

# Мультиморбідний пацієнт із ранньою подагрою: ефективність і безпека урат-знижувальної терапії

Л. В. Хімійон<sup>1,2</sup>, С. В. Данилюк<sup>1,2</sup>, О. Б. Яценко<sup>1,2</sup>, Т. О. Ситюк<sup>1,2</sup>, Н. В. Кіча<sup>1,2</sup>, Т. М. Поветкіна<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup> КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Пацієнти з подагрою та гіперурикемією (ГУ) мають більшу частоту коморбідних захворювань порівняно з віковим популяційним показником, що може впливати на ефективність та безпеку застосування медичних препаратів для лікування ГУ.

**Мета дослідження:** аналіз ефективності і безпеки застосування різних препаратів урат-знижувальної терапії (УЗТ) при лікуванні пацієнтів із вперше діагностованою подагрою на тлі супутніх захворювань в реальній медичній практиці. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 112 пацієнтів віком від 37 до 62 років, яким вперше встановлено діагноз подагри з тривалістю больового синдрому до 3 міс. Дослідження проведено на кафедрі терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» у 2024 р.

Усім пацієнтам проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, проаналізовані дані медичних карток для виявлення супутніх захворювань.

Учасники дослідження були розподілені на дві співставні групи по 56 осіб у кожній. Пацієнтам 1-ї групи призначали фебуксостат, 2-ї групи – алопуринол. Незалежно від обраного препарату УЗТ усім пацієнтам призначали протизапальну терапію.

**Результати.** За результатами первинного обстеження та даними медичної документації коморбідні захворювання виявлено у всіх пацієнтів, а саме: у 64,08% діагностовано артеріальну гіпертензію, у 63,19% – дисліпідемію, у 61,4% – надмірну масу тіла або ожиріння, у 54,29% – метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки, у 52,51% – остеоартроз, у 36,49% – захворювання травного тракту, у 18,69% – ішемічну хворобу серця, у 15,13% – предіабет або цукровий діабет 2-го типу, у 15,13% – сечокам'яну хворобу. Середня кількість встановлених коморбідних патологій в одного пацієнта становила  $4,28 \pm 0,14$ .

Аналіз ефективності і безпеки застосування препаратів УЗТ у ході лікування досліджуваних мультиморбідних пацієнтів протягом наступних 6 міс продемонстрував вищу ефективність у хворих 1-ї групи, які приймали фебуксостату при однаковому рівні зареєстрованих небажаних явищ в обох групах.

**Висновки.** У ході дослідження було виявлено, що пацієнти з ранньою подагрою мають істотну кількість супутніх патологічних станів і захворювань. Підвищення рівнів печінкових трансаміназ у сироватці крові під час лікування у пацієнтів обох груп частіше реєструвалось при супутній метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки. Визначення впливу коморбідної патології та її фармакотерапії на успішність лікування подагри та розвиток небажаних явищ потребує подальших досліджень.

**Ключові слова:** подагра, урат-знижувальна терапія, алопуринол, фебуксостат, мультиморбідність, гіперурикемія.

## Multimorbid patient with early gout: efficacy and safety of urate-lowering treatment

L. V. Khimion, S. V. Danyliuk, O. B. Yashchenko, T. O. Sytiuk, N. V. Kicha, T. M. Povetkina

Patients with gout and hyperuricemia (GU) have a higher frequency of comorbid diseases compared to the age-related population indicator, which may affect the effectiveness and safety of using medical drugs for the treatment of GU.

**The objective:** to analyze the effectiveness and safety of using various urate-lowering therapy (ULT) drugs in the treatment of patients with newly diagnosed gout on the background of concomitant diseases in real medical practice.

**Materials and methods.** The study included 112 patients aged 37 to 62 years, who were first diagnosed with gout with a duration of pain syndrome of up to 3 months. The study was conducted at the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the basis of the Kyiv Regional Clinical Hospital in 2024. All patients underwent a complex of clinical, laboratory and instrumental examinations, and medical cards were analyzed to identify concomitant diseases.

The study participants were divided into two comparable groups of 56 persons each. The patients in the 1st group were prescribed febuxostat, and patients in the 2nd group were prescribed allopurinol. Regardless of the selected ULT drug, all patients were prescribed anti-inflammatory therapy.

**Results.** According to the results of the initial examination and medical documentation, comorbid diseases were detected in all patients, namely: 64.08% persons were diagnosed with arterial hypertension, 63.19% – dyslipidemia, 61.4% – overweight or obesity, 54.29% – metabolic-associated fatty liver disease, 52.51% – osteoarthritis, 36.49% – digestive tract diseases, 18.69% – ischemic heart disease, 15.13% – prediabetes or type 2 diabetes mellitus, and 15.13% – urolithiasis. The average number of identified comorbid pathologies per patient was  $4.28 \pm 0.14$ .

Analysis of the effectiveness and safety of the use of ULT drugs in the treatment of the studied multimorbid patients over the next 6 months demonstrated the higher effectiveness in patients of the 1st group who took febuxostat with the same level of determined adverse events in both groups.

**Conclusions.** During the study, it was found that patients with early gout have a significant number of concomitant pathological conditions and diseases. The increased levels of hepatic transaminases in the blood serum during treatment in patients of both groups was more often in persons with concomitant metabolic-associated fatty liver disease. Determining the impact of comorbid pathology and its pharmacotherapy on the success of gout treatment and the development of adverse events requires further research.

**Keywords:** *gout, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat, multimorbidity, hyperuricemia.*

За даними глобальної статистики, подагричний артрит залишається найчастішою причиною гострого запального суглобового синдрому в усьому світі. Поширеність подагри та гіперурикемії (ГУ), на жаль, зростає, знижується вік початку захворювання та збільшується кількість хворих жінок [1–7].

У різних країнах розроблені та застосовуються різні стратегії зменшення поширеності ГУ та захворюваності на подагру. Згідно з національними рекомендаціями, в Японії широко призначається медикаментозне лікування безсимптомної ГУ, завдяки чому в країні спостерігається зниження захворюваності на подагру та полегшення перебігу подагричного артриту в разі його розвитку [4]. Водночас у Великій Британії фіксується низький відсоток призначення урат-знижувальної терапії (УЗТ) навіть протягом першого року від встановлення діагнозу подагри, всього 17% пацієнтів досягають цільового рівня сечової кислоти (сСК)  $\leq 300$  мкмоль/л (що є цільовим рівнем для більшості мультиморбідних пацієнтів) [4].

Згідно з даними глобальної статистики, в усьому світі 40–50% хворих на подагру отримують субоптимальне лікування – тобто таке, що не дозволяє досягти контролю над ГУ і нападами артриту та супроводжується негативним системним впливом цих станів на інші органи і системи організму, формуючи мультиморбідного пацієнта і, відповідно, збільшуючи медико-соціальні витрати на лікування таких хворих [3–7].

Покращення діагностики та лікування подагричного артриту важливе для досягнення контролю над захворюванням та зменшення тягаря накопичення коморбідних станів, які характерні для ГУ і подагри та впливають на формування і прогресування низки потенційно летальних серйозних коморбідних захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця – ІХС, хронічна хвороба нирок – ХХН, ниркова недостатність тощо) [8–10].

Результати низки сучасних обсерваційних клінічних досліджень продемонстрували, що ГУ як ознака системного порушення метаболізму тісно пов'язана з підвищенням ризику атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень, цукрового діабету (ЦД) та метаболічного синдрому, ХХН, стеатозом печінки [7–16]. Поступове збільшення кількості супутніх захворювань в одного пацієнта, поява їх наслідків і ускладнень не лише істотно погіршують якість життя пацієнтів, але і в низькі випадки визначають його тривалість.

За визначенням науковців, причинно-наслідковий зв'язок між СК і розвитком супутніх захворювань залишається остаточно невизначеним, що не дозволяє розробити уніфіковані рекомендації щодо ведення пацієнтів із безсимптомною ГУ та раннім подагричним артритом з метою запобігання формуванню супутньої патології, зокрема такої, що може потенційно бути летальною (ниркова недостатність, серцево-судинні події).

Більшістю науковців сьогодні ГУ розглядається як фактор ризику смерті від усіх причин (у пацієнтів із

подагрою показник на 23% вищий порівняно з іншими категоріями населення), а також від серцево-судинних захворювань (показник на 30% вищий порівняно з популяційним; зокрема від інфаркту міокарда – на 13%, ІХС – на 28%), ХХН та хвороб органів дихання. Водночас зазначається збільшення показника смертності у хворих на подагру від інфекційних захворювань – на 24%, захворювань травного тракту (ТТ) – на 42% [9–20].

Період пандемії COVID-19 також продемонстрував, що наявність подагри та характерних для неї коморбідних станів сприяють важкому перебігу інфекції, збільшують ризики госпіталізації при коронавірусній хворобі [8].

Можливо, рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові, який є ознакою ГУ та діагностичним критерієм подагричного артриту, має фізіологічний коридор норми, так само як і рівень глюкози крові, його зміна як у бік істотного підвищення, так і зниження – є патологічним та потребує корекції. Таку теорію підтверджують деякі дослідження, які вказують на U-подібний графічний взаємозв'язок між рівнем СК та розвитком системних проявів і ускладнень [21–26]. Однак ці дані потребують подальших досліджень і уточнень.

На сьогодні немає узгодженої єдиної позиції експертів щодо діагностичної межі рівня СК у крові для встановлення ГУ, і чи слід говорити про різні показники рівня СК залежно від статі та віку [4–6, 13, 16, 18, 21, 24].

Не існує і єдиного погляду на системні впливи ГУ, що має різні етіопатогенетичні механізми розвитку. Так, у дослідженні Finnish Goal [16, 17, 25] продемонстровано, що смертність, зокрема серцево-судинна – істотно пов'язана із ГУ у пацієнтів з нормальним показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), у той час як у пацієнтів із вторинною ГУ на тлі зниження гломерулярної фільтрації ці ризики нижчі [25].

У рамках цієї гіпотези важливими є нещодавно опубліковані результати китайських дослідників [16], які проаналізували в проспективному когортному дослідженні (2011–2018 рр.) за участю 4820 учасників віком від 45 років вплив ГУ на кардіометаболічний континуум. Згідно з опублікованими даними, наявність ГУ на початку спостереження або виникнення ГУ протягом періоду спостереження супроводжувалось підвищенням ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) і ЦД від 1,89 до 2,01 раза.

Рекомендації міжнародних експертних груп щодо початку лікування подагри із застосуванням препаратів УЗТ, основним з яких продовжуються бути інгібітори ксантиноксидази – алопуринол і фебуксостат, також дещо різняться [4–6]. На сьогодні не існує деталізованих доказових рекомендацій щодо мультиморбідних пацієнтів із подагрою, що створює труднощі лікарям практичної охорони здоров'я та потребує подальших досліджень.

Отже, на сучасному етапі результати досліджень свідчать про наявність складних взаємозв'язків між метаболічними показниками діяльності організму і потребою в розширенні наукової бази для аналізу при-

чинно-наслідкових зв'язків ГУ, подагри та інших патологічних станів і захворювань, а також проведення спостережень і досліджень для визначення оптимальної лікувальної тактики мультиморбідних пацієнтів.

**Мета дослідження:** встановлення ефективності і безпеки застосування різних препаратів УЗТ при лікуванні пацієнтів з уперше діагностованою подагрою на тлі супутніх захворювань в реальній медичній практиці.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено із залученням пацієнтів із м. Києва та Київської області на базі кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика в КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» у 2024 р. Учасникам дослідження було вперше встановлено діагноз подагри при зверненні по медичну допомогу до сімейного лікаря, терапевта, ревматолога у зв'язку з болем у суглобах та тривалістю больового синдрому до 3 міс.

Усім пацієнтам проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а саме: повний фізикальний огляд, збір скарг та анамнезу, антропометричні дослідження, вимірювання артеріального тиску, електрокардіографію, ехокардіографію (за необхідності), рентгенографію уражених суглобів і органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок, фіброгастродуоденоскопію (за наявності скарг), загальний аналіз крові і сечі, визначення рівня глікованого гемоглобіну, С-реактивного білка, сСК, креатиніну, аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), показників ліпідогрामी. Для виявлення супутніх захворювань проводили детальний аналіз даних медичних карток пацієнтів.

У дослідження не включали хворих, які вже приймали препарати для лікування ГУ та виключали пацієнтів із вторинною ГУ, тофусами, ШКФ < 60 мл/хв, АлТ і/або АсТ > 3 верхньої межі лабораторної норми, які мали протипоказання до застосування УЗТ за результатами первинного обстеження.

Після підписання інформованої згоди та одержання результатів первинного обстеження пацієнтам призначали УЗТ: алопуринол або фебуксостат із наступним титруванням дози відповідно до динаміки рівня СК сироватки крові та необхідну протизапальну терапію згідно з рекомендаціями, а також проводили оцінювання ефективності і безпеки УЗТ через 1, 3, і 6 міс шляхом аналізу динаміки лабораторних показників та скарг пацієнтів у процесі лікування. У разі зміни дози препарату УЗТ проводили визначення сСК через кожні 2 тиж. Пацієнтам, у яких були вперше діагностовані супутні захворювання при первинному обстеженні, призначали лікування згідно з діючими рекомендаціями.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження увійшли 112 пацієнтів віком 37–62 роки, жінок було 18,69%. За результатами первинного обстеження та даних медичної документації коморбідні/супутні захворювання і стани виявлено у всіх пацієнтів (табл. 1).

Подальший аналіз даних продемонстрував, що більшість пацієнтів (68,75%) мали 3–5 супутніх захворювань і станів. Середня кількість супутніх захворювань в обстежених пацієнтів становила  $4,28 \pm 0,14$  (рисунок).

Після початкового обстеження пацієнти за згодою були розподілені на дві співставні групи:

1-а група (n = 56) – в якості УЗТ призначали фебуксостат у початковій дозі 40 мг на добу,

2-а група (n = 56) – в якості УЗТ призначали алопуринол у початковій дозі 50 мг на добу.

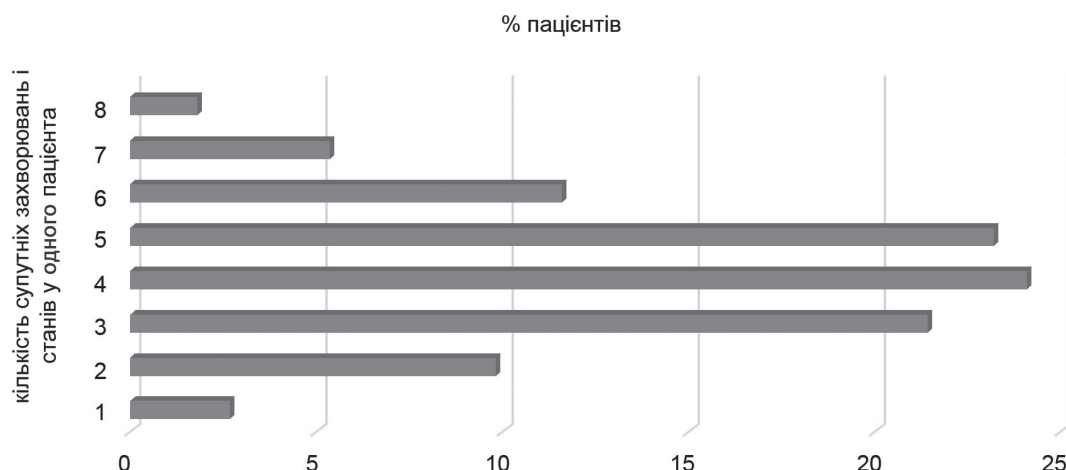
Незалежно від обраного препарату УЗТ усім пацієнтам призначали протизапальну терапію для лікування гострого/ підгострого подагричного артриту: призначали НПЗП (місцево і перорально, колхіцин). Усі пацієнти були проконсультовані щодо модифікації способу життя, корекції харчування і питного режиму відповідно до встановленого діагнозу подагри та наявних супутніх захворювань. Цільовий рівень сСК усім

Таблиця 1

#### Частота супутніх коморбідних станів і захворювань в обстежених пацієнтів із вперше діагностованою подагрою

Коморбідний стан/ захворювання	Частота в обстежених пацієнтів, %	Прийом фармакотерапії з приводу коморбідності (на момент включення у дослідження), %
Артеріальна гіпертензія	64,08	70,83
ІХС	18,69	90,48
Дисліпідемія	63,19	43,66
Предіабет/ ЦД 2-го типу	15,13	58,82
Надмірна маса тіла/ ожиріння	61,4	0,00
ШКФ 89–60 мл/хв	34,71	0,00
СКХ	15,13	0,00
МАЖХП	54,29	50,82
Остеоартроз	52,51	38,98
Захворювання ТТ	36,49	24,39
Інші захворювання	10,68	41,67

Примітки: ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, СКХ – сечокам'яна хвороба, МАЖХП – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, ТТ – травний тракт.



### Частота комбінації різних коморбідних станів і захворювань у досліджуваних пацієнтів на момент включення у дослідження

пацієнтам встановлювали на рівні 300–340 мкмоль/л. Корекцію дозування УЗТ проводили індивідуально з урахуванням динаміки показників сСК, кожні 2 тиж до досягнення цільового рівня.

За даними табл. 2, в обох групах пацієнтів спостерігалось зниження показників сСК у процесі лікування алопуринолом і фебуксостатом, однак вже після першого місяця лікування середній досягнутий рівень сСК у групі фебуксостату був статистично значуще нижчий, ніж у групі алопуринолу. Через 3 міс лікування цільовий рівень сСК зафіксували у 80,36% пацієнтів 1-ї групи та у 69,64% пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ), через 6 міс – у 100% пацієнтів 1-ї групи та у 85,71% пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ); середня доза фебуксостату через 6 міс лікування становила  $73,57 \pm 10,11$  мг на добу, алопуринолу –  $309,83 \pm 22,51$  мг на добу.

Пацієнтам, які не досягли цільового рівня сСК після 6 міс лікування (3 пацієнти 2-ї групи) і не могли підвищувати далі дозу алопуринолу у зв'язку з розвитком небажаних явищ (НЯ) (підвищення рівнів АЛТ і/або АСТ у сироватці крові більше 3 разів від верхньої межі лабораторної норми) рекомендували перехід на вживання фебуксостату.

Аналіз одержаних у дослідженні даних із застосуванням кореляційного аналізу показників продемонстрував, що недосягнення цільових рівнів сСК через 3 міс застосування УЗТ асоціювалось із більшою кількістю наявних коморбідних станів і захворювань ( $r = 0,62$ ) в обох досліджуваних групах; щодо окремих

станів, то найвищим був коефіцієнт кореляції з ожирінням ( $r = 0,71$ ).

За результатами моніторингу лабораторних показників та скарг пацієнтів у процесі лікування було зареєстровано 32 НЯ у 27 пацієнтів (12 – із 1-ї групи, 15 – із 2-ї групи;  $p > 0,05$ ), що були розцінені як пов'язані із застосуванням УЗТ. Усі зареєстровані НЯ були незначні або помірні за вираженістю, найчастіше реєструвались диспептичні явища (12 пацієнтів), періодичне підвищення АЛТ і/або АСТ (20 пацієнтів), які не потребували припинення застосування лікарських засобів. Під час оцінювання лабораторних показників через 6 міс лікування у 3 пацієнтів, які приймали алопуринол, зареєстровано підвищення рівня АЛТ і/або АСТ, що перевищувало верхню межу лабораторної норми більше ніж у 3 рази, 2 із цих пацієнтів на цей момент не досягли цільового рівня сСК.

Підвищення рівнів печінкових трансамініз у сироватці крові в процесі лікування у пацієнтів обох груп частіше реєстрували при супутній метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у 14 (70%) із 20 пацієнтів.

Визначення впливу коморбідної патології та її фармакотерапії на успішність лікування подагри та розвиток небажаних явищ потребує подальших досліджень. Наприклад, відомо, що низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) підвищують рівень сСК. Проте у цьому дослідженні пацієнти із ІХС, які приймали АСК у дозі 75 мг/добу, не мали істотних відхилень ані в початкових рівнях сСК, ані в динаміці її рівня в процесі лікування порівняно із хворими без ІХС.

Таблиця 2

### Динаміка рівня сечової кислоти у сироватці крові у пацієнтів обох груп у процесі лікування

Час контролю	сСК, мкмоль/л	
	1-а група, n=56	2-а група, n=56
До початку УЗТ	465,3 ± 11,4	483,2 ± 15,1
Через 1 міс	356,9 ± 12,5*	400,5 ± 21,3
Через 3 міс	296,6 ± 18,1*	362,2 ± 21,5
Через 6 міс	302,2 ± 8,01*	345,2 ± 26,1
Кількість діагностованих коморбідних станів	4,31 ± 0,16	4,22 ± 0,19

Примітка. \* – Відмінність із 2-ю групою достовірна;  $p < 0,05$ .

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнти із вперше встановленим подагричним артритом мають істотну кількість супутніх коморбідних захворювань і станів.

2. У мультиморбідних пацієнтів більшу ефективність щодо швидкості і стабільності досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові має фебуксостат порівняно з алопуринолом при

однаковій кількості небажаних явищ за 6 міс лікування.

3. Одним із частих небажаних явищ при застосуванні препаратів урат-знижувальної терапії є розвиток помірного/ незначного підвищення рівнів печінкових трансаміназ, що частіше виникає у мультиморбідних пацієнтів із супутньою метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки.

## Відомості про авторів

**Хімїон Людмила Вікторівна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7699-8725

**Данилюк Світлана Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: svdan62@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7753-9088

**Ященко Оксана Борисівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: yashchenkoo@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-2772-1436

**Ситюк Тетяна Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: syuktanya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-3828-3600

**Кіча Наталія Василівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: kicha0514@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-2394-9564

**Поветкіна Тетяна Миколаївна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: t.povetkina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9442-2188

## Information about authors

**Khimion Liudmyla V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7699-8725

**Danyliuk Svitlana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: svdan62@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7753-9088

**Yashchenko Oksana B.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: yashchenkoo@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-2772-1436

**Sytiuk Tetiana O.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: syuktanya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-3828-3600

**Kicha Nataliia V.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: kicha0514@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-2394-9564

**Povetkina Tetiana M.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: t.povetkina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9442-2188

## ПОСИЛАННЯ

1. GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2024;(6):507-17.
2. Timsans J, Kauppi JE, Kerola AM, Lehto TM, Kautiainen H, Kauppi MJ. Hyperuricaemia: prevalence and association with mortality in an elderly Finnish population. *BMJ Open.* 2023;13(5):e072110. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072110.
3. Elfishawi MM, Zleik N, Kvirgi Z, Michet CJ Jr, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol.* 2018;45(4):574-9. doi: 10.3899/jrheum.170806.
4. Hisatome I, Ichida K, Mineo I, Ohatahara A, Ogino K. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 guidelines for management of hyperuricemia and gout. *Gout Uric Nucleic Acids.* 2020;44:40.
5. Russell MD, Rutherford AI, Ellis B, Norton S, Douiri A, Gulliford MC, et al. Management of gout following 2016/2017 European (EULAR) and British (BSR) guidelines: An interrupted time-series analysis in the United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;18:100416. doi: 10.1016/j.lanreg.2022.100416.
6. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
7. Lai SW, Liao KF, Hwang BF, Liu CS. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricaemia in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023;34(1):245-6. doi: 10.1093/mr/road006.
8. Smiyan SI, Makhovska OYu. Uncontrolled gout as a possible cause of comorbidity and a risk factor for a severe COVID-19 course. *Ukr Rheumatol J.* 2022;87(1):1-8. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.
9. Li D, Wang D, Dai X, Ni Y, Xu X. Change of serum uric acid and progression of cardiometabolic multimorbidity among middle aged and older adults: A prospective cohort study. *Front Public Health.* 2022;(10):1012223. doi: 10.3389/fpubh.2022.1012223.
10. King C, Lanasa MA, Jensen T, Tolani DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88-102. doi: 10.1159/000484283.

11. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, Maltezos E, Mikhailidis DP. Uric acid and diabetes: is there a link? *Curr Pharm Des.* 2013;19:4930-7. doi: 10.2174/1381612811319270016.
12. Sakata S, Hata J, Honda T, Hirakawa Y, Oishi E, Shibata M, et al. Serum uric acid levels and cardiovascular mortality in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Hypertens Res.* 2020;43:560-8. doi: 10.1038/s41440-019-0390-8.
13. Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):69-73. doi: 10.1681/ASN.2005121331.
14. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;484:150-63. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.046.
15. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
16. Timsans J, Palomäki A, Kauppi M. Gout and Hyperuricemia: A Narrative Review of Their Comorbidities and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2024;13(24):7616. doi: 10.3390/jcm13247616.
17. Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, Townsend AF, Shojania K, De Vera MA. Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1282-92. doi: 10.1093/rheumatology/kex530.
18. Guo Y, Huang H, Chen Y, Shen C, Xu C. Association between circulating cystatin C and hyperuricemia: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):2143-51. doi: 10.1007/s10067-022-06139-6.
19. Akashi N, Kuwabara M, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, et al. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1062894. doi: 10.3389/fcvm.2022.1062894.
20. Liu L, Zhao T, Shan L, Cao L, Zhu X, Xue Y. Estradiol regulates intestinal ABCG2 to promote urate excretion via the PI3K/Akt pathway. *Nutr Metab (Lond).* 2021;18(1):63. doi: 10.1186/s12986-021-00583-y.
21. Virdis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020;75(2):302-08. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
22. Cang Y, Xu S, Zhang J, Ju J, Chen Z, Wang K, et al. Serum Uric Acid Revealed a U-Shaped Relationship With All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in High Atherosclerosis Risk Patients: The ASSURE Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:641513. doi: 10.3389/fcvm.2021.641513.
23. Masulli M, D'Elia L, Angeli E, Esposito D, Vaccaro O, Giugliano D, et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Nutrient.* 2023;15:394.
24. Kikuchi A, Kawamoto R, Ninomiya D, Kumagi T. Hyperuricemia is associated with all-cause mortality among males and females: Findings from a study on Japanese community-dwelling individuals. *Metabol Open.* 2022;14:100186. doi: 10.1016/j.metop.2022.100186.
25. Timsans J, Kauppi JE, Kerola AM, Lehto TM, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Hyperuricaemia-associated all-cause mortality risk effect is increased by non-impaired kidney function - Is renal hyperuricaemia less dangerous? *Eur J Intern Med.* 2024;121:56-62. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.009.
26. Timsans J, Kerola AM, Rantalaiho VM, Hakkarainen KN, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. «Metabolic» Type of Hyperuricemia Increases Mortality Mainly by Leading to Premature Death From Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(11):1835-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2024.07.011.

*Стаття надійшла до редакції 21.01.2025. – Дата першого рішення 27.01.2025. – Стаття подана до друку 19.02.2025*