DOI: 10.56871/3999.2022.69.27.002
УДК 612.171.7+616.12-008.46+616.633.857.5+591.149.12+616-092

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Антон Владимирович Барсуков[1, 2], Екатерина Викторовна Борисова[1], Владислав Тадеевич Дыдышко[2], Полина Ивановна Наумкина[2]

[1] Акционерное общество «КардиоКлиника». 196105, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25

[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Контактная информация: Антон Владимирович Барсуков — д.м.н., профессор, заместитель главного врача АО «КардиоКлиника». E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Поступила: 01.07.2022 ***Одобрена: 30.08.2022*** ***Принята к печати: 01.09.2022***

РЕЗЮМЕ. Сердечная недостаточность (СН) — широко распространенное заболевание, представляющее глобальную проблему. В этой связи актуальны исследования, направленные на поиск подходов, снижающих риски неблагоприятных событий, ассоциированных с СН. Эксперты солидарны в том, что существует острая потребность в наличии доступных в рутинной клинической практике рентабельных прогностических биомаркеров при СН. В этом обзоре сфокусировано внимание на мочевой кислоте, отражающей состояние пуринового обмена, который нарушается при кардиоваскулярной патологии. Гиперурикемия не только ассоциирована с увеличением частоты встречаемости СН, но и считается независимым предиктором смертности при острой и хронической СН. Ксантиноксидаза, регулирующая уровень мочевой кислоты в сыворотке, может служить терапевтической целью при СН. В обзоре приведены данные ряда клинических исследований и метаанализов, посвященных применению уратснижающих препаратов у пациентов с кардиоваскулярной патологией, включая СН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность; мочевая кислота; биомаркер; прогноз; уратснижающая терапия.

HEART FAILURE AND URATE-LOWERING THERAPY: CLINICAL ASPECTS

© Anton V. Barsukov[1, 2], Ekaterina V. Borisova[1], Vladislav T. Dydyshko[2], Polina I. Naumkina[2]

[1] KardioKlinika. 196105, Saint-Petersburg, Kuznetsovskaya ul., 25

[2] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

Contact information: Anton V. Barsukov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician of KardioKlinika. E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Received: 01.07.2022 ***Revised: 30.08.2022*** ***Accepted: 01.09.2022***

SUMMARY. Heart failure (HF) is a widespread disease that represents a global problem. In this regard, studies aimed at finding approaches that reduce the risks of adverse events associated with HF are relevant. Experts agree that there is an urgent need for cost-effective prognostic biomarkers in heart failure available in routine clinical practice. This review focuses on uric acid, which reflects the state of purine metabolism, which is impaired in cardiovascular pathology.

Hyperuricemia is not only associated with an increased incidence of HF, but is also considered an independent predictor of mortality in acute and chronic HF. Xanthine oxidase, which regulates serum uric acid levels, may serve as a therapeutic target in HF. The review presents data from a number of clinical studies and meta-analyses on the use of urate-lowering drugs in patients with cardiovascular pathology, including heart failure.

KEY WORDS: heart failure; uric acid; biomarker; prognosis; urate-lowering therapy.

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) представляет собой глобальную проблему мирового здравоохранения, сопоставимую по масштабам с такими прогностически и социально значимыми заболеваниями, как рак молочной железы у женщин и рак мочевого пузыря у мужчин [35, 49]. Патогенетическая сущность СН состоит в неспособности обеспечить метаболические потребности и перфузию органов и тканей вследствие структурных или функциональных кардиальных аномалий. Более 26 млн человек в мире страдают СН. Частота госпитализаций, обусловленных этим заболеванием, занимает второе место, уступая лишь частоте госпитализаций, связанных с нормальными родами [10]. Крупные популяционные исследования демонстрируют относительно стабильную заболеваемость СН в сочетании с увеличением ее распространенности и незначительным снижением обусловленной СН смертности на фоне современных подходов к лечению [38, 40]. Наблюдаемый рост распространенности при стабильной заболеваемости может объясняться старением населения и улучшением лечения СН [49]. Такие эпидемиологические тенденции неизбежно ассоциированы с увеличением частоты госпитализаций, а, следовательно, и расходов системы здравоохранения. Очевидна потребность во внедрении в реальную клиническую практику серии доступных и эффективных биомаркеров СН. На сегодняшний день в интересах диагностики СН, стратификации риска, прогнозирования течения заболевания достаточно хорошо изучены и широко применяются в клинике натрийуретические пептиды и сердечные тропонины [48]. Относительно недавно стало доступным определение растворимого ST-фактора, экспрессируемого геном 2 (growth STimulation expressed gene 2; ST2), известным также как IL1RL1 или Supression of Tumorigenicity 2 [44]. Растворимый стимулирующий фактор роста ST2 считается маркером «механического» миокардиального стресса, отражающим фиброз, гипертрофию, ремоделирование сердца [48]. В свете имеющихся данных, мультимаркерный подход позволяет существенно оптимизировать лечебно-диагностическую стратегию ведения пациента с СН [50].

В последние годы возрос интерес к нарушениям пуринового обмена как фактору сердечно-сосудистого риска и маркеру поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных заболеваниях, сердечной недостаточности, сахарном диабете. Несмотря на отсутствие в рекомендательных документах экспертных сообществ официальных позиций по релевантности оценки уремии при СН, заслуживают внимания данные, полученные в многочисленных клинических исследованиях, отражающие патогенетическую и прогностическую роль мочевой кислоты при этом заболевании [30]. В ранее выполненном собственном исследовании, полученном на выборке из 355 соматически здоровых мужчин в возрасте 30–50 лет, разделенных на 4 группы в зависимости от величины бессимптомной уремии (от < 300 до > 420 мкмоль/л), была установлена обратная достоверная линейная зависимость между содержанием в крови мочевой кислоты (МК) и уровнем толерантности к дозированной физической нагрузке на велоэргометре, а также менее значимая прямая связь уремии с показателем диастолической дисфункции левого желудочка E/e' [2].

Циркулирующая в крови мочевая кислота может отражать активность ксантиноксидазы, ключевого фермента, вовлеченного в продукцию мочевой кислоты в процессе пуринового метаболизма. Усиление последнего, возможно, играет важную роль в патофизиологии СН, приводя к интенсификации оксидативного стресса, апоптоза миоцитов, разобщению механических и энергетических свойств миокарда [12, 31].

Сывороточный уровень МК внесен в некоторые расчетные модели прогнозирования исходов при СН (SENIORS, MFH, Seattle Heart Failure Model) [4, 24, 25]. В отдельных исследованиях было показано, что концентрация мочевой кислоты обладает лучшими свойствами предиктора неблагоприятного исхода

при СН нежели N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT pro-BNP) [43].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В недавно опубликованном метаанализе 10 исследований было установлено, что гиперурикемия служит предиктором общей смертности при острой СН (относительное повышение риска составило 43%), а также комбинированной конечной точки, включавшей смерть от любой причины и повторную госпитализацию в связи с СН (относительное повышение риска составило 86%). Авторы этого метаанализа показали, что увеличение сывороточной концентрации мочевой кислоты на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировано с увеличением общелетального риска на 11% и риска наступления комбинированной конечной точки на 12% [28].

Доказано, что сочетанная оценка урикемии и NT-ProBNP в аспекте краткосрочного прогнозирования исходов у пациентов с острой СН является более полезным подходом, нежели исследование каждого биомаркера по отдельности [43]. В одноцентровом исследовании с участием 300 пациентов с острой СН было обнаружено, что сывороточный уровень мочевой кислоты коррелировал с летальностью в течение последующего года наблюдения, при этом уровень МК > 450 мкмоль/л был ассоциирован с увеличением риска смерти от любой причины на 66% [8].

На основе данных регистра пациентов с острой СН (Acute HEart FAilure Database, AHEAD) F. Malek и соавт. (2012) продемонстрировали, что гиперурикемия и терапия аллопуринолом сопровождались увеличением госпитальной и постгоспитальной смертности в отдаленном периоде. Вместе с тем авторы показали, что аллопуринол выступил не как причинный фактор летальных исходов, а как их суррогатный идентификатор [34, 59].

Известно о включении повышенного уровня мочевой кислоты сыворотки (>7,2 мг/дл (>428 мкмоль/л)) в шкалу оценки риска повторной госпитализации пациентов с острой СН (Preventing Re-hospitalization with TOLvaptan, Pretol) [54]. В целом очевидно, что сывороточный уровень МК может быть использован в качестве дополнительного независимого биомаркера неблагоприятного прогноза при острой СН.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Около половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) как с низкой, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) характеризуются повышением сывороточного уровня МК [42]. Метаанализ H. Huang и соавт. (2014), а также ряд отдельно выполненных исследований констатировали, что в различных популяциях гиперурикемия ассоциирована с увеличением встречаемости ХСН [27, 39, 52]. Так, прирост уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) сопровождался увеличением частоты регистрации новых случаев ХСН на 19%. В обсервационном исследовании Framingham Offspring Cohort Study было зафиксировано шестикратное увеличение вероятности верификации ХСН при нахождении уровня МК в диапазоне более 6,3 мг/дл (375 мкмоль/л) по сравнению с уровнем менее 3,4 мг/дл (202 мкмоль/л) [30].

Корреляция между постепенным возрастанием сывороточного уровня МК и встречаемостью ХСН была подтверждена в исследовании AMORIS (с участием 417 734 пациентов), а также в исследовании Cardiovascular Health Study (с участием 5888 пациентов), в котором увеличение концентрации МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) было ассоциировано с возрастанием вероятности регистрации новых случаев ХСН на 12% [6, 26].

Значительное количество работ выполнено в гипертензивных популяциях, выступающих в качестве «поставщика» симптомной и бессимптомной гиперурикемии, а также различных фенотипов ХСН, особенно с сохраненной фракцией выброса. Тем не менее среди больных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), доступны противоречивые данные о взаимосвязи между содержанием МК в сыворотке и риском развития ХСН [18, 47]. В исследовании British Regional Heart Study было установлено, что мужчины, получавшие антигипертензивную терапию и имевшие уровень МК > 6,9 мг/дл (>411 мкмоль/л), обладали двукратным повышением риска выявления ХСН по сравнению с пациентами, получавшими АГТ, у которых уровень МК оказался < 5,9 мг/дл (<351 мкмоль/л). Подобная корреляция гиперурикемии и ХСН не наблюдалась среди пациентов, не находившихся на АГТ [57].

В настоящее время широко обсуждается роль урикемии как прогностического предик-

тора сердечно-сосудистых и летальных событий у больных ХСН. В относительно ранних исследованиях (до 2010 г.) корреляция уровня МК и серьезных нежелательных явлений выявлялась редко. В метаанализе L. Tamariz и соавт. (2011) была отмечена линейная зависимость общей летальности от уремии в диапазоне >7 мг/дл (>417 мкмоль/л) [55]. В упомянутом выше метаанализе H. Huang и соавт. (2014), включившем 28 исследований, авторы показали наличие достоверной ассоциации между уровнем МК и общей и кардиоваскулярной смертностью у пациентов с ХСН. Взаимосвязь уремии и комбинированного показателя (смерть или кардиальное событие) оказалась незначительной, при этом прирост сывороточного уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) сопровождался увеличением общей смертности на 4% [27].

Данные исследования GISSI-HF продемонстрировали линейную взаимосвязь гиперурикемии (>7,0 мг/дл или >417 мкмоль/л) и неблагоприятного общего и сердечно-сосудистого прогноза у больных ХСН [36]. По данным проспективного исследования D. Misra и соавт. (2011), частота декомпенсаций ХСН коррелировала с гиперурикемией (ОР 1,67; 95% ДИ 1,21–2,32), а разрешение симптомов СН и отмена диуретиков оказались ассоциированными с нахождением МК в нормальном диапазоне значений (ОР 0,21; 95% ДИ 0,08–0,55) [39].

В крупном исследовательском проекте EPOCH-JAPAN study, включившем более 50 тыс. пациентов, W. Zhang и соавт. (2016) выявили J-образную зависимость между уровнем МК и сердечно-сосудистой смертностью, при этом нахождение МК в максимальном квинтиле сопровождалось наибольшей сердечно-сосудистой летальностью как среди мужчин, так и женщин [60]. Эти данные, по-видимому, подтверждают существующие представления о том, что не только экстремально высокие, но и экстремально низкие значения уремии сопровождаются ухудшением прогноза.

Получены доказательства линейной связи уровня МК и функционального класса ХСН. Мультивариантный регрессионный анализ показал предиктивные свойства уремии в отношении дисфункции ЛЖ и функционального класса ХСН даже после учета дозы диуретика, возраста, индекса массы тела, креатинина сыворотки, употребления алкоголя, уровня инсулина плазмы крови, индекса чувствительности к инсулину [32]. Свойства МК как предиктора неблагоприятных событий подтверждены в широком диапазоне клинических проявлений ХСН [46].

В китайском когортном исследовании J. Chen и соавт. (2009) с участием почти 100 тыс. пациентов не было обнаружено позитивной связи уровня МК и смертности от СН у мужчин и женщин, оцененных по отдельности. Тем не менее это исследование показало слабую связь между уремией и СН-смертностью при объединенном анализе без учета гендерной принадлежности [11]. В некоторых публикациях сообщается о большем относительном риске сердечно-сосудистых заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами с гиперурикемией [11, 37, 60]. Предполагается, что это может быть связано с естественным возрастным деклайном эстрогенопосредованной кардиопротекторной функции. Гиперурикемия у женщин в постменопаузальном возрасте может служить одним из маркеров утраты этой функции [4, 39].

На основе данных, ранее полученных в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании LIFE, было установлено, что сывороточный уровень мочевой кислоты коррелирует с риском возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка независимо от статуса антигипертензивной терапии, пола и возраста [29].

В таблице 1 приведены доступные на текущее время представления о клиническом вкладе гиперурикемии в проблему сердечной недостаточности.

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В СВЕТЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКАХ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основываясь на очевидной патофизиологической роли ксантиноксидазы и мочевой кислоты в развитии СН, ряд авторов протестировали терапевтический потенциал ингибиции ксантиноксидазы и редукции мочевой кислоты [17]. Подавление ксантиноксидазы оказало полезное влияние на такие составляющие СН, как энергетическая и механическая эффективность миокарда, фракция выброса левого желудочка, кардиальное ремоделирование, эндотелиальная дисфункция, перфузия периферических тканей, коронарный резерв кровотока, кахексия, натрийуретические пептиды [3, 14, 16, 51].

Данные эпидемиологических исследований подтвердили связь между применением

Таблица 1

Актуальные статистические данные о гиперурикемии при сердечной недостаточности (адаптировано по Kumri´c M. et al., 2021)

Область изучения сердечной недостаточности	Данные доказательной медицины
Манифестация хронической сердечной недостаточности	• Прирост уровня мочевой кислоты (МК) на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциирован с увеличением риска возникновения нового случая СН на 12–19%. • Частота возникновения сердечной недостаточности в 6 раз выше у пациентов с уровнем МК>6,3 мг/дл по сравнению с пациентами, у которых уровень МК<3,4 мг/дл
Прогноз при хронической сердечной недостаточности	• Прирост уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциирован с увеличением общей смертности на 4%. • Наблюдается линейная ассоциация между уровнем МК и общей смертностью при нахождении МК в диапазоне>7 мг/дл. • Выявлена J-образная зависимость сердечно-сосудистой смертности от уровня МК. МК — сильный прогностический маркер у пациентов с тяжелой ХСН. • Повышенный уровень МК у женщин ассоциирован с худшим сердечно-сосудистым прогнозом по сравнению с мужчинами
Прогноз при острой сердечной недостаточности	• Прирост уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциирован с увеличением общей смертности на 11% и риска наступления комбинированной конечной точки (смерть или повторная госпитализация) на 12%. • Уровень МК>450 мкмоль/л ассоциирован с увеличением на 66% риска общей смертности

аллопуринола и улучшением исходов СН у пациентов с подагрой [22]. Урикозурические средства при данной патологии также были изучены в нескольких исследованиях, однако их польза оказалась более скромной по сравнению с ингибиторами ксантиноксидазы [41].

Принимая во внимание многообещающие результаты предшествующих работ в этой области, было проведено специальное рандомизированное контролируемое исследование по изучению влияния ингибитора ксантиноксидазы оксипуринола на течение и прогноз СН (OPT-CHF) [23]. Данное исследование не показало достоверной редукции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также улучшения качества жизни. Вместе с тем субгрупповой анализ выявил ожидаемый позитивный эффект оксипуринола у пациентов с уровнем мочевой кислоты сыворотки ≥9,5 мг/дл или≥565 мкмоль/л.

Для подтверждения успешности концепции ингибирования ксантиноксидазы в лечении СН было также проведено исследование EXACT-HF, в котором приняли участие пациенты с симптомной СН, низкой ФВ ЛЖ (<40%), расчетной скоростью клубочковой фильтрации≥20 мл/мин и значимо повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки (≥9,5 мг/дл или≥565 мкмоль/л). Наряду с терапией сердечной недостаточности пациенты-участники этого исследования принимали аллопуринол в целевой дозе 600 мг/сут или плацебо с оценкой результатов лечения в динамике наблюдения. Результаты исследования не продемонстрировали пользы высокодозовой терапии ингибитором ксантиноксидазы в отношении улучшения функционального статуса, переносимости физических нагрузок, качества жизни и фракции выброса ЛЖ через 24 недели от инициации активного лечения.

Начиная с момента одобрения управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2009 г., большие надежды на эффективное и безопасное лечение подагры у больных сердечной недостаточностью были возложены на другой, более мощный, ингибитор ксантиноксидазы — фебуксостат [9]. Однако первоначальные отчеты, касающиеся его пользы у пациентов с СН, оказались скорее противоречивыми, нежели однозначно обнадеживающими. Ранее нами были представлены обзорные данные о кардиоваскулярной безопасности фебуксостата у пациентов с гиперурикемией [1].

Выполненное по инициативе FDA исследование CARES, посвященное сравнительной оценке безопасности аллопуринола и фебуксостата у пациентов с подагрой и сопутствующей кардиоваскулярной патологией (n=6190), показало достоверное относительное увеличение в группе фебуксостата общей (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47; p=0,04) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73; p=0,03) к исходу наблюдения (72 мес) [58]. Примечательно, что су-

щественных различий в риске возникновения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, ургентная реваскуляризация миокарда при нестабильной стенокардии) между ветвями фебуксостата и аллопуринола установлено не было (ОР 1,03; 95% ДИ 0,87–1,23; p=0,66). Среди участников исследования CARES 20% имели застойную сердечную недостаточность, статус которой не повлиял на межгрупповые различия в риске достижения первичной комбинированной конечной точки. Результаты проекта CARES побудили FDA изменить статус одобрения фебуксостата с точки зрения его использования в качестве уратснижающего препарата второй линии, отразив соответствующее предупреждение в рецептурной информации по этому средству [56]. Сформулированная в согласительном документе и опубликованная после освещения результатов исследования CARES позиция экспертов Европейского общества кардиологии выразилась в нежелательности назначения фебуксостата пациентам высокого кардиоваскулярного риска с целью лечения подагры [7].

В когортном исследовании, проведенном на основе данных страховых компаний Тайваня с участием 44 111 пациентов с гиперурикемией (средний возраст 65 лет), было установлено, что применение фебуксостата относительно аллопуринола сопровождалось возрастанием риска госпитализаций в связи с СН (ОР 1,22; 95% ДИ 1,13–1,33), госпитализаций в связи с фибрилляцией предсердий (ОР 1,19; 95% ДИ 1,05–1,36) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,19; 95% ДИ 1,03–1,36) при отсутствии различий по другим конечным точкам (большие коронарные события, ишемический инсульт, венозная тромбоэмболия, общая смертность) [53]. Авторы отметили, что влияние уратснижающей терапии на риски неблагоприятных исходов носило дозозависимый характер. Так, пациенты, получавшие фебуксостат (средняя доза 53 мг в день, которая соответствовала 0,66 так называемой установленной (регламентированной) суточной дозы препарата (define daily dose)), характеризовались более выраженным снижением мочевой кислоты сыворотки по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол (средняя доза 133 мг в день, которая соответствовала 0,33 define daily dose). Нельзя не отметить некоторые исходные различия в количестве пациентов в группах фебуксостата и аллопуринола с актуальной кардиальной патологией, несмотря на уравновешенность групп по возрасту и гендерному признаку (сердечная недостаточность: 14 и 12%; инфаркт миокарда в анамнезе: 3,2 и 2,8%; аритмии: 9,6 и 9,0%; клапанная болезнь сердца: 5,1 и 4,7% соответственно) [53]. Выполненное исследование дает основание предположить, что наиболее оправданной (эффективность/безопасность) дозой фебуксостата при развернутой кардиоваскулярной патологии может оказаться доза, равная 40 мг.

При продолжительном наблюдении (медиана 5,1 года) за 255 пожилыми пациентами (средний возраст 77 лет) с подагрой и легкой-умеренной сердечной недостаточностью A. Cicero и соавт. (2019) показали благоприятное влияние фебуксостата на кардиоваскулярный прогноз в сравнении с аллопуринолом [13]. Различия в показателе сердечно-сосудистой смертности в ветвях фебуксостата и аллопуринола оказались достоверными (p=0,04). Вместе с тем следует отметить, что в это исследование были включены лица с незначительно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ 54%, средний BNP 675 нг/л).

Ранее выполненное ретроспективное когортное исследование с участием пациентов с подагрой в сочетании с хронической болезнью почек III–IV стадии и сердечно-сосудистым заболеванием показало преимущества фебуксостата (40 мг/сут) над аллопуринолом (150 мг/сут) в отношении риска возникновения новых сердечно-сосудистых событий (относительное снижение риска 48%, p=0,021). На исходном этапе доля пациентов-участников в ветвях аллопуринола и фебуксостата с наличием ишемической болезни сердца составила 67 и 64%, с наличием СН — 51,8 и 44,3% соответственно [20].

Важный шаг в уточнении места фебуксостата в современной ревматологии и кардиоваскулярной медицине был сделан в ходе исследования FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), проведенного по инициативе Европейского агентства лекарственных препаратов (EMA). Участники исследования FAST имели средний возраст 71 год, доля пациентов с ИМ в анамнезе составила 11%, доля лиц с СН — 4,7%) В этом шестилетнем проекте применение фебуксостата в более высоких дозах (97,5% пациентов в ветви фебуксостата получали дозу 80 мг), чем в исследовании CARES (в соответствии с рекомендациями EMA) не ассоциировалось

с возрастанием кардиоваскулярного риска по сравнению с применением аллопуринола [33]. Примечательно, что оба исследования (CARES, FAST) не были плацебо-контролируемыми, и поэтому их результаты не позволяют однозначно оценить сердечно-сосудистую безопасность собственно от снижения урикемии [45]. Направленный на подтверждение не меньшей безопасности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом проект FAST по своему дизайну был проспективным, рандомизированным, открытым, с заслепленными конечными точками. В исследование были включены 6128 лиц с подагрой (85,3% мужчин, 99,1% белокожих), ранее принимавших аллопуринол. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 1467 [1029–2052] дней, в том числе в режиме активного приема препаратов 1324 [870–1919] дня.

В процессе исследования было обнаружено, что фебуксостат характеризовался меньшей по сравнению с аллопуринолом частотой возникновения первичной конечной точки, включавшей комбинацию госпитализации по поводу нефатального инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома с положительным биомаркером повреждения миокарда, нефатального мозгового инсульта или сердечно-сосудистой смерти (скорректированное отношение рисков 0,85 (95% ДИ 0,70–1,03); предел не меньшей эффективности 1,3). Фебуксостат не только не повысил, но и даже незначительно снизил (относительно аллопуринола) риски возникновения таких вторичных конечных точек, как кардиоваскулярная смерть (0,75 [95% ДИ 0,59–0,95]) и смерть от всех причин (0,91 [95% ДИ 0,66–1,27]) [33].

Одним из преимуществ дизайна исследования FAST считается высокое качество наблюдения за пациентами-участниками. Заранее спланированный сбор информации из национальных баз данных способствовал более тщательной оценке имеющихся исходных показателей и контакту с пациентами. В ходе исследовательского проекта только лишь 5,5% лиц из группы аллопуринола и 6,2% пациентов из группы фебуксостата досрочно прекратили участие в нем. Выводы исследований FAST и CARES различаются в отношении вторичных конечных точек, несмотря на сопоставимость масштабов этих трайлов. Авторы исследования CARES сделали акцент на относительном преобладании в группе фебуксостата сердечно-сосудистой (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73) и общей (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47) смертности в период изучаемой терапии и в течение 30 дней после ее завершения [58].

В исследовании FAST был применен анализ данных, полученных не только в ходе активной терапии, но и в течение 90 дней после ее завершения, что повысило валидность оценки выявленных различий между группами. Расширенные временные рамки наблюдения после завершения активной фазы лечения позволили включить в анализ летальные исходы тех пациентов, которые прекратили прием изучаемого препарата после состоявшегося сердечно-сосудистого события, ставшего в последующем причиной смерти. Количество таких пациентов с наступившим летальным исходом в исследовании CARES оказалось неопределенным, поскольку 45% участников прекратили наблюдение досрочно. Кроме того, после повторного анализа информации о смертности из общедоступных баз данных было установлено, что нескорректированные показатели смертности в группах фебуксостата и аллопуринола имели недостоверные различия. Оба исследовательских проекта в конечном итоге оказались солидарными в том, что фебуксостат не уступает аллопуринолу по влиянию на первичные конечные композитные точки. Пациенты (участники исследования CARES) характеризовались более тяжелым течением подагры, чем участники исследования FAST. В исследовании CARES 72% пациентов исходно не получали уратснижающих препаратов, при этом в исследовании FAST все пациенты исходно получали аллопуринол. Примечательно, что анамнез сердечно-сосудистых заболеваний прослеживался у всех пациентов в исследовании CARES и только у 33% участников исследования FAST (у 2046 из 6128).

Субанализ полученных результатов проекта FAST показал, что среди лиц с кардиоваскулярной патологией отсутствовали значительные различия в смертности на фоне терапии фебуксостатом и аллопуринолом, при этом количество летальных исходов было недостаточным для того, чтобы корректно оценить риски, связанные с применением фебуксостата при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Важно отметить, что 20% участников исследования CARES имели застойную сердечную недостаточность, а в исследование FAST не включались лица с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, которые, по определению, характеризуются высоким риском общей и сердечно-сосудистой смерти.

Поскольку оба проекта были выполнены в когортах с абсолютным количественным преобладанием мужчин, переносимость фебуксостата продолжает оставаться малоизученной среди женщин.

Опубликованный за несколько месяцев до выхода в свет результатов исследования FAST гайдлайн Американской коллегии ревматологии по диагностике и лечению подагры (2020) в варианте условной рекомендации (с учетом умеренного уровня доказанности) указывает на целесообразность переключения с фебуксостата на другой уратснижающий препарат (преимущественно аллопуринол) при выявлении у пациента в анамнезе или возникновении нового сердечно-сосудистого заболевания [19].

Сопоставимость фебуксостата с другими уратснижающими препаратами (преимущественно с аллопуринолом) в отношении дебюта сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,06; 95% ДИ 0,92–1,23; p=0,42) была установлена в метаанализе J. Cuenca и соавт. (2019), который объединил данные 10 исследований с участием 14 402 пациентов с подагрой (средний возраст 54 года) [15]. При оценке влияния сравниваемых препаратов на сердечно-сосудистую смертность было установлено, что относительный риск развития этой вторичной конечной точки для фебуксостата составил 1,29 (95% ДИ 1,01–1,66; p=0,03); вместе с тем, когда из анализа были исключены данные крупного исследования CARES, оказалось, что относительный риск сердечно-сосудистой смерти, связанной с приемом фебуксостата, составил 0,73 (95% ДИ 0,24–2,25; p=0,64) [15].

По данным метаанализа L. Gao и соавт. (2021), фебуксостат по сравнению с аллопуринолом имел лучший профиль переносимости и кардиоваскулярной безопасности у пациентов с подагрой. Достоверные преимущества фебуксостата были обнаружены по показателю риска ургентной коронарной реваскуляризации (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,90; p<0,0001), инсульта (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,97; p=0,009). Вместе с тем существенных различий между фебуксостатом и аллопуринолом не было выявлено по риску развития нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,99; 95% ДИ 0,80–1,22; p=0,91), наступления сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,98; 95% ДИ 0,69–1,38; p=0,89) и смерти от любых причин (ОР 0,93; 95% ДИ 0,75–1,15; p=0,52) [21]. Сведений о СН как конечной точке в этом метаанализе не приведено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Многочисленные на текущий период данные свидетельствуют о существенной роли мочевой кислоты сыворотки крови в патогенезе СН. При острой СН комбинированная оценка содержания в крови NT-proBNP и мочевой кислоты может иметь важное значение для прогнозирования течения заболевания и его исходов (летальности, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН). У пациентов с высоким риском развития СН уровень мочевой кислоты следует оценивать в рутинном порядке, учитывая его доступность даже в первичном звене системы здравоохранения.

Следует учитывать линейную связь между экстремально высокой урикемией и сердечно-сосудистой смертностью, поскольку это может оказаться одним из аргументов в пользу выбора наиболее эффективных методов лечения сердечной недостаточности у пациентов с такими нарушениями пуринового обмена. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в нескольких рандомизированных клинических исследованиях с применением уратснижающих препаратов у пациентов с ХСН, очевидна необходимость продолжения изучения их релевантности у пациентов с различными фенотипами СН. Польза подходов, направленных на альтернативные (кроме ксантиноксидазы) компоненты пуринового обмена, требует проведения новых исследований в широком спектре кардиоваскулярной патологии, включая сердечную недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков А.В. Фебуксостат-СЗ в терапии гиперурикемии: фокус на кардиоваскулярную безопасность. Клиническая патофизиология. 2021; 27(4): 21–6.
2. Барсуков А.В., Дыдышко В.Т., Шаповал Д.С. и др. Взаимосвязь урикемии с факторами кардиоваскулярного риска и показателями структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у соматически здоровых мужчин молодого и среднего возраста. Клиническая патофизиология. 2022; 28(2): 3–11.
3. Albu A., Para I., Porojan M. Uric Acid and Arterial Stiffness. Ther. Clin. Risk Manag. 2020; 16: 39–54. DOI: 10.2147/TCRM.S232033.
4. Anker S.D. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. Circulation 2003; 107: 1991–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.

5. Bardin T., Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. Lancet 2020; 396(10264): 1704–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6.
6. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. Rheum Dis Clin N Am. 2014; 40: 125–43. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.10.004.
7. 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): 545–64. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
8. Borovac J.A., Glavas D., Bozic J. et al. Predicting the 1-Year All-Cause Mortality After Hospitalisation for an Acute Heart Failure Event: A Real-World Derivation Cohort for the Development of the S2PLiT-UG Score. Heart Lung Circ. 2020; 29: 687–95. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.021.
9. Bove M., Cicero A.F.G., Veronesi M. et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. Vasc Health Risk Manag. 2017; 3: 23–8. DOI: 10.2147/VHRM.S115080.
10. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail 2013; 1: 1–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
11. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischaemic stroke mortality: A Chinese cohort study. Arthritis Rheum. 2009; 61: 225–32. DOI: 10.1002/art.24164.
12. Cicero A.F., Kuwabara M., Johnson R. et al. Brisighella Heart Study group (2018) LDL-oxidation, serum uric acid, kidney function and pulse-wave velocity: data from the Brisighella Heart Study cohort. Int J Cardiol 2018; 261: 204–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.077.
13. Cicero A.F.G., Cosentino E.R., Kuwabara M. et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. Intern Emerg Med 2019; 14(6): 949–56. DOI: 10.1007/s11739-019-02070-y.
14. Cingolani H.E., Plastino J.A., Escudero E.M. et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. J Card Fail 2006; 12: 491–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.05.005.
15. Cuenca J.A., Balda J., Palacio A. et al. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Rheumatol 2019; 2019: 1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189.
16. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed.
17. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J. et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — emerging data and therapeutic implications. Int J Cardiol. 2016; 213: 15–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089.
18. Ekundayo O.J., Dell'Italia L.J., Sanders P.W. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. Int J Cardiol. 2010; 142: 279–87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.010.
19. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72(6): 744–60. DOI: 10.1002/acr.24180.
20. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. 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; 10(8): 393–401. PMID: 29263773.
21. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2021; 44(7): 907–16. DOI: 10.1002/clc.23643.
22. Gotsman I., Keren A., Lotan C. et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: Association with improved survival. J Card Fail. 2012; 18: 694–701. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.06.528.
23. Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. OPT-CHF investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068.
24. Henry-Okafor Q., Collins S.P., Jenkins C.A. et al. Relationship between Uric Acid Levels and Diagnostic and Prognostic Outcomes in Acute Heart Failure. Open Biomark J. 2012; 5: 9–15. DOI: 10.2174/1875318301205010009.
25. Hirsch G.A., Bottomley P.A., Gerstenblith G. et al. Allopurinol acutely increases adenosine triphospate energy delivery in failing human hearts. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 802–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.895.
26. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). J Intern Med. 2009; 266: 558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
27. 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; 16: 15–24. DOI: 10.1093/eurjhf/hft132.
28. Huang G., Qin J., Deng X. et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98: e14525. DOI: 10.1097/MD.0000000000014525.
29. Kjeldsen S., Zachs E., Stokke I. et al. Time-varying serum uric acid predicts new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients. J Hyper-

tens. 2022; 40(Suppl 1): e3. DOI: 10.1097/01.hjh.0000835312.59915.7b.
30. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. Circ Heart Fail. 2009; 2: 556–62. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
31. Kumri´c M., Borovac J.A., Kurir T.T. et al. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. Life. 2021; 11: 53. DOI: 10.3390/life11010053.
32. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J. 1997; 18: 858–65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
33. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. FAST Study Group. 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): 1745–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
34. Málek F., Ošt'ádal P., Paˇrenica J. et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure — Results of the Acute Heart Failure Database registry. J Crit Care. 2012; 37: 737.e11–737.e24. DOI:10.1016/j.jcrc.2012.03.011.
35. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 1095–1104. DOI: 10.1002/ejhf.822.
36. Mantovani A., Targher G., Temporelli P.L. et al. GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. Metabolism. 2018; 83: 205–15. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.007.
37. Manzano L., Babalis D., Roughton M. et al. SENIORS Investigators, Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2011; 13: 528–36. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr030.
38. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D. et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. Circ Res. 2017; 120: 366–80. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
39. Misra D., Zhu Y., Zhang Y. et al. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: A prospective longitudinal study. Semin Arthritis Rheum. 2011; 41: 471–6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.02.002.
40. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
41. Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: A double blind placebo controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail. 2010; 3: 73–81. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604.
42. Palazzuoli A., Ruocco G., de Vivo O. et al. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2017; 120: 1146–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
43. Park H.S., Kim H., Sohn J.H. et al. Combination of uric acid and NT-ProBNP: A more useful prognostic marker for short-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. Korean J Intern Med. 2010; 25: 253–9. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.3.253.
44. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. JACC. 2009; 54 (23): 2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
45. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A.G. et al. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. RMD Open. 2019; 5: e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
46. Piepoli M.F., Salvioni E., Corrà U. et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. Eur J Intern Med. 2020; 72: 47–52. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.003.
47. Samuelsson O., Wilhelmsen L., Pennert K. et al. Angina pectoris, intermittent claudication and congestive heart failure in middle-aged male hypertensives. Development and predictive factors during long-term antihypertensive care. The Primary Preventive Trial, Göteborg, Sweden. Acta Med Scand. 1987; 221: 23–32. PMID: 3565082.
48. Sarhene M., Wang Y., Wei J. et al. Biomarkers in heart failure: The past, current and future. Heart Fail Rev. 2019; 24: 867–903. DOI: 10.1007/s10741-019-09807-z.
49. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017; 3: 7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
50. Spoletini I., Coats A.J.S., Senni M. et al. Monitoring of biomarkers in heart failure. Eur. Heart J. 2019; 21 Suppl.: M5–M8. DOI: 10.1093/eurheartj/suz215.
51. Springer J., Tschirner A., Hartman K. et al. Inhibition of xanthine oxidase reduces wasting and improves outcome in a rat model of cancer cachexia. Int J Cancer. 2012; 131(9): 2187–96. DOI: 10.1002/ijc.27494.
52. Stone M.L., Richardson M.R., Guevara L. et al. Elevated Serum Uric Acid and Self-Reported Heart Failure in US Adults: 2007–2016 National Health and Nutrition Examination Survey. Cardiorenal Med. 2019; 9 (6): 344–53. DOI:10.1159/000502438.

53. Su C.Y., Shen L.J., Hsieh S.C. et al. Comparing Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in the Real World: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc. 2019; 94(7): 1147–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.001.
54. Takimura H., Hada T., Kawano M. et al. A novel validated method for predicting the risk of re-hospitalisation for worsening heart failure and the effectiveness of the diuretic upgrading therapy with tolvaptan. PLoS ONE. 2018; 13. DOI: 10.1371/journal.pone.0207481.
55. Tamariz L., Harzand A., Palacio A. et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: A meta-analysis. Congest Heart Fail. 2011; 17(1): 25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
56. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Feb 21, 2019. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxedwarning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat (accessed Oct 29, 2020).
57. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lennon L. et al. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British regional heart study. Int. J Cardiol. 2018; 252: 187–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.083.
58. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378: 1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895
59. Wu A.H., Ghali J.K., Neuberg G.W. et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. Am Heart J. 2010; 160 (5): 928–33. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.006.
60. Zhang W., Iso H., Murakami, Y. et al. EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. J Atheroscler Thromb. 2016; 23 (6): 692–703. DOI: 10.5551/jat.31591.

REFERENCES

1. Barsukov A.V. Febuksostat-SZ v terapii giperurikemii: fokus na kardiovaskulyarnuyu bezopasnost' [Febuxostat-SZ in the treatment of hyperuricemia: focus on cardiovascular safety]. Klinicheskaya patofiziologiya. 2021; 27(4): 21–6. (in Russian).
2. Barsukov A.V., Dydyshko V.T., Shapoval D.S. i dr. Vzaimosvyaz' urikemii s faktorami kardiovaskulyarnogo riska i pokazatelyami strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy i pochek u somaticheski zdorovykh muzhchin molodogo i srednego vozrasta [Interrelation of uricemia with cardiovascular risk factors and indicators of the structural and functional state of the cardiovascular system and kidneys in somatically healthy young and middle-aged men]. Klinicheskaya patofiziologiya. 2022; 28(2): 3–11. (in Russian).
3. Albu A., Para I., Porojan M. Uric Acid and Arterial Stiffness. Ther. Clin. Risk Manag. 2020; 16: 39–54. DOI: 10.2147/TCRM.S232033.
4. Anker S.D. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. Circulation 2003; 107: 1991–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
5. Bardin T., Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. Lancet 2020; 396(10264): 1704–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6.
6. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. Rheum Dis Clin N Am. 2014; 40: 125–43. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.10.004.
7. 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): 545–64. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
8. Borovac J.A., Glavas D., Bozic J. et al. Predicting the 1-Year All-Cause Mortality After Hospitalisation for an Acute Heart Failure Event: A Real-World Derivation Cohort for the Development of the S2PLiT-UG Score. Heart Lung Circ. 2020; 29: 687–95. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.021.
9. Bove M., Cicero A.F.G., Veronesi M. et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. Vasc Health Risk Manag. 2017; 3: 23–8. DOI: 10.2147/VHRM.S115080.
10. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail 2013; 1: 1–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
11. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischaemic stroke mortality: A Chinese cohort study. Arthritis Rheum. 2009; 61: 225–32. DOI: 10.1002/art.24164.
12. Cicero A.F., Kuwabara M., Johnson R. et al. Brisighella Heart Study group (2018) LDL-oxidation, serum uric acid, kidney function and pulse-wave velocity: data from the Brisighella Heart Study cohort. Int J Cardiol 2018; 261: 204–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.077.
13. Cicero A.F.G., Cosentino E.R., Kuwabara M. et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. Intern Emerg Med 2019; 14(6): 949–56. DOI: 10.1007/s11739-019-02070-y.
14. Cingolani H.E., Plastino J.A., Escudero E.M. et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. J Card Fail 2006; 12: 491–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.05.005.
15. Cuenca J.A., Balda J., Palacio A. et al. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Rheumatol 2019; 2019: 1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189.
16. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endo-

thelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. Circulation. 2002; 105: 2619–24. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed.
17. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J. et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — emerging data and therapeutic implications. Int J Cardiol. 2016; 213: 15–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089.
18. Ekundayo O.J., Dell'Italia L.J., Sanders P.W. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. Int J Cardiol. 2010; 142: 279–87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.010.
19. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72(6): 744–60. DOI: 10.1002/acr.24180.
20. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. 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; 10(8): 393–401. PMID: 29263773.
21. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2021; 44(7): 907–16. DOI: 10.1002/clc.23643.
22. Gotsman I., Keren A., Lotan C. et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: Association with improved survival. J Card Fail. 2012; 18: 694–701. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.06.528.
23. Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. OPT-CHF investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068.
24. Henry-Okafor Q., Collins S.P., Jenkins C.A. et al. Relationship between Uric Acid Levels and Diagnostic and Prognostic Outcomes in Acute Heart Failure. Open Biomark J. 2012; 5: 9–15. DOI: 10.2174/1875318301205010009.
25. Hirsch G.A., Bottomley P.A., Gerstenblith G. et al. Allopurinol acutely increases adenosine triphospate energy delivery in failing human hearts. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 802–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.895.
26. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). J Intern Med. 2009; 266: 558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
27. 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; 16: 15–24. DOI: 10.1093/eurjhf/hft132.
28. Huang G., Qin J., Deng X. et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98: e14525. DOI: 10.1097/MD.0000000000014525.
29. Kjeldsen S., Zachs E., Stokke I. et al. Time-varying serum uric acid predicts new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients. J Hypertens. 2022; 40(Suppl 1): e3. DOI: 10.1097/01.hjh.0000835312.59915.7b.
30. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. Circ Heart Fail. 2009; 2: 556–62. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
31. Kumri´c M., Borovac J.A., Kurir T.T. et al. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. Life. 2021; 11: 53. DOI: 10.3390/life11010053.
32. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J. 1997; 18: 858–65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
33. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. FAST Study Group. 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): 1745–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
34. Málek F., Ošt'ádal P., Paˇrenica J. et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure — Results of the Acute Heart Failure Database registry. J Crit Care. 2012; 37: 737.e11–737.e24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.03.011.
35. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 1095–1104. DOI: 10.1002/ejhf.822.
36. Mantovani A., Targher G., Temporelli P.L. et al. GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. Metabolism. 2018; 83: 205–15. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.007.
37. Manzano L., Babalis D., Roughton M. et al. SENIORS Investigators, Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2011; 13: 528–36. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr030.
38. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D. et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. Circ Res. 2017; 120: 366–80. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
39. Misra D., Zhu Y., Zhang Y. et al. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: A prospective longitudinal study. Semin Arthritis Rheum. 2011; 41: 471–6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.02.002.

40. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
41. Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: A double blind placebo controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail. 2010; 3: 73–81. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604.
42. Palazzuoli A., Ruocco G., de Vivo O. et al. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2017; 120: 1146–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
43. Park H.S., Kim H., Sohn J.H. et al. Combination of uric acid and NT-ProBNP: A more useful prognostic marker for short-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. Korean J Intern Med. 2010; 25: 253–9. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.3.253.
44. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. JACC. 2009; 54 (23): 2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
45. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A.G. et al. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. RMD Open. 2019; 5: e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
46. Piepoli M.F., Salvioni E., Corrà U. et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. Eur J Intern Med. 2020; 72: 47–52. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.003.
47. Samuelsson O., Wilhelmsen L., Pennert K. et al. Angina pectoris, intermittent claudication and congestive heart failure in middle-aged male hypertensives. Development and predictive factors during long-term antihypertensive care. The Primary Preventive Trial, Göteborg, Sweden. Acta Med Scand. 1987; 221: 23–32. PMID: 3565082.
48. Sarhene M., Wang Y., Wei J. et al. Biomarkers in heart failure: The past, current and future. Heart Fail Rev. 2019; 24: 867–903. DOI: 10.1007/s10741-019-09807-z.
49. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017; 3: 7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
50. Spoletini I., Coats A.J.S., Senni M. et al. Monitoring of biomarkers in heart failure. Eur. Heart J. 2019; 21 Suppl.: M5–M8. DOI: 10.1093/eurheartj/suz215.
51. Springer J., Tschirner A., Hartman K. et al. Inhibition of xanthine oxidase reduces wasting and improves outcome in a rat model of cancer cachexia. Int J Cancer. 2012; 131(9): 2187–96. DOI: 10.1002/ijc.27494.
52. Stone M.L., Richardson M.R., Guevara L. et al. Elevated Serum Uric Acid and Self-Reported Heart Failure in US Adults: 2007–2016 National Health and Nutrition Examination Survey. Cardiorenal Med. 2019; 9 (6): 344–53. DOI: 10.1159/000502438.
53. Su C.Y., Shen L.J., Hsieh S.C. et al. Comparing Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in the Real World: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc. 2019; 94(7): 1147–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.001.
54. Takimura H., Hada T., Kawano M. et al. A novel validated method for predicting the risk of re-hospitalisation for worsening heart failure and the effectiveness of the diuretic upgrading therapy with tolvaptan. PLoS ONE. 2018; 13. DOI: 10.1371/journal.pone.0207481.
55. Tamariz L., Harzand A., Palacio A. et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: A meta-analysis. Congest Heart Fail. 2011; 17(1): 25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
56. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Feb 21, 2019. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxedwarning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat (accessed Oct 29, 2020).
57. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lennon L. et al. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British regional heart study. Int. J Cardiol. 2018; 252: 187–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.083.
58. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378: 1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
59. Wu A.H., Ghali J.K., Neuberg G.W. et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. Am Heart J. 2010; 160 (5): 928–33. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.006.
60. Zhang W., Iso H., Murakami, Y. et al. EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. J Atheroscler Thromb. 2016; 23 (6): 692–703. DOI: 10.5551/jat.31591.