

Ключові слова:

безсимптомна гіперурикемія, уратзнижувальна терапія, подагра, хронічна хвороба нирок, фебуксостат.

КОЛИ БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ПОТРЕБУЄ ЛІКУВАННЯ?

Актуальність. Визначення поняття та питання менеджменту безсимптомної гіперурикемії вже багато десятиліть є предметом дискусій. Дебати тривають щодо переваг лікування різних випадків безсимптомної гіперурикемії, у тому числі при різних супутніх захворюваннях. **Мета дослідження:** проаналізувати і підсумувати існуючу інформацію про підходи щодо менеджменту безсимптомної гіперурикемії. **Матеріал і методи.** Виконано огляд сучасної літератури, присвяченої безсимптомній гіперурикемії. **Результати та обговорення.** Гіперурикемія може бути причиною чи наслідком цих супутніх захворювань. У той час як епідеміологічні дослідження дозволяють припустити, що гіперурикемія може бути пов'язана із серцево-судинними, метаболічними та нирковими супутніми захворюваннями, дослідження менделівської рандомізації не підтвердили, що ці зв'язки є причинними. Нестача даних про переваги застосування уратзнижувальної терапії не дає можливості розробити чіткі рекомендації щодо лікування різних груп пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією. При прийнятті рішення щодо доцільності уратзнижувальної терапії необхідно враховувати, що ризик розвитку подагри за безсимптомної гіперурикемії оцінюється на рівні 50%, з іншого боку для уратзнижувальних препаратів — інгібіторів ксантиноксидази — характерний ряд побічних ефектів, у тому числі з боку шкіри та серцево-судинної системи. **Висновки.** Накопичено чимало даних щодо переваг уратзнижувальної терапії (зокрема фебуксостату) безсимптомної гіперурикемії, асоційованої із хронічною хворобою нирок. Необхідність оптимального управління супутнім захворюванням загально визнана. Препарати для терапії супутніх захворювань, що підвищують рівень уратів, доцільно відмінити або замінити препаратами, що не мають такого впливу.

ВСТУП

Термін «безсимптомна гіперурикемія» традиційно описує стан, за якого спостерігається стійке підвищення рівня моноурату натрію (МУН) в сироватці крові вище максимального значення, визначеного як норма, та за відсутності симптомів або ознак депозиції кристалів [1, 2]. Граничні показники рівня МУН для діагностики гіперурикемії можуть бути визначені на основі статистичних та фізико-хімічних критеріїв. Фізико-хімічне визначення гранично допустимого рівня МУН ґрунтується на концентрації, за якої відбувається їх осадження у сироватці крові, внаслідок перенасичення розчину. *In vitro* за температури 37 °С МУН починають осаджуватися за концентрації 6,8 мг/дл при рН 7. Однак у периферичних судлах температура та рівень рН може дещо різнитися, що може спричиняти кристалізацію МУН при їх нижчій концентрації у сироватці крові (6 мг/дл при температурі 35 °С) [3]. Деякі вчені дотримуються гендерноспецифічного визначення граничного рівня МУН для діагностики гіперурикемії — на рівні ≥ 7 мг/дл для чоловіків та ≥ 6 мг/дл — для жінок [4–6]. Різниця за статтю може бути зумовлена зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові, що спостерігається у жінок внаслідок гіпоуремічного ефекту естрогену [7]. З огляду на вищенаведене зрозуміло, чому в різних ре-

комендаціях граничний рівень МУН для діагностики гіперурикемії дещо різниться. Так, Рекомендації Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology (ACR) Guidelines) визначають граничну концентрацію МУН на рівні — 6,8 мг/дл або 7 мг/дл (2012) [8], рекомендації Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) (2016) — 6,0 мг/дл [9], а Японські рекомендації (2011) — >7 мг/дл [10]. Граничний показник 6 мг/дл (360 мкмоль/л), рекомендований EULAR, було вибрано як практично та клінічно значиме визначення гіперурикемії. Це значення включає оціночний поріг довільного ризику розвитку клінічних наслідків гіперурикемії з широко рекомендованим діапазоном цілей для клінічно успішного зниження рівня уратів при подагрі [9].

Гіперурикемія у чоловіків часто розвивається в період статевого дозрівання. Нормальні значення у дорослих чоловіків перевищують такі у жінок репродуктивного віку [11]. Гіперурикемія у жінок зазвичай не проявляється до менопаузи, а в постменопаузальний період значення МУН у сироватці крові підвищуються і наближаються до таких у чоловіків відповідного віку [12]. Стійка гіперурикемія може виникати внаслідок надмірного надходження та виробництва уратів, абсолютного чи відносного порушення кліренсу сечової кислоти нирками, зниження кишкової секреції або

комбінації цих механізмів [2]. Для визначення причини розвитку гіперурикемії доцільно застосовувати визначення фракційної екскреції сечової кислоти з сечею. Це дослідження рекомендують пацієнтам, у яких не встановлена вихідна причина гіперурикемії при первинній оцінці та в яких збережена ниркова функція. Таке тестування дозволить диференціювати причини, зумовлені підвищеною продукцією уратів або зниженим кліренсом сечової кислоти. Виявлення відмінностей між надмірним утворенням і недостатньою екскрецією уратів може сприяти подальшому встановленню першопричини гіперурикемії і корисне при виборі уратзнижувальних препаратів [2].

Гіперурикемія може супроводжуватися низкою ускладнень. Зокрема, безсимптомна гіперурикемія асоційована із підвищеним ризиком смерті від усіх причин та від серцево-судинних подій серед іншого [13]. Найвищий ризик смерті був для пацієнтів із високим рівнем сечової кислоти ($\geq 9,5$ мг/дл для чоловіків та $\geq 8,5$ мг/дл — для жінок) і становив 2,39 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,57–3,66) та 3,77 (95% ДІ 1,17–12,17) відповідно. Крім того, нелікована гіперурикемія значно підвищує ризик розвитку подагри [14, 15]. Спочатку розвивається симптоматична гіперурикемія, яка характеризується підвищеним рівнем уратів та формуванням кристалів МУН, потім розвиваються напади гострого подагричного артриту з поступовою його хронізацією, формунням підшкірних тофусів [16].

Результати досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок між гіперурикемією і серцево-судинними захворюваннями, зокрема артеріальною гіпертензією, а також нирковою недостатністю і метаболічними захворюваннями, у тому числі метаболічним синдромом [17–21]. Гіперурикемія зазвичай передедує розвитку супутніх захворювань, але не можна виключати і зворотний зв'язок [18].

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА ПОДАГРА

Найпоширенішим наслідком нелікованої гіперурикемії є осадження кристалів МУН та розвиток подагри. У кількох дослідженнях встановлено, що у 30–50% пацієнтів із хронічною безсимптомною гіперурикемією наявні депозити МУН у суглобах і сухожиллях [22–26]. Крім того, у 75% пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією та депозитами МУН продемонстрований високий рівень запалення, що підтверджує роль кристалів МУН як тригерів запалення за рахунок стимуляції продукції інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-8 [22]. Ці дані спонукали вчених до розроблення нової системи стадійності подагри [27, 28]. Так, нещодавно з огляду на нові дані щодо безсимптомної гіперурикемії та депозиції кристалів МУН було запропоновано нову систему стадійності подагри на основі патофізіології захворювання [29]:

- Стадія А: гіперурикемія, але без ознак осадження кристалів МУН або симптомів подагри.
- Стадія В: відкладення кристалів МУН, виявлене за допомогою мікроскопії чи вдосконаленої томографії, але без ознак або симптомів подагри.

- Стадія С: відкладення кристалів МУН із симптомами гострих спалахів подагри у минулому або наразі.
- Стадія D: ускладнена подагра, що потребує втручання фахівця.

Ризик розвитку подагри підвищується зі збільшенням рівня МУН. Згідно з Бостонським дослідженням нормативного старіння (Boston Normative Ageing Study), в якому взяли участь понад 2 тис. осіб, ризик розвитку подагри підвищувався на 22% протягом 5-річного періоду у пацієнтів, рівень МУН у яких становив 9 мг/дл [14]. Ризик був значно нижчим при рівнях МУН між 7,0 та 7,9 мг/дл та 8,0–8,9 мг/дл, що становило 2 та 4,1% відповідно протягом 5-річного періоду і 0,1% на рік — при МУН на рівні 7,0 мг/дл [14]. Таким чином, кумулятивний показник захворюваності на подагру за 5 років становив 30,5% при рівнях МУН $>10,0$ мг/дл (>600 мкмоль/л) порівняно з 0,6% для діапазону 6,0–6,9 мг/дл (360–414 мкмоль/л) і 0,5% — для значень $<6,0$ мг/дл (<360 мкмоль/л).

Варті уваги дані, наведені в систематичному огляді проспективних когортних досліджень, проведених А. Shiozawa та співавторами (2014 р.) [30]. Огляд показав, що рівень захворюваності на подагру на 1000 людино-років у популяційних дослідженнях коливався від 0,8 (МУН ≤ 6 мг/дл) до 70,2 випадку (МУН ≥ 10 мг/дл). Цей систематичний огляд також підтверджує, що підвищений рівень МУН пов'язаний з ростом ризику розвитку спалаху подагри та рецидиву подагри. Наявні дані підтверджують необхідність лікування пацієнтів із підвищеним МУН, як рекомендують ACR та EULAR.

Однак лише у 15–20% людей із безсимптомною гіперурикемією розвивається подагра, тобто рівень МУН не єдиний фактор ризику розвитку подагри [15]. Інші фактори ризику включають похилий вік, чоловічу стать, підвищення індексу маси тіла (ІМТ), дієтичні фактори (такі як вживання червоного м'яса та споживання алкоголю), генетичні фактори (поліморфізм SLC2A9 та ABCG2) та застосування певних лікарських засобів (наприклад діуретиків) [31].

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК

Роль гіперурикемії у розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) все ще є дискусійною. Крім того, що гіперурикемія є маркером ниркової дисфункції, наявні також дані, які свідчать про її роль як незалежного чинника, що підвищує ризик розвитку та прогресування ХХН [32, 33]. Дослідження R.P. Obermeier та співавторів (2008) показало, що відносний ризик (ВР) розвитку ХХН був майже вдвічі вищим у пацієнтів із рівнем МУН 7–8,9 мг/дл (ВР 1,74; 95% ДІ 1,45–2,09), і цей ризик втричі перевищував такий для пацієнтів з рівнем МУН 9 мг/дл (ВР 3,12; 95% ДІ 2,29–4,25) [34].

Окрім депозиції кристалів, механізм прогресування ХХН, спричинений гіперурикемією, очевидно, пов'язаний із запуском оксидативного стресу, розвитком ендотеліальної дисфункції, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що призводить як до системної, так і до клубочкової гіпертензії. Це спричиняє ішемію та інфільтрацію ма-

крофагів, що врешті-решт призводить до інтерстиціальної травми і тубулоінтерстиціального фіброзу [34].

У 16 з 20 епідеміологічних досліджень підвищені рівні МУН асоціювалися з розвитком або прогресуванням хронічної ниркової недостатності [35]. У 13 мета-аналізах і 15 обсерваційних дослідженнях гіперурикемія була незалежним чинником ризику розвитку хронічної ниркової недостатності у пацієнтів з нормальною вихідною функцією нирок [32, 36]. Таким чином, гіперурикемія розглядається як фактор ризику розвитку гострої ниркової недостатності, вона також пов'язана зі смертністю пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю [37, 38]. Втім дослідження менделівської рандомізації, проведене D.M. Jordan та співавторами, не виявило жодних доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між ХХН та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) — з одного боку та підвищенням рівня МУН — з іншого [39].

Нещодавні дослідження [35, 40] і два метааналізи [41, 42] продемонстрували багатообіцяючі результати, пов'язані із застосуванням уратзнижувальної терапії при гіперурикемії та ХХН. При застосуванні уратзнижувальної терапії відзначені повільніші темпи прогресування ХХН. Ренопротекторний ефект уратзнижувальної терапії (алопуринолу і фебуксостату) активно вивчається і обговорюється [43, 44]. В Японії 84–89% нефрологів підтримують ідею застосування уратзнижувальної терапії у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією і ХХН 3–5-ї стадії [45].

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА НЕФРОЛІТІАЗ

Нефролітіаз є ще одним поширеним асоційованим з гіперурикемією захворюванням нирок. Підвищена екскреція сечової кислоти з сечею пов'язана з вищим ризиком утворення уратних каменів [46]. Відповідно до результатів дослідження, в якому взяли участь 1386 пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією, протягом 10 років спостереження ниркові камені з'явилися у 0,3% пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією порівняно з 0,1% — у нормоуремічних пацієнтів [47]. Дослідження популяції у Південній Кореї показало, що між підвищеним рівнем МУН та ризиком розвитку нефролітіазу у чоловіків існує лінійна залежність. Так, ВР розвитку нефролітіазу становив 1,06 (95% ДІ 1,02–1,11) при показнику МУН 7,0–7,9 мг/дл і підвищувався до 1,72 (95% ДІ 1,44–2,06) при рівні МУН 10 мг/дл [48]. Основна причина утворення каменів уратів зумовлена кислотою реакцією сечі, гіперурикозурією та малим об'ємом сечі [49]. Крім цього, оксидативний стрес та інсулінорезистентність пов'язані з гіперурикемією і також відіграють певну роль у формуванні каменів сечової кислоти [50]. У. Такака та співавтори (2017) показали, що у пацієнтів із каменями у нирках у вигляді відкладень уратів нижча ШКФ (59 ± 21 мл/хв/1,73 м²) порівняно із пацієнтами з каменями оксалату кальцію (66 ± 20 мл/хв/1,73 м²) незалежно від наявності підвищеного рівня МУН ($p=0,034$). Однак статистично достовірної різниці між цими групами пацієнтів щодо поширеності ХНН 3-ї стадії не було [51].

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Гіперурикемія розглядається або як маркер, або як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань [18, 52]. Проведено масштабні дослідження з метою встановити, чи існує взаємозв'язок між гіперурикемією та артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями та смертністю від серцево-судинних подій. Артеріальна гіпертензія тісно пов'язана з гіперурикемією з ВР 1,13 (95% ДІ 1,06–1,20) на кожні додаткові 1 мг/дл МУН в сироватці крові [1]. Також встановлено, що безсимптомна гіперурикемія у пацієнтів без супутніх захворювань асоційована із високим коефіцієнтом ризику розвитку кардіоваскулярних подій — 1,82 [53].

Дослідження, у якому взяли участь 255 пацієнтів, виявило значну кореляцію між МУН та систолічним і діастолічним артеріальним тиском ($p < 0,001$) зі зростаючою тенденцією до прегіпертензії та артеріальної гіпертензії в обох статей із підвищенням рівня МУН ($p \leq 0,01$) [54]. Дані епідеміологічних досліджень також підтверджують причинний зв'язок між гіперурикемією та артеріальною гіпертензією [55, 56].

Можливі механізми, які пов'язують розвиток артеріальної гіпертензії та гіперурикемію, можуть включати оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію, що опосередковуються зниженням рівнів активної синтази NO та NO у плазмі крові, активацію РААС та посилення процесів запалення [57]. В іншому дослідженні показано, що рівень сечової кислоти в сироватці крові може виступати прогностичним фактором щодо смертності від ішемічної хвороби серця серед жінок, але така асоціація для чоловіків не спостерігалася [58].

Однак у дослідженні Framingham Heart Study продемонстровано, що сечова кислота не відіграє причинної ролі у розвитку ішемічної хвороби серця [59]. Повідомлялося також про різницю значення підвищеного рівня уратів залежно від статі і в інших дослідженнях, в яких виявлено вищу серцево-судинну смертність серед жінок порівняно з чоловіками [60]. Що стосується серцевої недостатності, рівень МУН виявився значним прогностичним маркером у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю середнього і тяжкого ступеня із відносним ризиком смерті 7,4 при рівні МУН $> 9,5$ мг/дл [61]. Відомо, що ксантинооксидаза продукує активні форми кисню, які, в свою чергу, пригнічують вироблення оксиду азоту, потенційно призводячи до пошкодження ендотелію. В обсерваційних дослідженнях і рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких брали участь пацієнти із серцево-судинними захворюваннями, продемонстровано, що інгібітори ксантинооксидази володіють не тільки уратзнижувальною дією, але і проявляють антиоксидантний ефект [62]. Таким чином, застосування інгібіторів ксантинооксидази знижує частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком [63].

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Все більше даних свідчить про існування взаємозв'язку між гіперурикемією та метаболічним син-

дромом [64, 65]. Дослідження L. Chen та співавторів та A.F.G. Сісего та співавторів виявили статистично достовірну кореляцію між рівнями сечової кислоти та компонентами метаболічного синдрому у дорослих пацієнтів [66, 67]. Показано, що пацієнти з гіперурикемією мають ризик розвитку метаболічного синдрому в 1,6 раза вищий порівняно із нормоурикемічними особами [66]. У метааналізі встановлено, що підвищення рівня МУН в середньому на 1 мг/дл було асоційовано із підвищенням ризику розвитку метаболічного синдрому на 30% [68]. Аналогічні дані отримано у проспективному дослідженні, згідно з результатами якого підвищення ризику розвитку метаболічного синдрому становило 50% на кожні додаткові 1 мг/дл МУН [69]. Крім того, кожний додатковий 1 мг/дл рівня МУН пов'язаний із підвищенням рівня глюкози натще та зростанням ризику розвитку цукрового діабету II типу [69]. В іншому дослідженні кожні додаткові 1 мг/дл рівня МУН асоціювалися з підвищенням ризику розвитку цукрового діабету II типу на 6–11% [70]. T. Nakagawa та співавтори (2006) встановили в експерименті на тваринах на моделі фруктозо-індукованого метаболічного синдрому, що лікування уратзнижувальними препаратами здатне запобігти розвитку останнього [71]. Відомі також подібні дослідження за участю пацієнтів, що вивчають вплив уратзнижувальної терапії на розвиток метаболічного синдрому, які, на жаль, демонструють суперечливі результати [72–74].

ФАРМАКОЛОГІЧНА УРАТЗНИЖУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Наразі все ще ведуться дискусії щодо необхідності лікування безсимптомної гіперурикемії — за якого граничного рівня МУН необхідно починати медикаментозні інтервенції та за яких супутніх захворювань вони можуть бути корисними. Крім того, співвідношення ризику і користі уратзнижувальної терапії залишається недостатньо вивченим. Таким чином, ризик розвитку подагри в цьому разі повинен бути зіставлений з ризиком розвитку побічних ефектів при прийомі уратзнижувальних препаратів. Сьогодні нам доступна досить обмежена кількість даних щодо ефективності таких уратзнижувальних препаратів, як алопуринол та фебуксостат, при лікуванні безсимптомної гіперурикемії. Втім Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — ЕМА) схвалило інгібітор ксантиноксидази — фебуксостат — для менеджменту хронічної гіперурикемії з депозицією МУН [75]. Зазначимо, що згідно з результатами досліджень, депозиція МУН при безсимптомній гіперурикемії наявна у близько 25% випадків [29, 76]. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією наразі наявні лише в японській настанові, де радять починати уратзнижувальну терапію при рівні МУН 9 мг/дл [10].

Фебуксостат дозволено приймати при ХХН, оскільки він метаболізується печінкою. Крім того, показано, що фебуксостат має ренопротекторний ефект, який є більш вираженим порівняно з алопуринолом [77]. Тому ряд експертів рекомендують фебуксостат як першу лінію терапії при гіперурикемії для пацієнтів із ХХН, рекомендуючи починати лікування з 40 мг/добу 1 раз на добу із поступовим титруванням до досягнення ці-

льових значень МУН [78, 79]. Відомо, що прийом алопуринолу пов'язаний зі значним ризиком розвитку тяжких шкірних реакцій. Так, дослідження за участю 602 пацієнтів показало, що прийом алопуринолу був причиною розвитку тяжких шкірних побічних реакцій у 51,9% випадків (95% ДІ 42,3–61,5) [80].

Крім експериментальних та епідеміологічних досліджень [32–34], з'являються нові дані клінічних випробувань, які свідчать, що уратзнижувальна терапія у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією може уповільнити прогресування ХХН. Новий метааналіз, що включає дані 832 пацієнтів із ХХН (в основному 3–4-ї стадії), показав користь від уратзнижувальної терапії у хворих із безсимптомною гіперурикемією за рахунок уповільнення зниження ШКФ у групі лікування (сповільнення погіршення стану нирок) [41].

В іншому дослідженні В. Bose та співавтори вивчали ефективність застосування алопуринолу в 476 пацієнтів із ХХН. Так, не виявлено значного поліпшення ШКФ між групами лікування та контрольної групи [81]. Хоча алопуринол широко застосовується для лікування пацієнтів із гіперурикемією та подагрою, підвищені дози, необхідні для терапії гіперурикемії при ХХН, збільшують ризик розвитку серйозних шкірних побічних реакцій. Це та поява інших уратзнижувальних препаратів, таких як фебуксостат, спричинили зниження частоти його застосування при ХХН.

За результатами більшості останніх клінічних випробувань вчені віддали перевагу фебуксостату, який виявився порівняно безпечнішим для пацієнтів із ХХН [82, 83]. J.W. Lee та співавтори порівняли ефективність фебуксостату, алопуринолу та плацебо [82]. У дослідженні взяв участь 141 пацієнт із ХХН 3-ї стадії та гіперурикемією, з яких 30 отримували фебуксостат, 40 — алопуринол, а решта не отримували уратзнижувальної терапії. Згідно з результатами дослідження, у групі фебуксостату виявлено значно нижчий середній рівень МУН порівняно з групою алопуринолу та групою плацебо (5,7±1,0 проти 7,1±1,2 проти 8,0±0,8 мг/дл; $p < 0,001$). Середнє значення ШКФ було також вищим у групі фебуксостату порівняно з іншими групами через 1 рік спостереження (47,4±12,6 проти 39,6±15,0 проти 34,3±10,8 мл/хв/1,73 м²; $p \leq 0,001$), і це зберігалось впродовж періоду спостереження 4 роки (42,2±15,7 проти 25,4±18,5 проти 26,6±16,5 мл/хв/1,73 м²; $p = 0,037$) [82]. В однорічному когортному дослідженні за участю пацієнтів із ХХН 4-ї стадії та гіперурикемією, які отримували уратзнижувальну терапію, виявлено, що хворі, які перейшли з алопуринолу на фебуксостат, мають статистично достовірно кращі показники щодо рівнів МУН (5,7±1,2 проти 6,6±1,1 мг/дл; $p \leq 0,01$) та ШКФ (25,7±11,3 проти 19,9±9,5 мл/хв/1,73 м²; $p < 0,05$) через 12 міс порівняно з пацієнтами, які продовжували приймати алопуринол [83].

Фебуксостат також добре переносився пацієнтами після трансплантації нирки і забезпечував швидше зниження рівня МУН порівняно з алопуринолом (% зміна МУН 52,92±14,82 проти 41,79±15,28%; $p = 0,002$) на 7 днів лікування [84].

У недавньому метааналізі, який включав 4 рандомізовані контрольовані дослідження, фебуксостат показав статистично достовірне зниження рів-

ня МУН ($p < 0,001$) та альбумінурії ($p = 0,02$) порівняно з алопуринолом [77].

ЦІЛЬОВІ ПОКАЗНИКИ РІВНЯ МУН

Згідно з рекомендаціями EULAR 2016, цільовим показником рівня МУН при проведенні уратзнижувальної терапії є < 6 мг/дл [9]. Однак рекомендована тривалість лікування пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією досі невідома. Рівень сечової кислоти < 3 мг/дл протягом тривалого періоду не рекомендується, оскільки, як відомо, низькі рівні сечової кислоти асоціюються з розвитком нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та мотонейронні захворювання [9, 85–87].

ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ІНШИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Рекомендується уникати призначення препаратів, що викликають підвищення рівня уратів. За можливості препарати, що підвищують рівень уратів, слід відмінити. Приклади таких лікарських засобів включають блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецептора ангіотензину II, за винятком лозартану, діуретики і ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах, деякі препарати метаболічної дії (рибоксин). Замість цього слід призначати препарати, що підвищують ниркову екскрецію уратів, такі як фенофібрат або аторвастатин для лікування дисліпідемії, лозартан або інгібітори кальцієвих каналів при артеріальній гіпертензії, клопідогрель замість ацетилсаліцилової кислоти і спіронолактон як пріоритетний сечогінний засіб, якщо це допускає клінічна ситуація [88–90].

ВИСНОВКИ

Накопичені в останні роки дані свідчать про те, що безсимптомна гіперурикемія спричиняє розвиток супутніх захворювань, з якими асоційована, і що раціональне лікування безсимптомної гіперурикемії може знизити ризик розвитку деяких з них. Необхідні додаткові дослідження, щоб точно встановити причинно-наслідкові зв'язки та механізми розвитку супутніх захворювань, характерних для безсимптомної гіперурикемії, для створення обґрунтованих рекомендацій щодо її менеджменту. Втім, вже зараз накопичено багато наукових даних які свідчать про доцільність застосування уратзнижувальних засобів при високих рівнях МУН для профілактики розвитку подагри. Крім того, показано переваги менеджменту безсимптомної гіперурикемії на фоні ХХН із застосуванням фебуксостату з огляду на його високу ефективність, сприятливий профіль безпеки у пацієнтів із ХХН та наявність ренопротекторного ефекту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bursill D., Taylor W.J., Terkeltaub R. et al. (2019) Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthr. Care Res.*, 71(3): 427–434.
2. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. (2019) Менеджмент пациентов с бессимптомной гиперурикемией – лечить или не лечить? *Сем. мед.*, (5–6): 25–35.

3. Loeb J.N. (1972) The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.*, 15(2): 189–192.
4. Kellgren J., Jeffrey M., Ball J. (1963) The epidemiology of chronic rheumatism. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
5. Shani M., Vinker S., Dinour D. et al. (2016) High normal uric acid levels are associated with an increased risk of Diabetes in lean, normoglycemic healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101(10): 3772–3778.
6. Veronese N., Stubbs B., Trevisan C. et al. (2017) Results of an observational cohort study of hyperuricemia as a predictor of poor physical performance in the elderly. *Arthritis Care Res.*, 69(8): 1238–1244.
7. Nicholls A., Snaith M.L., Scott J.T. (1973) Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br. Med. J.*, 1(5851): 449–451.
8. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. (2012) American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.*, 64(10): 1431–146.
9. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. (2017) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(1): 29–42.
10. Yamanaka H. (2011) Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 30(12): 1018–1029.
11. Mumford S.L., Dasharathy S.S., Pollack A.Z. et al. (2013) Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Human Repr.*, 28(7): 1853–1862.
12. Hak A.E., Choi H.K. (2008) Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res. Therapy*, 10(5): 116.
13. Cho S.K., Chang Y., Kim I., Ryu S. (2018) U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatology*, 70(7): 1122–1132.
14. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. (1987) Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am. J. Med.*, 82(3): 421–426.
15. Edwards N.L. (2012) Crystal deposition diseases. In: Goldman L., Schafer A.I. (eds). *Goldman's cecil medicine 24th*. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 1737–1743.
16. Сороцкая В.Н., Елисеєв М.С. (2018) Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника. *Науч.-практ. ревматол.*, 56(1): 113–116.
17. Sharaf E.I., Din U.A., Salem M.M., Abdulazim D.O. (2017) Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J. Advanced Res.*, 8(5): 537–548.
18. Bardin T., Richette P. (2017) Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Medicine*, 15(1): 123.
19. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. (2015) Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertension*, 33(9): 1729–1741.
20. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C. et al. (2018) Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.*, 71(6): 851–865.
21. Zhu Y., Peng X., Ling G. (2017) An update on the animal models in hyperuricaemia research. *Clin. Experim. Rheum.*, 35(5): 860–864.
22. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Pérez E. et al. (2018) Levels of Cytokines and Micro RNA s in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthr. Care Res.*, 70(12): 1814–1821.
23. Keen H.I., Davis W.A., Latkovic E. et al. (2018) Ultrasonographic assessment of joint pathology in type 2 diabetes and hyperuricemia: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *J. Diabet. Complicat.*, 32(4): 400–405.
24. Reuss-Borst M.A., Pape C.A., Tausche A.K. (2014) Hidden gout-Ultrasound findings in patients with musculo-skeletal problems and hyperuricemia. *Springerplus*, 3(1): 592.
25. Stewart S., Dalbeth N., Vandal A.C. et al. (2017) Ultrasound features of the metatarsophalangeal joint in gout and asymptomatic hyperuricemia: comparison with normouricemic individuals. *Arthr. C. Res.*, 69: 875–83.
26. Wang P., Smith S.E., Garg R. et al. (2018) Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT. *RMD Open*, 4(1): e000593.

27. **Bardin T., Richette P.** (2014) Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26(2): 186–191.
28. **Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C. et al.** (2018) Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 77(7): 1048–1052.
29. **Dalbeth N., Choi H.K., Joosten L.A.B. et al.** (2019) Gout Nat. Rev. Dis. Primer, 5(1): 1–17.
30. **Shiozawa A., Szabo S.M., Bolzani A. et al.** (2017) Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J. Rheumatol.*, 44(3): 388–396.
31. **Doherty M.** (2009) New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology*, 48(2): ii2–ii8.
32. **Li L., Yang C., Zhao Y. et al.** (2014) Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.*, 15: 122.
33. **Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al.** (2002) A role for uric acid in the progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13(12): 2888–2897.
34. **Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al.** (2008) Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19(12): 2407–13.
35. **Kumagai T., Ota T., Tamura Y. et al.** (2017) Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin. Experiment. Nephrol.*, 21(2): 182–192.
36. **Zhu P., Liu Y., Han L. et al.** (2014) Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*, 9(6): 100801.
37. **Xia X., Luo Q., Li B. et al.** (2016) Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 65(9): 1326–1341.
38. **Xu X., Hu J., Song N. et al.** (2017) Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.*, 18(1): 27.
39. **Jordan D.M., Choi H.K., Verbanck M. et al.** (2019) No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med.*, 16(1): e1002725.
40. **Bellomo G., Selvi A.** (2018) Uric acid: the lower the better? *Contrib. Nephrol.*, 192: 69–76.
41. **Liu X., Zhai T., Ma R. et al.** (2018) Effects of uric acid-kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.*, 40: 289–297.
42. **Su X., Xu B., Yan B. et al.** (2017) Uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *PLoS One*, 12: 0187550.
43. **Eleftheriadis T., Golfinopoulos S., Pissas G., Stefanidis I.** (2017) Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial. *J. Advanced Res.*, 8(5): 555–560.
44. **Zeng X.X., Tang Y., Hu K. et al.** (2018) Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: a PRISMA-compliant article. *Medicine*, 97: 0161.
45. **Nakaya I., Namikoshi T., Tsuruta Y. et al.** (2011) Management of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic kidney disease by Japanese nephrologists: a questionnaire survey. *Nephrology*, 16(5): 518–521.
46. **Curhan G.C., Taylor E.N.** (2008) 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney international*, 73(4): 489–496.
47. **Fessel W.J.** (1979) Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am. J. Med.*, 67(1): 74–82.
48. **Kim S., Chang Y., Yun K.E. et al.** (2017) Development of nephrolithiasis in asymptomatic hyperuricemia: a cohort study. *Am. J. Kidney Dis.*, 70(2): 173–181.
49. **Capasso G., Jaeger P., Robertson W.G., Unwin R.J.** (2005) Uric acid and the kidney: urate transport, stone disease and progressive renal failure. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 11(32): 4153.
50. **Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A.** (2005) Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 11(32): 4145–4151.
51. **Tanaka Y., Hatakeyama S., Tanaka T. et al.** (2017) The influence of serum uric acid on renal function in patients with calcium or uric acid stone: a population-based analysis. *PLoS One*, 12(7): e0182136.
52. **Lopez-Pineda A., Cordero A., Carratala-Munuera C. et al.** (2018) Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 269: 229–235.
53. **Wu J., Lei G., Wang X. et al.** (2017) Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in the elderly patients without comorbidities. *Oncotarget*, 8: 80688–80699.
54. **Ali N., Mahmood S., Islam F. et al.** (2019) Relationship between serum uric acid and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *Sci Rep.*, 9(1): 1–7.
55. **Neogi T.** (2012) Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal implications. In *Gout & other crystal arthropathies*, p. 226–238.
56. **Paul B.J., Anoopkumar K., Krishnan V.** (2017) Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin. Rheumatol.*, 36(12): 2637–2644.
57. **Yi-Bang Cheng, Yan Li.** (2018) Hyperuricemia. *Hypertension*, 71(1): 66–67.
58. **Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T.** (1995) Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Followup Study. *Am. J. Epidemiol.*, 141(7): 637–644.
59. **Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D.** (1999) Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.*, 131(1): 7–13.
60. **Puddu P.E., Schiariti M., Torromeo C.** (2016) Gender and cardiovascular mortality in northern and southern European populations. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 22(25): 3893–3904.
61. **Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al.** (2003) Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 107(15): 1991–1997.
62. **Okafor O.N., Farrington K., Gorog D.A.** (2017) Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol. Therapeut.*, 172: 139–150.
63. **Bredemeier M., Lopes L. M., Eisenreich M. A. et al.** (2018) Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Dis.*, 18(1): 24.
64. **Billiet L., Doaty S., Katz J.D., Velasquez M.T.** (2014) Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatology*, 2014.
65. **Sun H.-L., Pei D., Lue K.-H., Chen Y.-L.** (2015) Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS One*, 10(11): e0143786.
66. **Chen L., Zhu W., Chen Z. et al.** (2007) Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J. Zhejiang. Univ. Sci B*, 8(8): 593–598.
67. **Cicero A.F.G., Fogacci F., Giovannini M. et al.** (2018) Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep.*, 8(1): 1–6.
68. **Yuan H., Yu C., Li X. et al.** (2015) Serum uric acid levels meta-analysis of prospective studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100: 4198–207.
69. **Bombelli M., Quarti-Trevano F., Taddei M. et al.** (2018) Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *J. Hypertens.*, 36(7): 1492–1498.
70. **Lv Q., Meng X. F., He F. F. et al.** (2013) High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(2): 56864.
71. **Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al.** (2006) A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 290(3): F625–F631.
72. **Takir M., Kostek O., Ozkoc A. et al.** (2015) Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J. Inv. Med. Publ. Am. Fed. Clin. Res.*, 63(8): 924–929.
73. **Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al.** (2010) Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ. Heart Fail.*, 3(1): 73–81.
74. **Perez-Pozo S.E., Schold J., Nakagawa T. et al.** (2010) Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int. J. Obes.*, 34(3): 454–461.
75. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adeneric-epar-product-information_en.pdf.
76. **Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al.** (2015) Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(5): 908–911.
77. **Kim S., Kim H.-J., Ahn H.-S. et al.** (2017) Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 36(3): 274–281.

78. Sarvepalli P.S., Fatima M., Quadri A.K. et al. (2018) Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. Saudi J. Kidney Dis. Transplant., 29(5): 1050.

79. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. (2020) Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin. Res. Rev., 14(2): 93–100.

80. Chaby G., Valeyrie-Allanore L., Duong T.A. et al. (2018) Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use. Br. J. Dermatol., 179: 329–336.

81. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. (2014) Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrol. Dial. Transplant., 29(2): 406–413.

82. Lee J.-W., Lee K.-H. (2019) Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. Int. Urol. Nephrol., 51(3): 467–473.

83. Tsuruta Y., Mochizuki T., Moriyama T. et al. (2014) Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. Clin. Rheumatol., 33(11): 1643–1648.

84. Shen X., Li J., Fu Q. et al. (2019) Comparison of efficacy and safety between febuxostat and allopurinol in early post-renal transplant recipients with new onset of hyperuricemia. J. Clin. Pharm. Ther., 44(2): 318–326.

85. Shen C., Guo Y., Luo W. et al. (2013) Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis. Can. J. Neurol. Sci., 40(1): 73–79.

86. Kim T.-S., Pae C.-U., Yoon S.-J. et al. (2006) Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 21(4): 344–348.

87. Abraham A., Drory V.E. (2014) Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. J. Neurol., 261(6): 1133–1138.

88. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y. et al. (2012) Patients with hypertension: population-based case-control study. BMJ, 344: 8190.

89. Wolff M.L., Cruz J.L., Vanderman A.J., Brown J.N. (2015) The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. Ther. Adv. Chronic. Dis., 6(6): 339–346.

90. Waldman B., Ansquer J.C., Sullivan D.R. et al. (2018) Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. Lancet Diabet. Endocrinol., 6(4): 310–318.

КОГДА БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ ТРЕБУЕТ ЛЕЧЕНИЯ?

Резюме. Актуальность. Определение понятия и вопросы менеджмента бессимптомной гиперурикемии уже много десятилетий являются предметом дискуссий. Дебаты продолжают относиться преимущественно к лечению при различных случаях бессимптомной гиперурикемии, в том числе при сопутствующих заболеваниях. **Цель исследования:** проанализировать и подsumмировать существующую информацию о подходах в менеджменте бессимптомной гиперурикемии. **Материал и методы.** Выполнен обзор современной литературы, посвященной бессимптомной гиперурикемии. **Результаты и обсуждение.** Гиперурикемия может быть причиной или следствием этих сопутствующих заболеваний. В то время как эпидемиологические исследования позволяют предположить, что гиперурикемия может быть связана с сердечно-сосудистыми, метаболическими и почечными сопутствующими заболеваниями, исследования менделевской рандомизации не дали подтверждения того, что эти связи являются причинными. Недостаток данных о преимуществах применения уратснижающей терапии не дает возможности разработать четкие рекомендации по лечению различных групп пациентов с бессим-

птомной гиперурикемией. При принятии решения о целесообразности уратснижающей терапии необходимо учитывать то, что риск развития подагры по бессимптомной гиперурикемии оценивается на уровне 50%, с другой стороны для уратснижающих препаратов — ингибиторов ксантиноксидазы — характерен ряд побочных эффектов, в том числе со стороны кожи и сердечно-сосудистой системы. **Выводы.** Накоплено немало данных о преимуществах уратснижающей терапии (в частности фебуксостатом) бессимптомной гиперурикемии, ассоциированной с хронической болезнью почек. Необходимость оптимального управления сопутствующим заболеванием общепризнана. Препараты для терапии сопутствующих заболеваний, повышающие уровень уратов, целесообразно отменить или заменить препаратами, не имеющими такого влияния.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, уратснижающая терапия, подагра, хроническая болезнь почек, фебуксостат.

WHEN DOES ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA NEED TREATMENT?

Abstract. Relevance. The definition and management of asymptomatic hyperuricemia has been an area of controversy for many decades. Debate persists regarding the benefit of treating different cases of asymptomatic hyperuricemia. **The aim of the study** was to analyze existing information on management of asymptomatic hyperuricemia. **Material and methods.** It was held an overview of modern literature on management of the asymptomatic hyperuricemia. **Results and discussion.** Hyperuricemia may be a cause or a consequence of a comorbidity. Whereas epidemiological studies suggest that hyperuricemia may be linked to cardiovascular, metabolic, and renal comorbidities, Mendelian randomization studies have not provided proof that these links are causal. The lack of data on the potential benefits of urate-lowering therapy preclude the development of recommendations for asymptomatic hyperuricemia in comorbidities. Selection of urate-lowering therapy must be based on data on risk of gout development, that estimated at 50%, and on the other hand — risk of cutaneous and cardiovascular side effects of urate-lowering medicines — xanthine oxidase inhibitors. **Conclusion.** There is wide variety of data on the benefits of urate-lowering therapy (febuxostat) in asymptomatic hyperuricemia associated with chronic kidney disease. The need for optimal comorbidity management, in contrast, is universally accepted. Medications for comorbidities that elevate urate levels should be discontinued and replaced with medications that haven't such effect.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, urate-lowering therapy, gout, chronic kidney disease, febuxostat.

Підготовлено редакцією
«Українського ревматологічного журналу»