

Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном

Т.С. Паневин¹, М.С. Елисеев¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru

Contacts: Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 01.03.2021
Принята 25.10.2021

Основным направлением лекарственной терапии подагры и других связанных с гиперурикемией заболеваний является длительное использование лекарственных средств, направленных на коррекцию уровня мочевой кислоты. Однако помимо уратснижающего действия, данные препараты могут обладать и другими благоприятными плеiotропными эффектами. В статье будут обсуждены дополнительные эффекты ингибиторов ксантиноксидазы, а также используемых для лечения сопутствующих подагре заболеваний препаратов, обладающих уратснижающим действием.

Ключевые слова: подагра, фибраты, тиазолидинионы, пиоглитазон, лозартан, архалофенат, аллопуринол, фебуксостат, бензбромарон

Для цитирования: Паневин ТС, Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):727–737.

URATE-LOWERING DRUGS IN THE TREATMENT OF GOUT: THE UNKNOWN ABOUT THE KNOWN

Taras S. Panevin¹, Maxim S. Eliseev¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The main direction of drug therapy for gout and other diseases associated with hyperuricemia is the long-term use of drugs aimed at correcting the level of uric acid. However, in addition to the urate-lowering effect, these drugs may have other beneficial pleiotropic effects. The article will discuss the additional effects of xanthine oxidase inhibitors, as well as drugs used to treat gout-related diseases that have urate-lowering effects.

Key words: gout, fibrates, thiazolidinediones, pioglitazone, losartan, arhalofenate, allopurinol, febusostat, benzbromarone

For citation: Panevin TS, Eliseev MS, Nasonov EL. Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):727–737 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-727-737

Введение

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенным биохимическим отклонением. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости (около 6,8 мг/дл, или 400 мкмоль/л), что предрасполагает к формированию кристаллов натриевой соли МК — моноурата натрия (МУН), а в результате — к развитию подагры, мочекаменной болезни и других заболеваний [1]. В большинстве случаев ГУ протекает бессимптомно, однако примерно в 20% случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска её возникновения [2]. Кроме того, как ГУ, так и подагра ассоциированы с развитием артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижением почечной функции, ожирением и метаболическим синдромом (МС), в том числе такими его компонентами, как сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и дислипидемия [3–6]. АГ, МС, хроническая болезнь почек (ХБП), прием диуретиков и ацетилсалициловой кислоты, ожирение, злоупотребление алкоголем являются факторами риска ГУ, и их

коррекция — важнейшая составляющая профилактики и лечения подагры и ГУ [7, 8].

Среди наиболее часто используемых препаратов для лечения подагры и обладающих уратснижающим действием — аллопуринол и фебуксостат, а среди других — фенофибрат и лозартан, которые также включены в перечень лекарственных препаратов, рекомендованных для применения у пациентов с подагрой при наличии у них соответственно гипертриглицеридемии и АГ [9].

В последние годы стали появляться данные, расширяющие наши знания об этих препаратах, благодаря выявлению у них ранее неизвестных благоприятных эффектов. Настоящий обзор посвящён изучению «неклассических» эффектов некоторых уратснижающих препаратов, а также уратснижающих эффектов у препаратов, не используемых для лечения подагры.

Аллопуринол

Аллопуринол применяется уже более 60 лет и впервые был разработан как препарат, способный ингибировать деградацию 6-меркаптопурина, таким образом усиливая его химиотерапевтический эффект. В последующем, в 1966 году, аллопуринол был одобрен FDA для лечения подагры и стал первым зарегистрированным уратснижающим препаратом [10].

Основной механизм действия аллопуринола – ингибирование фермента ксантиноксидазы (КО), под действием которого происходит преобразование гипоксантина в ксантин, а ксантин в МК. Данный эффект, препятствующий синтезу МК, приводит к накоплению гипоксантина и ксантина, избыток которых реутилизируется через альтернативный путь синтеза пуриновых нуклеотидов до аденозина. Концентрация последнего повышается, что, как предполагается, может приводить к реализации его системного противовоспалительного действия, осуществляемого за счет передачи клеточных сигналов 4-го типа аденозиновых рецепторов [11]. Образование аденозина значительно увеличивается в очагах воспаления из-за высвобождения большого количества внутриклеточного АТФ поврежденными клетками [12]. Нейтрофилы способны как выделять аденозин, так и реагировать на него в зависимости от концентрации. В низких концентрациях аденозин способствует хемотаксису нейтрофилов и фагоцитозу, а в более высоких – ингибирует окислительный «взрыв», выработку медиаторов воспаления, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, и способствует синтезу противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР) β [13–15]. Возможно, именно противовоспалительное действие аллопуринола, помимо уратснижающего эффекта, лежит в основе его антиаггренгантного эффекта, успешно реализуемого у пациентов с подагрой [16].

Помимо противовоспалительного, предполагается наличие у аллопуринола анальгетического эффекта. Известно, что в нормальных концентрациях МК является антиоксидантом, тогда как в высоких проявляются её прооксидантные свойства [17, 18]. В экспериментах *in vitro* показано, что в гидрофильной среде МК является мощным поглолителем активных форм кислорода (АФК) [19]. МК и ее предшественники могут защищать от окислительного повреждения нейронов, и у пациентов с подагрой отмечается меньшая вероятность развития болезни Паркинсона и рассеянного склероза [20]. В то же время высокая внутриклеточная концентрация МК оказывает негативное воздействие в качестве прооксиданта, что ассоциируется с повышенным синтезом АФК [21]. Так, небольшое исследование показало повышенную активность КО в сыворотке у пациентов с СД2 и дистальной диабетической нейропатией по сравнению с пациентами без СД2 [22]. А в опыте на крысах с индуцированной у них диабетической нейропатией было отмечено снижение боли при регулярном введении аллопуринола [23]. По-видимому, аденозин, который в большом количестве образуется в результате ингибирования КО, угнетает синаптическую активность и высвобождение норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина и глутамата, таким образом подавляя передачу боли к периферическим и центральным структурам нервной системы [24], что подтверждается в исследованиях на животных [25]. Кроме того, предполагается, что сам аллопуринол и его активный метаболит оксипуринол способны активировать аденозиновые рецепторы [26]. Уменьшение интенсивности боли может быть также обусловлено и снижением концентрации АФК.

В целом результаты исследований говорят о возможном наличии у аллопуринола антиноцицептивного эффекта, хотя точные механизмы его реализации, несомненно, требуют уточнения. Не ясно, вызывает ли аллопуринол

достаточное для реализации анальгетического эффекта повышение концентрации аденозина в центральной нервной системе (ЦНС). Необходимы исследования на моделях острой и хронической боли, вызванной АФК-ассоциированным воспалением.

Отмечено, что аллопуринол облегчает симптомы артрита независимо от снижения уровня МК на модели ревматоидного артрита у животных [27], что также подтверждает возможность наличия у него противовоспалительного и анальгетического эффекта. Аналогичные данные, показавшие противовоспалительные эффекты препарата, были отмечены у пациентов с МС, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, ишемической цереброваскулярной болезнью, хронической обструктивной болезнью легких и заболеваниями печени, которые нередко сочетаются с подагрой [28].

Среди других возможных механизмов реализации противовоспалительного и анальгетического эффектов аллопуринола, помимо угнетения образования АФК, может быть снижение под действием препарата экспрессии провоспалительных молекул, таких как растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1, также известная как CD54), *in vitro* [29] и в моноцитах [30], а также ингибция активации сигнального пути NF- κ B [31], синтеза и реализации провоспалительного действия ФНО- α в макрофагах человека [32]. Кроме того, избыток АФК сопровождается активацией инфламмосомы NLRP3 [33], ключевой органеллы подагрического воспаления. Данная активация опосредуется белком, взаимодействующим с тиоредоксином (TXNIP). Активация инфламмосомы NLRP3 сочетается с окислительным стрессом. Эта ассоциация опосредована TXNIP и чувствительна к АФК [34]. Аллопуринол блокирует стимулирующие эффекты TXNIP и напрямую взаимодействует с редокс-активным доменом тиоредоксина (TRX), снижая активацию NLRP3 [35].

Интересные данные были получены при использовании аллопуринола у пациентов с некоторыми онкологическими заболеваниями. Известно, что у больных подагрой отдельные опухоли (мочевыводящих путей, пищеварительного тракта, лёгких и предстательной железы) выявляются чаще, что подтверждают данные нескольких эпидемиологических исследований [36–39]. В ретроспективном анализе популяционного исследования жителей Тайваня, наблюдаемых с 2000 по 2012 г., применение аллопуринола хотя бы в течение 1 года статистически значимо ассоциировалось со снижением риска рака предстательной железы на 34–36% (скорректированное отношение рисков (ОР) – 0,66; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,46–0,93; $p=0,019$) [40], тогда как в ретроспективном анализе той же популяции среди 4 901 пациента с гепатоцеллюлярной карциномой статистически значимой связи между приёмом аллопуринола в анамнезе и снижением риска развития опухоли отмечено не было [41]. Несомненно, механизмы реализации возможного противоопухолевого эффекта требуют дальнейшего глубокого изучения с целью оценки необходимости коррекции ГУ.

Фебуксостат

Фебуксостат является непуриновым селективным ингибитором КО с сильным антиоксидантным и плейотропными эффектами, включая противовоспалительный [42], антифибротический [43] и ингибирующий ангиогенез

[44]. Положительные эффекты фебуксостата, как и аллопуринола, могут быть обусловлены ингибированием КО.

На модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы крысы на фоне терапии фебуксостатом по 10 мг/кг/сут *per os* в сравнении с монотерапией тестостероном [45] отмечено статистически значимое снижение тестостерон-индуцированного окислительного стресса за счёт ингибирования перекисного окисления липидов, снижения содержания азота, а также восстановления активности глутатиона и супероксиддисмутазы, которые угнетаются такими провоспалительными цитокинами, как ФНО- α и ИЛ-6. Препарат обеспечивал также снижение активности индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2). Кроме того, назначение фебуксостата было ассоциировано со снижением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) α и ТФР- β [45]. Таким образом, активность КО может быть важным фактором регуляции функции эндотелия за счёт стимуляции выработки СЭФР и модуляции сигнальных путей клеточного выживания. При этом фебуксостат не уступал или даже превосходил антиандрогенный препарат финастерид по антиоксидантному, противовоспалительному и антипролиферативному эффектам, что, по-видимому, может быть обусловлено ингибирующим влиянием на сигнальный путь NF- κ B.

В исследовании на клеточных культурах эндотелия головного мозга отмечено положительное влияние фебуксостата на клеточное повреждение, вызванное воздействием пролофола [46], что проявлялось снижением уровня лактатдегидрогеназы и восстановленного глутатиона. Кроме того, отмечалось значимое снижение содержания ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-12, провоспалительных хемокинов CXCL-1, RDPN и CXCL8, молекул адгезии VCAM-1 и E-селектина, а также ЦОГ-2 и простагландина E2. При этом повышался уровень фактора регуляции транскрипции провоспалительных цитокинов и поляризации макрофагов – KLF6.

В двухнедельном исследовании на модели метотрексат-обусловленного повреждения лёгких у животных [47] назначение фебуксостата приводило к снижению уровней NF- κ B, ИЛ-1 и ФНО- α . Схожие противовоспалительные эффекты фебуксостата были получены в исследовании на самцах кроликов, получавших высокообогащённую жирами диету [48]. Назначение фебуксостата в течение 12 недель на модели диабетической нефропатии у KK-Ay мышшей с ожирением приводило к статистически значимому снижению уровней ИЛ-1, ИЛ-6, MCP-1 и ICAM-1 [49].

Показано, что фебуксостат подавляет NLRP3-опосредованную инфламмасомой продукцию ИЛ-1 β с помощью двух механизмов: митохондриальных и не митохондриальных, опосредованных увеличением содержания внутриклеточного АТФ [50].

В экспериментах на моделях септического повреждения печени и почек у животных [51] назначение фебуксостата приводило к уменьшению гистологических изменений, обусловленных септическим повреждением, предположительно путём регуляции сигнального пути JNK.

Перспективным представляется применение фебуксостата у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Как было показано выше, фебуксостат имеет высокое сродство к связанной с эндотелием КО, что позволяет ему снижать продукцию не только уратов, но и сосудистых АФК, причем он оказывает большее влияние на окислительный стресс,

чем аллопуринол, что также позволяет думать о наличии у него противоопухолевого потенциала [52]. Так, отмечалась хорошая эффективность наночастиц фебуксостата в культуре клеток немелкоклеточного рака легких, что позволяет обсуждать возможность применения препарата при данном заболевании [53].

На мышинной модели неалкогольного стеатогепатита применение фебуксостата приводило к существенному снижению активности печеночной КО и уровня МК сыворотки, что ассоциировалось с редукцией инсулинорезистентности, перекисного окисления липидов, классически активированного накопления M-1 подобных макрофагов в печени, сывороточных уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы [54]. Применение аллопуринола в данной работе подобного благоприятного влияния на проявления неалкогольной жировой болезни печени не оказывало.

Тиазолидиндионы

Препараты группы тиазолидиндионов (ТЗД) применяются для лечения СД2. Они снижают инсулинорезистентность, улучшают показатели гликемии и липидного профиля [55, 56], увеличивают чувствительность к инсулину, преимущественно в жировой ткани и печени, а также улучшают реакцию β -клеток на гипергликемию, приводя к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5–1,4% [57].

Первая работа о влиянии ТЗД на уровень МК датирована 2000 г., когда в исследовании 95 больных СД2 со средним значением индекса массы тела (ИМТ) $35,4 \pm 3,0$ кг/м², не имеющих других факторов, оказывающих влияние на уровень МК, таких как снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или приём препаратов, показано, что применение троглитазона в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев приводило к статистически значимому снижению уровня МК в среднем с 327 ± 71 до 298 ± 71 мкмоль/л ($p < 0,0001$): с 351 ± 71 до 321 ± 65 мкмоль/л у мужчин и с 286 ± 54 до 244 ± 48 мкмоль/л у женщин ($p < 0,0001$). Снижение концентрации МК сопровождалось уменьшением содержания HbA1c (с $8,4 \pm 1,3$ до $7,8 \pm 1,3$ %; $p < 0,0001$) и триглицеридов (ТГ) (с $2,2 \pm 1,3$ до $1,9 \pm 1,2$ ммоль/л; $p < 0,01$) с тенденцией к нормализации гликемии натощак, уровней инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Данные изменения не сопровождалось статистически значимой динамикой суточной экскреции МК с мочой, что может свидетельствовать о инсулиннезависимых механизмах снижения уровня МК [58]. Однако в настоящий момент данный препарат запрещен к применению ввиду гепатотоксичности [59].

При обследовании 68 пациентов с СД2 [60], не получавших сахароснижающую терапию, а также препараты, влияющие на уровень МК, после терапии пиоглитазоном в дозе от 7,5 до 30 мг/сут. в течение 12 недель было отмечено статистически значимое снижение уровня МК в среднем с $6,87 \pm 0,73$ до $5,9 \pm 0,77$ мг/дл в группе с исходным уровнем МК более 6,0 мг/дл ($n=19$), тогда как в группе с исходно низким содержанием МК сыворотки (менее 3,7 мг/дл; $n=14$) статистически значимой динамики не наблюдалось. В группе с исходно высоким уровнем МК его снижение положительно коррелировало с уменьшением концентрации инсулина и индекса НОМА-IR. Выборка пациентов характеризовалась высоким средним исходным содержанием HbA1c (более 8,5% во всех трёх подгруппах),

однако его снижение не привело к повышению уровня МК, которое можно было ожидать при гипергликемии, из-за урикозурического эффекта высоких концентраций глюкозы [61, 62].

С другой стороны, существуют исследования, не показавшие статистически значимого изменения концентрации МК после назначения ТЗД. Так, у 18 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, получавших пиоглитазон по 30 мг/сут. в течение 1 месяца [63], снижение уровня МК ($-0,6$ мг/дл) по сравнению с плацебо ($-0,2$ мг/дл) не было статистически значимым. Помимо малого числа участников, недостатком работы можно считать включение в выборку пациентов без СД2.

У 40 пациентов с СД2 отмечено снижение уровня ТГ после 12 недель терапии росиглитазоном по 4 мг/сут. на 19%, а также на 33% после 12 недель комбинированной терапии росиглитазон 4 мг/сут. + фенофибрат в дозе 200 мг/сут. [64]. Однако динамики уровня МК в данном исследовании обнаружено не было. Это можно объяснить исходно низким уровнем урикемии (в среднем $4,41 \pm 1,1$ мг/дл) и урикозурическим эффектом гипергликемии (поскольку исходный уровень HbA1c составил $9,95 \pm 9,7\%$, а по завершении исследования — $8,85 \pm 8,5\%$, что предполагает сохранение данного механизма уратснижающего действия глюкозы).

N. Maalouf и соавт. [65], изучавшие влияние пиоглитазона (30 мг/сут в течение 24 недель на 36 пациентах) на течение мочекаменной болезни, наблюдали увеличение уровня рН мочи в среднем на 0,22 и статистически значимое снижение концентрации МК без увеличения её экскреции (числовые показатели не были предоставлены), что способствовало замедлению формирования уратных конкрементов. Продемонстрировано, что низкий уровень рН мочи, патогенетически связанный с образованием уратных камней, может быть обусловлен в том числе инсулинорезистентностью, которая способствует нарушению аммионогенеза и ингибирует выведение протонов водорода [66]. Данное увеличение рН, вероятно, не носит значимого характера, поскольку в схожих условиях разница рН при применении фенофибрата составляла в среднем 0,6 [67].

В многоцентровом исследовании P. Gerber и соавт. [68] при использовании пиоглитазона в дозе до 45 мг/сут. у пациентов с СД2 и АГ ($n=234$) отмечено снижение артериального давления (АД): систолического — на 10 мм рт. ст., диастолического — на 8 мм рт. ст. ($p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Результаты других исследований показали менее выраженное снижение АД с уменьшением систолического и диастолического АД на 4 мм рт. ст. [69–72]. Схожее изменение АД под влиянием ТЗД было зафиксировано и у пациентов с АГ без СД2 [73]. Снижение АД может быть обусловлено повышением чувствительности к инсулину, что приводит к снижению активации симпатической нервной системы, увеличивает выведение натрия с мочой, а также ингибирует пролиферацию гладких миоцитов сосудов. Кроме того, активация рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (РАПП)у, приводит к увеличению высвобождения оксида азота (NO) [74], а также ингибирует входящий ток кальция через каналы L-типа [75]. Данные эффекты препарата, по-видимому, могут быть связаны как с уратснижающим, так и с противовоспалительным действием ТЗД. Описано снижение уровня С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, ИЛ-6, ИЛ-18, резистина и повышение содержания

адипонектина, обладающего противовоспалительным эффектом [76–79]. Применение пиоглитазона на модели подагрического артрита у крыс сопровождалось статистически значимым снижением уровней ФНО- α и интерферона γ , в то время как уменьшение концентрации ИЛ1 β не было статистически значимым [80].

S. Niu и соавт. на основе данных National Health Insurance [81] изучали влияние пиоглитазона у пациентов с СД2. Отмечено, что частота развития подагры была статистически значимо ниже у больных, получавших пиоглитазон. Скорректированное ОР=0,81, 95% ДИ: 0,78–0,85, что эквивалентно снижению риска на 19%. Данная закономерность сохранялась вне зависимости от пола, усиливалась в течение всего 5-летнего периода наблюдения и имела дозозависимый характер. Исследование отличалось большим объёмом выборки (30 100 пациентов в группе пиоглитазона). Авторы акцентируют внимание на наличии у РАППу двух ко-активаторов (генов): I α (PPARGC1A) и I β (PPARGC1B), — которые способствуют реализации противовоспалительного эффекта, приводя к ингибированию ИЛ-6 и ИЛ-12 и индуцированного макрофагами воспаления, что может обуславливать полученные результаты.

В целом ТЗД, уменьшая инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на уровень МК и подагрическое воспаление, снижая АД и содержание ТГ, что также может обуславливать уратснижающий эффект. К сожалению, применение ТЗД ассоциировано с отдалёнными неблагоприятными реакциями, включая увеличение веса, в том числе обусловленное задержкой жидкости, увеличение риска прогрессирования сердечной недостаточности, а также снижение минеральной плотности костной ткани [82, 83]. Поэтому в настоящее время данная группа препаратов не находит широкого применения.

Блокаторы рецепторов ангиотензина

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) тесно связана с инсулинорезистентностью, что обусловлено ингибированием фосфатидилинозитол-3-киназы, и играет важную роль в развитии МС. В свою очередь инсулинорезистентность приводит к активации РААС, образуя порочный круг. Блокада РААС оказывает положительное влияние на метаболические нарушения вне зависимости от снижения АД [84], а также может снижать риск развития СД2 [85]. Повышение чувствительности к инсулину при блокаде РААС обусловлено увеличением активности GLUT4 — переносчика глюкозы, а также активацией гексокиназы — фермента первой реакции утилизации глюкозы.

Отмечено, что блокаторы рецепторов ангиотензина, помимо своего основного действия, способны активировать РАППу, и в данной группе препаратов этот эффект наиболее выражен у телмисартана [86]. Его влияние на уровень МК и подагру неоднозначно. Так, в экспериментах на животных показано, что телмисартан в супратерапевтических дозах ингибирует реабсорбцию МК при помощи транспортеров OAT1 и OAT3 [87]. Помимо этого, было показано, что кандесартан, валсартан, олмесартан и лозартан, но не телмисартан обладают транс-стимулирующим действием в отношении уратного транспортера URAT1, который увеличивает реабсорбцию МК. При этом лозартан дополнительно обладает цис-ингибирующим эффектом в отношении URAT1, приводя в целом к снижению

уровня МК в крови [88]. В экспериментах на крысах с диетой, высокообогащённой фруктозой, в течение 8 недель отмечено, что применение телмисартана и пиоглитазона приводило к снижению сывороточного уровня МК и инсулина, а также к уменьшению индекса инсулинорезистентности [84]. Однако данный результат может быть связан с влиянием указанных препаратов на метаболизм углеводов, в частности на утилизацию фруктозы при наличии её избытка, что приводит к снижению компенсаторного расхода АТФ.

Т. Namada и соавт. на 42 пациентах показали, что комбинированная терапия лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг не приводила к повышению уровня МК сыворотки и увеличению её экскреции с мочой, в то время как комбинации гидрохлортиазида с телмисартаном 40 мг/сут. или кандесартаном 8 мг/сут. показали противоположные результаты. Увеличение содержания МК при использовании комбинации телмисартан + гидрохлортиазид составило 1,0 мг/дл (с $5,5 \pm 0,9$ до $6,5 \pm 1,2$ мг/дл; $p < 0,01$). Показатели АД снизились во всех трёх группах и при межгрупповом сравнении существенно не различались [89]. Эти же авторы получили схожие результаты в другом исследовании у 59 пациентов с АГ при сравнении комбинированной терапии лозартаном с гидрохлортиазидом и телмисартаном с гидрохлортиазидом в течение 1 года [90].

В японском исследовании у 1315 пациентов с АГ и СД2 без подагры, получавших монотерапию блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) на протяжении около 240–250 дней, терапия лозартаном приводила к статистически значимому по сравнению с исходным показателем и другими БРА снижению уровня МК сыворотки в среднем на 0,124 мг/дл (95% ДИ: 0,243–0,0055), в то время как телмисартан вызывал его значимое увеличение на 0,150 мг/дл (95% ДИ: 0,0239–0,275) и не имел существенных отличий по этому показателю от валсартана, кандесартана и олмесартана. Следует отметить, что исследуемая группа страдала СД2, что могло способствовать снижению уровня МК при наличии некомпенсированной гипергликемии. Кроме того, в данном исследовании не была учтена дозировка указанных препаратов [91].

Возможно, повышение уровня МК в крови связано сингибирующим действием телмисартана на уратный транспортёр ABCG2 [92], играющий важную роль в ABCG2 в экскреции МК и патогенезе подагры [93]. При этом ингибирующее действие телмисартана на функцию ABCG2 является уникальным в классе антагонистов рецептора АТ1, а генетические мутации могут способствовать нарушению восприимчивости ABCG2 к телмисартану [94]. Можно предположить, что ингибирование ABCG2 приводит к торможению секреции МК в эпителии почечных канальцев, способствуя таким образом повышению её уровня в крови.

Фибраты

Первые сообщения о положительном влиянии фибратов на уровень МК датированы началом 1980-х годов, когда был отмечен урикозурический эффект у принимавших фенофибрат 10 здоровых добровольцев, имевших нормальные показатели липидного и пуринового обмена, а также нормальную массу тела [95, 96]. В этом же исследовании отмечено сходство химической структуры фенофибрата с архалофенатом (в исследовании – halofenate), что, вероятно, может обуславливать воздействие на те же

уратные транспортеры что и у архалофената. В нескольких небольших публикациях сообщалось, что механизм, с помощью которого фенофибрат снижает уровень МК, по-видимому, как и у лозартана, заключается в ингибировании транспортера URAT1 (SLC22A12) [97]. В настоящее время фибраты активно используются для лечения дислипидемий, сопровождающихся выраженным повышением уровня ТГ (дислипидемия IV типа). Отмечено, что пациенты с гипертриглицеридемией более часто имеют ГУ [98, 99].

Уратснижающая эффективность фибратов показана в нескольких исследованиях. В одном из них [100] 13 пациентам, принимавшим бензбромарон по 50 мг/сут., и 14 больным, получавшим аллопуринол по 200 мг/сут., добавляли к лечению фенофибрат по 300 мг/сут., на фоне чего происходило умеренное снижение уровня МК сыворотки. В другой работе было зарегистрировано два случая полной ремиссии подагры при использовании монотерапии фенофибратом [101]. Примечательно, что у первого пациента уровень ТГ до начала терапии был значительно повышен и составлял 13 ммоль/л, после начала терапии безафибратом он снизился до 8,25 ммоль/л, но статистически значимо превышал нормативные значения. В связи с этим пациент был переведён на фенофибрат, на фоне терапии которым была отмечена нормализация концентрации ТГ, а также снижение уровня МК с 520 до 270 мкмоль/л. Максимальный уровень ТГ у второго пациента составлял 1,9 ммоль/л на фоне терапии аторвастатином. После добавления микролизированного фенофибрата по 200 мг/сут. с последующим увеличением дозы до 400 мг/сут. уровень МК снизился с 510 до 370 мкмоль/л, что было близко к целевому уровню (<360 мкмоль/л) и привело к стойкому прекращению приступов подагрического артрита.

Эта же группа авторов сообщила [102] об открытом исследовании с участием 10 мужчин с подагрой, получавших аллопуринол по 300–900 мг/сут., имевших нормальную функцию почек. У них было отмечено снижение уровня МК на 19% после трёх недель терапии фенофибратом по 200 мг/сут. (исходное среднее значение концентрации МК сыворотки – 370 ± 40 мкмоль/л, через 3 недели после начала терапии фенофибратом – 300 ± 20 мкмоль/л; $p = 0,004$), а также увеличение почечного клиренса МК с $7,2 \pm 0,9$ до $11,4 \pm 1,6$ мл/мин ($p = 0,006$). За время лечения с использованием фибратов ни у одного пациента приступов артрита не было. Через 3 недели после отмены фенофибрата содержание МК в сыворотке и моче вернулось к исходному значению. Также не было отмечено взаимодействий между аллопуринолом и фенофибратом. Интересно, что в данном исследовании отсутствовала значимая динамика уровня ТГ, несмотря на снижение активности щелочной фосфатазы, которая используется в качестве предиктора эффективности терапии фибратами. Этими же исследователями описана серия клинических случаев, включавшая трех пациентов с подагрой, получавших монотерапию аллопуринолом, которым дополнительно был назначен микролизированный фенофибрат по 200 мг/сут., что привело к снижению сывороточного уровня МК и повышению её почечного клиренса и также не сопровождалось развитием приступов артрита, хотя профилактическую противовоспалительную терапию получал только 1 из 3 пациентов [103].

В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании безафибрат и фенофибрат использовались в произвольном порядке в течение

6 недель с последующей трехнедельной фазой без препаратов у 10 мужчин с первичной гипертриглицеридемией. В обеих группах наблюдалось уменьшение уровня ТГ, однако снижение сывороточного уровня МК (на 20%) и увеличение её почечного клиренса (на 30%) были отмечены только на фоне терапии фенофибратом [96]. Кроме того, фенофибрат, в отличие от безафибрата, предотвращал повышение уровня МК сыворотки, индуцируемое пероральным введением 60 г фруктозы. Эффект был сравним с таковым у здоровых добровольцев. Вышеуказанные изменения позволяют предполагать, что сходство структуры фенофибрата и архалофената играет важную роль в снижении уровня МК и инсулинорезистентности.

Длительный характер вышеуказанных изменений пуринового обмена подтверждает исследование 80 пациентов со смешанной дислипидемией, получавших фенофибрат по 250 мг/сут., у которых наблюдалось снижение уровня МК сыворотки на 23% через 3 месяца, сохранявшееся в течение 2 лет [104]. Кроме того, был проведен post-hoc анализ на основе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования FIELD у пациентов с СД2 и подагрой, которые получали микро-низированный фенофибрат по 200 мг/сут. в течение 6 недель после 4 недель модификации образа жизни и 6 недель приёма плацебо [105]. Снижение концентрации МК сыворотки составило 20,2% после 6 недель приёма фенофибрата, что соответствовало 60 мкмоль/л (1 мг/дл; $p < 0,0001$). Это снижение сохранялось в течение 1 года и было связано с уменьшением вдвое риска дебюта подагры в течение 5 лет лечения. Сопутствующая терапия аллопуринолом ослабляла примерно вдвое снижение уровня МК в крови у пациентов, получавших фенофибрат, что может быть обусловлено ускорением выведения оксипуринола, одного из активных метаболитов аллопуринола вследствие активации URAT1 [106]. У пациентов с ГУ профилактический эффект фенофибрата в отношении острых приступов подагры был более выражен, чем у больных с более низкими концентрациями МК в плазме, независимо от применения аллопуринола. Важным результатом данного исследования являлось то, что терапия фенофибратом почти вдвое снижала частоту приступов подагрического артрита: скорректированное ОР на фоне терапии фенофибратом составило 0,46 (95% ДИ: 0,35–0,61) ($p < 0,0001$). За время наблюдения, медиана длительности которого составила 5 лет, в группе плацебо дебют подагры отмечался в 3,1% случаев, в том числе у пациентов с исходной концентрацией МК более 360 мкмоль/л в 7,7% случаев, а при ее повышении более 420 мкмоль/л – в 13,9%, по сравнению с 1,7%, 3,4% и 5,7% соответственно в группе фенофибрата.

Важно отметить, что фибраты – агонисты РАППα и могут также модулировать активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) посредством активации SHP (small heterodimer partner) [107]. В экспериментах на эндотелиальных клетках мышей показано, что модуляция активности АМПК с помощью фенофибрата способствует ингибированию активности NF-κB, демонстрируя вероятную роль данных взаимодействий в торможении развития атеросклероза [108]. Кроме того, при активации РАППα отмечено снижение продукции макрофагами провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ФНО-α, ЦОГ-2 и iNOS [109], а также ИЛ-1β [110]. В экспериментах на животных активация РАППα сопровождалась ингибированием активности NLRP3 инфламасомы

и снижением экспрессии каспазы-1 [111]. Это объясняет не связанное с влиянием на сывороточный уровень МК противовоспалительное действие препарата, клинически проявляющееся в снижении частоты приступов артрита у пациентов с подагрой. Кроме того, как гипертриглицеридемия, так и ГУ являются характерными проявлениями инсулинорезистентности, которая сопровождается хроническим воспалением, что также может говорить в пользу данной гипотезы.

Таким образом, влияние фибратов на уровень МК, вероятно, может носить комплексный характер. Ранее снижение уровня МК обусловлено воздействием на уратные транспортеры в клетках проксимальных канальцев нефронов. При длительном применении снижение уровня МК может быть также обусловлено уменьшением уровня ТГ и, как следствие, свободных жирных кислот, что приводит к снижению синтеза пуринов *de novo*. Данный механизм может объяснять более эффективное снижение уровня МК в вышеупомянутом описании двух клинических случаев длительной ремиссии [103].

Бензбромарон

Ещё одним активатором системы РАПП является бензбромарон, более 35 лет использующийся в качестве уратснижающего препарата, механизм действия которого заключается в ингибировании почечного транспортера URAT1 [112]. Сообщается о гепатотоксическом действии препарата, по механизму своего развития схожем с таковым у ТЗД и фибратов [113], что лимитирует его применение в некоторых странах. Отмечено, что бензбромарон имеет сродство с РАППα и РАППγ и усиливает их экспрессию [114]. Сродство бензбромарона с РАППα эквивалентно таковому у клофибрата, в то время как сродство с РАППγ не так выражено и значимо уступает сродству троглитазона и пиоглитазона. В экспериментах на животных бензбромарон ингибировал цисплатин-обусловленное повреждение почек, активируя РАППα, и его применение сопровождалось подавлением сигнального пути MAPK/NF-κB [115]. Ретроспективное исследование «случай – контроль» [116] среди 8678 пациентов с подагрой, принимавших бензбромарон, показало, что заболеваемость СД2 была статистически значимо ниже в группе бензбромарона (скорректированное ОР=0,86; 95% ДИ: 0,79–0,94), особенно среди мужчин (скорректированное ОР=0,77; 95% ДИ: 0,69–0,86).

Архалофенат

Первоначально данный препарат разрабатывался как инсулиносенситайзер для лечения пациентов с СД2 [117, 118]. В последующем было обнаружено, что архалофенат ингибирует транспортеры МК URAT1, OAT4, а также, по некоторым данным, OAT10, что приводит к снижению почечной реабсорбции МК [119]. На данный момент препарат прошёл III стадию клинических испытаний. Архалофенат рассматривается как препарат с двунаправленным механизмом действия: с одной стороны, он снижает уровень МК, ингибируя ее реабсорбцию в почках; с другой стороны, он уменьшает инсулинорезистентность путем неагонистической активации PPAR-γ, что приводит к стимулированию транспортеров глюкозы (GLUT-1 и -4) в периферических тканях и также может способствовать

снижению концентрации МК. Кроме того, активация PPAR- γ приводит к ингибированию пути NF- κ B, а также инфламмосомы NLRP3, что в итоге способствует снижению уровня ИЛ-1 β , а также торможению миграции нейтрофилов, воздействуя таким образом на ключевые звенья подагрического воспаления [120, 121].

В 12-недельном исследовании J. Poiley и соавт. наблюдали 239 пациентов с подагрой, ранее не получавших уратснижающую терапию и колхицин, имевших за последний год три и более приступов и среднюю исходную концентрацию МК 7,5–12,0 мг/дл. В этой группе назначение архалофената в дозах 600 и 800 мг/сут. приводило к снижению уровня МК в среднем на 12,5 и 16,5% соответственно (в группе принимавших 300 мг аллопуринола – на 28,8%). Целевой уровень МК менее 6 мг/дл при назначении 800 мг и 600 мг архалофената был достигнут соответственно в 13,2 и 11,8% случаев [122]. Безусловно, данный эффект недостаточен для применения препарата в качестве монотерапии у пациентов с подагрой, в связи с чем рассматривается возможность его использования с традиционными ингибиторами КО. В целом уратснижающий эффект архалофената был оценен как более мощный в сравнении с пробенецидом [119]. Кроме того, приём архалофената сопровождался развитием меньшего числа приступов подагры (на 46%) по сравнению с группой больных, получавших монотерапию аллопуринолом по 300 мг/сут. (встречаемость – 0,66 и 1,24 соответственно; $p=0,005$), и схожим числом приступов в сравнении с группой аллопуринол 300 мг/сут. + колхицин 0,6 мг/сут. (0,40; $p=0,091$). Следует отметить, что частота новых приступов при использовании архалофената по 600 мг/сут. и аллопуринола в дозе 300 мг/сут. существенно не различалась. Приём архалофената характеризовался хорошей переносимостью и отсутствием значимого влияния на печёночную и почечную функции, он также не ассоциировался с образованием почечных конкрементов. Однако исследование было ограничено 12-недельным периодом наблюдения, и в него не включались пациенты с выраженным снижением почечной функции (рСКФ менее 60 мл/мин) [122].

В другом [123] 8-недельном исследовании у 32 пациентов с подагрой оценивался эффект архалофената в сочетании с фебуксостатом. Первая группа ($n=16$) получала архалофенат по 600 мг/сут. в течение 2 недель с дальнейшим последовательным еженедельным добавлением фебуксостата по 80 и 40 мг/сут., а в течение последних двух недель проводилась монотерапия фебуксостатом в дозе 40 мг/сут. Вторая группа получала архалофенат по 800 мг/сут. на протяжении 2 недель, далее по 1 неделе – комбинированную терапию с фебуксостатом по 40 мг/сут., затем по 80 мг/сут. и, наконец, монотерапию фебуксостатом по 80 мг/сут. в течение 2 недель. С целью профилактики развития новых приступов артрита все пациенты получали колхицин 0,6 мг/сут. Наибольшее снижение уровня МК сыворотки наблюдалось на 4-й неделе при назначении архалофената по 800 мг в сочетании с фебуксостатом по 80 мг. При этом абсолютные и относительные изменения по сравнению с исходным уровнем составляли в среднем 5,8 мг/дл и 63% соответственно. Ни у одного пациента не наблюдалось значительного повышения уровня креатинина. Все больные, получавшие комбинацию архалофената 800 мг и фебуксостата 40 или 80 мг, достигли целевого уровня МК (менее 6 мг/дл), а в 93% случаев ее концентрация была менее 5 мг/дл. Отмена архалофената на последних двух неделях

исследования приводила к статистически значимому повышению сывороточного уровня МК в обеих группах. У 4 из 32 исследуемых на фоне монотерапии архалофенатом или при использовании его в комбинации с фебуксостатом отмечено появление неспецифической боли в спине.

Таким образом, в данной работе было показано, что комбинированная терапия архалофенатом и фебуксостатом позволяет достичь уровня МК ниже 360 и 300 мкмоль/л в подавляющем большинстве случаев, что, безусловно, является важным фактором в терапии подагры. Следует отметить, что исходные средние значения МК составили 9,2 ($\pm 1,0$) мг/дл для когорты 1 и 9,4 ($\pm 1,2$) мг/дл для когорты 2. Комбинированная терапия была статистически значимо более эффективна, чем монотерапия каждым препаратом в любой из указанных дозировок. В исследовании не было отмечено фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между этими препаратами. Основными ограничениями данного исследования являлись небольшая выборка и небольшой период наблюдения.

Противовоспалительный эффект архалофената показан у животных на моделях с имитацией подагрического воспаления в подкожном воздушном мешочке и был сопоставим с таковым у контрольной группы, получавшей дексаметазон [121]. Кроме того, подробно показан [124] механизм реализации противовоспалительного действия архалофената. Применение архалофената в дозе 250 мг/кг было ассоциировано с более низкой концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также с уменьшением инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами в ответ на введение кристаллов МУН в подкожную воздушную сумку. Архалофенат оказывает ингибирующее влияние на МУН-опосредованное снижение активности АМРК, что подтверждается неспособностью ингибировать высвобождение ИЛ-1 β в макрофагах с дефицитом АМРК α 1 (преобладающая изоформа АМРК в данных клетках). Кроме того, отмечается увеличение M2-поляризации макрофагов и торможение ответа макрофагов на кристаллы МУН, что в совокупности обеспечивает противовоспалительный эффект. Помимо этого, активированная митохондриальная ДНК, которая выделяется при повреждении митохондрий, а также АФК активируют NLRP3, что приводит к активации каспазы 1 и увеличению синтеза ИЛ-1 β . Архалофенат защищает ультраструктуру митохондрий от воздействия активных метаболитов кислорода в условиях избытка МУН путем активации АМРК (дополнительный механизм). Наконец, активация АМРК способствует улучшению процессов аутофагии, что препятствует выработке АФК в макрофагах.

После одобрения FDA и официальной регистрации, данный препарат может быть использован при отсутствии достижения результата в тех случаях, когда монотерапия ингибиторами КО не обеспечивает индивидуальный целевой уровень МК, а также при наличии противопоказаний для назначения традиционных противовоспалительных препаратов с целью профилактики развития новых приступов. Сахароснижающая активность данного препарата может быть объектом дальнейших исследований.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют говорить о подагре и ГУ не как об обособленном нарушении пуринового обмена, а как о составной части МС, тесно

взаимосвязанного с другими его компонентами и оказывающего на них влияние. Представленные в данной работе уратснижающие препараты, помимо своего основного эффекта, могут иметь другие потенциальные точки приложения, полезные в терапии сопутствующих состояний. В то же время в терапии ряда пациентов с подагрой и ГУ может быть использован дополнительный потенциал препаратов, используемых для лечения коморбидных состояний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. *Современная ревматология*. 2019;13(4):137-142. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137-142 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142
2. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: A systematic review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388-396. doi: 10.3899/jrheum.160452
3. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med*. 1992;231(1):25-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00494.x
4. Abbasian M, Ebrahimi H, Delvarianzadeh M, Norouzi P, Fazli M. Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(3):132-136. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.003
5. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072
6. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(10):113-121. [Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia and risk of cardiovascular and renal diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(10):113-121 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1153
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
8. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
10. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD006077. doi: 10.1002/14651858.CD006077.pub3
11. Karmouty-Quintana H, Xia Y, Blackburn MR. Adenosine signaling during acute and chronic disease states. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(2):173-181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1
12. Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature*. 2009;461(7261):282-286. doi: 10.1038/nature08296
13. Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):856-864. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.226845
14. Varani K, Padovan M, Vincenzi F, Targa M, Trotta F, Govoni M, et al. A2A and A3 adenosine receptor expression in rheumatoid arthritis: Upregulation, inverse correlation with disease activity score and suppression of inflammatory cytokine and metalloproteinase release. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R197. doi: 10.1186/ar3527
15. Ernst PB, Garrison JC, Thompson LF. Much ado about adenosine: Adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology. *J Immunol*. 2010;185(4):1993-1998. doi: 10.4049/jimmunol.1000108
16. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001015
17. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584-C596. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006
18. Fabbri E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014;63(3):976-981. doi: 10.2337/db13-1396
19. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78(11):6858-6862. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858
20. Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Movement Disord*. 2008;23(12):1653-1657. doi: 10.1002/mds.22139
21. Kang D-H, Puzzle HSU. Dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrol Blood Press*. 2014;12(1):1. doi: 10.5049/ebp.2014.12.1.1
22. Miric DJ, Kiscic BM, Filipovic-Danic S, Grbic R, Dragojevic I, Miric MB, et al. Xanthine oxidase activity in type 2 diabetes mellitus patients with and without diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4370490. doi: 10.1155/2016/4370490
23. Inkster ME, Cotter MA, Cameron NE. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, improves nerve and vascular function in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;561(1_3):63-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.12.029
24. Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: Release and regulation of pain. *Prog Neurobiol*. 2003;69(5):313-340. doi: 10.1016/s0301-0082(03)00050-9
25. Essawy SS, Elbaz AA. Role of adenosine receptors in the anti-nociceptive effects of allopurinol in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(14):1857-1863.
26. Connor M. Allopurinol for pain relief: More than just crystal clearance? *Br J Pharmacol*. 2009;156(1):4-6. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00065.x
27. Yossif AM, Ibrahim TM, Salem HA, Gamil NM, el-Sayed LM. Effect of high lipid diet and allopurinol on the development of experimentally induced arthritis in rats. *Pharmacology*. 1995;51(3):160-164. doi: 10.1159/000139330
28. Schlesinger N, Brunetti L. Beyond urate lowering: Analgesic and anti-inflammatory properties of allopurinol. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):444-450. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.11.009

29. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, Magill FG, Berg GA, McMurray JJ, et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: Angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation*. 2000;101(18):2206-2212. doi: 10.1161/01.cir.101.18.2206
30. Yamada I, Fukunari A, Osajima T, Kamezawa M, Mori H, Iwane J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of Y-700, a novel xanthine oxidase inhibitor, in rats and man. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004;23(8-9):1123-1125. doi: 10.1081/NCN-200027384
31. Aldaba-Muruato LR, Moreno MG, Shibayama M, Tsutsumi V, Muriel P. Protective effects of allopurinol against acute liver damage and cirrhosis induced by carbon tetrachloride: Modulation of NF- κ B, cytokine production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(2):65-75. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.09.018
32. Olah T, Regely K, Mandi Y. The inhibitory effects of allopurinol on the production and cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1994;350(1):96-99.
33. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol*. 2010;40(3):616-619. doi: 10.1002/eji.200940168
34. Kim SJ, Lee SM. NLRP3 inflammasome activation in d-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure: Role of heme oxygenase-1. *Free Rad Biol Med*. 2013;65:997-1004. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.178
35. Wang W, Wang C, Ding XQ, Pan Y, Gu TT, Wang MX, et al. Quercetin and allopurinol reduce liver thioredoxin-interacting protein to alleviate inflammation and lipid accumulation in diabetic rats. *Br J Pharmacol*. 2013;169(6):1352-1371. doi: 10.1111/bph.12226
36. Wang W, Xu D, Wang B, Yan S, Wang X, Yin Y, et al. Increased risk of cancer in relation to gout: A review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:680853. doi: 10.1155/2015/680853
37. Chen CJ, Yen JH, Chang SJ. Gout patients have an increased risk of developing most cancers, especially urological cancers. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(5):385-390. doi: 10.3109/03009742.2013.878387
38. Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Fang YF, Yu KH. Increased risk of cancer among gout patients: A nationwide population study. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):375-378. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.09.011
39. Boffetta P, Nordenvall C, Nyrén O, Ye W. A prospective study of gout and cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(2):127-132. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328313631a
40. Shih HJ, Kao MC, Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Long-term allopurinol use decreases the risk of prostate cancer in patients with gout: A population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):328-333. doi: 10.1038/pcan.2017.14
41. Liao KF, Lin CL, Lai SW. Association between allopurinol use and hepatocellular carcinoma in a case-control study in Taiwan. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(5):258-261. doi: 10.1136/ejh-pharm-2017-001479
42. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):152-158. doi: 10.1097/BOR.0000000000000573
43. Inoue MK, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Inoue Y, Matsunaga Y, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses the progression of IgA nephropathy, possibly via its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in the gddY mouse model. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3967. doi: 10.3390/ijms19123967
44. Bir SC, Kolluru GK, McCarthy P, Shen X, Pardue S, Pattillo CB, et al. Hydrogen sulfide stimulates ischemic vascular remodeling through nitric oxide synthase and nitrite reduction activity regulating hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor-dependent angiogenesis. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e004093. doi: 10.1161/JAHA.112.004093
45. Abdel-Aziz AM, Gamal El-Tahawy NF, Salah Abdel Haleem MA, Mohammed MM, Ali AI, Ibrahim YF. Amelioration of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia using febuxostat in rats: The role of VEGF/TGF β and iNOS/COX-2. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173631. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173631
46. Hao J, Zhang W, Tong R, Huang Z. Febuxostat prevents the cytotoxicity of propofol in brain endothelial cells. *ACS Omega*. 2021;6(8):5471-5478. doi: 10.1021/acsomega.0c05708
47. Zaki SM, Hussein GHA, Khalil HMA, Abd Algaleel WA. Febuxostat ameliorates methotrexate-induced lung damage. *Folia Morphol (Warsz)*. 2021;80(2):392-402. doi: 10.5603/FM.a2020.0075
48. Heikal MM, Shaaban AA, Elkashef WF, Ibrahim TM. Effect of febuxostat on biochemical parameters of hyperlipidemia induced by a high-fat diet in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(7):611-622. doi: 10.1139/cjpp-2018-0731
49. Mizuno Y, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Matsunaga Y, Inoue MK, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat exerts an anti-inflammatory action and protects against diabetic nephropathy development in KK-Ay obese diabetic mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4680. doi: 10.3390/ijms20194680
50. Nomura J, Kobayashi T, So A, Busso N. Febuxostat, a xanthine oxidoreductase inhibitor, decreases NLRP3-dependent inflammation in macrophages by activating the purine salvage pathway and restoring cellular bioenergetics. *Sci Rep*. 2019;9(1):17314. doi: 10.1038/s41598-019-53965-x
51. Ibrahim YF, Fadl RR, Ibrahim S, Gayyed MF, Bayoumi A, Refaie M. Protective effect of febuxostat in sepsis-induced liver and kidney injuries after cecal ligation and puncture with the impact of xanthine oxidase, interleukin 1 β , and c-Jun N-terminal kinases. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(7):906-919. doi: 10.1177/0960327120905957
52. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, Richter U, Kopprasch S, Bielitz C, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):101-109. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2
53. Alfaifi MY, Shati AA, Elbehairi SEI, Fahmy UA, Alhakamy NA, Md S. Anti-tumor effect of PEG-coated PLGA nanoparticles of febuxostat on A549 non-small cell lung cancer cells. *J Biotech*. 2020;10(3):133. doi: 10.1007/s13205-020-2077-x
54. Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, Shirakura T, Matsui C, Ni Y, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):815. doi: 10.1038/s41598-020-57784-3
55. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(2):177-190. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90017-3
56. Furnsinn C, Waldhauser W. Thiazolidinediones: Metabolic actions in vitro. *Diabetologia*. 2002;45(9):1211-1223. doi: 10.1007/s00125-002-0899-1
57. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):517-523. doi: 10.2337/diacare.25.3.517
58. Iwatani M, Wasada T, Katsumori K. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and non-diabetics. *Diabetologia*. 2000;43(6):814-815. doi: 10.1007/s001250051380
59. Graham DJ, Green L, Senior JR, Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: A case study. *Am J Med*. 2003;114(4):299-306. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01529-2
60. Kutoh E, Hori T. Effect of pioglitazone on serum uric acid levels in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2012;38(3):151-159. doi: 10.3109/07435800.2012.745128
61. Gotfredsen A, McNair P, Christiansen C, Transbol I. Renal hypouricaemia in insulin treated diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1982;120(3):355-361. doi: 10.1016/0009-8981(82)90376-x
62. Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: Relationships in a population study. *Postgrad Med J*. 1986;62(733):1001-1006. doi: 10.1136/pgmj.62.733.1001
63. González-Ortiz M, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Martínez-Abundis E. Effect of pioglitazone on insulin secretion

- in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(1):115-118. doi: 10.1016/j.diabres.2006.05.003
64. Seber S, Ucak S, Basat O, Altuntas Y. The effect of dual PPAR α/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clinical Pract.* 2006;71(1):52-58. doi: 10.1016/j.diabres.2005.05.009
 65. Maalouf NM, Poindexter JR, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone. *Kidney Int.* 2019;95(5):1262-1268. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.024
 66. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1422-1425. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00522.x
 67. Takahashi S, Inokuchi T, Kobayashi T, Ka T, Tsutsumi Z, Moriwaiki Y, et al. Relationship between insulin resistance and low urinary pH in patients with gout, and effects of PPAR α agonists on urine pH. *Horm Metab Res.* 2007;39(7):511-514. doi: 10.1055/s-2007-982517
 68. Gerber P, Lübben G, Heusler S, Dodo A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: A randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):532-539. doi: 10.1185/030079903125002180
 69. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9
 70. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-1105. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69420-8
 71. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2058-2064. doi: 10.2337/diacare.25.11.2058
 72. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens.* 2006;24(10):2047-2055. doi: 10.1097/01.hjh.0000244955.39491.88
 73. Nilsson PM, Hedblad B, Donaldson J, Berglund G. Rosiglitazone reduces office and diastolic ambulatory blood pressure following 1-year treatment in non-diabetic subjects with insulin resistance. *Blood Press.* 2007;16(2):95-100. doi: 10.1080/08037050701396652
 74. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, Roman J, Hart CM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):52-57. doi: 10.1161/01.atv.0000044461.01844.c9
 75. Zhang F, Sowers JR, Ram JL, Standley PR, Peuler JD. Effects of pioglitazone on calcium channels in vascular smooth muscle. *Hypertension.* 1994;24(2):170-175. doi: 10.1161/01.hyp.24.2.170
 76. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106(6):679-684. doi: 10.1161/01.cir.0000025403.20953.23
 77. Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, Höyhtyä M, Sillanauke P, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(5):337-342. doi: 10.1080/00365510260296483
 78. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: Decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2):282-289. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02723.x
 79. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005;111(7):932-939. doi: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43
 80. Wang RC, Jiang DM. PPAR- γ agonist pioglitazone affects rat gouty arthritis by regulating cytokines. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):6577-6581. doi: 10.4238/2014.august.28.2
 81. Niu SW, Chang KT, Lin HY, Kuo IC, Chang YH, Chen YH, et al. Decreased incidence of gout in diabetic patients using pioglitazone. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):92-99. doi: 10.1093/rheumatology/kex363
 82. Davidson MA, Mattison DR, Azoulay L, Krewski D. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: Past, present and future. *Crit Rev Toxicol.* 2017;48(1):52-108. doi: 10.1080/10408444.2017.1351420
 83. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone and risk for bone fracture: Safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):914-922. doi: 10.1210/jc.2016-3237
 84. Shahataa MG, Mostafa-Hedeab G, Ali EF, Mahdi EA, Mahmoud FA. Effects of telmisartan and pioglitazone on high fructose induced metabolic syndrome in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(8):907-917. doi: 10.1139/cjpp-2016-0090
 85. Leahy JL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Yearbook of Endocrinology.* 2006;2006:73-74. doi: 10.1016/s0084-3741(08)70292-0
 86. Kjeldsen SE, Julius S. Hypertension mega-trials with cardiovascular end points: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am Heart J.* 2004;148(5):747-754. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.037
 87. Sato M, Iwanaga T, Mamada H, Ogihara T, Yabuuchi H, Maeda T, et al. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. *Pharm Res.* 2008;25(3):639-646. doi: 10.1007/s11095-007-9401-6
 88. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320(1):211-217. doi: 10.1124/jpet.106.112755
 89. Hamada T, Mizuta E, Kondo T, Hirai M, Yamada K, Kato M, et al. Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(2):71-75. doi: 10.1055/s-0031-1296251
 90. Hamada T, Kuwabara M, Watanabe A, Mizuta E, Ohtahara A, Omodani H, et al. A comparative study on the effectiveness of losartan/hydrochlorothiazide and telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):251-257. doi: 10.3109/10641963.2013.810228
 91. Nishida Y, Takahashi Y, Susa N, Kanou N, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:159. doi: 10.1186/1475-2840-12-159
 92. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Köttgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(25):10338-10342. doi: 10.1073/pnas.0901249106
 93. Weiss J, Sauer A, Divac N, Herzog M, Schwedhelm E, Böger RH, et al. Interaction of angiotensin receptor type 1 blockers with ATP-binding cassette transporters. *Biopharm Drug Dispos.* 2010;31(2-3):150-161. doi: 10.1002/bdd.699
 94. Deppe S, Ripperger A, Weiss J, Ergün S, Benndorf RA. Impact of genetic variability in the ABCG2 gene on ABCG2 expression,

- function, and interaction with AT1 receptor antagonist telmisartan. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(4):1211-1217. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.119
95. Desager JP, Hulshofen R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1980;20(10):560-564. doi: 10.1002/j.1552-4604.1980.tb01670.x
 96. Bastow MD, Durrington PN, Ishola M. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: Effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 1988;37(3):217-220. doi: 10.1016/0026-0495(88)90098-4
 97. Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*. 2010;49(2):89-94. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2597
 98. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:509-510. doi: 10.1136/ard.57.9.509
 99. Fox IH, John D, DeBruyne S, Dwosh I, Marliss EB. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: Metabolic basis for the association. *Metabolism*. 1985;34(8):741-746. doi: 10.1016/0026-0495(85)90025-3
 100. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):572-575. doi: 10.1136/ard.62.6.572
 101. Hepburn AL, Kaye SA, Feher MD. Long-term remission from gout associated with fenofibrate therapy. *Clin Rheumatol*. 2003;22(1):73-76. doi: 10.1007/s10067-002-0658-1
 102. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):321-325. doi: 10.1093/rheumatology/keg103
 103. Hepburn AL, Kaye SA, Feher MD. Fenofibrate: A new treatment for hyperuricaemia and gout? *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):984-986. doi: 10.1136/ard.60.10.984a
 104. de la Serna G, Cadarso C. Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(2):166-172. doi: 10.1053/cp.1999.v66.99709
 105. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, Jenkins AJ, McGill N, Buizen L, et al.; FIELD investigators. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):310-318. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9
 106. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Effect of fenofibrate on plasma concentration and urinary excretion of purine bases and oxypurinol. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2294-2297
 107. Yoon M. The role of PPARalpha in lipid metabolism and obesity: Focusing on the effects of estrogen on PPARalpha actions. *Pharmacol Res*. 2009;60(3):151-159. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.004
 108. Murakami H, Murakami R, Kambe F, Cao X, Takahashi R, Asai T, et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(4):973-978. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.052
 109. Pyper SR, Viswakarma N, Yu S, Reddy JK. PPARalpha: Energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl Recept Signal*. 2010;8:e002. doi: 10.1621/nrs.08002
 110. Villarreal M, Garcia-Ramirez M, Corraliza L, Hernandez C, Simó R. Fenofibric acid prevents retinal pigment epithelium disruption induced by interleukin-1 β by suppressing AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *Diabetologia*. 2011;54(6):1543-1553. doi: 10.1007/s00125-011-2089-5
 111. Deng Y, Han X, Yao Z, Sun Y, Yu J, Cai J, et al. PPAR α agonist stimulated angiogenesis by improving endothelial precursor cell function via a NLRP3 inflammasome pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(6):2255-2266. doi: 10.1159/000479999
 112. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447-452. doi: 10.1038/nature742
 113. Butler EG, Ichida T, Maruyama H, Schulte-Hermann R, Williams GM. Toxicological studies on a benzofurane derivative. II. Demonstration of peroxisome proliferation in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;106(3):500-508. doi: 10.1016/0041-008x(90)90344-t
 114. Kunishima C, Inoue I, Oikawa T, Nakajima H, Komoda T, Katayama S. Activating effect of benzobromarone, a uricosuric drug, on peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res*. 2007;2007:36092. doi: 10.1155/2007/36092
 115. Abdel-Razek EA, Abo-Youssef AM, Azouz AA. Benzobromarone mitigates cisplatin nephrotoxicity involving enhanced peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR- α) expression. *Life Sci*. 2020;243:117272. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117272
 116. Niu SW, Chang KT, Ta A, Chang YH, Kuo IC, Hung CC, et al. Decreased incidence of diabetes in patients with gout using benzobromarone. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1574-1582. doi: 10.1093/rheumatology/key138
 117. Neogi T, Choi HK. Editorial: Pursuit of a dual-benefit antigout drug: A first look at arhalofenate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1793-1796. doi: 10.1002/art.39687
 118. Gregoire FM, Zhang F, Clarke HJ, Gustafson TA, Sears DD, Favelyukis S, et al. MBX-102/JNJ39659100, a novel peroxisome proliferator-activated receptor-ligand with weak transactivation activity retains antidiabetic properties in the absence of weight gain and edema. *Mol Endocrinol*. 2009;23(7):975-988. doi: 10.1210/me.2008-0473
 119. Lavan BE, McWherter C, Choi YJ. FRI0403 Arhalofenate, a novel uricosuric agent, is an inhibitor of human uric acid transporters. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:450-451. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2860
 120. Bardin T, Richette P. Novel uricosurics. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(Suppl 1):i42-i46. doi: 10.1093/rheumatology/kex433
 121. Choi YJ, Larroca V, Lucman A, Vicena V, Abarca N, Rantz T, et al. Arhalofenate is a novel dual-acting agent with uricosuric and anti-inflammatory properties [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S697.
 122. Poiley J, Steinberg AS, Choi YJ, Davis CS, Martin RL, McWherter CA, et al.; Arhalofenate Flare Study Investigators. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):2027-2034. doi: 10.1002/art.39684
 123. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374-379. doi: 10.3899/jrheum
 124. McWherter C, Choi YJ, Serrano RL, Mahata SK, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. 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

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>