

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-14-18

УДК 616-092.19-616-085

ГИПЕРУРИКЕМИЯ - НЕЗАВИСИМЫЙ, МОДИФИЦИРУЕМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

Ж.М. НУРМАХАНОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



Гиперурикемия является сильным, модифицируемым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Контроль уровня мочевой кислоты и коррекция ее аллопуринолом улучшает уровень общего выживания кардиоваскулярных пациентов.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, кардиоваскулярный риск, аллопуринол.

Для цитирования: Нурмаханова Ж.М. Гиперурикемия – независимый, модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Медицина (Алматы). – 2018. - №8 (194). – С. 14-18

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ГИПЕРУРИКЕМИЯ – ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫР АУРУЛАРЫНЫҢ ЖӘНЕ ӨЛІМГЕ ӘКЕЛЕТІН ТӘУЕЛСІЗ, МОДИФИЦИРЛЕУШІ ҚАУІП ҚАТЕР ФАКТОРЫ

Ж.М. НУРМАХАНОВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Гиперурикемия – жүрек-қантамыр ауруларының және өлімге әкелетін тәуелсіз, модифицируеуші қауіп қатер факторы болып табылады. Кардиоваскулярлы науқастардың зәр қышқылын және аллопуринолдың деңгейін бақылау арқылы өмір сүру уақытын жақсартады.

Негізгі сөздер: зәр қышқылы, гиперурикемия, кардиоваскулярлы қауіп-қатер, аллопуринол.

S U M M A R Y

HYPERURICEMIA IS AN INDEPENDENT, MODIFIABLE RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY

ZhM NURMAKHANOVA

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Hyperuricemia is a strong, modifiable factor in cardiovascular and overall mortality. Monitoring the level of uric acid and correcting it with allopurinol - improves the overall survival of cardiovascular patients.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, cardiovascular risk, allopurinol.

For reference: Nurmakhanova ZhM. Hyperuricemia is an independent, modifiable risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;8(194):14-18 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-14-18

Контакты: Нурмаханова Жаннат Махмұтовна, доцент кафедры интернатуры общей врачебной практики №3 Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, ул. Толе би, 88, индекс 050000.
E-mail: zhanna12932@mail.ru

Contacts: Zhanna M. Nurmakhanova, Associate Professor of the Internship Department of General Medical Practice №3 of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Tole bi str. 88, index 050000.
E-mail: zhanna12932@mail.ru

Принято 27.07.2018

В настоящее время известно несколько десятков факторов кардиоваскулярного риска (КВР). Наиболее изученные вошли в общепринятую шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Но есть факторы, которые тоже вносят свой вклад в структуру заболеваемости и смертности от кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), к ним относится гиперурикемия (ГУ).

В настоящее время проведено несколько крупных эпидемиологических исследований, в которых **установлена связь между ГУ и риском развития КВЗ** [1, 2]. Так, в исследовании NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) выявлено, что при возрастании уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови (от 321 мкмоль/л (5,4 мг/дл) до 416 мкмоль/л (7 мг/дл – верхняя граница норматива)) риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) повышался на 77% у мужчин и на 30% у

женщин. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным увеличением летальности от КВЗ среди лиц обоего пола [3, 4]. Кроме того, настораживает неуклонный рост как количества пациентов, так и уровня МК у них же за последние десятилетия.

Данные исследования MONICA/KORA Cohort Study показали, что у больных с документированной ИБС повышение уровня МК, независимо от других известных факторов риска, ассоциировалось с достоверным и значительным увеличением как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [5]. У больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST повышение уровня МК также является независимым предиктором неблагоприятных исходов [6].

Другое крупное исследование (Hu W. et al., 2009) влияния различных факторов на выраженность атеросклероза

тического поражения коронарных артерий по данным коронарографии показало, что **уровень МК является более значимым фактором, определяющим степень поражения коронарных артерий, чем снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение артериального давления (АД) и возраст больных** [7].

Хорошо изучена роль ГУ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Несколько исследований показали, что **ГУ является независимым предиктором смертности у больных с ХСН**. При повышении уровня МК более 9,50 мг/дл риск смерти в течение года у больных с ХСН возрастал в 7 раз, а при повышении более 800 мкмоль/л - в 18,6 раза. ГУ оказалась более значимым предиктором смертности, чем фракция выброса левого желудочка, несмотря на то, что уровень МК имел с ней сильную отрицательную корреляцию и положительную - с давлением в легочной артерии [8, 9]. ГУ не только предиктор неблагоприятных исходов у больных с ХСН, но и **независимый фактор риска развития сердечной недостаточности у лиц старше 60 лет**. Повышение уровня МК увеличивает риск смерти и у больных острой сердечной недостаточностью (ОСН). В исследовании, основанном на наблюдении в течение года за 560 больными, выжившими после ОСН, было показано, что при исходном уровне МК менее 7,7 мг/дл смертность от всех причин была 21,6%, а при уровне МК более 7,7 мг/дл смертность была почти в 2 раза выше и составила 39,7% [10].

Наиболее изучена **роль МК как предиктора кардиоваскулярных событий у больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом и метаболическим синдромом**.

Повышение уровня МК связано с риском развития АГ у нормотензивных лиц. Экспериментальные исследования показали, что повышение уровня МК приводит к развитию АГ за счет прямого негативного влияния МК на гладкие мышцы (стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул) и эндотелий сосудов (угнетает синтез оксида азота (NO), стимулирует оксидативный стресс). Роль гиперурикемии в развитии АГ доказана в крупном метаанализе 18 исследований, включившем 55607 человек со средним периодом наблюдения 6 лет и показавшем, что риск развития АГ увеличивается на 40% (RR 1,41; 95% CI, 1,23-1,58) [11]. При постоянной ГУ развитие АГ связано с развитием прегломерулярной артериопатии и тубулоинтерстициальным поражением, активацией ренин-ангиотензиновой системы.

По данным I Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы по выявлению распространенности ГУ в сочетании с АГ и сопутствующими заболеваниями [12], среди 9617 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет при АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС) уровень МК повышен почти у половины пациентов (49,9%) и у 70% тех, кто имел АГ с артралгиями, и сахарный диабет (33,4% случаев). ГУ наблюдалась у 63% женщин и 37% мужчин, принявших участие в проекте. Кроме того, у подростков с впервые возникшей АГ распространенность повышения уровня МК более 90%. Доказано, что в данной популяции препараты, снижающие уровень МК,

приводят к снижению АД, сопоставимому с эффектом основных классов антигипертензивных препаратов [13]. Полученные результаты нашли свое отражение в Европейских рекомендациях по АГ (ESC, 2018) - **определение МК вошло в список обязательных исследований при АГ**.

Доказана роль МК и в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ. Полагают, что **МК обладает способностью стимулировать рост кардиомиоцитов**. Роль гиперурикемии в развитии ГЛЖ у больных АГ была подтверждена в крупном японском исследовании, в котором участвовало 3305 мужчин в возрасте 35-66 лет. ГЛЖ диагностировалась на основании ЭКГ-критериев. Повышение уровня МК в пределах 390 - 654 мкмоль/л (6,6-11,0 мг/дл) значительно и достоверно увеличивало количество больных ГЛЖ независимо от индекса массы тела, уровня креатинина, наличия диабета и дислипидемии (дополнительный риск 1,58; $p < 0,001$) [14].

Результаты множества исследований показали, что **концентрация МК в крови достоверно коррелирует с большинством компонентов МС**, в том числе со степенью выраженности ожирения, гиперинсулинемии, триглицеридемии, гликемии, которые являются ключевыми патогенетическими звеньями инсулинорезистентности при МС [15,16].

Доказано [17], что свободные радикалы, которые образуются при синтезе МК с участием фермента ксантиноксидазы, приводят к развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) за счет уменьшения перфузии миокарда, повышения тонуса сосудов, что, в свою очередь, приводит к повышению постнагрузки и снижению кровотока в коронарных артериях. Высокий уровень свободных радикалов и прогрессирующая на этом фоне эндотелиальная дисфункция приводят к снижению сократимости миокарда, замыкая таким образом данный порочный круг прогрессированием ХСН.

ГУ является сильным, а главное, модифицируемым фактором сердечно-сосудистой и общей смертности. Именно **модификация ГУ является одной из задач многокомпонентной кардиоваскулярной профилактики**, которая включает немедикаментозные (соблюдение диеты с ограничением продуктов с высоким содержанием пуриновых оснований - источников для синтеза МК) и медикаментозные пути решения.

В настоящее время наиболее известны следующие препараты, снижающие уровень МК и устраняющие ГУ [18], ингибиторы ксантиноксидазы (КСО) – аллопуринол, фебуксостат.

Аллопуринол, будучи пролекарством, трансформируется в организме в оксипуринол - активное вещество, которое способно не только тормозить действие КСО, но и улучшать эндотелий-зависимую сосудистую релаксацию, замедлять процесс ГЛЖ [19].

Sanchez-Lozada L.G. и соавт., изучая афферентные артериолы на крысиных моделях подагры, нашли, что высокие цифры МК могут индуцировать сосудистое повреждение, прекращавшееся при использовании аллопуринола [20].

В пилотных исследованиях уменьшению уровня МК аллопуринолом сопутствовало снижение АД [21].

Результаты исследований свидетельствуют, что **кор-**

рекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф. Исследование LIFE впервые показало, что у больных АГ и гипертрофией левого желудочка медикаментозное снижение МК может уменьшать кардиоваскулярный риск [22, 23].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании пациенты с ХСН II-III ФК по NYHA получали аллопуринол 300 мг/сут в течение 1 мес, наблюдалось достоверное улучшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации [24].

Struthers и соав. провели когортное исследование 1760 пациентов с ХСН в течение 4 лет [25]. Всех пациентов разделили на 4 группы:

- никогда не получавшие аллопуринол;
- <4 лет получавшие низкую дозу аллопуринола (<299 мг/сут);
- длительно (≥4 лет) получавшие низкую дозу аллопуринола (<299 мг/сут);
- большие, длительно получавшие высокую дозу аллопуринола (≥300 мг/сут).

Конечные точки исследования включали смертность от всех причин, сердечно-сосудистой смертности (ССС) и госпитализации в связи ухудшением ХСН. По результатам исследования было показано снижение ССС только в группе пациентов, принимающих высокие дозы аллопуринола (≥300 мг/сут). Низкой дозы аллопуринола может быть недостаточно для коррекции гиперурикемии, поэтому в этой группе была зафиксированная повышенная смертность.

В России также проводилось исследование эффекта аллопуринола у пациентов с ХСН. Так, Синютин Е.А. и соавт. проанализировали 215 больных ХСН II-IV ФК по NYHA и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка <45%). ГУ была выявлена у 60,5% пациентов с ХСН. У 24 пациентов с ХСН и ГУ к стандартной терапии был добавлен аллопуринол в дозе 400 мг/сут в течение 3 мес. На фоне терапии аллопуринолом отмечено снижение уровня МК, креатинина, улучшение показателей ХСН по функциональному классу по NYHA, фракции выброса левого желудочка и уровня мозгового натрийуретического пептида. В группе с симптомной ГУ, кроме того, отмечено снижение С-реактивного белка, уровня диастолического артериального давления и увеличение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD. В группе с бессимптомной ГУ дополнительно улучшились переносимость физической нагрузки и липидный профиль. При лечении аллопуринолом пациентов с ХСН и гиперурикемией отмечено не только снижение урикемии и улучшение клинических проявлений подагры, но и уменьшение выраженности сердечной недостаточности [26].

Клинические исследования показали, что аллопуринол может улучшать функцию эндотелия, снижать кардиоваскулярные осложнения у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, и улучшать кардиальную функцию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и застойной сердечной недостаточностью. Терапия аллопуринолом ассоциируется с риском развития малого количества нежелательных явлений (доброкачественные изменения кожи, аллергические реакции, диспепсия) [27, 28].

Определенные успехи достигнуты при применении фебуксостата при хронической ГУ с отложением в тканях уратов, однако в конце 2017 года FDA выпустило предупреждение о его возможных неблагоприятных эффектах в отношении сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, сердечной смерти) по сравнению с аллопуринолом [29].

Как мы видим, множество исследований доказало, что ГУ является сильным, модифицируемым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Это требует пересмотра тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией в нашей стране, включающей в себя рутинный контроль за уровнем МК и подбор наиболее оптимальной терапии. Препаратом первой линии при ГУ экспертами рекомендован аллопуринол (от 100 мг до 900 мг в сутки), с возможностью долгосрочной терапии [30]. Назначение аллопуринола позволяет замедлить прогрессирование АГ, ХСН, хронической болезни почек, улучшает уровень общего выживания у пациентов с ГУ за счет снижения ССС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке Представительства ЗАО "Фармацевтический завод ЭГИС" в Республике Казахстан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Чумачек Е.В. Гиперурикемия как фактор риска поражения органов-мишеней и возможности ее медикаментозной коррекции у больных с метаболическим синдромом: дисс ... к.м.н.: 14.01.04. – Волгоград, 2013
- 2 Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyysönen K. et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 154-156
- 3 Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic followup study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2000. – Vol. 238. – P. 2404-2410
- 4 Хабижанова В.Б. Кардиоваскулярные факторы риска у

REFERENCES

- 1 Chumacek E.V. Giperurikemiya kak faktor riska porazheniya organov-misheney i vozmozhnosti ee medikamentoznoy korrektsii u bol'nykh s metabolicheskim sindromom: diss ... k.m.n.: 14.01.04. [Hyperuricemia as a risk factor for target organ damage and the possibility of its drug correction in patients with metabolic syndrome: diss ... med.: 14.01.04.]. Volgograd; 2013.
- 2 Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch. Intern. Med. 2004;164:154-6
- 3 Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic followup study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;238:2404-10

больных подагрой г. Алматы // Вестник КPCY. – 2014. – Т. 14, №10

5 Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28(6). – P. 1186-1192

6 Celik T., Iyisoy A. Uric acid levels for the prediction of prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction: A new potential biomarker // *Int. J. Cardiol.* – 2009. Google Scholar

7 Hu W. et al. Correlation between cardiovascular risk factors and the severity of coronary artery lesions in female patients // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2009. – Vol. 29(2). – P. 307-309

8 Martinez A., Gonzalez A., Cerda C., Perez P., Castro P., Perez O., Isa R., Corbalan R. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure // *Rev. Med. Chil.* – 2004. – Vol. 132(9). – P. 1031-1036

9 Pinelli M., Bindi M., Filardo F.P., Moroni F., Castiglioni M. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure // *Recenti. Prog. Med.* – 2007. – Vol. 98(12). – P. 619-623

10 Alimonda A.L., Nunez J., Nunez E., Husser O., Sanchis J., Bodi V., Minana G., Robles R., Mainar L., Merlos P., Darmofal H., Llacer A. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20(1). – P. 74-79

11 Grayson P.C. Hyperuricemia and incident of hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 102-110

12 Распространенность ГУ среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования в реальной клинической практике // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. - №13(6). – С. 889-890

13 Williams Mancia. et al. Hypertension Guidelines // *J Hypertens 2018 and Eur Heart J.*

14 Mitsuhashi H., Yatsuya H., Matsushita K. Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy in Japanese Men // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73(4). – P. 667-672

15 Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? // *Am J Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 816-826

16 Mazzali M., Kanellis J., Lin H. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 991-997

17 Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Литвиненко С.В. Роль гиперурикемии в развитии кардиоваскулярной патологии // Клінічні та експериментальні дослідження. – 2017. – №68(2)

18 Ogino K., Igawa O., Hisatome I. The other antihyperuricemic agents // *Nippon Rinsho.* – 2008. – Vol. 66(4). – P. 754-757

19 Kuo C.F., See L.C., Luo S.F. et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49. – P. 141-146

20 Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // *Am J Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1105-1110

21 Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A. et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 281-287

22 Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003

23 Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1041-1049.

24 Kanellis J., Kang D.N. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease // *Semin Nephrol.* – 2005. – Vol. 25(1). – P. 39-42

25 Struthers A.D., Donnan P.T., Lindsay P. et al. Effect of

4 Khabizhanov V.B. Cardiovascular risk factors in patients with gout in Almaty. *Vestnik KRSU = Herald of the KRSU.* 2014;14(10) (In Russ.)

5 Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28(6):1186-92

6 Celik T, Iyisoy A. Uric acid levels for the prediction of prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction: A new potential biomarker. *Int. J. Cardiol.* 2009. Google Scholar

7 Hu W, et al. Correlation between cardiovascular risk factors and the severity of coronary artery lesions in female patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2009;29(2):307-9

8 Martinez A, Gonzalez A, Cerda C, Perez P, Castro P, Perez O, Isa R, Corbalan R. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure. *Rev. Med. Chil.* 2004;132(9):1031-6

9 Pinelli M, Bindi M, Filardo FP, Moroni F, Castiglioni M. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure. *Recenti. Prog. Med.* 2007;98(12):619-23

10 Alimonda AL, Nunez J, Nunez E, Husser O, Sanchis J, Bodi V, Minana G, Robles R, Mainar L, Merlos P, Darmofal H, Llacer A. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur. J. Intern. Med.* 2009;20(1):74-9

11 Grayson PC. Hyperuricemia and incident of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:102-10

12 Prevalence of PI among patients with metabolic syndrome: the results of the study in real clinical practice. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):889-90 (In Russ.)

13 Williams Mancia, et al. Hypertension Guidelines. *J Hypertens 2018 and Eur Heart J.*

14 Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K. Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy in Japanese Men. *Circ. J.* 2009;73(4):667-72

15 Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005;118:816-26

16 Mazzali M, Kanellis J, Lin H, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002;282:991-7

17 Shuba NM, Voronova TD, Litvinenko S.V. The role of hyperuricemia in the development of cardiovascular pathology. *Klinichni ta eksperimental'ni doslidzhennya = Clinical and Experimental Studies.* 2017;68(2) (In Russ.)

18 Ogino K, Igawa O, Hisatome I. The other antihyperuricemic agents. *Nippon Rinsho.* 2008;66(4):754-7

19 Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:141-6

20 Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol.* 2002;283:1105-10

21 Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004;66:281-7

22 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003

23 Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65:1041-9

24 Kanellis J, Kang DN. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 2005;25(1):39-42

25 Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of

allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study // *Heart*. – 2002. – Vol. 87. – P. 229-234

26 Sinyutina E.A., Alexandria L.G., Trayanova T.G., Moiseev V.S. Hyperuricemia in patients with chronic heart failure // *Cardiorenal effects of allopurinol*. – 2012. – Vol. 2. – P. 46-50 (In Russ.)

27 Weimert N.A., Tanke W.F., Sims J.J. Allopurinol as a cardioprotective during coronary artery bypass graft surgery // *Ann Pharmacother*. – 2003. – Vol. 37. – P. 1708-1711

28 Doehner V., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xantine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2619-2624

29 FDA Safety Announcement. 11 November 2017.

30 Eduardo V., Marian G., Soledad G., Ursula V. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: a long-term follow-up in a randomized clinical trial // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2015. – Vol. 65. – P. 543–549

allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart*. 2002;87:229-34

26 Sinyutina EA, Alexandria LG, Trayanova TG, Moiseev VS. Hyperuricemia in patients with chronic heart failure. *Cardiorenal effects of allopurinol*. 2012;2:46-50 (In Russ.)

27 Weimert NA, Tanke WF, Sims JJ. Allopurinol as a cardioprotective during coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1708-11

28 Doehner V, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xantine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105:2619-24

29 FDA Safety Announcement. 11 November 2017.

30 Eduardo V, Marian G, Soledad G, Ursula V. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: a long-term follow-up in a randomized clinical trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65:543–9