

Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности

Желябина О.В., Елисеев М.С.

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

Сердечная недостаточность (СН) — одна из основных проблем общественного здравоохранения развитых стран. Гиперурикемия (ГУ) часто обнаруживается у пациентов с хронической СН (ХСН) и является известным независимым предиктором смертности и повторной госпитализации из-за прогрессирования СН. Связь ГУ с худшими клиническими исходами у пациентов с ХСН может объясняться воздействием мочевой кислоты (МК) и фермента ксантиноксидазы (КСО) на эндотелий сосудов, что ведет к высвобождению воспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Наличие такого механизма обуславливает интерес к изучению потенциальных преимуществ ингибирования КСО у пациентов с СН. Ингибиторы КСО, вероятно, могут стать новым средством, позволяющим улучшить прогноз у этих больных.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; фебуксостат; ксантиноксидаза; подагра; гиперурикемия.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности. Современная ревматология. 2019;13(3):109–115.

Urate-lowering therapy for heart failure

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

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

Heart failure (HF) is one of the major public health problems in developed countries. Hyperuricemia (HU) is often found in patients with chronic HF (CHF) and is a well-known independent predictor for mortality and re-hospitalization for the progression of HF. The association of HU with worse clinical outcomes in patients with CHF may be attributed to the effects of uric acid (UA) and the enzyme xanthine oxidase (XO) on the vascular endothelium, which leads to the release of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. The presence of this mechanism leads to an interest in exploring the potential benefits of inhibiting XO in patients with HF. XO inhibitors are likely to become a new tool to improve prognosis in these patients.

Keywords: heart failure; febuxostat; xanthine oxidase; gout; hyperuricemia.

Contact: Maksim Sergeevch Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Urate-lowering therapy for heart failure. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):109–115.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-109-115

Сердечная недостаточность (СН) связана с высоким риском смерти и значительными финансовыми потерями, обусловленными в том числе необходимостью частой госпитализации в отделения неотложной помощи и палаты интенсивной терапии. СН характеризуется выраженным, прогрессирующим ухудшением качества жизни в результате снижения трудоспособности и толерантности к минимальной физической нагрузке [1–2]. Это одна из основных проблем общественного здравоохранения развитых стран: ежегодно СН диагностируется более чем у 550 тыс. человек, она выявлена у 5,8 млн жителей США. По данным ВОЗ, в мире насчитывается не менее 23 млн больных СН, более 1 млн из них госпитализируют в течение календарного года. СН является непосредственной причиной более 7% всех сердечно-сосудистых смертей [3, 4]. В отличие от других форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и острого нарушения мозгового кровообращения, в лечении которых в последние десятилетия достигнуты серьезные успехи, распространенность, заболеваемость

СН и смертность от нее в последние несколько десятилетий не только не снижаются, но и возрастают, и прогноз остается крайне неблагоприятным [5, 6]. Показатели смертности при СН столь высоки, что превосходят таковые при онкологических заболеваниях: более 40% пациентов умирают в течение года после первой госпитализации [7].

Среди факторов риска, непосредственно влияющих на развитие, тяжесть течения, прогрессирование и исходы СН, выделяют традиционные, необходимость коррекции которых не вызывает сомнений: артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, кардиомиопатии, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия и дислипидемия, курение, злоупотребление алкоголем, а также нетрадиционные, влияние которых на риск развития ССЗ и их исходы стало активно обсуждаться относительно недавно: хроническое воспаление, гиперурикемия (ГУ), дефицит витамина D. Изучение фармакологических методов коррекции нетрадиционных факторов риска может стать перспективным направлением терапии СН. Одной из мишеней такой терапии пред-

ставляется ГУ, в том числе благодаря наличию нескольких препаратов с выраженным уратснижающим эффектом и хорошим профилем безопасности [8].

Хотя ассоциация ГУ с ССЗ давно известна [9], возможность применения для лечения таких пациентов препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (МК), стала рассматриваться только в последние годы, после появления крупных наблюдательных исследований, доказывающих, что ГУ независимо от других факторов риска коррелирует с развитием как ССЗ в целом, так и непосредственно с СН [10–13].

Связь подагры с хронической СН (ХСН), субклиническими показателями систолической дисфункции и смертности продемонстрирована в анализе данных Фрамингемского исследования [14]. Сообщается, что общий риск смертности от ССЗ возрастал на 15% при увеличении концентрации МК в сыворотке крови на 1 мг/дл [15].

В метаанализе Н. Huang и соавт. [16], включавшем пять исследований, посвященных изучению СН, и 28 исследований, в которых оценивались неблагоприятные исходы у пациентов с СН, установлено, что повышенное содержание МК в сыворотке крови связано со значительным возрастанием риска развития СН, а высокий уровень МК в сыворотке является независимым предиктором смерти у пациентов с СН. А. Strasak и соавт. [17] на основании более чем 13-летнего наблюдения 83 683 австрийских мужчин в широком возрастном диапазоне установили, что при исходной концентрации МК в сыворотке крови $>398,81$ мкмоль/л, т. е. при минимальном превышении нормативного уровня МК (360 мкмоль/л), риск развития смертельной ХСН был на 50% выше, чем у мужчин с концентрацией МК в сыворотке крови $\leq 273,81$ мкмоль/л.

В другом схожем исследовании, включавшем 28 613 пожилых женщин в постменопаузе, исходная концентрация МК сыворотки $>5,41$ мг/дл (примерно 322 мкмоль/л) также ассоциировалась с увеличением риска смерти от ХСН на 50% по сравнению с сывороточным уровнем МК $\leq 3,70$ мг/дл (около 204 мкмоль/л) [18].

В проспективном когортном исследовании 41 879 китайских мужчин и 48 514 женщин J.H. Chen и соавт. [19] показали, что ГУ (уровень МК в сыворотке >7 мг/дл) является независимым фактором риска смерти от СН (отношение рисков, ОР 2,05; 95% доверительный интервал, ДИ 1,11–3,78), который увеличивается на 13% при повышении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (ОР 1,13; 95% ДИ 1,07–1,19). Кроме того, эта ассоциация сохраняется при разных видах дизайна исследований, размере выборки, а также после поправки на тип СН, этническую принадлежность и продолжительность наблюдения. Несколько новых работ, включенных в более поздний метаанализ, также показали значимую связь между повышением уровня МК в сыворотке крови и СН [14].

СН – патофизиологическое состояние, при котором сердце не способно перекачивать кровь со скоростью, измеримой с потребностями метаболизма тканей, или может делать это только при повышении давления наполнения. Сложная серия нейрогормональных нарушений возникает в результате двух основных гемодинамических изменений, происходящих в этом состоянии: снижения сердечного выброса и предсердной гипертензии. На ранних стадиях СН усиление адренергического воздействия, акти-

вация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и интенсивное высвобождение вазопрессина и эндотелина являются компенсаторными механизмами, поддерживающими перфузию жизненно важных органов и увеличивающими неадекватный объем артериальной крови. По мере хронизации СН компенсаторные механизмы оказывают нежелательное влияние, связанное с вазоконстрикцией, увеличением постнагрузки, чрезмерной задержкой соли и воды, способствуя прогрессированию СН и усилению оксидативного стресса.

Оксидативный стресс – состояние, при котором избыточное производство в аэробных клетках активных форм кислорода (АФК, включая молекулярный кислород и его производные) опережает эндогенные механизмы антиоксидантной защиты, приводя к окислению биологических макромолекул. АФК вовлечены в большинство процессов, которые оказывают значительное влияние на сердечную функцию.

Одним из основных источников АФК является ксантиноксидоредуктаза (КОР). Это молибденсодержащий фермент, представляющий собой гомодимер с молекулярной массой 150 кДа, который вызывает образование супероксида или перекиси водорода в качестве побочных продуктов пуринового метаболизма. Фермент транскрибируется в виде одного генного продукта (ксантиндегидрогеназа), в котором полученные из субстрата электроны восстанавливают НАД⁺ до НАДН (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный). Однако при наличии воспалительных изменений окисление ключевых остатков цистеина (535 и 992) и/или ограниченный протеолиз превращает ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу (КСО). Она является ключевым ферментом, участвующим в биосинтезе МК, катализируя окислительное гидрокселирование гипоксантина в ксантин и ксантина в МК в качестве конечного метаболита адениннуклеотидов.

КОР как основной фермент метаболизма МК приводит к гиперпродукции АФК и значительно усиливает оксидативный стресс. В сосудах АФК вызывают воспаление и уменьшение продукции окиси азота (NO), что в конечном счете способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Повышенная выработка АФК ведет к сердечной гипертрофии, фиброзу миокарда, ремоделированию левого желудочка и нарушению сократимости, т. е. к ухудшению сердечной функции при ХСН.

МК является конечным продуктом катаболизма пуринов, образующихся в печени и выделяющихся преимущественно почками и в меньшем количестве кишечником. МК обладает антиоксидантной активностью во внеклеточной окружающей среде, но внутри клетки оказывает противоположный эффект – развитие оксидативного стресса и воспаления. Хорошо известно, что избыток МК приводит к оксидативному стрессу, однако и КСО может играть важную роль в этом процессе.

Серьезным патологическим механизмом развития и прогрессирования ХСН является также избыточный интерстициальный фиброз, напрямую связанный с оксидативным стрессом. Последний, как известно, оказывает профибротическое действие во многих органах, и недавние работы показывают, что оксидаза Nox₂ как производное АФК участвует в развитии интерстициального сердечного фиброза [20].

Снижение сократительной способности миокарда – важнейший признак ХСН, имеющий многофакторную основу, включая изменение функции кардиомиоцитов, а также структуры и свойств камер сердца. Исследования *in vitro* показали, что сократительная функция миоцитов может быть нарушена при увеличении содержания АФК посредством нескольких механизмов. В частности, продукция АФК, стимулированная КСО, имеет потенциальное патофизиологическое значение: гиперпродукция АФК приводит к ухудшению сердечной функции и показателей сократительной способности миокарда, что может быть связано с угнетением свободными радикалами связи возбуждение-сокращение сердечной мышцы [21].

M.L. Hess и соавт. [22] сообщили, что свободные радикалы кислорода, генерируемые КСО, подавляют накопление кальция саркоплазматическим ретикуломом. Это приводит к уменьшению сердечной сократимости и релаксации сердечной мышцы. Другой возможный механизм, вызывающий снижение сократимости миокарда, – повреждение клеток АФК, запускающее перекисное окисление фосфолипидов мембраны, что может обусловить увеличение текучести и проницаемости мембраны, а также потерю ее целостности [23, 24].

В свою очередь, относительный дефицит NO может дополнительно способствовать активности оксидазы, когда в присутствии кислорода оксид азота реагирует с образованием пероксинитрита (ONOO⁻), который ингибирует функцию КСО, главным образом путем окислительного разрушения каталитического центра молибдена, снижения его активности и образования АФК. Если эндотелиальная функция сохранена и окислительный стресс выражен слабо, то этот процесс не запускается. Регулирующий механизм управления эффективен до тех пор, пока КСО не генерирует супероксидный анион. Этот процесс возникает в условиях гипоксии, когда фермент возвращает электроны молекулярному кислороду во время различных этапов метаболизма пуринов. Увеличение содержания супероксида приводит к инактивации NO, снижая его контроль над сосудистой оксидазой, что является одним из основных и самых важных механизмов развития сосудистой эндотелиальной дисфункции, а также способствует системной вазоконстрикции и увеличению нагрузки на сердце при ХСН.

Окислительный стресс может иметь решающее значение для активации апоптоза, который считается важным фактором прогрессирования ХСН, особенно на поздних стадиях [25–27].

Доказано, что как МК, так и ферменты, участвующие в ее метаболизме, негативно влияют на развитие и прогрессирование ХСН из-за увеличения продукции МК и уменьшения ее экскреции. Существует несколько возможных причин повышения выработки МК при ХСН: увеличение продукции и активности КСО, повышение конверсии ксантиндегидрогеназы в КСО, увеличение содержания субстрата КСО. Уменьшение почечной перфузии также способно привести к повышению уровня МК. Поскольку прогрессирующая СН вызывает ишемию тканей и повышение уровня лактата в сыворотке крови, экскреция МК почками может быть нарушена, так как лактат конкурирует с уратом через органический анионит в проксимальном канальце [28]. Хотя печень является основным источником МК, эндотелий также вносит свой вклад в ее выработку. В сердце КСО ло-

кализуется исключительно в эндотелии капилляров. Поэтому МК, генерируемая при гипоксических состояниях, происходит из клеток эндотелия капилляров, а не из клеток миокарда, и ГУ при СН может быть связана с влиянием гипоксии на метаболизм микроциркуляторного русла. Это позволяет предположить, что МК может являться маркером повреждения при СН.

Существует несколько факторов, позволяющих прогнозировать скорость прогрессирования повреждения при СН. Прогностическое значение имеют гемодинамика, функциональные возможности и метаболические параметры, включая нейроэндокринные и иммунологические процессы. При этом исследование метаболических факторов может быть более информативным, чем традиционная оценка гемодинамического статуса и клинических особенностей.

S.D. Anker и A.J. Coats [29] предложили классификацию, позволяющую оценивать прогноз ХСН с учетом имеющихся метаболических, функциональных и гемодинамических изменений. При этом выделение стадий заболевания определяется прежде всего характером метаболических нарушений. Было высказано предположение, что в качестве метаболического маркера можно использовать уровень МК в сыворотке, поэтому авторы изучали соотношение между концентрацией МК в сыворотке и выживаемостью [30].

Активность КОР плазмы во время острой фазы СН была оценена H. Okazaki и соавт. [31], которые обследовали 118 больных с острой СН (ОСН) и 231 пациента группы контроля, наблюдавшихся в отделении кардиологии. Активность КОР была чрезвычайно высокой у пациентов с тяжелой декомпенсированной ОСН, что связано с высоким уровнем лактата и приводило к развитию ГУ.

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о роли метаболического пути с участием МК и ферментов, связанных с ее образованием, в патофизиологии СН и других ССЗ. Это послужило основанием для изучения возможности лекарственного ингибирования КСО-обусловленного накопления АФК для уменьшения его отрицательного влияния. Из-за сложности оценки КСО в живых эндотелиальных клетках не удается точно определить, какой фактор в большей степени влияет на исход ССЗ – увеличение активности КСО или повышение концентрации МК.

Ингибиторы КСО демонстрируют ряд эффектов, которые могут улучшить выживаемость при ССЗ. Помимо снижения уровня МК, они улучшают функцию эндотелия у больных СН, СД, а также у курильщиков, уменьшают массу миокарда левого желудочка у пациентов с ИБС, гипертрофию левого желудочка у больных СД и хронической болезнью почек (ХБП), артериальное давление, жесткость артерий и препятствуют увеличению толщины интима-медиа сонной артерии [32, 33].

В ряде исследований обнаружено, что длительное лечение аллопуринолом улучшает гемодинамику и функцию левого желудочка, а также предотвращает его ремоделирование [34, 35].

В эксперименте развитие СН у животных было связано с повышенной активностью КСО, подавление которой положительно влияло на показатели и исходы СН. Эндотелиальная функция улучшалась при назначении высоких доз ингибитора КСО аллопуринола, но не урикозурического препарата пробенецида [36, 37].

М. Pavlusova и соавт. [38] оценивали эффективность аллопуринола у 3160 пациентов с СН, нуждавшихся в госпитализации. Пациенты были разделены на три группы: без ГУ, с ГУ, по поводу которой проводилось лечение аллопуринолом, и с ГУ, лечение которой при выписке не назначалось. Двух- и пятилетняя смертность от всех причин регистрировались в качестве основных показателей при оценке исхода. Как показали результаты наблюдения, у пациентов с СН ГУ ассоциировалась с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска, однако лечение низкими дозами аллопуринола не улучшало прогноз.

Можно предположить, что, помимо возможного дозозависимого эффекта, влияние на прогноз ХСН различается и у отдельных ингибиторов КСО. A.F.G. Cicero и соавт. [39] сравнивали влияние терапии двумя ингибиторами КСО (аллопуринол и фебуксостат) на сердечно-сосудистую смертность у пациентов пожилого возраста с легкой и умеренной СН в условиях клинической практики. В ходе наблюдения, продолжавшегося более 5 лет, выявлена лучшая кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость у пациентов, получавших фебуксостат (отношение шансов, ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99), по сравнению с леченными аллопуринолом (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,84–0,93). Различия между группами, с учетом поправки на другие факторы риска, были статистически значимыми ($p=0,04$). Результаты исследования позволяют предположить, что оба препарата могут способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности у этих больных и что применение фебуксостата может быть более благоприятным в отношении исходов СН.

Одна из возможных причин такого расхождения результатов – различное влияние ингибиторов КСО на уровень МК и активность КСО. Так, клинические испытания с участием пациентов с ГУ и подагрой показали, что эффективность фебуксостата значительно выше, чем аллопуринола, а переносимость лучше [40–41], особенно при наличии почечной недостаточности [42]. Это может быть связано с тем, что у пациентов с сочетанием ГУ и ХБП уратснижающая эффективность фебуксостата выше по сравнению с таковой аллопуринола [43]. Это представляется важным, поскольку СН является ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП, при этом популяция больных ХБП с сопутствующей СН продолжает расти [44].

J. Foody и соавт. [45] в ретроспективном когортном исследовании в реальной практике сравнивали основные сердечно-сосудистые события у больных подагрой с сопутствующими ССЗ и ХБП средней и тяжелой степени, получавших фебуксостат или аллопуринол. Основные сердечные события при использовании фебуксостата встречались на 48% реже, чем при назначении аллопуринола ($p=0,021$). Эти результаты согласуются с данными других исследований, показавших, что более низкий уровень МК связан с меньшим количеством случаев прогрессирования ССЗ у пациентов с подагрой и нарушением функции почек.

Это косвенно подтверждают и результаты работы G. Mitri и соавт. [46], отметивших, что увеличение затрат на лечение подагры фебуксостатом компенсировалось значительным снижением расходов, связанных с меньшим прогрессированием поражения сердца и почек. В итоге пациенты с подагрой и сопутствующей ХБП, которые начали прием фебуксостата в качестве препарата первой линии

уратснижающей терапии, понесли меньшие расходы, чем пациенты, принимавшие аллопуринол. Результаты этого исследования, в котором впервые сравнивались экономические потери у пациентов с подагрой, отягощенной ХБП, в течение года после начала лечения двумя наиболее распространенными уратснижающими препаратами (фебуксостат и аллопуринол), показали, что количественная оценка бремени затрат, связанного с уратснижающей терапией, может быть более сложной, чем простое сравнение стоимости лекарств. Здесь также могут иметь значение дозы препаратов и, что еще более важно, возможность достижения целевого уровня МК сыворотки.

Еще одним преимуществом фебуксостата как селективного ингибитора КСО, стойко и длительно блокирующего активный центр птерин-молибденового комплекса энзима и не вызывающего повторного образования его активной формы, является отсутствие нежелательного усиления выработки АФК [47].

Были также описаны антиоксидантный эффект аллопуринола (в высоких дозах) и фебуксостата и их способность улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с ХСН [48]. Влияние на сердечно-сосудистый риск и функцию почек у разных препаратов неодинаково и может быть связано с плейотропными эффектами, которые не зависят от ингибирования КСО и выраженности уратснижающего действия.

Крупное проспективное (6190 участников, средняя длительность наблюдения – 32 мес) мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование CARES, напротив, показало больший риск общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с подагрой, принимавших фебуксостат, по сравнению с леченными аллопуринолом. Однако работа имела ограничения: не уточнены интенсивность и продолжительность приступов артрита и различия по этим показателям в сравниваемых группах, в исследование включали только пациентов с подагрой в сочетании с ССЗ. Кроме того, чрезмерно агрессивное снижение уровня МК на протяжении нескольких месяцев увеличивает вероятность приступов артрита у пациентов с подагрой и, следовательно, потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), повышающих риск сердечно-сосудистых событий (при сочетанном приеме НПВП и фебуксостата этот риск был выше, чем при использовании НПВП и аллопуринола). Это также может способствовать возникновению различий между группами в частоте сердечно-сосудистых нарушений и потенциально нивелируется более медленным титрованием дозы фебуксостата. Пациенты, рандомизированные для приема фебуксостата, но не использовавшие препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), имели значительно более высокий риск сердечно-сосудистой смерти, чем пациенты, рандомизированные для приема аллопуринола, не принимавшие АСК. Кроме того, непонятно, почему многие пациенты умерли вне приема препаратов либо в 30-дневный срок после завершения CARES [49–55]. Эти факты существенно снижают достоверность полученных результатов, хотя и не позволяют их игнорировать.

В то же время ретроспективный анализ когорты из 99 744 пациентов с подагрой показал, что терапия фебуксостатом сопровождалась меньшим по сравнению с аллопуринолом риском прогрессирования СН при отсутствии досто-

О Б З О Р Ы

верных различий в риске развития инфаркта миокарда, инсульта, СН, коронарной реваскуляризации. а также общей смертности [56].

В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом слепом исследовании, проведенном в 141 клинике Японии, S. Kojima и соавт. [57] сравнивали пациентов с ГУ 65 лет и старше, получавших фебуксостат, и больных, которым проводилась традиционная терапия, включавшая изменение образа жизни или назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут. Результаты исследования показали, что частота основных кардиоваскулярных событий и смертность в этих группах были сопоставимы.

J.T. Moriarty и соавт. [58] обследовали пожилых пациентов, у которых ГУ может быть потенциальным маркером возникновения СН. Авторы считают, что эффективность

ингибиторов КСО может зависеть от механизмов развития ГУ в каждом конкретном случае. Так, у пациентов с ХБП при СН наличие ГУ может быть связано со снижением почечной экскреции МК, а не с повышенной активностью КСО, и в этом случае применение ингибиторов КСО будет иметь меньшее значение. Вместе с тем это суждение спорно, учитывая представленные выше данные об эффективности ингибиторов КСО в отношении неблагоприятных исходов СН при сниженной функции почек [59–61].

Таким образом, можно констатировать, что ГУ нередко встречается у пациентов с ХСН и связана с ухудшением клинического статуса. ГУ и КСО у таких больных являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза, что определяет актуальность дальнейшего изучения потенциальных преимуществ ингибирования КСО у пациентов с СН.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014 Feb;32(1):1-8, vii. doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
- Liu L. Heart Failure: Epidemiology and Research Methods. St. Louis: Elsevier Health Sciences; 2017.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165. Epub 2010 Nov 9.
- Abdo AS. Hospital Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med Sci*. 2017 Mar;353(3):265-274. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.026. Epub 2016 Sep 21.
- Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006. *Int J Cardiol*. 2011 May 19;149(1):39-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.037. Epub 2010 Jan 13.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14;53(15):e1-e90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15.
- Hamo CE, Gheorghiadu M, Butler J. Novel Endpoints for Heart Failure Clinical Trials. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug;14(4):210-216. doi: 10.1007/s11897-017-0334-z.
- Galassi FM, Borghi C. A brief history of uric acid: from gout to cardiovascular risk factor. *Eur J Intern Med*. 2015 Jun;26(5):373. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.005. Epub 2015 Apr 18.
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015 Sep;33(9):1729-41; discussion 1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701.
- Landolfo M, Borghi C. Hyperuricaemia and vascular risk: the debate continues. *Curr Opin Cardiol*. 2019 Jul;34(4):399-405. doi: 10.1097/HCO.0000000000000626.
- Tao M, Pi X, Ma X, et al. Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multi-centre and cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Mar 1;9(3):e025453. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025453.
- Zhou HB, Xu TY, Liu SR, et al. Association of serum uric acid change with mortality, renal function and diuretic dose administered in treatment of acute heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Apr;29(4):351-359. doi: 10.1016/j.numecd.2019.01.001. Epub 2019 Jan 12.
- Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282. Print 2012.
- Borghi C, Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):496-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-NA.115.06531. Epub 2016 Jan 25.
- Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132. Epub 2013 Dec 3.
- Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008 Feb;54(2):273-84. Epub 2007 Nov 26. DOI: 10.1373/clinchem.2007.094425
- Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008 Apr 10;125(2):232-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.094. Epub 2008 Jan 30.
- Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):225-32. doi: 10.1002/art.24164.
- Bendall JK, Cave AC, Heymes C, et al. Pivotal role of a gp91(phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation*. 2002 Jan 22;105(3):293-6. doi: 10.1161/hc0302.103712.
- Prasad K, Kalra J, Chan WP, et al. Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ and cellular levels. *Am Heart J*. 1989 Jun;117(6):1196-202. doi: 10.1016/0002-8703(89)90396-7.
- Hess ML, Okabe E, Kontos HA. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol*. 1981 Aug;13(8):767-72.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 1982 Nov;47(5):412-26.
- Меерзон ФЗ, Каган ВЕ, Козлов ЮП и др. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ишемического повреждения и антиоксидантная защита сердца. *Кардиология*. 1982;22(2):81-93. [Meerzon FZ, Kagan VE, Kozlov YuP, et al. Role of lipid per-

- oxidation in the pathogenesis of ischemic injury and the antioxidant protection of the heart. *Kardiologiya*. 1982;22(2):81-93. (In Russ.).
25. Khan SA, Lee K, Minhas KM, et al. Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 9;101(45):15944-8. Epub 2004 Oct 14. doi: 10.1073/pnas.0404136101.
26. Lee CI, Liu X, Zweier JL. Regulation of xanthine oxidase by nitric oxide and peroxynitrite. *J Biol Chem*. 2000 Mar 31;275(13):9369-76. doi: 10.1074/jbc.275.13.9369.
27. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1850-8.
28. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Feb;280(2):839-45.
29. Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF. *Lancet*. 1996 Dec 7;348(9041):1530-1. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66163-6.
30. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1991-7. Epub 2003 Apr 21. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
31. Okazaki H, Shirakabe A, Matsushita M, et al. Plasma xanthine oxidoreductase activity in patients with decompensated acute heart failure requiring intensive care. *ESC Heart Fail*. 2019 Apr;6(2):336-343. doi: 10.1002/ehf2.12390. Epub 2019 Jan 8.
32. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al; ALL-HEART study group. A multi-centre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALLHEART study. *BMJ Open*. 2016 Sep 8;6(9):e013774. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013774.
33. 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 Jun;41(6):1183-90. Epub 2003 Apr 21. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
34. Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):444-52. doi: 10.1093/eurjhf/hfp042. Epub 2009 Apr 4. doi: 10.1093/eurjhf/hfp042
35. Hayashi K, Kimata H, Obata K, et al. Xanthine oxidase inhibition improves left ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathic hamsters. *J Card Fail*. 2008 Apr;14(3):238-44. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.11.001.
36. Minhas KM, Saraiva RM, Schuleri KH, et al. Xanthine oxidoreductase inhibition causes reverse remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2006 Feb 3;98(2):271-9. Epub 2005 Dec 15. doi: 10.1161/01.RES.0000200181.59551.71.
37. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2508-16. Epub 2006 Nov 27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117.
38. Pavlusova M, Jarkovsky J, Benesova K, et al. Treatment in acute heart failure patients does not improve their long-term prognosis: A propensity score matched analysis from the AHEAD registry. *Clin Cardiol*. 2019 May 22. doi: 10.1002/clc.23197. [Epub ahead of print].
39. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Mar 12. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. [Epub ahead of print].
40. Zhang Z, Blake DR, Stevens CR, et al. A reappraisal of xanthine dehydrogenase and oxidase in hypoxic reperfusion injury: the role of NADH as an electron donor. *Free Radic Res*. 1998 Feb;28(2):151-64.
41. Pea F. Pharmacology of drugs for hyperuricemia: mechanisms, kinetics and interactions. *Contrib Nephrol*. 2005;147:35-46. doi: 10.1159/000082540.
42. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):983-92.
43. Sarvepalli PS, Fatima M, Quadri AK, et al. Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1050-1056. doi: 10.4103/1319-2442.243953.
44. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017 Dec;103(23):1848-1853. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794. Epub 2017 Jul 17.
45. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017 Nov;10(8):393-401.
46. Mitri G, Wittbrodt ET, Turpin RS, et al. Cost Comparison of Urate-Lowering Therapies in Patients with Gout and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease. *Manag Care Spec Pharm*. 2016 Apr;22(4):326-36. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.4.326.
47. Fukui T, Maruyama M, Yamauchi K, et al. Effects of Febuxostat on Oxidative Stress. *Clin Ther*. 2015 Jul 1;37(7):1396-401. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.026. Epub 2015 Apr 23.
48. Rablink TJ, Luscher TF. Endothelial nitric oxide synthase: host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Feb;26(2):267-71. Epub 2005 Nov 17. doi: 10.1161/01.ATV.0000196554.85799.77.
49. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
50. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
51. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
52. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):916-23. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
53. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
54. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
55. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
56. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older

О Б З О Р Ы

- Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. *Circulation*. 2018 Sep 11; 138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
57. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
58. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr;152(3):136-43.
59. Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Aug;16(4):401-406. doi: 10.6002/ect.2016.0367. Epub 2017 Dec 18.
60. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Sep 1; 33(9):1620-1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
61. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.

Поступила 4.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.