



Мацкевич С.А.✉, Романова И.С., Кожанова И.Н., Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лекарственно-индуцированная гиперурикемия

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи; Романова И.С. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи; Чак Т.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, оформление списка литературы.

Подана: 03.03.2025

Принята: 14.04.2025

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В статье представлены результаты анализа и систематизации литературных данных о лекарственных препаратах различных классов (антигипертензивные, противотуберкулезные, цитотоксические средства, противовоспалительные и др.), применение которых может быть ассоциировано с риском развития лекарственно-индуцированной гиперурикемии и подагры.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, лекарственные препараты, лекарственная гиперурикемия

Matskevich S.✉, Romanova I., Kozhanova I., Chak T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Drug-Induced Hyperuricemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matskevich S. – concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article; Romanova I. – concept and design of the study, collection of material, article editing; Kozhanova I. – concept and design of the study, collection of material, article editing; Chak T. – concept and design of the study, collection of material, list of references creating.

Submitted: 03.03.2025

Accepted: 14.04.2025

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

The results of the literature review about various classes drugs (antihypertensive, anti-tuberculosis, cytotoxic agents, anti-inflammatory, etc.), the use of which may be associated with the risk of developing drug-induced hyperuricemia and gout are presented in the article.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, drugs, drug-induced hyperuricemia

За последние десятилетия на мировом рынке значительно увеличилось количество лекарственных препаратов (ЛП). Это приводит к увеличению риска нежелательных реакций на лекарственные средства, ведь ни один ЛП, в том числе витамины, не лишен нежелательных реакций. На сегодняшний день описано много этиологических факторов, приводящих к развитию гиперурикемии (ГУ), в том числе подагры. Одной из частых причин возникновения ГУ являются ЛП. Некоторые ЛП повышают уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке за счет увеличения реабсорбции МК и/или снижения ее секреции. Некоторые же ЛП также могут увеличивать выработку МК [1].

Вполне очевиден вопрос: какие ЛП чаще всего вызывают ГУ и каков механизм развития ГУ?

ЛП, которые наиболее часто применяются для снижения уровня МК у пациентов с ГУ и/или подагрой, являются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) и урикозурические средства (пробенецид и фенофибрат). Они предотвращают приступы подагры, но, как это ни парадоксально, могут вызывать обострение подагрического артрита у некоторых пациентов вскоре после начала уратснижающей терапии. Возможная причина этого – перемещение уратов из зон отложений кристаллов в кровяное русло с последующим повышением уровня МК в сыворотке крови [1, 2].

У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в качестве антиагрегантного средства часто применяются салицилаты, в частности ацетилсалициловая кислота (АСК). Влияние АСК на уровень МК в сыворотке крови имеет дозозависимый эффект. Так, при приеме АСК в низких дозах (50–300 мг 1 раз/сут) снижается экскреция МК и может развиваться ГУ. Применение АСК в более высоких дозах, наоборот, проявляет урикозурический эффект [3, 4]. Причем изменение концентрации МК в сыворотке крови обратно пропорционально дозе АСК (уровень МК снижается при увеличении дозы АСК).

В крупном проспективном перекрестном исследовании (Zhang Y. et al.) выявлено, что использование низких доз АСК (≤ 325 мг/сут) ассоциировано с повышенным риском развития ГУ и повторных приступов подагры, причем этот риск увеличивался по мере уменьшения дозы [5]. Было установлено, что прием АСК в течение двух последовательных дней перед атакой подагры увеличивал риск ее возникновения на 81% по сравнению с пациентами, не принимавшими АСК. К тому же риск обострения подагры был несколько выше при использовании АСК в малой дозе (менее 100 мг/сут) [5, 6].

Доказано также, что АСК в дозе < 2 г в сутки может вызывать задержку МК из-за трансстимуляции URAT1 – интегрального мембранного белка, в основном встречающегося в почках, который является переносчиком уратов и урат-анионообменником, регулирующим уровень уратов в крови. Ежедневные дозы аспирина 25 мг связаны с почти двукратным увеличением риска повторных приступов подагры по сравнению с ежедневными дозами АСК > 325 мг [1].

Интерес представляет тот факт, что факторами риска развития ГУ на фоне приема АСК выступают гипоальбуминемия и сопутствующее лечение диуретиками [3].

На фоне терапии антиагрегантным средством, представителем химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецептора к аденозиндифосфату тикагрелором, концентрация МК может

повышаться. В исследовании PLATO концентрация МК в сыворотке крови повышалась выше верхней границы нормы у 22% пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с 13% пациентов, получавших клопидогрел [7]. В исследовании PEGASUS было отмечено обратимое повышение средней концентрации МК в сыворотке на 6,3% и 5,6% при применении тикагрелора 90 мг и 60 мг соответственно, по сравнению со снижением на 1,5% в группе плацебо [8].

В литературе немало данных о том, что ГУ является предиктором артериальной гипертензии (АГ), поскольку МК нарушает гломерулярную гемодинамику, блокирует выделение эндотелиальными клетками оксида азота, провоцируя при этом вазоконстрикцию и артериосклероз [9–11]. В исследовании A.F. Cicero и соавт. описана взаимосвязь роста уровня МК с неадекватным медикаментозным контролем АД у пациентов [12].

Рассмотрим влияние антигипертензивных ЛП на уровень МК.

При применении диуретиков происходит увеличение реабсорбции и/или снижение секреции МК в почках и уменьшение объема циркулирующей плазмы. Риск развития ГУ увеличивается при регулярном использовании большинства диуретиков: петлевых (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота, торасемид), тиазидных (гидрохлортиазид, хлорталидон) и тиазидоподобных (индапамид, клопамид) [2, 3].

Механизм развития ГУ: петлевые и тиазидные диуретики ингибируют транспортеры органических кислот OAT1 и OAT3, увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек. Кроме того, диуретики стимулируют выведение электролитов и воды, вследствие чего происходит уменьшение объема жидкости в организме и увеличивается реабсорбция МК. ГУ чаще всего вызывают петлевые диуретики [2]. При сравнении двух тиазидных диуретиков гидрохлортиазида и хлорталидона (в одинаковых дозах) у пациентов с АГ риск развития новых случаев подагры был одинаковым [4]. Повышение содержания МК по сравнению с исходным уровнем отмечается через несколько дней после начала лечения различными диуретиками, зависит от дозы ЛП и составляет, по данным нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, от 6% до 19% [5]. ГУ сохраняется при продолжении лечения, а уровень МК нормализуется только через несколько месяцев после отмены диуретиков [13].

Индапамид, по сравнению с другими диуретиками, реже и в меньшей степени вызывал повышение МК в сыворотке крови [14, 15] или вообще не вызывал (в модифицированной лекарственной форме) [16] повышение ГУ в сыворотке крови.

Для калийсберегающих диуретиков амилорида и триамтерена данные о частоте развития ГУ и подагры противоречивы. Так, в нескольких исследованиях было показано, что длительный прием триамтерена сопровождался бессимптомной ГУ, тогда как в других исследованиях подобного эффекта не было отмечено [17]. Результаты исследований спиронолактона также противоречивы: в более ранних работах не выявлено его влияния на уровень МК в сыворотке крови [18], но в более поздних исследованиях показано, что этот ЛП в низких дозах способен повышать уровень МК в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [2, 3, 19]. При изучении влияния спиронолактона на обмен МК Roos J.C. et al. обнаружили, что он вызывает снижение почечного клиренса МК, опосредованное уменьшением объема циркулирующей крови и повышением активности ренина в плазме [20]. В других работах показано, что длительное использование спиронолактона приводило к развитию ГУ у 40% пациентов с АГ, причем повышение уровня МК всегда сочеталось с гиперкалиемией [21].

Уровень МК в сыворотке может повыситься под влиянием не только диуретиков, но и некоторых других антигипертензивных ЛП, в том числе бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). В то же время блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК) в меньшей степени влияют на содержание МК в крови. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, оценивался относительный риск развития подагры у пациентов с АГ, принимавших различные антигипертензивные ЛП [13]. Для оценки связи между приемом антигипертензивных ЛП и риском развития ГУ и подагры выполнено исследование «случай – контроль» (24 768 пациентов с впервые установленным диагнозом подагры и 50 000 здоровых лиц контрольной группы). Оказалось, что риск ГУ и подагры был увеличен при лечении диуретиками и в меньшей степени бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и БРА и не был повышен в случае приема лозартана. Лозартан, в отличие от других БРА, оказывает урикозурическое действие и снижает уровень МК в сыворотке на 20–25% у здоровых людей, пациентов с АГ и у пациентов с трансплантированной почкой [16]. Многофакторный анализ в исследовании RENAAL, посвященном оценке эффективности лечения сахарного диабета 2-го типа с применением лозартана, показал, что нефропротективный эффект лозартана складывался из антигипертензивного, антипротеинурического действия, а также из его способности снижать уровень МК в крови [22]. Лозартан блокирует реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек и способствует увеличению ее экскреции с мочой. Однако урикозурическое действие лозартана не сопровождается образованием камней в почках вследствие способности препарата повышать pH мочи, что приводит к повышению растворимости в ней МК [23].

Длительный прием БМК по сравнению с отсутствием их использования у пациентов с АГ сопровождался менее высоким риском развития ГУ и подагры, поскольку БМК могут увеличивать клубочковую фильтрацию и, соответственно, скорость клиренса МК [16, 24].

В исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS, n=7665) у пациентов со стабильной стенокардией (более 50% пациентов имели в анамнезе АГ) сравнивалась эффективность добавления БМК нифедипина (60 мг/сут) или плацебо к стандартной терапии [26]. Оказалось, что по сравнению с плацебо в группе нифедипина отмечено достоверное снижение концентрации МК на 3% ($p < 0,001$) через 3 мес. по отношению к исходному уровню и эти различия сохранялись до конца исследования. Причем эти различия не могли быть объяснены частотой приема диуретиков или аллопуринола [25].

Однако в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) установлено, что повышение уровня МК и другие нежелательные метаболические эффекты хлорталидона не ухудшили исходы по сравнению с БМК амлодипином и ингибитором АПФ лизиноприлом [26]. Предполагают, что объяснить отсутствие неблагоприятного эффекта диуретик-индуцированного повышения МК на исходы можно значением мощного антиокислительного действия МК, который дополняет высокую антигипертензивную эффективность этих ЛП [27].

Очевидно, что применение БМК и лозартана связано с умеренно низким риском развития ГУ и подагры у лиц с АГ, даже при продолжительном применении и высоких дозах этих ЛП. Напротив, применение диуретиков, бета-адреноблокаторов,

ингибиторов АПФ и БРА (за исключением лозартана) связано с повышенным риском развития ГУ и подагры, и этот риск повышается при увеличении продолжительности применения и дозы ЛП [24].

Другие группы ЛП также могут приводить к развитию ГУ. Так, никотиновая кислота снижает выведение МК с мочой, что может приводить к повышению ее уровня в сыворотке крови и развитию ГУ [28]. Никотиновая кислота увеличивает реабсорбцию уратов в почках, конкурирует на уровне белка-транспортера URAT1 и нарушает функцию белка OAT10, служащего переносчиком уратов [29]. Однако существует еще один патогенетический механизм повышения МК в сыворотке крови: при приеме никотиновой кислоты в терапевтических дозах происходит усиление синтеза МК [17].

ЛП для лечения туберкулеза также могут вызывать ГУ. Например, синтетическое противотуберкулезное средство пиразинамид вызывает ГУ по тому же механизму, что и никотиновая кислота. Пиразиноевая кислота, метаболит пиразинамида, ингибирует почечную канальцевую секрецию МК, а также вызывает ГУ. Этот ЛП вызывает снижение почечного клиренса МК более чем на 80%, даже если назначается в терапевтической суточной дозе 300 мг [17]. Поэтому пациентов, получающих никотиновую кислоту или пиразинамид, необходимо наблюдать на предмет возможного развития ГУ и подагры [1].

Еще один противотуберкулезный ЛП этамбутол также может вызвать значительное повышение уровня МК в сыворотке крови. При этом повышение концентрации МК в сыворотке крови возможно зафиксировать уже через 24 часа после приема первой дозы препарата. Терапия этамбутолом может также спровоцировать развитие подагрического артрита. Точный механизм развития ГУ, связанной с применением этамбутола, неизвестен, вероятно, он обусловлен снижением экскреции МК [1, 30].

Цитотоксические противоопухолевые ЛП вызывают массивное высвобождение МК вследствие разрушения нуклеиновых кислот клеток [31]. При этом ГУ развивается через 48–72 часа после начала терапии.

При быстром разрушении большой массы опухолевых клеток может развиться серьезное, прогностически неблагоприятное осложнение – синдром лизиса опухоли. Этот синдром чаще развивается у пациентов с лимфомой, острым лейкозом и другими быстро растущими опухолями в течение около 7 дней после начала противоопухолевой терапии. Для этого синдрома характерны метаболические лабораторные нарушения (ГУ, гиперфосфатемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз), а также клинические проявления (острое почечное повреждение, судороги, аритмии). Острое почечное повреждение обусловлено преимущественно обструкцией мочевыводящих путей кристаллами уратов, при этом смертность составляет 20–50% от полиорганной недостаточности [31].

Иммунодепрессивное средство, циклический ундекапептид циклоспорин, который используется в основном для предотвращения реакции отторжения трансплантированных органов, усиливает реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек, в большей степени у пациентов, принимающих диуретики, а также у пациентов со сниженной функцией почек. У пациентов с трансплантацией почки частота ГУ составляет 19–55%. Но в случае применения циклоспорина ГУ может увеличиться до 30–84%, а частота развития подагры составляет 2–28% [32]. Циклоспорин также связан с ГУ из-за изменения канальцевого контроля МК, что приводит к снижению

экскреции МК. Сообщается, что подагра развивается у 4–24% пациентов, перенесших трансплантацию органов и получающих циклоспорин. Лекарственная гиперурикемия также связана с цитотоксическими агентами, которые могут приводить к нарушениям функции почек. Быстрый клеточный обмен приводит к высвобождению внутриклеточного содержимого в кровь, включая большое количество калия, фосфора и МК. Кристаллы уратов осаждаются в почках, вызывая развитие мочекислотной нефропатии [1]. В литературе имеются данные о том, что ГУ развивается у 72% мужчин и 81% женщин, перенесших операцию трансплантации сердца или сердца и легких, причем ГУ не коррелирует с концентрацией циклоспорина в сыворотке крови [17, 33], а подагрический артрит развивается обычно через несколько месяцев от начала терапии [32] у 4–10% всех пациентов, принимающих циклоспорин [34].

Другой иммуносупрессивный препарат, ингибитор кальциневрина такролимус, также увеличивает частоту ГУ у пациентов после трансплантации почки [31, 34]. Считается, что в основе механизма такролимус-ассоциированной ГУ лежит снижение клубочковой фильтрации и увеличение реабсорбции МК в проксимальных канальцах [35, 36].

Однако данные о частоте развития ГУ при применении иммунодепрессивной терапии у пациентов противоречивы. Так, по данным Uslu Gokseoglu A. et al. [37], ГУ наблюдалась у 16% пациентов, принимавших такролимус, и у 39% пациентов, получавших циклоспорин. Однако, по данным других исследователей, различий между этими двумя иммуносупрессантами в плане риска возникновения ГУ выявлено не было [17, 38].

Считается, что фруктоза, заменитель пищевой глюкозы, также может повысить уровень МК в крови и моче (при парентеральном введении и приеме внутрь) за счет усиления синтеза пуриновых оснований нуклеотидов [39]. Наряду с этим фруктоза может вызывать повышение концентрации лактата в крови, что блокирует выведение уратов и тем самым приводит к ГУ [40]. И еще один важный момент: введение фруктозы увеличивает риск инсулинорезистентности и последующей гиперинсулинемии, что уменьшает экскрецию МК и еще больше способствует ГУ [41], а также замедлению выведения МК с мочой [42].

Гиперурикемический эффект фруктозы, по-видимому, является дозозависимым [39]. В одном исследовании применение диеты с высоким содержанием фруктозы (250–290 г/сут) приводило у здоровых мужчин-добровольцев к повышению уровня МК в крови примерно на 1 мг/дл и суточной урикозурии примерно на 100 мг. Однако диета с высоким содержанием глюкозы не оказывала существенного влияния ни на урикемию, ни на урикозурию [31]. В то же время есть данные, что даже низкие дозы фруктозы (160 мг/кг массы тела/чел) могут приводить к ГУ у пациентов, находящихся в критическом состоянии [43]. Поэтому пациентам с подагрой рекомендуется избегать применения фруктозы, особенно в больших дозах.

Осмотически активный препарат сорбитол превращается во фруктозу при метаболизме в печени и проявляет аналогичные ей биохимические эффекты в плане влияния на уровни аденозинфосфата в печени. Следовательно, он тоже может увеличить выработку МК [44]. В литературе описаны случаи ГУ при передозировке сорбитолом [45].

Пятиуглеродный сахарный спирт ксилит, применяемый как заменитель глюкозы при парентеральном питании пациентов с сахарным диабетом, также может повышать

концентрацию МК, гипоксантина и ксантина в плазме за счет усиления деградации пуринов, которое может быть обусловлено нарушением гликолиза в эритроцитах [46].

Мужской половой гормон тестостерон также повышает уровень МК при проведении заместительной терапии (например, при изменении пола). Уровень ГУ при этом зависит от дозы препарата [47].

Противовирусное средство фавипиравир может приводить к гиперурикемии [48]. При применении этого ЛП возможно повышение уровня МК в крови и обострение симптомов подагры.

В литературе имеются немногочисленные данные о том, что ГУ может возникать при применении ацитретина, диданозина и ритонавира, филграстима, леводопы, омепразола, пегилированного интерферона в комбинации с рибавирином, силденафила, терипаратида, тикагрелолола, топирамата, рибоксина [1].

Таким образом, повышенный риск развития лекарственно-индуцированной ГУ и подагры может быть ассоциирован с применением широкого спектра ЛП, и прежде всего таких, как противотуберкулезные препараты, АСК в малых дозах, антигипертензивные препараты, диуретики, иммунодепрессивные средства, заменители глюкозы. Однако, как показывают данные многочисленных клинических исследований, частота развития лекарственно-индуцированной ГУ и подагры различна при использовании различных ЛП. Очевидно, у пациентов с хроническими заболеваниями, которые длительно принимают ряд ЛП, рекомендуется проводить регулярный мониторинг уровня мочевой кислоты для своевременной коррекции фармакотерапии с целью снижения риска гиперурикемии и профилактики обострения подагры.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ben Salem C., Slim R., Fathallah N., Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):679–688. doi: org/10.1093/rheumatology/kew293
2. Bruderer S., Bodmer M., Jick S., Meier C.R. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:185–96.
3. Cabrera S., Edwards N., Steeds R. et al. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*. 2014;28:210–11.
4. Wilson L., Nair K., Saseen J. Comparison of new-onset gout in adults prescribed chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):864–8.
5. Zhang S., Wang Y., Cheng J. et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2019;25(6):700–9. Available at: <https://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190408122557>
6. Zhang Y., Neogi T., Chen C. et al. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):385–90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202589
7. Wallentin L., Backer R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
8. General characteristics of the drug ticagrelor. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_09_3207_s.pdf (in Russian)
9. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y., Mizuno A., Asano T., Masuda K. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens. Res*. 2014;37(8):785–9. doi: 10.1038/hr.2014.75
10. Atar A.I., Yılmaz O.C., Akın K., Selçoki Y., Er O., Eryonucu B. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol. Derg*. 2013;13(2):139–45. doi: 10.5152/akd.2013.039
11. Mehta T., Nuccio E., McFann K., Madero M., Sarnak M.J., Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am. J. Hypertens*. 2015;28(7):877–83. doi: 10.1093/ajh/hpu253
12. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D'Addato S., Borghi C.; Brisighella Heart Study Group. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur. J. Intern. Med*. 2017;37:38–42. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.026
13. Reyes A. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(5–6):397–414. doi: 10.1023/b:card.0000015855.02485.e3
14. Plante G.E., Robillard C. Indapamide in the treatment of essential arterial hypertension: results of a controlled study. *Curr Med Res Opin*. 1983;8(Suppl 3):59–66. doi: 10.1185/03007998309109837
15. Reilly R.F., Peixoto A.J., Desir G.V. The evidence-based use of thiazide diuretics in hypertension and nephrolithiasis. *CJASN*. 2010;5(10):1893–903. doi: 10.2215/CJN.04670510

16. Association between the use of antihypertensive drugs and the risk of developing gout in patients with arterial hypertension: results of a case-control study. *Evidence-based cardiology (electronic version)*. 2012;1:36–41. (in Russian)
17. Pereverzev A., Ostroumova O. Drug-induced hyperuricemia/gout. Part 2: individual drugs associated with an increased risk of developing these diseases. *Therapy*. 2021;7(7):159–169. Available at: <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.7.159-169> (in Russian)
18. Falch D.K., Schreiner A. The effect of spironolactone on lipid, glucose and uric acid levels in blood during long-term administration to hypertensives. *Acta Med Scand*. 1983;213(1):27–30. doi: 10.1111/j.0954-6820.1983.tb03684.x
19. Cabrera S.E., Edwards N.C., Steeds R.P. et al. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *J. Hum Hypertens*. 2014;28(3):210–11. doi: 10.1038/jhh.2013.66
20. Roos J.C., Boer P., Peuker K.H., Dorhout Mees E.J. Changes in intrarenal uric acid handling during chronic spironolactone treatment in patients with essential hypertension. *Nephron*. 1982;32(3):b209–13. doi: 10.1159/000182847
21. Bokarev I., Baranova N. Complications of veroshpiron therapy. *Clin. med*. 1987;65(9):104–108. (in Russian)
22. Miao Y., Ottenbros S.A., Laverman G.D. et al. Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment: A Post Hoc Analysis of the Reduction of Endpoints in NonInsulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011;58(1):2–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171488
23. Sica D., Schoolwerth A.C. Part 1. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:475–82. doi: 10.1097/00041552-200209000-00001
24. Choi H., Soriano L., Zhang Y., Rodríguez L. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
25. Ruilope L.M., Kirwan B.-A., de Brouwer S., et al. Uric acid and other renal function parameters in patients with stable angina pectoris participating in the ACTION trial: impact of nifedipine GiTS (gastro-intestinal therapeutic system) and relation to outcome. *J Hypertens*. 2007;25:1711–8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281c49d93
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981
27. Reyes A.J., Leary W.P. The increase in serum uric acid induced by diuretics could be beneficial to cardiovascular prognosis in hypertension: a hypothesis. *J Hypertens*. 2003;21:1775–7. doi: 10.1097/00004872-200309000-00034
28. Vatutin N., Smirnova A., El-Khatib M.A. New classification criteria for gout (ACR/EULAR 2015). *Archives of Internal Medicine*. 2016;4:5–7. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-5-7 (in Russian)
29. Brook R.A., Forsythe A., Smeeding J.E., Lawrence Edwards N. Chronic gout: Epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(12):2813–21. doi: 10.1185/03007995.2010.533647
30. Pereverzeva K., Yakushin S. Evaluation of the effectiveness and safety of using a remote monitoring system for patients who have suffered a myocardial infarction. *Therapy*. 2021;7:95–103. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.7.95-103> (in Russian)
31. Bunchuk N. Rheumatological syndromes caused by drugs. *Clinical Pharmacol Therapy*. 2022;31(4):51–60. doi: 10.32756/0869-5490-2022-4-51-60 (in Russian)
32. Clive D. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):974–979. doi: 10.1681/ASN.V115974
33. Mehlhaff D.L., Stein D.S. Gout secondary to ritonavir and didanosine. *AIDS*. 1996;10(14):1744. doi: 10.1097/00002030-199612000-00025
34. Van Thiel D., Iqbal M., Jain A. et al. Gastrointestinal and metabolic problems associated with immunosuppression with either CyA or FK 506 in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1990;22(1):37–40.
35. Kocer A., Dikici S., Atakay S., Okuyucu S. Serum uric acid and lipid levels while taking topiramate for migraine. *Headache*. 2008;48(7):1056–60. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.01008.x
36. Zhang N., Zhang Z., Yang Y. et al. Ticagrelor-related gout: An underestimated side effect. *Int J Cardiol*. 2015;192:11–13. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.023
37. Chen W.L., Chen H.J., Loh C.H. Acute gouty arthritis after taking sildenafil: an old disease with a new etiology. *J Rheumatol*. 2009;36(1):210–11. doi: 10.3899/jrheum.080572
38. Miller P.D., Schwartz E.N., Chen P. et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*. 2007;18(1):59–68. doi: 10.1007/s00198-006-0189-8
39. Lecoultré V., Egli L., Theytaz F. et al. Fructose-induced hyperuricemia is associated with a decreased renal uric acid excretion in humans. *Diabetes Care*. 2013;36(9):e149–50. doi: 10.2337/dc13-0866
40. Sahebjamali H., Scalettar R. Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism. *Lancet*. 1971;1(7695):366–69. doi: 10.1016/s0140-6736(71)92208-2
41. MacFarlane L.A., Kim S.C. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(4):581–604. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.002
42. Lecoultré V., Egli L., Theytaz F. et al. Fructose-induced hyperuricemia is associated with a decreased renal uric acid excretion in humans. *Diabetes Care*. 2013;36(9):e149–50. doi: 10.2337/dc13-0866
43. Peaston M.J. Dangers of intravenous fructose. *Lancet*. 1973;1(7797):266. doi: 10.1016/s0140-6736(73)90109-8
44. Lotito S.B., Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic Biol Med*. 2006;41(12):1727–46. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.033
45. Buijs E.J., van Zuylen H.J. Metabolic consequences of a sorbitol overdose during neurosurgery. *J. Neurosurg Anesthesiol*. 1997;9(1):17–20. doi: 10.1097/00008506-199701000-00006
46. Yamamoto T., Moriwaki Y., Suda M. et al. Xylitol-induced increase in purine degradation: a role of erythrocytes. *Int J. Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1993;31(1):35–39.
47. Pui K., Waddell C., Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1840–1. doi: 10.1093/rheumatology/ken391
48. General characteristics of the drug favireb. Available at: https://www.rcethb/NDfiles/instr/22_08_3267_b.pdf