

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой

Лебедев П. А., Волова Л. Т., Осина Н. К., Паранина Е. В.*

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

С современных позиций гиперурикемию (ГУ) следует рассматривать как триггер воспалительной активности в тканях и органах, приводящей к формированию тофусов, артропатии, поражению почек и сердечно-сосудистой системы. Однако у подавляющего большинства пациентов с длительной ГУ подагра никогда не развивается. Точно также, гиперхолестеринемия, доказанный фактор атерогенеза, далеко не у всех пациентов приводит к развитию соответствующих клинических событий. Это общность может быть объяснена вовлечением универсального механизма воспаления. Ключевым медиатором острых приступов подагры признан интерлейкин (IL)-1 β , продукт активации инфламмасы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), сложного мультипротеинового комплекса, ответственный за местную воспалительную реакцию в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях с участием макрофагов и нейтрофилов. Активация инфламмасы NLRP3 осуществляется кристаллами мочевой кислоты (МК), холестерина исключительно после прайминга липополисахаридами, продуктами перекисного окисления и другими факторами повреждения, ассоциированными со старением и коморбидными состояниями, типичными для подагры и сердечно-сосудистых заболеваний. К тому же активность инфламмасы NLRP3 генетически детерминирована и определяет частоту этих состояний. Обсуждаемый механизм объясняет, почему воздействие на факторы, связанные с коморбидностью, способно снизить частоту приступов подагры наряду с сердечно-сосудистыми исходами. В статье показаны новые клинически значимые плеiotропные эффекты статинов и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа, которые имеют преимущества перед уратснижающей терапией у пациентов с бессимптомной ГУ и способны модифицировать течение подагры. Подчеркиваются их противовоспалительные свойства, кардио- и ренопротективные эффекты, преимущества в переносимости. Блокирование активности инфламмасы рассматривается как новая универсальная для ревматологии и кардиологии терапевтическая мишень, особенно при состояниях повышенного сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с ГУ.

Ключевые слова: инфламмасома NLRP3, гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа, статины.



Для цитирования: Лебедев П. А., Волова Л. Т., Осина Н. К., Паранина Е. В. Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):331-339. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3018. EDN JQXOBW

NLRP3 Inflammasome — a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management

Lebedev P. A., Volova L. T., Osina N. K., Paranina E. V.*
Samara State Medical University, Samara, Russia

From modern perspective, hyperuricemia should be considered as a trigger of inflammatory activity in tissues and organs, leading to the formation of tophi, arthropathy, kidneys and cardiovascular system damage. Similarly, hypercholesterolemia, a proven factor in atherogenesis-far from all patients leads to the development of relevant clinical events. This commonality may be explained by the involvement of universal inflammatory mechanism. The key mediator of gout attacks is recognized as IL-1 β , a product of NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) inflammasome activation (complex multiprotein), responsible for local inflammatory response in synovial membrane and periarticular tissues with participation of macrophages and neutrophils. NLRP3 inflammasome activation is carried out by uric acid crystals, cholesterol exclusively after priming by lipopolysaccharides, peroxidation products and other damage factors associated with aging and comorbid conditions typical for gout and cardiovascular diseases. In addition, NLRP3 inflammasome activity is genetically determined and determines the frequency of these conditions. The discussed mechanism explains why the impact on factors associated with comorbidity is able to reduce the frequency of gout attacks along with cardiovascular outcomes. New clinically relevant pleiotropic effects of statins, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, which have advantages over urates-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and can modify the course of gout, are demonstrated. Their anti-inflammatory properties, cardio and renoprotective effects, and tolerability advantages are emphasized. Blocking the activity of inflammasome is considered as a new universal therapeutic target for rheumatology and cardiology.

Keywords: NLRP3 inflammasome, hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, statins.

For citation: Lebedev P. A., Volova L. T., Osina N. K., Paranina E. V. NLRP3 Inflammasome — a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):331-339. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3018. EDN JQXOBW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eles77@list.ru

Received/Поступила: 17.02.2024

Review received/Рецензия получена: 02.04.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Мочевая кислота (МК) — конечный продукт пуринового метаболизма независимо от алиментарного или эндогенного источника пуринов. У млекопитающих МК расщепляется уриказой, которая не экспрессируется у человека. Поэтому концентрация МК в крови у людей увеличена более чем в 50 раз в сравнении с животными [1], что и создает риск ассоциированных с гиперурикемией (ГУ) заболеваний и состояний — подагры, уратной нефропатии, обменных нарушений, изменения костного метаболизма, увеличения сердечно-сосудистого (СС) риска (ССР). ГУ отражает содержание МК и уратов в сыворотке крови выше 6 мг/дл (~360 мкмоль/л) для женщин и 7 мг/дл (~420 мкмоль/л) для мужчин, при котором в физиологических условиях происходит ее кристаллизация [2].

Хотя ГУ повышает риск подагры пропорционально значениям концентрации МК крови, тем не менее, ее высокие концентрации у подавляющего большинства пациентов бессимптомны, в том числе и в ситуации, при которой доказано отложение кристаллов моноурата натрия в суставном хряще и тканях сухожилий. Для этих случаев используется термин бессимптомная ГУ (БГУ). Хотя клинические проявления подагры могут развиваться у человека с ГУ в любой момент, примерно две трети или более таких людей остаются бессимптомными, у них никогда не развиваются острые приступы подагрического артрита, тофусная подагра, острая или хроническая уратная нефропатия или нефролитиаз.

В последние десятилетия активно обсуждается связь БГУ с другими состояниями, патогенез которых не связан с образованием кристаллов уратов, например, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической болезнью почек (ХБП) и синдромом резистентности к инсулину [3, 4]. Причем, выявленная связь между МК крови и СС событиями определяется даже при уровнях МК ниже предела растворимости уратов [5]. Актуальность проблематики ГУ для кардиологии усиливается ее значительной распространенностью, пропорциональной возрасту. В общей популяции РФ в диапазоне 25-64 года ГУ выявлена у 16,8% [6].

В основе современного понимания сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежат по крайней мере три взаимодополняющие концепции, основанные на роли холестерина, дисфункции сосудистого эндотелия и низкоинтенсивной воспалительной реакции в сосудистой стенке [7, 8].

Наряду с атеросклерозом, наиболее распространенными ассоциированными с возрастом заболеваниями считаются артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и подагра. Сочетание этих болезней у одного пациента настолько типично, что рассматривается как закономерность [9]. Парадигма лечения таких пациентов может быть определена как коррекция каждого биомаркера до целевого уровня: холестерина, артериального давления, гликирован-

ного гемоглобина, МК крови. Причем цели должны достигаться специфическими для каждого параметра препаратами, как это описано в соответствующих рекомендациях.

Впервые связь МК крови с ССР установлена в популяции Фремингемского исследования в 1967 г. Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что увеличение МК на каждые 1 мг/дл (60 мкмоль/л) увеличивает риск ИБС на 20% и риск общей смертности на 9% [10]. Эти и последующие исследования предоставили данные о том, что БГУ может быть независимым фактором риска ССЗ, и это положение закреплено в современных рекомендациях, например, у пациентов с АГ [11]. Так же, как БГУ, подагра по данным крупных эпидемиологических исследований ассоциирована с увеличением частоты СС и почечных исходов [12-14]. Среди многочисленных механизмов, которые могут лежать в основе этой взаимосвязи, системная воспалительная реакция представляется наиболее важной, поскольку именно она сопряжена с коморбидностью [15] и сопровождается другими артритами и спондилоартропатиями, характеризующиеся повышенным риском ССЗ [16].

Атеросклероз — подагра коронарных артерий?

Влияние МК на ССЗ вполне может объясняться установленной связью с атерогенными липидными параметрами [16]. Причины таких взаимоотношений многообразны, среди них генетические факторы, а также инсулинорезистентность, вызывающая снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и элиминации МК. Возможен и обратный эффект, учитывая то, что уратснижающая терапия (УСТ) способна положительно влиять на инсулинорезистентность при метаболическом синдроме [17, 18]. Все это указывает на переплетение факторов риска подагры и атеросклероза. Вероятно, что эти связи двунаправлены, поэтому УСТ может быть фактором снижения атерогенности, а снижение холестерина может способствовать профилактике подагры.

Примерно у 15% пациентов с БГУ и у 79-86% пациентов с подагрой методом двухэнергетической компьютерной томографии выявлены депозиты МК в кровеносных сосудах [19]. У 30% пациентов с подагрой кристаллы уратов обнаруживаются в коронарных артериях этим методом. Их локализация часто соответствует атеросклеротическим бляшкам и сопровождается кальцинацией [20, 21].

Кристаллы холестерина, откладываясь в тканях сосудов из липопротеинов низкой плотности, вызывают местную воспалительную реакцию, свойственную атеросклерозу. Также выпадение кристаллов МК в суставной жидкости, хряще приводит не только к местной, но и системной воспалительной реакции, что наряду с накоплением кристаллов уратов в сосудис-

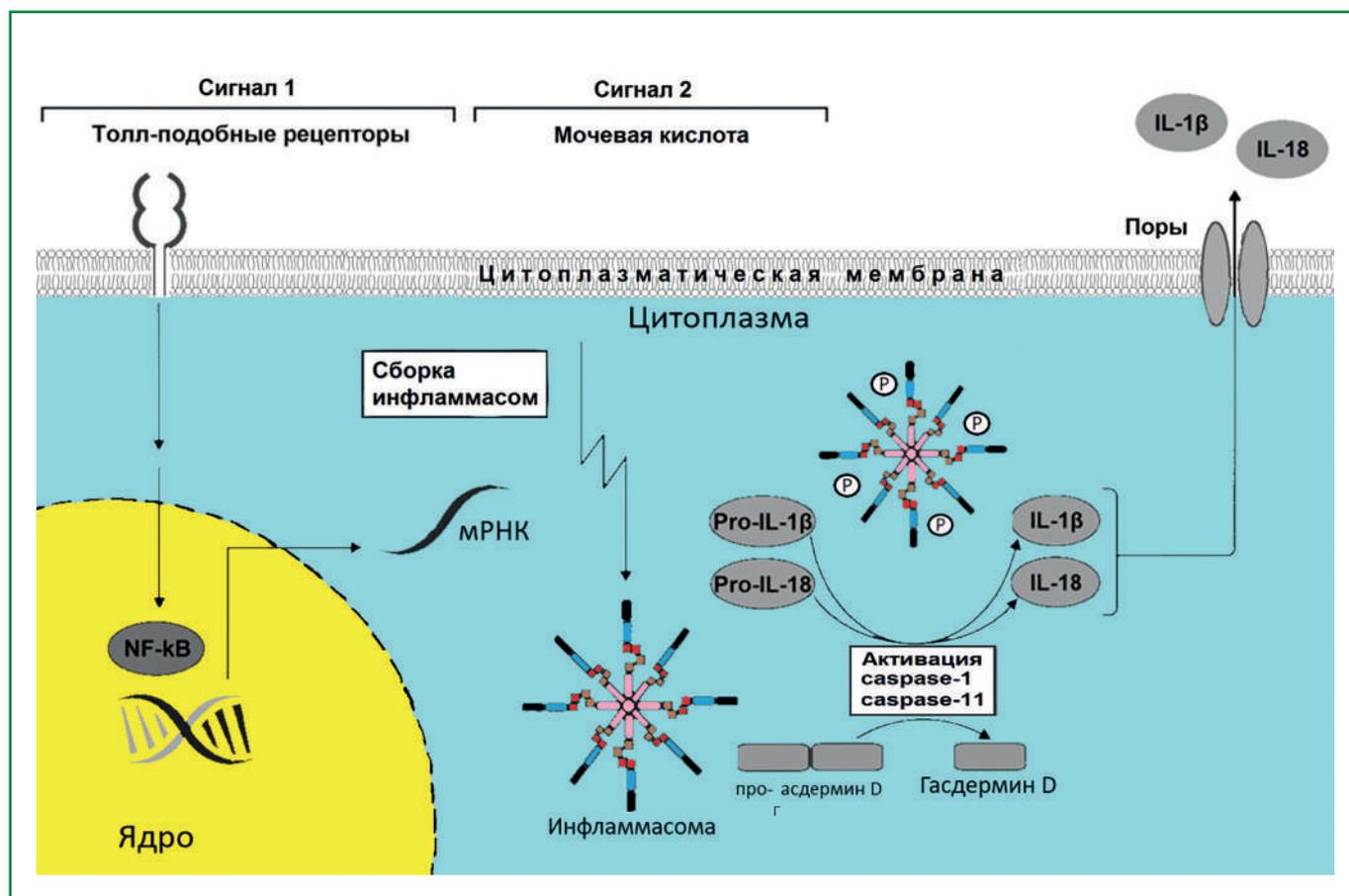


Рисунок. Двухсигнальная активация инфламмосомы NLRP3 (рисунок создан авторами статьи с использованием источников [79, 80])

той стенке может способствовать образованию атеросклеротических бляшек. Это позволяет по-новому взглянуть на ИБС, представив ее как "подагру" коронарных артерий. С другой стороны, как далеко не у всякого пациента с гиперлипидемией разовьется какая-либо форма ИБС, так далеко не каждый пациент с ГУ испытает приступ подагры. Эта общая особенность обсуждаемых состояний показывает, что для развития болезней должен сложиться комплекс условий, который мы должны осмыслить. Действительно, общей для подагры и ИБС является системная воспалительная реакция, которая связана с активацией инфламмосомы и характеризуется повышением активности в крови IL-1 β , IL-6, IL-18, способствуя образованию новых атеросклеротических бляшек и их дестабилизации [22].

Активация инфламмосомы NLRP3 в каскаде системной воспалительной реакции

Интерлейкин (IL)-1 β признан ключевым патогенетическим фактором острого приступа подагры. IL-1 β

действует на большинство типов клеток и обладает мощным воспалительным потенциалом, запуская несколько последующих путей воспаления через индукцию других цитокинов в клетках-мишенях, включая фактор некроза опухоли альфа, IL-6 и IL-8. Его образование происходит под действием каспазы-1, расщепляющей предшественник IL – 1 β [23].

В настоящее время подагра рассматривается как системное воспалительное заболевание, вызванное активацией инфламмосомы NLRP3 (NOD-подобного рецепторного белка 3) [24].

Инфламмосомы – это мультимерные белковые внутриклеточные платформы, которые активируются в два этапа в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Наиболее изученной является инфламмосома NLRP3, сборка которой необходима для активации каспазы-1 [25]. Воздействие на Toll-подобные рецепторы кристаллами МК (второй этап) приводит к активации инфламмосомы, но исключительно после ее сенсibilизации при воздействии так называемыми праймерами – липосахаридами или свободными жирными кислотами [22]. Эти факторы известны как классические триггеры острого приступа подагры [26, 27]. Только комбинация двух сигналов

опосредует и индуцирует серию каскадных реакций подагрического воспаления при участии клеток крови — макрофагов, моноцитов и нейтрофилов [27]. Изначально считалось, что МК вызывает воспаление через активацию инфламмосом NLRP3 только вследствие формирования кристаллов. Позднее было продемонстрировано, что растворимая МК, проникая в клетки через специальные транспортеры, может также активировать инфламмосомы NLRP3, вызывая высвобождение медиаторов воспаления [27]. Инфламмосома NLRP3 экспрессируется большим набором клеток, включая моноциты, нейтрофилы, гладкомышечные клетки, эндотелиоциты, что косвенно свидетельствует о потенциальной вовлеченности различных тканей в воспалительную активность.

В генетическом анализе 8 однонуклеотидных последовательностей 7 разных генов *NLRP3* в мексиканской популяции было выявлено влияние rs45520937 *PPARGC1b* на частоту подагры: отношение шансов (ОШ) = 2,3; $p=0,03$ [28]. Количество однонуклеотидных последовательностей генов *NLRP3*, ассоциированных с риском подагры, существенно пополнилось в последнее время [29, 30].

Клиническая значимость блокады IL-1 β как продукта активации инфламмосомы NLRP3 для купирования атак подагры имеет бесспорное подтверждение. Все три препарата, блокирующие биологическую активность IL-1 β (канакинумаб, анакинра и рилонацеп¹) в метаанализе, включающем 4367 пациентов, показали высокую активность в купировании острого подагрического артрита в сравнении со стандартными противовоспалительными средствами, что позволяет рассматривать их в качестве замены при противопоказаниях к последним [31].

Активация инфламмосомы происходит в два этапа. Первичный сигнал действует через паттерн-узнающие рецепторы (Toll-подобные) и активирует транскрипцию генов *NLRP3* через ядерный фактор NF- κ B, а также генов предшественников proIL-1 β , proIL-18 и гасдермина D. Вторичный сигнал осуществляется продуктами гибели или стресса клеток DAMPs (danger-associated molecular patterns), которые в норме как внутриклеточные молекулы выполняют важные физиологические функции, но как внеклеточные молекулы выполняют роль активаторов инфламмосом (рис.). DAMPs активируют NLRP3-инфламмосому путем олигомеризации неактивной NLRP3, белка, ассоциированного с апоптозом (ASC) и прокаспазы-1. Этот комплекс в свою очередь катализирует конверсию прокаспазы-1 в каспазу-1, которая участвует в образовании и секреции ИЛ1 β и ИЛ18 из соответствующих предшественников [32, 33]. DAMPs могут служить внеклеточные молекулы АТФ, МК, кристаллы различных веществ, включая холестерин и МК и т.д. Если сигнал 2 не подается, мРНК предшественников proIL-1 β , proIL-18 и гасдермина D деградирует и активации инфламмосомы не происходит.

Антиподагрические эффекты новых ингибиторов инфламмосомы NLRP3

Хотя основным представителям УСТ аллопуринолу и фебуксостату приписываются многочисленные противовоспалительные свойства [34], тем не менее, хорошо известно о фактах обострения подагры на фоне применения этих препаратов при некорректном назначении, например, сразу после приступа острого подагрического артрита. Именно поэтому большая востребованность существует в отношении не только способности препарата реализовать уратснижающий эффект, но и в его сочетании с реальной противовоспалительной активностью [35]. К таким перспективным препаратам относится архалофенат, первоначально разрабатываемый как сенситизатор к инсулину благодаря его способности активировать рецепторы пролифератора пероксисомы (PPAR γ). В последующем у него были выявлены урикозурические свойства за счет ингибирования уратных транспортеров URAT1, OAT4 и OAT10. Противовоспалительная активность архалофената реализуется несколькими путями, один из которых опосредован аденозин-монофосфат активирующей фосфокиназой через ингибицию ядерного фактора NF- κ B и инфламмосому NLRP3 [36].

Новый специфичный ингибитор инфламмосомы NLRP3 дапансурил продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый уровень безопасности в лечении острых приступов подагры в клиническом исследовании фазы IIA [37].

Инфламмосома NLRP3 как перспективная терапевтическая мишень в кардиологии

Сосудистое воспаление играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротических заболеваний. Оно характеризуется активацией моноцитов, которые, контактируя с эндотелием, проникают в субэндотелиальный слой, где взаимодействуют с эндогенными медиаторами, такими как модифицированные липопротеины, активирующие врожденный иммунный ответ, частью которого является инфламмосома NLRP3. Ее участие доказано в развитии атеросклероза, в том числе на животных моделях [27]. Как показано выше, активация инфламмосомы осуществляется широким набором стимулов (в том числе и кристаллами холестерина). Очевидно, факторы сенсibilизации имеют связь с коморбидностью и процессом старения. Этот аспект позволяет объяснить, почему ГУ далеко не всегда вызывает подагру и почему снижение МК не имеет четкой связи с СС исходами. Следовательно, воздействие на внешние средовые факторы, и внутренние, ассоциированные с коморбидностью (перекиси, дислипидемия, жирные кислоты, DAMPs др.) само по себе способно оказывать

¹ Препарат не зарегистрирован в РФ.

антиподагрический и кардио-, ренопротективные эффекты [13].

Другим фактором, модулирующим воспалительную реакцию сосудистой стенки на ГУ, может быть различная, генетически опосредованная индивидуальная восприимчивость инфламмосомы к сенсibilизации. В крупном исследовании изучалась ассоциация генетических вариантов NLRP3 с частотой ССЗ и смертностью у 538 167 человек с помощью генно-ориентированного подхода без проведения множественного тестирования [38]. Функциональная значимость однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на активацию инфламмосомы NLRP3, была оценена в моноцитах периферической крови. Генетический анализ выявил высоко распространенный (частота минорных аллелей 39,9%) интронный вариант rs10754555, влияющий на экспрессию гена *NLRP3*. У его носителей были значительно повышены уровни С-реактивного белка и амилоида А в сыворотке крови. У носителей аллеля G наблюдалась более высокая активация инфламмосомы NLRP3 в изолированных моноцитах человека. У носителей варианта rs10754555 распространенность ИБС была значительно выше, значимо выше был риск СС смерти в период наблюдения. Индукторы инфламмосомы (например, ураты, триглицериды, апополипротеин С3) модулировали ассоциацию между rs10754555 и смертностью. Таким образом, получено свидетельство существенной роли генетически обусловленного системного воспаления в развитии ССЗ на уровне инфламмосомы NLRP3, что позволяет рассматривать ее как терапевтическую мишень [38]. В недавних работах выявлен целый ряд аллелей, определяющих фенотип инфламмосомы NLRP3 как протективный в плане ССЗ, или сопряженный с негативным прогнозом [39].

Также есть свидетельства участия NLRP3 инфламмосомы в патогенезе миокардиального повреждения. Например, показано роль растворимой МК сыворотки крови в концентрации, недостаточной для образования кристаллов, как фактора повреждения через активацию NLRP3 инфламмосомы в кардиомиоцитах [40].

Кардиопротективные свойства препаратов, ингибирующих активность инфламмосомы

Колхицин, использующийся для лечения подагрического артрита — алкалоид, экстрагируемый из безвременника осеннего. Кроме антиподагрических свойств он обладает способностью уменьшать ССР у пациентов с подагрой [41]. Колхицин — мощный ингибитор полимеризации клеточных канальцев. Микротрубочки отвечают за субклеточный транспорт белка, ассоциированного с апоптозом (ASC) и NLRP3 в макрофагах, и необходимы для правильной цитозольной активации компонентов инфламмосомы.

Таким образом, молекулы, влияющие на функцию микротрубочек, могут потенциально изменять сборку и функционирование NLRP3 инфламмосомы.

В кардиологии препарат известен как эффективное средство при остром перикардите [42]. Колхицин был первым противовоспалительным препаратом, доказавшим способность уменьшать СС осложнения у пациентов с ИБС [43, 44]. Исследование COLCOT показало, что у пациентов с острым инфарктом миокарда, которые были рандомизированы в группу колхицина в дополнение к стандартной терапии в течение первых 30 дней, уменьшилась частота неблагоприятных коронарных и церебральных атеротромботических событий по сравнению с плацебо при наблюдении в течение 1,9 года [45].

В недавнем исследовании COCS короткий период назначения колхицина в низкой дозе уменьшал частоту постоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших открытую операцию на сердце (ОШ = 0,51, $p < 0,029$) [46].

Компоненты инфламмосомного пути NLRP3, такие как IL-1 β , вполне могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней. В исследовании CANTOS канакинумаб (моноклональное антитело к IL-1 β) снизил остаточный риск ССЗ у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и находившихся на должной терапии липидснижающими препаратами, одновременно уменьшив частоту новых случаев подагры [46]. Кардиопротективные свойства препаратов, известных как антиподагрические с противовоспалительными свойствами, объясняющимися ингибированием инфламмосомы или блокированием биологического эффекта ее конечных продуктов — интерлейкинов, открывают новое направление в кардиологии.

Кардиопротективные и антиподагрические эффекты статинов

Статины — базовые липидснижающие препараты, используемые для профилактики ССЗ, однако плейотропные эффекты статинов могут быть полезны и при других хронических заболеваниях. Так, в крупный метаанализ было включено 54 исследования, посвященных влиянию статинов на смертность: 21 — с исходными ССЗ, 6 — с ХБП, 6 — с хроническими воспалительными заболеваниями (аутоиммунные заболевания, подагра), 3 — с онкологическими и 18 — с другими заболеваниями. Риск смертности от всех причин значительно снижался у тех, кто принимал статины (ОШ = 0,72, 95% доверительный интервал (ДИ); 0,66-0,76). Снижение риска смертности было одинаковым в исследованиях, посвященных ССЗ (ОШ = 0,73, 95% ДИ; 0,66-0,76) и прочим (ОШ = 0,70, 95% ДИ; 0,67-0,79). Существенных различий в снижении риска между когортами с разными заболеваниями не было ($p = 0,179$) [48]. Следует на-

помнить, что терапия статинами должна быть назначена пациентам с высоким/очень высоким СС риском, определяемым по шкале SCORE2 без подагры. Таблица SCORE2, принятая Европейским обществом кардиологов в 2021 г, увеличивает в 13,5 раз количество пациентов с высоким и очень высоким рисками, в сравнении с ранее использовавшейся версией SCORE [49].

Подагра, по современным представлениям, увеличивает расчетное значение ССР в 1,5 раза [50]. Поэтому, на основе этого подхода любой пациент с подагрой старше 40 лет с большой вероятностью подлежит лечению статинами. Это положение следует приветствовать, тем более что отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с подагрой под влиянием терапии статинами.

В крупном многолетнем регистровом исследовании оценивался относительный риск смерти в зависимости от факта лечения статинами. Среди 17 018 пациентов с подагрой, начавших прием статинов, в течение 5,0 лет риск кумулятивной смертности был на 16% ниже (ОШ = 0,84, 95% ДИ: 0,79-0,89). Эта протективная связь была сильнее у лиц без предшествующих ССЗ (ОШ = 0,65 против 0,85; для взаимодействия $p=0,02$) [51].

Также позитивный выраженный эффект статинов на кумулятивную летальность подтвержден у пациентов с ХБП от 3 стадии вплоть до терминальной [52]. Это важно, поскольку ХБП является и причиной, и следствием подагрического интерстициального нефрита. В отличие от данных процитированного исследования [52], конкретных сведений в отношении способности УСТ влиять на прогрессирование почечной дисфункции или смертности у пациентов с ГУ и ХБП, в настоящее время нет [53]. Вопрос о том, могут ли статины уменьшать вероятность развития подагры, также претендует на новизну. Связь между применением статинов и риском развития подагры у пациентов с гиперлипидемией изучена в крупном популяционном исследовании [54]. Сравнивались пациенты, регулярно принимающие статины, и две активные группы сравнения (пациенты с нерегулярным приемом статинов и использованием других липидснижающих препаратов). Регулярный прием статинов незначительно снижал риск развития подагры по сравнению с нерегулярным их приемом (ОШ = 0,95; 95% ДИ, 0,90-1,01) и приемом других липидснижающих средств (ОШ = 0,94; 95% ДИ, 0,84-1,04).

Длительность приема статинов более >3 лет соответствовала снижению частоты острого подагрического артрита (ОШ = 0,76; 95% ДИ, 0,64-0,90) по сравнению с нерегулярным применением статинов и по сравнению с использованием других липидснижающих препаратов (ОШ = 0,50; 95% ДИ, 0,37-0,68).

Поэтому защитное преимущество статинов в отношении подагрических приступов не реализуется

при кратковременном их приеме, а наблюдается у тех, кто получает более высокие кумулятивные дозы или имеет большую продолжительность терапии [54]. Механизм подобной взаимосвязи изучен мало, и представляется логичным связать его с хорошо доказанной противовоспалительной активностью этой группы препаратов, в частности, подавлением активности инфламмосомы NLRP3, что сопровождается уменьшением IL1 β и IL18 [55]. Возможна также связь со способностью статинов — аторвастатина и симвастатина — уменьшать ГУ, что было показано в двух работах [56, 57]. Необходимость терапии статинами у пациентов с подагрой и с БГУ подтверждается высокой распространенностью атерогенной дислипидемии у них [58]. Надо сказать, что другие липидснижающие препараты, например, бемпедоевая кислота, существенно проигрывают статинам у пациентов с высоким ССР. В недавнем исследовании пациентов с высоким ССР и непереносимостью статинов включение препарата бемпедоевой кислоты в 1,94 раза увеличивало частоту ГУ, в 1,5 раз увеличивало риск случаев подагры и в 1,34 раза риск ухудшения почечной функции [59].

Гипоурикемические и антиподагрические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ2)

иНГЛТ2 в клинической практике дебютировали в качестве сахароснижающих препаратов, поскольку обладают возможностью снижать концентрацию глюкозы крови в степени, сопоставимой с другими гипогликемическими препаратами. Однако выдающиеся кардио- и ренопротективные свойства этих, по сути, метаболических препаратов, выходят за рамки СД 2. В настоящее время возможность снижать МК крови иНГЛТ2 хорошо изучена и оценивается как один из плейотропных эффектов, присущих этой группе [60]. У пациентов с СД 2 показано значимое снижение концентрации МК на рекордные 27% под влиянием дапаглифлозина 10 мг/сут. в течение недели, что коррелировало с увеличением фракции ее экскреции с мочой, дополнительно увеличивалась чувствительность к инсулину и функция β -клеток поджелудочной железы [61]. Однако есть данные о том, что способность снижать концентрацию МК крови у пациентов с СД 2 под действием иНГЛТ2 меньше, чем у пациентов без диабета: на 31,48 мкмоль/л и 91,38 мкмоль/л, соответственно [62].

Назначение иНГЛТ2 пациентам с СД 2 и ССЗ приводило к значительному уменьшению активности инфламмосомы и снижению IL1 β . Эти препараты, вызывая глюкозурию, способствуют уменьшению доступности глюкозы как источника энергии, липолизу в адипоцитах и продукции кетонов печенью, что сопровождается образованием гидроксibuтировой

кислоты, обладающей ингибирующим действием на инфламмосому [63]. Установлены и другие механизмы ингибирования инфламмосомы NLRP3 этими препаратами, в частности, блокада пути активные формы кислорода — NLRP3-каспаза-1 в макрофагах и снижение выработки IL-1 β и IL-18 [64]. Конечно, подагра не является показанием к назначению дапаглифлозина. Однако показанием к его назначению у пациента с подагрой или БГУ без СД 2, без хронической сердечной недостаточности (ХСН), может быть фактор сниженной рСКФ как признак ХБП. Это важно, поскольку подагра сопутствует ХБП в 25% случаев, а ГУ выявляется у 60% таких пациентов [65]. На основе крупного рандомизированного клинического исследования (РКИ), доказавшего ренопротективные эффекты дапаглифлозина DAPA-CKD [66], в 2021 г. официально утверждено показание к его применению: "ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности"² [67].

От ингибиторов ксантиноксидазы до иНГЛТ2 в лечении пациентов с ХСН и гиперурикемией

Другим частым коморбидным с ГУ и подагрой синдромом признана ХСН [67]. Более того, ГУ может считаться патогенетическим фактором ХСН [68]. Доказано, что ГУ коррелирует со значительным возрастанием риска развития ХСН, и высокий уровень МК в сыворотке является независимым предиктором смерти у пациентов с ХСН [69].

Эти наблюдения стали предпосылками для изучения роли УСТ при ХСН. Однако, в двух наиболее известных из них РКИ: OPT-NF и EXACT-NF не выявлено преимуществ этих препаратов ни в уменьшении смертности, ни в улучшении качества жизни [70, 71]. Как указано выше, новой ступенью в лечении ХСН, в том числе у пациентов с ГУ, оказался новый класс препаратов — иНГЛТ2. В большом метаанализе, включавшем 11 005 пациентов с ХСН независимо от ФВЛЖ и коморбидности по СД 2 исследован эффект дапаглифлозина (РКИ ARA-NF) [72]. Распространенность подагры составила 10,1%. У пациентов с подагрой первичная конечная точка, которая включала СС

смерть и госпитализации по поводу ХСН, наблюдалась чаще (ОШ = 1,15; 95% ДИ, 1,01-1,31).

Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки статистически значимо уменьшило риск первичной конечной точки в одинаковой степени у пациентов с подагрой (ОШ = 0,84; 95% ДИ, 0,66-1,06) и без нее (ОШ = 0,79; 95% ДИ, 0,71-1,06). Важно отметить, что прием дапаглифлозина снижал потребность в терапии гипоурикемическими препаратами (ОШ = 0,43; 95% ДИ, 0,34-0,53) и колхицином (ОШ = 0,54; 95% ДИ, 0,37-0,80) [73].

Очевидно, что новая группа препаратов демонстрирует другой уровень возможностей в сравнении с классическими ингибиторами ксантиноксидазы именно за счет множественных плеiotропных свойств. Возможность уменьшать главные СС исходы у пациентов с СД 2, уникальный ренопротективный эффект, независимый от гликемического статуса, способность профилактировать осложнения ХСН при любом ее фенотипе, урикозурический и противовоспалительный эффекты, позволяют рассматривать препараты иНГЛТ2 как приоритетные при СД2, ХБП и ХСН, в том числе в сочетании с подагрой [74-76]. Хорошая переносимость, отсутствие необходимости титрования дозы, возможность комбинации с основными СС препаратами наряду с клинически значимыми антиподагрическими свойствами — важные преимущества этой группы препаратов [77]. Эти преимущества столь весомы, что для большинства пациентов с БГУ с прямыми показаниями к иНГЛТ2, эти препараты должны иметь приоритет перед УСТ.

Заключение

ГУ должна рассматриваться как один из триггеров воспалительной реакции, реализация которой находится в зависимости от целого ряда внешних и внутренних сопутствующих факторов. Рассмотрение аспектов этих сложных взаимодействий, ставших известными лишь недавно — одна из задач этой статьи, призванной акцентировать внимание на инфламмосоме — ключевой клеточной структуре воспалительного каскада. Это наиболее важно в отношении БГУ, при которой ингибиторы ксантиноксидазы до сих пор не имеют доказанной эффективности, что подчеркивает наличие терапевтических мишеней, более значимых для предотвращения кардиальных и почечных осложнений, чем ГУ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014

References / Литература

1. Varela-Echavarría A, Montes de Oca-Luna R, Barrera-Saldaña HA. Uricase protein sequences: conserved during vertebrate evolution but absent in humans. *FASEB J.* 1988;2(15):3092-6. DOI:10.1096/fasebj.2.15.3192041.
2. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI et al. Focus on hyperuricemia. The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3564. (In Russ.) [Драпкина О.М., Мазуров В.И.,

- Мартынов А.И. и др. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3564. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3564.
3. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. DOI:10.1016/j.ejim.2020.07.006
 4. Li M, Hu X, Fan Y, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:19520. DOI:10.1038/srep19520.
 5. Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic Hyperuricemia: Treatment Approaches According to the Risk of Cardiovascular and Renal Events. *Kardiologiya.* 2020;60(12):104-9. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология.* 2020;60(12):104-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.12.n1158.
 6. Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of esse-rf epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153-9 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
 7. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295(7):369-77. DOI:10.1056/NEJM197608122950707.
 8. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26. DOI:10.1056/NEJM199901143400207.
 9. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-87. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
 10. Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):207. DOI:10.1186/s12872-016-0379-z.
 11. Libov IA, Moiseeva YuN, Komarova AG. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(9):5194. (In Russ.) [Либов И.А., Моисеева Ю.Н., Комарова А.Г. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(9):5194]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5194.
 12. Moon KW. Mortality rate of gout patients has been increased in Korea [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2023;82 Suppl 1 :523-4. DOI:10.1136/annrheumdis-2023-eular.4032.
 13. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):e58-e70. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30221-6.
 14. Kang HS, Lee N-E, Yoo DM, et al. An elevated likelihood of stroke, ischemic heart disease, or heart failure in individuals with gout: a longitudinal follow-up study utilizing the National Health Information database in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1195888. DOI:10.3389/fendo.2023.1195888.
 15. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649-62. DOI:10.1038/nrrheum.2015.91.
 16. Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed Res Int.* 2015;2015:127596. DOI:10.1155/2015/127596.
 17. Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011;60(4):1258-69. DOI:10.2337/db10-0916.
 18. Fang YJ, Wu TY, Lin CL, et al. Effects of Urate-Lowering Therapy on Risk of Hyperlipidemia in Gout by a Population-Based Cohort Study and on *In Vitro* Hepatic Lipogenesis-Related Gene Expression. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8890300. DOI:10.1155/2020/8890300.
 19. Lee JS, Seo WJ. What is the diagnostic value of dual-energy computed tomography in patients with clinical diagnosis of gout? *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):40. DOI:10.1186/s42358-21-00198-0.
 20. Klausner AS, Halpern EJ, Strobl S, et al. Dual-energy computed tomography detection of cardiovascular monosodium urate deposits in patients with gout. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1019-28. DOI:10.1001/jamacardio.2019.3201.
 21. Barazani SH, Chi WW, Pyzik R, et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol.* 2020;12(8):184-94. DOI:10.4329/wjr.v12.i8.184.
 22. Strandberg TE, Kovanen PT. Coronary artery disease: 'gout' in the artery? *Eur Heart J.* 2021;42(28):2761-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehab276.
 23. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):397-411. DOI:10.1038/nri3452.
 24. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriate treatment targets. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):66-71. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.024.
 25. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-65. DOI:10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
 26. Mylona EE, Mouktaroudi M, Crisan TO, et al. Enhanced interleukin-1 β production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R158. DOI:10.1186/ar3898.
 27. Tong Y, Wang Z, Cai L, et al. NLRP3 Inflammasome and Its Central Role in the Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:4293206. DOI:10.1155/2020/4293206.
 28. Clavijo-Cornejo D, López-Reyes A, Cruz-Arenas E, et al. Inflammasome genes polymorphisms and susceptibility to gout. Is there a link? *Rev Invest Clin.* 2022;74(3):147-55. DOI:10.24875/RIC.21000603.
 29. Zhang QB, Qing YF, He YL et al. Association of NLRP3 polymorphisms with susceptibility to primary gouty arthritis in a Chinese Han population. *Clin Rheumatol.* 2018;37(1):235-44. DOI:10.1007/s10067-017-3900-6.
 30. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1137822. DOI:10.3389/fimmu.2023.1137822.
 31. Schlesinger N, Pillinger MH, Simon LS, Lipsky PE. Interleukin-1 β inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):128. DOI:10.1186/s13075-023-03098-4.
 32. Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77. (In Russ.) [Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77.
 33. Guo H, Callaway JB, Jenny P-Y, Ting J-P-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21:677-87. DOI:10.1038/nm.3893.
 34. Panevin TS, Eliseev MS, Nasonov EL. Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):727-37 (In Russ.) [Паневин Т.С., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):727-37]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-727-737.
 35. Garantin AA, Novichkova NL, Lebedev PA. Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future. *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):205-13. (In Russ.) [Гарантин А.А., Новичкова Н.Л., Лебедев П.А. Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):205-13]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-205-213.
 36. McWherter C, Choi YJ, Serrano RL, et al. Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):204. DOI:10.1186/s13075-018-1699-4.
 37. Klück V, Jansen TLTA, Janssen M, et al. Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(5):e270-e280. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30065-5.
 38. Schunk SJ, Kleber ME, März W, et al; eQTLGen consortium; BIOS consortium. Genetically determined NLRP3 inflammasome activation associates with systemic inflammation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2021;42(18):1742-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehab107.
 39. Olsen MB, Gregersen A, Sandanger Ø, et al. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(1):84-98. DOI:10.1016/j.jacbs.2021.08.006.
 40. Zhang H, Ma Y, Cao R, et al. Soluble uric acid induces myocardial damage through activating the NLRP3 inflammasome. *J Cell Mol Med.* 2020;24(15):8849-61. DOI:10.1111/jcmm.15523.
 41. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207984.
 42. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv318.
 43. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404-10. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
 44. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372.
 45. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J.* 2020;41(42):4092-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa659.
 46. Shvartz V, Le T, Enginiov S, et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(10):363. DOI:10.3390/jcdd9100363.
 47. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of Interleukin-1 β Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2018;169(8):535-42. DOI:10.7326/M18-1167.
 48. Nowak MM, Niemczyk M, Florczyk M et al. Effect of Statins on All-Cause Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Propensity Score-Matched

- Studies. J Clin Med. 2022;11(19):5643. DOI:10.3390/jcm11195643.
49. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):5006 (In Russ.) [Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5006]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5006.
50. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215315.
51. Keller SF, Rai SK, Lu N, et al. Statin use and mortality in gout: A general population-based cohort study. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(3):449-55. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.03.007.
52. Ghayda RA, Lee JY, Yang JW et al. The effect of statins on all-cause and cardiovascular mortality in patients with non-dialysis chronic kidney disease, patients on dialysis, and kidney transplanted recipients: an umbrella review of meta-analyses. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(6):2696-710. DOI:10.26355/eurrev_202103_25433.
53. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):CD009460. DOI:10.1002/14651858.CD009460.pub2.
54. Lin GL, Lin HC, Lin HL, et al. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: A population-based cohort study. Front Pharmacol. 2023;14:1096999. DOI:10.3389/fphar.2023.1096999.
55. An N, Gao Y, Si Z, et al. Regulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasome, a Novel Immune-Inflammatory Marker in Cardiovascular Diseases. Front Immunol. 2019;10:1592. DOI:10.3389/fimmu.2019.01592.
56. Derosa G, Maffioli P, Reiner Ž, et al. Impact of Statin Therapy on Plasma Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2016;76(9):947-56. DOI:10.1007/s40265-016-0591-2.
57. Akbari A, Razmi M, Rafiee M, et al. The Effect of Statin Therapy on Serum Uric Acid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Med Chem. 2023;31(13):1726-39. DOI:10.2174/0929867330666230207124516.
58. Liang J, Jiang Y, Huang Y, et al. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: a cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2020;19(1):31. DOI:10.1186/s12944-020-1197-y.
59. Uddin N, Syed AA, Ismail SM, et al. Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in High Cardiovascular Risk Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Curr Probl Cardiol. 2023;48(12):102003. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.102003.
60. Kochanowska A, Rusztyn P, Szczerkowska K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors to Decrease the Uric Acid Concentration-A Novel Mechanism of Action. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(7):268. DOI:10.3390/jcdd10070268.
61. Yuan T, Liu S, Dong Y, et al. Effects of dapagliflozin on serum and urinary uric acid levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot trial. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:92. DOI:10.1186/s13098-020-00600-9.
62. Yip ASY, Leong S, Teo YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: A systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221083509. DOI:10.1177/20406223221083509.
63. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun. 2020;11(1):2127. DOI:10.1038/s41467-020-15983-6.
64. Yang L, Zhang X, Wang Q. Effects and mechanisms of SGLT2 inhibitors on the NLRP3 inflammasome, with a focus on atherosclerosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:992937. DOI:10.3389/fendo.2022.992937.
65. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspas MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. Kidney Int Rep. 2022;8(2):229-39. DOI:10.1016/j.ekir.2022.11.016.
66. Kurata Y, Nangaku M. Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease. Expert Rev Endocrinol Metab. 2022;17(4):275-91. DOI:10.1080/17446651.2022.2099373.
67. 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;107(15):1991-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
68. Kumric M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2021;11(1):53. DOI:10.3390/life11010053.
69. 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(1):15-24. DOI:10.1093/eurjhf/hft132.
70. Hare JM, 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(24):2301-9. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.068.
71. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. Circulation. 2015;131(20):1763-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536.
72. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
73. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout. JAMA Cardiol. 2023;8(4):386-93. DOI:10.1001/jamacardio.2022.5608.
74. Varadhan A, Stephan K, Gupta R, et al. Growing role of SGLT2i in heart failure: evidence from clinical trials. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(2):147-59. DOI:10.1080/17512433.2022.2051480.
75. Provenzano M, Pelle MC, Zaffina I, et al. Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and Nephroprotection in Diabetic Patients: More Than a Challenge. Front Med (Lausanne). 2021;8:654557. DOI:10.3389/fmed.2021.654557.
76. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3651. DOI:10.3390/ijms23073651.
77. Yoshida K, Choi HK, Solomon DH. Medications for gout and its comorbidities: mutual benefits? Curr Opin Rheumatol. 2021;33(2):145-54. DOI:10.1097/BOR.0000000000000784.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лебедев Петр Алексеевич [Petr A. Lebedev]

eLibrary SPIN 8085-3904, ORCID 0000-0003-3501-2354

Волова Лариса Теодоровна [Larisa T. Volova]

eLibrary SPIN 1499-7910, ORCID 0000-0002-8510-3118

Осина Наталья Константиновна [Natalia K. Osina]

eLibrary SPIN 6054-3300, ORCID 0000-0002-0444-8174

Паранина Елена Владимировна [Elena V. Paranina]

eLibrary SPIN 9256-8661, ORCID 0000-0001-7021-4061