



# Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний

М.С. Елисеев, к.м.н.<sup>1</sup>, М.Е. Елисеева, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40

*Рассмотрены причины возникновения гиперурикемии, в том числе влияние таких факторов, как ожирение, метаболический синдром, снижение функции почек, злоупотребление алкоголем, длительный прием препаратов ацетилсалициловой кислоты и диуретиков. Проанализирована роль гиперурикемии в нарушении метаболизма, развитии атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Продемонстрированы возможности уратснижающей терапии в коррекции гиперурикемии при подагре, а также при бессимптомной гиперурикемии. Обсуждаются перспективы такого лечения в отношении снижения риска кардио- и цереброваскулярных осложнений, прогрессирования почечной недостаточности.*

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, аллопуринол

Стремительный прогресс медицинской науки в последние десятилетия не мог не затронуть такую проблему, как гиперурикемия. Установлено, что повышение уровня мочевой кислоты неразрывно связано с развитием сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек, а также с метаболическими нарушениями. Мочевая кислота образуется при метаболизме пуриносодержащих соединений. Большая часть пос-

ледних получается при распаде клеточных структур, меньшая – поступает извне.

При превышении пороговой концентрации мочевой кислоты происходит осаждение ее ионов и формирование кристаллов.

Наиболее распространенной формой кристаллизованного урата в организме является моноурат натрия ( $\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ), в котором молекула урата соединена с одной молекулой натрия и одной – воды [1].

Процессу кристаллизации способствует ряд факторов. Один из них – понижение температуры. Так, по данным исследований *in vitro*, снижение температуры с 37 до 35 °С является достаточным для падения точки растворимости уратов – с 6,8 до 6,0 мг/дл. К другим факторам следует отнести умеренное повышение рН (в пределах 7–9), электролитный состав тканей, наличие и концентрацию некоторых структурных компонентов тканей [2–4].

В настоящее время под гиперурикемией понимается повышение сыровоточного уровня мочевой кислоты, при котором в физиологических условиях происходит ее кристаллизация, – более 6,0 мг/дл, или более 360 мкмоль/л [5]. Данный показатель един для лиц обоего пола. Необходимо отметить, что в большинстве эпидемиологических работ в качестве критерия гиперурикемии использовали значения более 420 мкмоль/л для мужчин и более 360 мкмоль/л для женщин [6].

Если клинические симптомы подагры отсутствуют, гиперурикемию характеризуют как асимптоматическую (бессимптомную). В свою очередь ее подразделяют



на гиперурикемию с и без кристаллов моноурата натрия [7]. Это обусловлено тем, что кристаллы могут быть обнаружены и в отсутствие приступов подагры [8].

Частота встречаемости гиперурикемии обусловлена половозрастными особенностями. Так, распространенность патологии увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин. Прежде всего это связано со снижением количества эстрогенов в период постменопаузы. Известно, что эстрогены обладают урикозурическим действием [9, 10]. В норме у лиц мужского пола в детском возрасте концентрация мочевой кислоты составляет около 208 мкмоль/л, в период пубертата повышается до уровня взрослых и остается в этих пределах до 30 лет. После 30 лет уровень мочевой кислоты продолжает увеличиваться. У женщин до наступления менопаузы уровень мочевой кислоты стабилен, после – начинает повышаться [10]. Помимо эндокринного механизма гендерные различия в отношении заболеваемости обусловлены генетическими, а также внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя) [11–13]. Отмечено, что у горожан гиперурикемия встречается чаще, чем у жителей сельской местности. Кроме того, существует связь между развитием патологии и питанием [14].

В Китае распространенность гиперурикемии достигает 6,4% среди лиц среднего и пожилого возраста (7,9% среди мужчин и 4,9% среди женщин) [15], в США – 21,2% среди мужчин и 21,6% среди женщин [16]. В Турции патология отмечается у 12,1% взрослого населения городов (у 19,0% мужчин и 5,8% женщин) [17], в Непале – у 21,42% [18]. Среди жителей Сейшельских островов таковых насчитывается 10,6% (18,4% мужчин и 7,8% женщин) [19]. На острове Ява гиперурикемия встречается у 24,3% населения сельской местности [20]. В Саудовской Аравии – значительно реже: в 8,84% случаев [21]. В Российской Федерации рас-

пространенность гиперурикемии достигает 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин [22].

Риск развития гиперурикемии также зависит от этнической и расовой принадлежности. Например, в Новой Зеландии среди представителей маори гиперурикемия встречается чаще, чем среди проживающих на этой территории европейцев – 27,1% мужчин и 26,6% женщин против 9,4 и 10,5% лиц мужского и женского пола соответственно [23]. Среди коренной народности Тайваня аяталов распространенность патологии составляет 49,4%, среди неаборигенов – 27,4% [24].

### Патогенез

Исходя из особенностей метаболизма, к причинам возникновения гиперурикемии следует отнести снижение экскреции и/или повышение продукции мочевой кислоты.

Среди факторов риска у лиц среднего и пожилого возраста указывают артериальную гипертензию, метаболический синдром, в том числе ожирение, длительный прием диуретиков и ацетилсалициловой кислоты [25, 26]. Так, снижение экскреции мочевой кислоты ассоциировано с инсулинорезистентностью, являющейся составной частью метаболического синдрома [27]. Продукция мочевой кислоты может повышаться вследствие стимуляции синтеза пуринов, спровоцированной гипертриглицеридемией [28, 29], а также злоупотребления алкоголем [30]. Кроме того, содержащийся в крепких напитках свинец снижает выведение уратов, что может обусловить развитие патологии [30]. Использование диуретиков в большинстве случаев для снижения артериального давления, а не для уменьшения объема циркулирующей крови при декомпенсированной сердечной недостаточности, когда их ведущая роль неоспорима, также способствует повышению распространенности гиперурикемии у лиц среднего и пожило-

го возраста [26, 31]. Еще в 1988 г. J. Takala и соавт. установили, что среднее значение сывороточной концентрации мочевой кислоты у регулярно принимавших мочегонные препараты было достоверно выше [32]. Выдвинутое исследователями предположение о влиянии диуретиков на риск развития подагры получило подтверждение в последующих работах [33]. В частности, было доказано, что воздействие препаратов данной группы на уровень мочевой кислоты обусловлено как повышением реабсорбции, так и уменьшением секреции в почечных канальцах [34]. Нередко развитие гиперурикемии связывают с приемом низких доз аспирина (75–100 мг). Известно, что такая терапия нарушает выведение мочевой кислоты [35].

Безусловно, немаловажную роль в возникновении данного заболевания играет снижение функции почек – как врожденное, так и приобретенное. В последнем случае – вследствие артериальной гипертензии, мочекаменной болезни, приема нефротоксичных препаратов и т.д. [36, 37].

### Роль в развитии хронических заболеваний

#### Подагра

Гиперурикемия является единственным облигатным фактором развития подагры, хотя риск возникновения последней сравнительно невелик. По данным разных авторов, он варьируется от 2 до 36% в течение пяти – десяти лет [38, 39]. Бессимптомное течение гиперурикемии на ранних стадиях более чем в 20% случаев ассоциируется с образованием кристаллов мочевой кислоты в разных органах и тканях [7]. Так, у пациентов, не страдавших подагрой, при оперативном вмешательстве кристаллы моноурата натрия были обнаружены в коронарных артериях, тканях предстательной железы [40]. Системный характер процесса отложения кристаллов моноурата натрия удалось выявить благодаря современным методам диагностики. Однако необходимо отметить,

Ревматология



что чаще таковые формируются в суставах нижних конечностей [8]. Клинически подагра проявляется острым приступом воспаления сустава, возникающим внезапно, чаще в ночные и ранние утренние часы. Острый подагрический артрит, или подагрическая атака, сопровождается интенсивной болью, гиперемией, отеком и гипертермией в области сустава. В большинстве случаев с дебютом подагры ассоциируется воспаление первого плюснефалангового сустава, реже – других суставов нижних конечностей, значительно реже – суставов верхних конечностей. Последняя локализация более характерна для женщин, страдающих остеоартритом, и соответствует топике поражения суставов [41]. Отсутствие в течение длительного периода времени контроля уровня мочевой кислоты провоцирует хронизацию процесса, возникновение тофусов и функциональных нарушений суставов.

#### Хроническая болезнь почек

Гиперурикемия приводит к снижению функции почек и протеинурии [42, 43].

В исследовании с участием 170 000 пациентов была доказана связь между повышением уровня мочевой кислоты и риском развития терминальной почечной недостаточности [44]. Так, у пациентов с наиболее высокими значениями мочевой кислоты в сыворотке крови (6,0–14,9 мг/дл) риск достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности оказался в два раза выше, чем у больных с наименьшим уровнем мочевой кислоты (0,10–4,17 мг/дл). Скорректированный относительный риск (ОР) составил 2,14 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,65–2,77.

В проспективном когортном исследовании с участием 14 939 корейцев в возрасте от 20 до 84 лет установлено, что при верхних квартилях уровня мочевой кислоты по сравнению с нижними квартилями риск развития хроничес-

кой болезни почек увеличивается. Для мужчин ОР – 2,1 (95% ДИ 1,6–2,9), для женщин – 1,3 (95% ДИ 1,0–1,8). Необходимо отметить, что длительность наблюдения составила 10,2 года [45].

#### Артериальная гипертензия

Роль гиперурикемии в качестве предиктора артериальной гипертензии доказана достаточно давно [46, 47]. Нарушая внутрипочечную гемодинамику и выделение эндотелиальными клетками оксида азота, мочевая кислота провоцирует вазоконстрикцию и артериосклероз. Кроме того, она становится причиной увеличения жесткости сосудистой стенки [48–51].

Доказано, что на фоне гиперурикемии скорректированный ОР артериальной гипертензии составил 1,41 (95% ДИ 1,23–1,58) [52].

A.L. Gaffo и соавт. у 25-летних представителей обоего пола обнаружили значительную связь между повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и развитием артериальной гипертензии. Она прослеживалась даже при умеренной гиперурикемии – уровне мочевой кислоты менее 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) [53].

#### Сердечно-сосудистые заболевания

Мочевая кислота стимулирует выработку ангиотензина II, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [54]. Таким образом она оказывает влияние на выраженность сердечной недостаточности [55] и риск смерти от сердечно-сосудистой патологии [56, 57].

Кроме того, у пациентов с подагрой доказана роль мочевой кислоты в ремоделировании клеток миокарда и развитии фибрилляции предсердий [58, 59].

#### Ожирение и метаболический синдром

Ассоциация гиперурикемии с ожирением в рамках метаболического синдрома обусловлена влиянием мочевой кислоты на развитие хронического субклинического воспаления в жировой

ткани и резистентности к инсулину [60].

Связь между гиперурикемией и метаболическим синдромом, в частности с его классическими компонентами – абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией, гипергликемией и артериальной гипертензией, доказана не только у лиц подросткового возраста [61], но и у лиц пожилого возраста. Согласно результатам когортного исследования, проведенного A.F. Cicero и соавт., у пациентов старше 60 лет уровень мочевой кислоты коррелировал с основными компонентами метаболического синдрома. Кроме того, он служил предиктором последнего. У женщин при пороговых значениях мочевой кислоты в сыворотке крови (среднепопуляционные значения) более 4,8 мг/дл, или 286 мкмоль/л, отношение шансов развития метаболического синдрома составило 2,12 (95% ДИ 1,55–2,90). У мужчин при значениях мочевой кислоты более 5,6 мг/дл, или 333 мкмоль/л, – 2,59 (95% ДИ 1,58–4,24) [61].

В здоровой популяции повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с потенциальным риском развития указанных состояний. T. da Silva Ferreira и соавт. на примере 149 здоровых жителей Бразилии в возрасте 20–55 лет доказали, что повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови следует рассматривать в качестве критерия неблагоприятного метаболического фенотипа, развития окислительного стресса и нарушения функции эндотелия [62].

L. Pacifico и соавт. выявили корреляцию между значениями мочевой кислоты и атеросклерозом сонных артерий у детей, страдающих ожирением. Толщина комплекса «интима – медиа» каротидных артерий значительно увеличивалась при четвертом quartile уровня мочевой кислоты по сравнению с первым, вторым и третьим quartile – 0,61 (95% ДИ 0,58–0,64) против 0,49 (0,46–0,53), 0,53 (0,49–0,56) и 0,55 (0,52–0,59) соответственно,



$p < 0,01$ . Влияние уровня мочевой кислоты на толщину комплекса «интима – медиа» оставалось невыявленным при проведении мультивариантного анализа с корректировкой на возраст, пол, пубертатную стадию, уровень креатинина ( $p < 0,01$ ) [63].

### Гиперурикемия и риск смерти

Результаты первых работ, посвященных влиянию гиперурикемии на риск смерти, оказались противоречивыми. Благодаря последним работам удалось получить более точные данные. Так, в метаанализе, проведенном T. Zuo и соавт., статистически значимое увеличение риска общей смерти и развития сердечно-сосудистой патологии ассоциировалось с гиперурикемией [64]. Доказано также, что повышение мочевой кислоты на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти (смерти от всех причин) на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20% [65]. S.P. Jurashek и соавт., проанализировав 3980 случаев смертей за 23 года, пришли к выводу, что высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с более ранней смертью. В качестве основной причины смерти при наивысших значениях мочевой кислоты указана хроническая болезнь почек [66].

Длительно неконтролируемая гиперурикемия в силу связанных с ней сердечно-сосудистых, ренальных и метаболических расстройств признана одной из ведущих причин высокой смертности среди пациентов с подагрой [67].

### Лечение гиперурикемии и подагры

Поскольку в настоящее время гиперурикемия рассматривается как патологическое состояние, ассоциированное с сердечно-сосудистой и ренальной патологией, а также метаболическими расстройствами, основной задачей терапии является достижение целевых значений мочевой кислоты в сыворотке крови и их пожизненное поддержание.

Грамотно подобранная терапия позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с подагрой, уменьшить частоту приступов артрита вплоть до полного их прекращения, стабилизировать течение сопутствующей патологии [68–71].

Необходимым компонентом лечения гиперурикемии и подагры является изменение образа жизни, что позволяет также скорректировать артериальное давление, гипергликемию, гиперлипидемию, массу тела. Немедикаментозные методы коррекции уровня мочевой кислоты включают ограничение приема богатой пуринами пищи животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков, добавление в рацион овощей, молочных продуктов [72]. Однако немедикаментозные методы эффективны лишь при длительном и комплексном воздействии, поэтому нередко назначаются совместно с лекарственной терапией [73].

Согласно обновленным международным рекомендациям, начинать уратснижающую терапию сразу после установления диагноза «подагра» необходимо у пациентов в возрасте менее 40 лет, при сыровоточном уровне мочевой кислоты более 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или наличии сопутствующих заболеваний (почечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности) [70]. В остальных случаях медикаментозное лечение инициируют при рецидивах артрита (два и более раза в год), наличии тофусов, уратной артропатии, уратном нефролитиазе.

Цель терапии – предотвращение образования кристаллов моноурата натрия и растворение уже сформированных посредством поддержания уровня мочевой кислоты менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). При образовании тофусов (вне зависимости от локализации), подагрической артропатии или частых приступах артрита целевой считается концентрация менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [74].

Препаратом первой линии является аллопуринол. Он снижает уровень мочевой кислоты за счет подавления эндогенной продукции ксантиноксидазы (уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты).

Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут, каждые две – четыре недели она повышается до достижения целевых значений терапии [70]. При правильном титровании дозы эффект отмечается практически в 70% случаев [75–77].

В случае неэффективности аллопуринола в максимальных дозах, а также при снижении функции почек альтернативой может стать фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы. Суточная доза препарата может варьироваться от 40 до 120 мг.

Необходимо отметить, что именно эффективная уратснижающая терапия способна уменьшить потребность в медицинской помощи и смертность среди больных подагрой [78, 79].

По данным A. Shoji и соавт., снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл позволяет уменьшить частоту и предотвратить новые подагрические атаки [80]. Напротив, неэффективная уратснижающая терапия приводит к хронизации заболевания, увеличению его тяжести, частоты новых приступов артрита, а также риска развития коморбидной патологии, сердечно-сосудистой и общей смерти [81–84].

G. Levy и соавт. установили, что медикаментозное снижение мочевой кислоты менее 6 мг/дл позволяет замедлить прогрессирование хронической болезни почек [85]. Согласно результатам исследования M. Goicoechea и соавт., у пациентов, принимавших аллопуринол в дозе 100 мг/дл в среднем семь лет, достоверно реже развивались почечная недостаточность, определяемая как начало проведения диализа, двукратное увеличение концентрации креатинина или снижение почечной



фильтрации на 50%. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении сердечно-сосудистой патологии (инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий или стенокардии, хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярной болезни, заболеваний периферических сосудов) [86].

Регрессионный анализ позволил установить связь между приемом аллопуринола и снижением как систолического, так и диастолического артериального давления, зависимость гипотензивного эффекта от дозы аллопуринола у пожилых пациентов ( $p < 0,001$ ) [87]. Проведенный в 2016 г. метаанализ показал, что аллопуринол, назначенный для коррекции гиперурикемии, снижал систолическое и диастолическое артериальное давление независимо от приема гипотензивных препаратов. Кроме того, такая терапия способствовала снижению уровня креатинина в крови [88].

В настоящее время активно обсуждается роль аллопуринола в профилактике цереброваскулярной патологии. Так, согласно результатам исследования «случай – контроль», проведенного в Тайване, длительное лечение аллопуринолом ассоциировалось со снижением риска ишемических атак в случае цереброваскулярной болезни. Основную группу данного исследования составили 14 937 пациентов от 20 до 84 лет, контрольную – такое же количество лиц такого же возраста [89].

Необходимо отметить, что на данный момент времени существуют разные алгоритмы контроля уров-

ня мочевой кислоты. Наиболее перспективными представляются изложенные в экспертном заключении европейских ученых по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией, подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [90]. Стратегия ведения таких пациентов предполагает пять этапов.

**Этап 1.** Снижение мочевой кислоты менее 5 мг/дл при высоком сердечно-сосудистом риске. Последний устанавливается при наличии не менее двух из следующих факторов: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек. Достижение уровня мочевой кислоты менее 6 мг/дл – для пациентов в отсутствие указанных выше факторов риска.

**Этап 2.** Контроль заболеваний, являющихся факторами риска повышения уровня мочевой кислоты: сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности. Необходимо отметить, что эксперты подчеркивают значимость стабилизации сопутствующей патологии как неотъемлемой части коррекции гиперурикемии, при этом они затрагивают проблему длительного использования для лечения коморбидных заболеваний препаратов, негативно влияющих на обмен мочевой кислоты, прежде всего малых доз аспирина и диуретиков.

**Этап 3.** Формирование системы долговременного контроля уровня мочевой кислоты, включающей

профилактические и лечебные мероприятия. Речь, в частности, идет о повышении осведомленности пациентов о гиперурикемии и связанных с ней сопутствующих заболеваниях, приверженности лечению, об осознанном подходе к модификации внешних факторов, способствующих развитию патологии. К таковым относятся снижение и поддержание на нормальном уровне массы тела, соблюдение умеренной физической активности и рекомендаций по диете.

**Этап 4.** Медикаментозная коррекция гиперурикемии ингибиторами ксантиноксидазы как препаратами первого ряда (аллопуринол 100 мг/сут, затем титрование до 300–600 мг/сут для достижения целевого уровня мочевой кислоты).

**Этап 5.** Контроль мочевой кислоты с помощью комбинированной терапии аллопуринолом и урикозуриками в отсутствие достижения целевого уровня на монотерапии аллопуринолом, а также альтернативной терапии бензбромароном в случае непереносимости аллопуринола, выраженного снижения функции почек, не позволяющего назначить адекватную дозу последнего.

## Заключение

Выявление патогенетической взаимосвязи между гиперурикемией и рядом хронических заболеваний открывает новые возможности коррекции и профилактики последних – посредством контроля уровня мочевой кислоты. Данное направление, несомненно, является перспективным и требует более глубокого изучения. ☺

## Литература

1. Mandel N.S., Mandel G.S. Monosodium urate monohydrate, the gout culprit // J. Am. Chem. Soc. 1976. Vol. 98. № 8. P. 2319–2323.
2. Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate // Arthritis Rheum. 1972. Vol. 15. № 2. P. 189–192.
3. Chhana A., Lee G., Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review // BMC Musculoskelet. Disord. 2015. Vol. 16. ID 296.
4. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis // Annu. Rev. Physiol. 2015. Vol. 77. P. 323–345.
5. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Vol. 26. № 2. P. 186–191.
6. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Harper's Illustrated Biochemistry. Molecular Physiology. 2003.
7. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 5. P. 908–911.

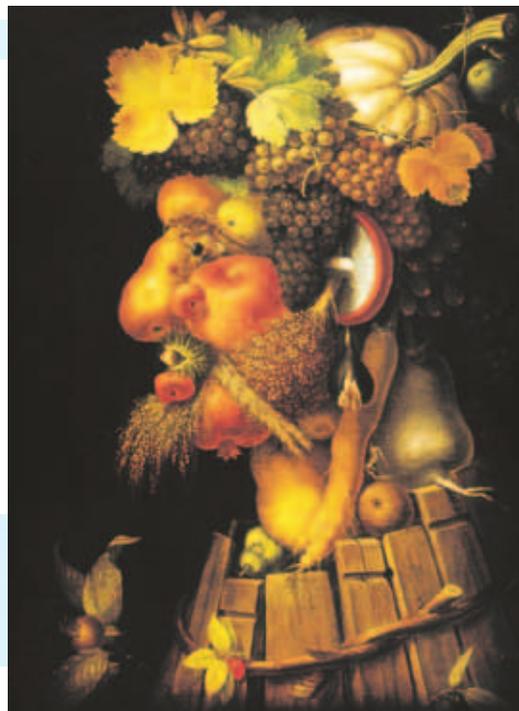
# Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер\* среди препаратов  
для снижения мочевой кислоты в крови<sup>1,2</sup>



Уровень мочевой кислоты<sup>3</sup>  
<360 мкмоль/л



**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС**  
**Регистрационное удостоверение** П № 012684/01. **Торговое название:** Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол. **Фармакотерапевтическая группа:** противодагрическое средство — ксантиноксидазы ингибитор.

**ПОКАЗАНИЯ.** Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления. К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочекислая нефропатия; опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. **ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ,** хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:**

Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

**Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата**



Реклама АЛР\_арт\_08/2018

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС
  2. Россия, IMS, ноябрь 2017
  3. М.С. Елисеев «Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы»; Научно-практическая ревматология 2014;52(2):141—146
- \* по продажам в упаковках и деньгах

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8  
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



8. *Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T.* A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout // *Adv. Ther.* 2015. Vol. 32. № 1. P. 31–41.
9. *Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al.* The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis // *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11. ID 832.
10. *Antón F.M., García Puig J., Ramos T. et al.* Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate // *Metabolism.* 1986. Vol. 35. № 4. P. 343–348.
11. *Becker M.A., Levinson D.* Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia // *Arthritis and Allied Conditions / ed. W.I. Koopman.* 13<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. P. 2041–2072.
12. *Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г.* Факторы риска подагры: половые различия // *Научно-практическая ревматология.* 2011. Т. 49. № 6. С. 28–31.
13. *Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А.* Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой) // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. № 5. С. 57–61.
14. *Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H. et al.* Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers // *Eur. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 523–530.
15. *Liu R., Han C., Wu D. et al.* Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. ID 762820.
16. *Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K.* Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.
17. *Sari I., Akar S., Pakoz B. et al.* Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 29. № 8. P. 869–874.
18. *Kumar S., Singh A.R., Takhelmayum R. et al.* Prevalence of hyperuricemia in Chitwan District of Nepal // *Journal of College of Medical Sciences-Nepal.* 2010. Vol. 6. № 2. P. 18–23.
19. *Conen D., Wietlisbach V., Bovet P. et al.* Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country // *BMC Public Health.* 2004. Vol. 4. ID 9.
20. *Darmawan J., Valkenburg H.A., Muirden K.D., Wigley R.D.* The epidemiology of gout and hyperuricemia in a rural population of Java // *J. Rheumatol.* 1992. Vol. 19. № 10. P. 1595–1599.
21. *Al-Arfaj A.S.* Hyperuricemia in Saudi Arabia // *Rheumatol. Int.* 2001. Vol. 20. № 2. P. 61–64.
22. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др.* Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014. № 10 (2). С. 153–159.
23. *Klemp P., Stansfield S.A., Castle B., Robertson M.C.* Gout is on the increase in New Zealand // *Ann. Rheum. Dis.* 1997. Vol. 56. № 1. P. 22–26.
24. *Huang C.L., Chen K.T.* An epidemiological survey of hyperuricemia among the Atayals of Nanau Township, Iian county // *Epidemiology Bulletin.* 1996. Vol. 12. № 5. P. 71–81.
25. *Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г.* Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой // *Современная ревматология.* 2007. Т. 1. № 1. С. 31–36.
26. *Елисеева М.Е., Елисеев М.С., Цурко В.В.* Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные) // *Доктор.Ру.* 2011. № 7 (66). С. 42–44.
27. *Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M.* Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults // *Ann. Epidemiol.* 1998. Vol. 8. № 4. P. 250–261.
28. *De Oliveira E.P., Burini R.C.* High plasma uric acid concentration: causes and consequences // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012. Vol. 4. ID 12.
29. *Li C., Hsieh M.C., Chang S.J.* Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. Vol. 25. № 2. P. 210–216.
30. *Eastmond C.J., Garton M., Robins S., Riddoch S.* The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers // *Br. J. Rheum.* 1995. Vol. 34. № 8. P. 756–759.
31. *Steele T.H., Oppenheimer S.* Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man // *Am. J. Med.* 1969. Vol. 47. № 4. P. 564–574.
32. *Takala J., Anttila S., Gref C.G., Isomaki H.* Diuretics and hyperuricemia in the elderly // *Scan. J. Rheumatol.* 1988. Vol. 17. № 3. P. 155–160.
33. *McAdams-De Marco M.A., Maynard J.W., Baer A.N. et al.* Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 1. P. 121–129.
34. *Елисеев М.С., Барскова В.Г., Якунина И.Я., Насонова В.А.* Диагноз подагра – противопоказание для назначения диуретиков // *Фарматека.* 2003. № 5. С. 67–70.
35. *Caspi D., Lubart E., Graff E. et al.* The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients // *Arthritis Rheum.* 2000. Vol. 43. № 1. P. 103–108.
36. *Satirapoj B., Supasyndh O., Chairasert A. et al.* Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population // *Nephrology (Carlton).* 2010. Vol. 15. № 2. P. 253–258.
37. *Martín N.E., Nieto V.G.* Hypouricemia and tubular transport of uric acid // *Nefrologia.* 2011. Vol. 31. № 1. P. 44–50.
38. *Lin K.C., Lin H.Y., 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. Vol. 27. № 6. P. 1501–1505.
39. *Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M.* Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study // *Am. J. Med.* 1967. Vol. 42. № 1. P. 27–37.



40. Park J.J., Roudier M.P., Soman D. et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4. № 7. ID e005308.
41. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // *PMЖ*. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–414.
42. Kang D.H., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease // *Semin. Nephrol*. 2005. Vol. 25. № 1. P. 43–49.
43. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C. et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis*. 2018. Vol. 71. № 6. P. 851–865.
44. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E. et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med*. 2009. Vol. 169. № 4. P. 342–350.
45. Mok Y., Lee S.J., Kim M.S. et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012. Vol. 27. № 5. P. 1831–1835.
46. Wu X.W., Lee C.C., Muzny D.M., Caskey C.T. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989. Vol. 86. № 23. P. 9412–9416.
47. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension // *Hypertens. Res*. 2014. Vol. 37. № 8. P. 785–789.
48. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals // *Am. J. Kidney Dis*. 2010. Vol. 56. № 2. P. 264–272.
49. Atar A.I., Yilmaz O.C., Akın K. et al. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study // *Anadolu Kardiyol. Derg*. 2013. Vol. 13. № 2. P. 139–145.
50. Mehta T., Nuccio E., McFann K. et al. Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham Heart Study // *Am. J. Hypertens*. 2015. Vol. 28. № 7. P. 877–883.
51. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F. et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects // *Eur. J. Intern. Med*. 2017. Vol. 37. P. 38–42.
52. Grayson P.C., Kim S.Y., la Valley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res*. 2011. Vol. 63. № 1. P. 102–110.
53. Gaffo A.L., Jacobs D.R. Jr., Sijtsma F. et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the coronary artery risk development in young adults cohort // *Ann. Rheum. Dis*. 2013. Vol. 72. № 8. P. 1321–1327.
54. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *J. Hypertens*. 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
55. Khan A., Shah M.H., Khan S. et al. Serum Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF) // *Pak. J. Med. Sci*. 2017. Vol. 33. № 2. P. 330–334.
56. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M. et al. Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure // *Circ. J*. 2016. Vol. 80. № 2. P. 404–410.
57. Memon A.G., Shah I.H., Kumar S. Uric acid levels association with different risk factors of acute MI // [www.semanticscholar.org/paper/Uric-Acid-Levels-Association-with-Different-Risk-of-Memon-Shah/d1df791d8ae646acd45b3fe43ceed7ff5357e2f1](http://www.semanticscholar.org/paper/Uric-Acid-Levels-Association-with-Different-Risk-of-Memon-Shah/d1df791d8ae646acd45b3fe43ceed7ff5357e2f1).
58. Mantovani A., Rigolon R., Civettini A. et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring // *J. Endocrinol. Invest*. 2018. Vol. 41. № 2. P. 223–231.
59. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol*. 2017. Vol. 231. P. 137–142.
60. Baldwin W., McRae S., Marek G. et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. № 4. P. 1258–1269.
61. Cicero A.F.G., Fogacci F., Giovannini M. et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study // *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8. № 1. ID 11529.
62. Ferreira T.D.S., Fernandes J.F.R., Araújo L.D.S. et al. Serum uric acid levels are associated with cardiometabolic risk factors in healthy young and middle-aged adults // *Arq. Bras. Cardiol*. 2018. Vol. 111. № 6. P. 833–840.
63. Pacifico L., Cantisani V., Anania C. et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children // *Eur. J. Endocrinol*. 2009. Vol. 160. № 1. P. 45–52.
64. Zuo T., Liu X., Jiang L. et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Cardiovasc. Disord*. 2016. Vol. 16. № 1. ID 207.
65. White J., Sofat R., Hemani G. et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016. Vol. 4. № 4. P. 327–336.
66. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233. № 2. P. 623–629.
67. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017. Vol. 13. № 4. P. 200–201.
68. Joo K., Kwon S.R., Lim M.J. et al. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy // *J. Korean. Med. Sci*. 2014. Vol. 29. № 5. P. 657–661.
69. Pascual E., Sivera F. Why is gout so poorly managed? // *Ann. Rheum. Dis*. 2007. Vol. 66. № 10. P. 1269–1270.
70. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
71. Aung T., Myung G., FitzGerald J.D. et al. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for

Ревматология



- patients with gout // Patient Prefer. Adherence. 2017. Vol. 11. P. 795–800.
72. Желябина О.В., Елисейев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55. № 4. С. 436–445.
  73. Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Cape Town, South Africa, September 1999. Cape Town: Ukenza, 1999.
  74. Perez-Ruiz F., Moreno-Lledó A., Urionaguena I., Dickson A.J. Treat to target in gout // Rheumatology (Oxford). 2018. Vol. 57. Suppl. 1. P. i20–i26.
  75. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L. et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 9. P. 1522–1528.
  76. Corbett E.J.M., Pentony P., McGill N.W. Achieving serum urate targets in gout: an audit in a gout-oriented rheumatology practice // Int. J. Rheum. Dis. 2017. Vol. 20. № 7. P. 894–897.
  77. Елисейев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 2. С. 16–22.
  78. Perez-Ruiz F., Richette P., Stack A. et al. Failure to reach serum urate target is associated with elevated mortality in gout // [acrabstracts.org/abstract/failure-to-reach-serum-urate-target-is-associated-with-elevated-mortality-in-gout/](http://acrabstracts.org/abstract/failure-to-reach-serum-urate-target-is-associated-with-elevated-mortality-in-gout/).
  79. Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 3. P. 577–580.
  80. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 51. № 3. P. 321–325.
  81. Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R. et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data // J. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 12. № 2. P. 61–65.
  82. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 47. № 4. P. 356–360.
  83. Елисейев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 5. С. 10–15.
  84. Chen J.H., Lan J.L., Cheng C.F. et al. Effect of urate-lowering therapy on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with gout: a case-matched cohort study // J. Rheumatol. 2015. Vol. 42. № 9. P. 1694–1701.
  85. Levy G., Shi J.M., Cheatham T.C., Rashid N. Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease // Perm. J. 2018. Vol. 22. ID 17-142.
  86. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial // Am. J. Kidney Dis. 2015. Vol. 65. № 4. P. 543–549.
  87. Beattie C.J., Fulton R.L., Higgins P. et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension // Hypertension. 2014. Vol. 64. № 5. P. 1102–1107.
  88. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis // Ann. Med. 2017. Vol. 49. № 2. P. 142–156.
  89. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. et al. Case-control study examining the association between allopurinol use and ischemic cerebrovascular disease // J. Investig. Med. 2019. Vol. 67. № 1. P. 48–51.
  90. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk // Cardiol. J. 2018. Vol. 25. № 5. P. 545–563.

### Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions

M.S. Yeliseyev, PhD<sup>1</sup>, M.Ye. Yeliseyeva, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

<sup>2</sup> Boarding House for Veterans of Labor № 1, Moscow

Contact person: Maksim Sergeevich Yeliseyev, [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

*Discussed the reasons of hyperuricemia occurrence, including the influence of such factors as obesity, metabolic syndrome, decreased kidney function, alcohol abuse, long-term use of acetylsalicylic acid and diuretics. Analyzed the role of hyperuricemia in metabolic disorders, atherosclerosis, cardiovascular and kidney diseases. Demonstrated ability urates decreasing therapy in the correction of hyperuricemia in gout and as well in asymptomatic hyperuricemia. Besides, the prospects of such treatment in terms of reducing the risk of cardio- and cerebrovascular complications, progression of renal failure are discussed.*

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, gout, allopurinol