

В.А. Скибчик, М.М. Вірна,
М.О. Войтович, М.В. Яковенко

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
МОЗ України, кафедра сімейної
медицини ФПДО

УДК: 616.153.857-02:616.1-038-08

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД)

Резюме. Мета. Останніми роками збільшився інтерес до проблеми гіперурикемії та пов'язаних із нею захворювань. Особливе місце посідає безсимптомна гіперурикемія. У статті обговорено патофізіологічні механізми впливу безсимптомної гіперурикемії на розвиток серцево-судинних захворювань, зокрема проатерогенних процесів, субклінічного запалення, ендотеліальної дисфункції, окислювального стресу, утворення бляшок та кальцифікації судин. Розглянуто немедикаментозні методи корекції, які насамперед пов'язані зі способом життя, а саме харчуванням, фізичною активністю та ін. Проаналізовано вплив фармакотерапії гіперурикемії, а саме місце інгібіторів ксантиноксидази: алопуринолу та фебуксостату на зниження серцево-судинного ризику. Наведено консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперурикемією та високим серцево-судинним ризиком.

Ключові слова: безсимптомна гіперурикемія, серцево-судинні захворювання, алопуринол, фебуксостат.

Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом обміну пуринів (сполук, які входять до складу нуклеїнових кислот — ДНК та РНК) в організмі. Приблизно дві третини загальної кількості СК утворюється в організмі, ще близько 30% надходить унаслідок споживання пуринів з їжею. Близько 70% СК виводиться нирками, а решта — кишечником.

Гіперурикемію (ГУ) діагностують при рівні СК у сироватці крові більше 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Вона може виникати при недостатній екскреції СК, підвищеному її утворенні або комбінації цих двох варіантів.

Упродовж багатьох років ГУ у свідомості більшості лікарів асоційована з проблемою артритів та подагри, тобто сприймають як лише ревматологічну проблему. Реалії клініки потребують суттєвого перегляду стереотипів. Зараз СК ідентифікована як маркер багатьох метаболічних і гемодинамічних порушень, а про подагру говорять за наявності артритів, нефропатії та тофусів. ГУ без ознак подагричного артритів вважається безсимптомною.

Дані різних епідеміологічних досліджень свідчать про збільшення поширеності ГУ в багатьох країнах світу [1, 2], що пов'язують з економічним зростанням, гіподинамією, великою поширеністю ожиріння, збільшенням споживання м'ясних і морепродуктів, а також солодких напоїв, багатих на фруктозу або алкоголь.

СК є важливим біомаркером здоров'я серцево-судинної системи, і на сьогодні є безліч доказів, що свідчать про роль ГУ в розвитку низки хроніч-

них метаболічних та серцево-судинних захворювань (ССЗ) і пов'язаної з ними смертності. Згідно з даними літератури, ГУ може бути предиктором артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого інфаркту міокарда (ГІМ), хронічної серцевої недостатності (ХСН), гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), фібриляції передсердь, метаболічного синдрому, серцево-судинної та загальної смертності [4, 5].

Незважаючи на те, що ГУ є необхідною умовою виникнення подагри, далеко не у всіх пацієнтів стан прогресує до дебюту суглобового синдрому. Так, за даними досліджень, п'ятирічна кумулятивна захворюваність на подагру серед пацієнтів із ГУ становить лише 22% [6]. Тобто в 78% пацієнтів із ГУ суглобовий синдром не розвивається.

ГУ як несприятливий фактор серцево-судинних захворювань. Наразі отримано переконливу доказову базу внеску порушень пуринового метаболізму з гіперпродукцією СК у широкий спектр патологічних процесів: запальних, метаболічних, онкологічних. Найбільш активно вивчається роль ГУ в розвитку уражень судин та органів. У масштабному дослідженні Р. Antelo-Pais et al. [7] на популяції числом 6927 пацієнтів була вивчена роль СК у кардіоваскулярному континуумі. Автори аналізували частоту виявлення ГУ, наявність та спектр традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, наявність і форму ССЗ, а також ознаки субклінічного ураження органів-мішеней. Для оцінки асоціації ГУ та серцево-судинного ризику було використано метод логістичної регресії з визначенням відношення шансів. У дослідженій групі частота реєстрації ГУ становила 16,3%. При цьому ризик

ГУ був достовірно вищим в осіб зі зниженим показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) — 2,92, серцевою недостатністю — 1,91, абдомінальним ожирінням — 1,80, гіпертензією — 1,65, які приймають тiazиди — 1,54, з гіпертрофією лівого шлуночка — 1,36, фібриляцією передсердь — 1,29, альбумінурією — 1,29.

Експериментальні дослідження показали, що підвищений рівень СК сприяє розвитку проатерогенних процесів, субклінічному запаленню, ендотеліальної дисфункції та окислювального стресу. Активні форми кисню, які продукуються після активації ксантиноксидази, є однією з основних причин, що викликають ендотеліальну дисфункцію та ураження серцево-судинної системи [8]. Описано кілька механізмів, що пояснюють можливу участь СК у формуванні ССЗ. Так, результати дослідження R.J. Johnson et al. [9] показали, що підвищення рівня СК може викликати гломерулотубулярні ушкодження, що сприяють активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та підвищенню артеріального тиску (АТ), при цьому ці зміни можуть регресувати після усунення ГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [10] продемонстрували, що високий рівень СК може індукувати пошкодження судинної стінки, яке регресує при використанні препарату алопуринол [11]. Інші потенційні механізми, за допомогою яких ГУ та/або підвищена активність ферменту ксантиноксидази можуть сприяти судинному ушкодженню, включають адгезію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин та стимуляцію запального процесу [12]. Слід зазначити, що кристали моноурату натрію можуть депонуватися в аорті та коронарних артеріях, тим самим беручи участь в утворенні бляшок і кальцифікації судин [13]. Таким чином, доведено, що СК може брати безпосередню участь у патогенезі цілої низки ССЗ та атеросклерозу.

Епідеміологічні дослідження показали, що підвищення концентрації СК є предиктором розвитку АГ [14]. Дані метааналізу 18 досліджень [15] демонструють збільшення на 13% частоти вперше виниклої АГ на кожний 1% підвищення рівня СК. Дванадцятирічне дослідження RIUMA [16], у якому взяли участь 1720 пацієнтів з АГ, також показало, що рівень СК — сильний предиктор смертності.

У метааналізі даних 8776 пацієнтів із гострим коронарним синдромом та супутньою безсимптомною ГУ було виявлено підвищення ризику несприятливих серцево-судинних подій, загальної і серцево-судинної смертності після коригування на інші відомі фактори ризику [17]. У пацієнтів із ХСН був показаний прямий зв'язок між підвищенням рівня СК, зниженням фракції викиду лівого шлуночка та рівнем NT-proBNP [18]. Порушення ритму серця також асоційовані з ГУ, зокрема описані шляхи патологічного впливу СК на формування фібриляції передсердь [21].

ГУ — частий феномен при МС, для якого характерні гіперінсулінемія та порушення вуглеводного обміну. Було показано, що при МС підвищено експресію низки молекул, що регулюють метаболічні процеси, а саме урат-транспортера 1-го типу та глюкоз-транспортера 9-го типу, що може відігравати патогенетичну роль у підвищенні рівня СК.

Немедикаментозне лікування ГУ. Основою лікування пацієнтів із ГУ є зміни способу життя. Велике значення мають виконання пацієнтами рекомендацій щодо нормалізації маси тіла, дотримання низькопуринової дієти, корекція метаболічних порушень та підвищення комплаєнтності. Хворі з ГУ повинні уникати надмірного прийому алкоголю, обмежити використання природних солодких фруктових соків, газованих напоїв, столового цукру, підсолоджених напоїв і десертів, а також кухонної солі.

До продуктів, що містять високий рівень пуринів, належать червоне м'ясо та дичина; деякі морепродукти, включаючи: тунець, сардини, анчоуси, оселедець, мідії, тріску, гребінці, форель і пікшу; м'ясні субпродукти (нирки, печінка, серце тощо); бобові (горох, сочевиця та ін.).

Підтримання високого рівня гідратації внаслідок вживання великої кількості рідини може бути корисним для зниження СК. Рекомендовано споживати 2-4 л рідини на добу, з яких не менше половини повинна становити звичайна питна вода.

Оскільки добре відомий зв'язок подагри з розвитком атеросклерозу, доцільним є застосування дієти з низьким вмістом холестерину та жирів.

Зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням може зменшити рівень СК. Однак при цьому слід уникати дієти, що викликає кетоз (наприклад, голодування).

Також рекомендовано для зниження СК вживати молочні продукти з низьким вмістом жирів; зерно і крохмаль: хліб, макарони, рис і картопля; фрукти та овочі, пісні білки, яйця (помірно), кава, чай.

Фармакотерапія гіперурикемії: місце інгібіторів ксантиноксидази. Нині антигіперурикемічні препарати, до яких належать інгібітори ксантиноксидази (алопуринол і фебуксостат) та урикозуричні засоби (пробенецид і лезинурад), беззаперечно рекомендуються пацієнтам із ГУ, асоційованою з подагричним артритом або подагричною нефропатією, але питання про їхню здатність також знижувати ССЗ і смертність залишається предметом обговорення. Проте аналіз сучасних публікацій свідчить про те, що більшість авторів схиляються до необхідності більш ефективної корекції ГУ, особливо за наявності інших факторів ризику ССЗ і хронічної хвороби нирок (ХХН) [18].

За даними Японських національних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із подагрою та ГУ [23], при безсимптомній ГУ з рівнем СК більше 9 мг/дл (535 мкмоль/л) медикаментозну терапію

слід проводити, незважаючи на покращення способу життя. Окрім того, слід розглянути можливість медикаментозної терапії, коли рівень СК у сироватці досягає 8 мг/дл (475 мкмоль/л) і менше, якщо в пацієнта є супутні захворювання: ХХН, АГ, ІХС, ЦД 2-го типу, метаболічний синдром тощо.

За даними Португальських національних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із подагрою та ГУ [24], коли рівень СК більше 9 мг/дл (535 мкмоль/л), фармакологічне лікування слід розглядати після індивідуальної оцінки співвідношення ризику та користі, зокрема для профілактики подагри. Міжнародними експертами [25] визначено показання до проведення УЗТ при безсимптомній ГУ: стійкі рівні СК вище 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у чоловіків та 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у жінок. При цих значеннях підвищується ризик нефротоксичності, а уратзнижувальна терапія (УЗТ) може мінімізувати цей ризик та уповільнювати прогресування захворювань нирок.

Із 2018 року в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) із ведення АГ ГУ була внесена до переліку додаткових факторів серцево-судинного ризику, які слід оцінювати в пацієнта з метою стратифікації ризику [26]. Щодо ведення пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком та ГУ УЗТ має бути застосована при рівні СК вище 360 мкмоль/л.

Застосування алопуринолу при ГУ. За даними актуальних міжнародних клінічних рекомендацій, препаратом першої лінії для лікування ГУ є інгібітор ксантиноксидази алопуринол. Важливо, що саме з пригніченням ксантиноксидази, можливо, пов'язані потенційні нефро- та кардіопротективні ефекти препарату [27].

На сьогодні є експериментальні дані про роль алопуринолу в зниженні ризику серцево-судинних, метаболічних захворювань та ураження нирок у пацієнтів із безсимптомною ГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [28] визначили, що високі рівні СК можуть індукувати судинне ушкодження, яке можна усунути за допомогою алопуринолу. У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували алопуринол, спостерігалось значне зниження рівня СК, холестерину та ліпопротеїнів низької щільності, у групі без алопуринолу спостерігалися явні тенденції до збільшення рівнів СК і товщини комплексу інтима-медіа (KIM) сонної артерії. Рівні СК, тригліцеридів, високочутливого С-реактивного білка, альбумінурії, креатиніну, індексу інсулінорезистентності, систолічного та діастолічного АТ і товщина KIM сонної артерії в групі алопуринолу були нижчими, а ШКФ вищими, ніж у групі пацієнтів без алопуринолу. До того ж частота діабетичної нефропатії була нижчою в групі алопуринолу, а частота АГ, що вперше виникла, у групі алопуринолу демонструвала тенденцію до зниження порівняно з такою в групі традиційного лікування (6,8% проти 13,6%) [29]. Алопуринол у високій дозі може ви-

кликати регрес маси лівого шлуночка, тому даний препарат може бути корисним для зменшення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ЦД 2-го типу та гіпертрофією лівого шлуночка. Зниження рівня СК та інгібування ксантиноксидази за допомогою УЗТ зменшують концентрацію натрій-уретичного пептиду і сприяють покращенню функції нирок. У пацієнтів із ХСН після терапії алопуринолом (300 мг/добу) порівняно з групою плацебо було виявлено покращення піку кровотоку в ділянці передпліччя та нижньої кінцівки (виявлені при плетизмографії) на 24 та 23% відповідно [30]. Двадцять із 30 підлітків з АГ, які отримують алопуринол, досягли нормального АТ проти 1 учасника групи плацебо, а середня активність реніну знизилася з 1,9 нг/мл на годину до 1,4 нг/мл на годину [31]. Було показано, що терапія алопуринолом може покращувати функцію ендотелію, збільшувати ШКФ та знижувати АТ. Пацієнти, які отримували алопуринол, характеризувалися більш вираженим зниженням систолічного АТ та рівня креатиніну порівняно з пацієнтами, які не отримували алопуринол, незалежно від антигіпертензивної терапії [32].

Місце фебуксостату в корекції ГУ. Альтернативою алопуринолу є більш сучасний препарат із групи інгібіторів ксантиноксидази — фебуксостат. Фармакодинамічний ефект даного препарату полягає в тому, що на відміну від алопуринолу він інгібує обидві ізоформи ензиму. Справа в тому, що в організмі є дві ізоформи цього ферменту: О-ксантиноксидаза і D-ксантиноксидаза, що містять іон молібдену. Зазначені ізоформи можуть перетворюватися одна на іншу при передачі іонів молібдену (так званий пінг-понг механізм). Інгібування обох ізоформ дає значну перевагу в досягненні ефекту, що зменшує урат. У зв'язку із цим при неефективності алопуринолу препаратом вибору є фебуксостат, який показаний при персистуючій ГУ на максимальних дозах алопуринолу, а також при поганій переносимості останнього [33].

Підтвердженням кардіоваскулярної безпеки фебуксостату є дані дослідження FREED, проведеного в Японії на популяції осіб із ГУ та супутньою серцево-судинною патологією [34]. Було встановлено, що фебуксостат не лише ефективно знижував рівень СК, а й продемонстрував значне зменшення числа цереброваскулярних, кардіоваскулярних та реноваскулярних подій порівняно з групою плацебо й алопуринолу. Ці дані були отримані з досліджень FEATHER та FREED [34]. Наведені результати лягли в основу рекомендацій щодо ведення подагри та ГУ, які розглядають УЗТ переважно фебуксостатом в осіб із факторами серцево-судинного ризику й ураженням нирок [35].

Проведені нещодавні масштабні дослідження переконливо продемонстрували не тільки виражений ефект зменшення фебуксостату, але і його хорошу переносимість, що надзвичайно важливо з урахуванням наявності широкого спектра асо-

Таблиця. Клінічні відмінності між фебуксостатом і алопуринолом

	Фебуксостат	Алопуринол
Хімічна структура	Непуринова основа	Пуриновий аналог
Пригнічення ксантиноксигенази	Селективне пригнічення	Неселективне пригнічення
Спосіб застосування	Пероральний	Пероральний
Дозування	80-120 мг	100-900 мг (зазвичай 300 мг)
Період напіввиведення	1,3 до 15,8 год	Алопуринол — 1-3 год Оксіпуринол — 17-40 год
Виведення	Печінка та нирки	Нирки
Необхідність корекції дози з порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня	Ні	Так
Лікарські взаємодії	Азатіоприн, 6-меркаптопурин	іАПФ, каптоприл, діуретики, ампіцилін/амоксикілін, азатіоприн, 6-меркаптопурин, циклофосфамід
Важкі побічні ефекти	Невідомі	Синдром гіперчутливості

ційованих станів у даної категорії пацієнтів [36]. Важливо наголосити, що в низці рандомізованих порівняльних випробувань було доведено кардіо-васкулярну безпеку цього препарату [37].

Фебуксостат та алопуринол: який із препаратів краще знижує серцево-судинний ризик? З урахуванням можливості проведення УЗТ лише двома препаратами — алопуринолом і фебуксостатом важливим є питання: який із препаратів краще знижує серцево-судинний ризик? (табл.) У деяких дослідженнях відмічено підвищення серцево-судинного ризику в пацієнтів, які отримували лікування фебуксостатом, порівняно з особами, які отримували алопуринол. Найбільш значущі із цих досліджень — APEX та CARES [38]. Необхідно відзначити, що в APEX пацієнти отримували фіксовану дозу алопуринолу (300 мг на добу), яка, за сучасними уявленнями, не є достатньою для значної частини пацієнтів. Водночас, розглядаючи питання про ефективність та безпеку УЗТ, не можна пройти повз відоме порівняльне дослідження CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout) 2018 р., у якому було проведено оцінку серцево-судинних наслідків у пацієнтів із подагрою в групах лікування алопуринолом або фебуксостатом (загальна кількість пацієнтів становила 6190 осіб, час спостереження — 32 міс.) [43]. У зв'язку з тим, що за результатами цього дослідження в американській популяції пацієнтів із подагрою, які отримували фебуксостат, смертність від ССЗ виявилася вищою, Американські національні рекомендації з лікування подагри (2020) пропонують перехід пацієнтів із ССЗ на інший препарат, що знижує СК [41]. Результати цих досліджень дали підстави EULAR, ACR рекомендувати починати УЗТ при подагрі з алопуринолу та застосовувати фебуксостат при непереносимості і недостатній ефективності алопуринолу [42].

У зв'язку із цим було проведено інше масштабне проспективне рандомізоване міжнародне дослідження IV фази щодо порівняльної оцінки безпеки фебуксостату та алопуринолу — FAST — у період із 2016 по 2018 р. у трьох країнах: Великій Британії, Данії та Швеції. У дослідження було включено 6128 пацієнтів, період спостереження становив 1467 днів [38]. Учасники були порівну рандомізовані на групи із переходом на фебуксостат (початкова доза 80 мг із подальшим можливим підвищенням до 120 мг) та продовження прийому алопуринолу в підібраній дозі. Частота виникнення серйозних ССЗ під час лікування фебуксостатом (1,72 випадку на 100 пацієнтів) була порівнянна з показником при лікуванні алопуринолом (2,05 події на 100 пацієнтів). Співвідношення частоти виникнення даних ССЗ між фебуксостатом та алопуринолом становило 0,85 (95% ДІ 0,70-1,03). Аналіз результатів FAST дав підстави експертам робочої групи EULAR як окрему рекомендацію констатувати, що фебуксостат не підвищує ризику ССЗ порівняно з алопуринолом у хворих на подагру [39]. Подібні дані було отримано й у великих дослідженнях реальної практики, виконаних з урахуванням корейської страхової бази даних [40].

Таким чином, два дослідження (CARES і FAST), що порівнювали серцево-судинну безпеку фебуксостату та алопуринолу в подібних популяціях пацієнтів із подагрою і високим ризиком ССЗ, дали принципово різний результат: у першому застосування фебуксостату супроводжувалося статистично значним підвищенням ризику смерті від будь-якої причини, а в другому ті самі ризики при прийомі фебуксостату були навіть дещо меншими, ніж при прийомі алопуринолу. Відносні ризики становили 0,96 (95% ДІ 0,74-1,23) та 0,84 (95% ДІ 0,71-1,01) відповідно. Немає підстав вва-

жати, що причиною цих відмінностей є помилки під час проведення чи аналізу результатів дослідження або вплив випадкових чинників. Справді, результати CARES загалом відповідають таким у попередніх порівняльних рандомізованих клінічних дослідженнях, так само, як і FAST.

При аналізі дизайну дослідження CARES та його основних висновків було виявлено цілу низку факторів, які могли вплинути на отримані авторами результати [43]. Серед недоліків і похибок, відзначених критиками цього дослідження, наявні такі: високий відсоток пацієнтів, які припинили прийом або вибули з дослідження (56 і 45% відповідно), неоднорідність сформованих груп із тяжкості подагри, наявності коморбідності та інших характеристик, нееквівалентність доз алопуринолу і фебуксостату.

Покрокове ведення пацієнтів із ГУ. Експертами в галузі кардіології Європи С. Borghi et al. 2021 р. було опубліковано консенсус щодо ведення пацієнтів із ГУ та високим серцево-судинним ризиком, що рекомендує проведення УЗТ препаратом алопуринол при неефективності немедикаментозних методів лікування [44, 45]. Згідно із цим документом рекомендується дотримуватись такого покрокового алгоритму дій:

Крок 1. Оцінити рівень СК у сироватці крові. При цьому вважати високим рівень більше 360 мкмоль/л, а в пацієнтів із наявністю щонайменше двох із таких факторів ризику: АГ, ЦД, дисліпідемія, ураження органів-мішеней або минулі серцево-судинні події — понад 300 мкмоль/л.

Крок 2. Оцінити наявність супутніх захворювань у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Цільовим вважати рівень СК у сироватці нижче 300 мкмоль/л.

Крок 3. Інформувати пацієнта про фармакологічні та епідеміологічні фактори, що впливають на ГУ, супутні захворювання й серцево-судинні фактори ризику. Рекомендувати зміни способу життя, дієти (обмеження споживання пуринів, зокрема

червоного м'яса, морепродуктів, продуктів із високим вмістом фруктози, безалкогольних напоїв і алкоголю, що містять вміст цукру; регулярна фізична активність; вживання кави, молочнокислих продуктів, вишні та аскорбінової кислоти) та зниження маси тіла, а також рекомендується застосування лозартану, по можливості відміна/заміна діуретиків, низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК), водночас не рекомендується перехід з інших блокаторів рецепторів ангіотензину на лозартан, припинення прийому низьких доз АСК у пацієнтів із вторинною профілактикою; зі статинів на фенофібрат.

Крок 4. Почати терапію алопуринолом у дозуванні 100 мг із наступною титрацією до 300–600 мг/добу, до досягнення цільового рівня СК (максимальна доза 900 мг/добу).

Крок 5. Контролювати рівень СК у крові не рідше 2 разів на рік. У пацієнтів з АГ, ІХС, ГПМК в анамнезі, ЦД та ХХН, які не досягли цільового рівня СК, розглянути можливість комбінованої терапії (алопуринол + препарат з урикозуричним ефектом). При досягненні цільових значень СК не припиняти лікування.

Висновок

У представленій роботі показано, що безсимптомна ГУ та захворювання серцево-судинної системи часто поєднуються і погіршують перебіг одне одного. При цьому уратзнижувальну терапію отримують лише 36,8% пацієнтів із безсимптомною ГУ, а ефективну терапію — 20,4% із них, що свідчить про недостатню інформованість лікарів і пацієнтів про негативну роль безсимптомної ГУ у формуванні позасуглобової патології та її потенційно негативний вплив на тривалість і якість життя. Необхідне подальше вивчення безсимптомної ГУ на розвиток кардіо-рено-метаболічних захворювань та можливостей їх корекції.

Список використаної літератури

1. Yang WX, Ma Y, Hou YL et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlation with serum lipids and blood glucose in physical examination population in 2015–2018: a retrospective study. *Clin Lab*. 2019;65(8). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190338.
2. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807.
3. Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832.
4. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170–180. DOI: 10.1002/acr.20065.
5. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.
6. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82(3):421–426. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
7. Antelo-Pais P, Prieto-Díaz MÁ, Micó-Pérez RM et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with cardiovascular risk factors and subclinical target organ damage. *J Clin Med*. 2022;12(1):50. DOI: 10.3390/jcm12010050.
8. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(Suppl 2):9–14. DOI: 10.1185/03007995.2015.1087980.
9. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.

10. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):F1105-F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
11. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:511.
12. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med*. 2005;118(8):816-826. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
13. Khanna P, Johnson RJ, Marder B et al. Systemic Urate Deposition: An Unrecognized Complication of Gout? *J Clin Med*. 2020;9(10):3204. DOI: 10.3390/jcm9103204.
14. Wang J, Qin T, Chen J et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259.
15. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-110. DOI: 10.1002/acr.20344.
16. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-1078. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
17. He C, Lin P, Liu W, Fang K. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4):e13074. DOI: 10.1111/eci.13074.
18. Vlad-Sabin I, Roxana B, Adina-Flavia CM et al. The Relationship between Serum Uric Acid and Ejection Fraction of the Left Ventricle. *J Clin Med*. 2021;10(17):4026. DOI: 10.3390/jcm10174026.
19. Ae R, Kanbay M, Kuwabara M. The causality between the serum uric acid level and stroke. *Hypertens Res*. 2020;43(4):354-356. DOI: 10.1038/s41440-019-0346-z.
20. Liu B, Pan Y, Cao L, Yang J. The Prognostic Value of Serum Uric Acid in Hospitalized Patients with Acute Cerebral Infarction. *Dis Markers*. 2021;2021:6103961. DOI: 10.1155/2021/6103961.
21. Deng Y, Liu F, Yang X, Xia Y. The Key Role of Uric Acid in Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis, Apoptosis, and Immunity in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:641136. DOI: 10.3389/fcvm.2021.641136.
22. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
23. Yamanaka H. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1018-1029. DOI: 10.1080/15257770.2011.596496.
24. Araujo F, Cordeiro I, Teixeira F et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(2):158-171. PMID: 24850289.
25. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
26. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Feb;72(2):160. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004. PMID: 30704723.
27. White WB, Saag KG, Becker MA et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
28. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):F1105-F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
29. Liu P, Chen Y, Wang B et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(4):475-482. DOI: 10.1111/cen.12673.
30. 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;81(6):768-779. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
31. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924-932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924.
32. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142-156. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803.
33. 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;44(7):907-916. DOI: 10.1002/clc.23643.
34. Kojima S, Matsui K, Ogawa H et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017;69(1):169-175. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015.
35. Hisatome I, Li P, Miake J et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease — Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia. *Circ J*. 2021;85(2):130-138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
36. White WB, Saag KG, Becker MA et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
37. Pascart T, Latourte A, Flipo RM et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395-404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
38. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
39. White WB, Saag KG, Becker MA et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. 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;396(10264):1745-1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
41. Kang EH, Choi HK, Shin A et al. Comparative cardiovascular risk of allopurinol versus febuxostat in patients with gout: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2122-2129. DOI: 10.1093/rheumatology/kez189.
42. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
43. Ghang BZ, Lee JS, Choi J et al. Increased risk of cardiovascular events and death in the initial phase after discontinuation of febuxostat or allopurinol: another story of the CARES trial. *RMD Open*. 2022;8(2):e001944. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001944.
44. 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;25(5):545-563. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
45. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. DOI: 10.5603/CJ.2021.0001.

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND ITS CORRECTION

V.A. Skybchyk, M.M. Virna, M.O. Voitovych, M.V. Yakovenko

Abstract. In recent years, interest in the problem of hyperuricemia and related diseases has increased. A special place is occupied by asymptomatic hyperuricemia. The article discusses the pathophysiological mechanisms of the influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of cardiovascular diseases, in particular, proatherogenic processes, subclinical inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, plaque formation, and vascular calcification. Non-medicinal methods of correction are considered, which are primarily related to lifestyle, namely nutrition, physical activity, etc. The effect of pharmacotherapy of hyperuricemia, namely the role of xanthine oxidase inhibitors: allopurinol and febuxostat, in reducing cardiovascular risk was analyzed. A consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk is presented.

Keywords: asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular diseases, allopurinol, febuxostat.

Для цитування: Скибчик ВА, Вірна ММ, Войтович МО, Яковенко МВ. Безсимптомна гіперурикемія як фактор ризику серцево-судинних захворювань та її корекція (огляд). Практикуючий лікар, 2024. № 1, с. 20-26. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-1.20.

Адреса для листування: Скибчик Василь Антонович, profvas292@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Вірна Маріанна Михайлівна, mmvirna@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Войтович Мар'яна Олександрівна, 23011981maryana@gmail.com; 1 Територіальне медичне об'єднання відокремлений підрозділ «Лікарня Святого Луки», м. Львів, вул. Навроцького, 23, 79000, Україна. Яковенко Максим Владиславович, maxyakovenko11@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна.

Відомості про авторів: Скибчик Василь Антонович, доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0002-7140-0162. Вірна Маріанна Михайлівна, кандидатка медичних наук, асистентка кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0002-4595-2609. Войтович Мар'яна Олександрівна, лікарка-кардіолог 1 Територіального медичного об'єднання відокремлений підрозділ «Лікарня Святого Луки». ORCID: 0009-0002-8501-3902. Яковенко Максим Владиславович, лікар-інтерн кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0009-0005-7397-4230.

Особистий внесок: Скибчик В.А. — генератор ідеї, супровід під час написання статті. Вірна М.М. — написання статті, аналіз даних літератури. Войтович М.О. — супровід під час написання статті. Яковенко М.В. — підготовка статті до друку.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 08.01.2024 р., прийнята на друкування 11.01.2024 р., надрукована 29.03.2024 р.

For citation: Skybchyk VA, Virna MM, Voitovych MO, Yakovenko MV. Asymptomatic hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular diseases and its correction. The Practitioner, 2024. No 1, p. 20-26. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-1.20.

Correspondence address: Skybchyk Vasyl Antonovych, profvas292@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of FPE Family Medicine, Lviv, Pekarska street, 69, 79010, Ukraine. Virna Marianna Mykhaylivna, mmvirna@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of FPE Family Medicine, Lviv, Pekarska street, 69, 79010, Ukraine. Voitovych Maryana Oleksandrivna, 23011981maryana@gmail.com; 1 Territorial medical association separate unit of the «Hospital of Saint Luke», Lviv, Navrotskogo street, 23, 79000, Ukraine. Yakovenko Maksym Vladyslavovich, maxyakovenko11@gmail.com. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of FPE Family Medicine, Lviv, Pekarska street, 69, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Skybchyk Vasyl Antonovych, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0002-7140-0162. Virna Marianna Mykhaylivna, Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0002-4595-2609. Voitovych Maryana Oleksandrivna, cardiologist of the 1 Territorial medical association separate unit of the «Hospital of Saint Luke». ORCID: 0009-0002-8501-3902. Yakovenko Maksym Vladyslavovich, intern of the Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0009-0005-7397-4230.

Personal contribution: Skybchyk VA — an idea generator, support during the writing of the article. Virna MM — writing of an article, analyzing literature data. Voitovych MO — support during the writing of the article. Yakovenko MV — preparation of the article for printing.

Funding: The article was prepared within the budget funding of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 08.01.2024, accepted 11.01.2024, published 29.03.2024.