/keu065.
49. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017 Mar;49(2):142-156. doi: 10.1080/07853890.2016.1243803. Epub 2016 Nov 12.
50. Deng G, Qiu Z, Li D, et al. Effects of Allopurinol on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 25;22:1389-97. doi: 10.12659/msm.898370.
51. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2. Epub 2013 Sep 12.
52. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NUFLASH Trial). *Circ J*. 2013;77(8):2043-9. doi: 10.1253/circj.cj-13-0082. Epub 2013 May 15.
53. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1763-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536. Epub 2015 Apr 14.
54. Stamp LK, Turner R, Khalilova IS, et al. Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1958-65. doi: 10.1093/rheumatology/keu218. Epub 2014 Jun 4.
55. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Furosemide increases plasma oxypurinol without lowering serum urate – a complex drug interaction: implications for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep; 51(9):1670-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes091. Epub 2012 Apr 26.
56. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):150-156. doi: 10.1002/art.41063. Epub 2019 Dec 10.
57. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1300-1308. doi: 10.1007/s10157-018-1580-4. Epub 2018 Apr 26.
58. Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по

применению уратснижающей терапии:
клинические примеры. Современная рев-
матология. 2022;16(3):85-90.
[Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of

recommendations for urate-lowering therapy:
clinical examples. *Sovremennaya revmato-
logiya = Modern Rheumatology Journal*.
2022;16(3):85-90. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90.
59. Cole G. Evaluating development and pro-
duction costs: tablets versus capsules. *Pharma-
ceutical technology Europe*. 1998;(5):17-26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
4.06.2023/23.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный №123041800013-3. Статья спонсируется компанией «АКРИХИН». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of applied scientific research, state registration № 123041800013-3.

The article is sponsored by AKRIKHIN. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>