

Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные)

Чикина М.Н., Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Низкая комплаентность пациентов с подагрой является одной из причин недостаточного контроля над болезнью.

Цель исследования — изучение приверженности лечению при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, постепенное увеличение их дозы до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, профилактическую противовоспалительную терапию и регулярный мониторинг состояния пациента.

Пациенты и методы. Исследование является проспективным, одноцентровым. К настоящему времени 60 из 80 включенных в исследование пациентов с подагрой его завершили. Период наблюдения составлял не менее 24 нед, в течение которых применялись аллопуринол или фебуксостат в окончательной дозе.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол по 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня МК — <360 мкмоль/л для всех пациентов либо <300 мкмоль/л для больных с тяжелой тофусной подагрой. У пациентов с неэффективностью аллопуринола и/или при наличии связанных с ним неблагоприятных реакций использовали фебуксостат (Азурикс®) 80 мг/сут, при необходимости дозу увеличивали до 120 мг/сут.

Все пациенты для профилактики приступов острого артрита получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) в минимальных терапевтических дозах или колхицин 0,5 мг/сут, а при наличии противопоказаний к их применению — глюкокортикоид (ГК) по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Для оценки приверженности пациентов терапии был использован опросник Мориски—Грина, включающий 4 вопроса.

Результаты и обсуждение. Через 24 нед после начала наблюдения уратснижающую терапию получали 53 (88%) из 60 пациентов; 38 (72%) из них достигли целевого уровня МК.

Титрование дозы аллопуринола осуществляли у 19 пациентов, у 10 (53%) из которых были достигнуты целевые значения МК в сыворотке крови.

У 24 пациентов аллопуринол в связи с неэффективностью был заменен на фебуксостат. Целевой уровень МК в данной группе был зафиксирован у 16 (67%) больных. 17 пациентам сразу назначали фебуксостат, который обеспечил достижение целевого уровня МК в 12 (71%) случаях.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась профилактическая противовоспалительная терапия: НПВП принимали 9 (15%) пациентов, колхицин — 46 (77%), ГК — 5 (8%).

У 26 (49%) пациентов, завершивших исследование, выявлена высокая приверженность терапии, у 9 (17%) — умеренная, у 18 (34%) — низкая. В группе фебуксостата высокая приверженность терапии отмечена более чем в половине случаев, в группе аллопуринола — в 40%.

Заключение. Добиться высокой комплаентности больных подагрой позволяет соблюдение национальных рекомендаций по лечению этого заболевания.

Ключевые слова: подагра; приверженность терапии; тест Мориски—Грина; нестероидные противовоспалительные препараты; колхицин; глюкокортикоиды.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(4):70–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75

Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence)

Chikina M.N., Ilyinykh E.V., Eliseev M.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Low compliance in patients with gout is one of the reasons for inadequate disease control.

Objective: to study treatment adherence in compliance with the national guidelines for the management of gout patients, which provide for the continuous use of urate-lowering drugs, a gradual increase in their dose until the target serum uric acid (UA) level is reached, prophylactic anti-inflammatory therapy, and regular patient monitoring.

Patients and methods. This was a prospective single-center study. By now, 60 of the 80 enrolled gout patients had completed the study. The follow-up period was at least 24 weeks, during which allopurinol or febuxostat was used at the final dose.

During initiation of urate-lowering therapy, allopurinol 100 mg/day was prescribed, followed by dose titration to reach the target UA level ($<360 \mu\text{mol/L}$) for all patients or $<300 \mu\text{mol/L}$ for those with severe tophaceous gout.

Patients with ineffective allopurinol and/or in the presence of its associated adverse reactions were prescribed febuxostat (Azurix®) 80 mg/day; the dose was increased up to 120 mg/day as needed.

To prevent acute arthritis attacks, all the patients received a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) at minimal therapeutic doses or colchicine 0.5 mg/day, and in the presence of contraindications to their use, they took glucocorticoid (GC) 7.5 mg/day calculated with reference to prednisolone.

The four-item Morisky–Green questionnaire was used to assess patient adherence to therapy.

Results and discussion. At 24 weeks after the start of their follow-up, 53 (88%) of the 60 patients received urate-lowering therapy; 38 (72%) of these 53 patients achieved the target UA level.

The dose of allopurinol was titrated in 19 patients; and 10 (53%) of them achieved the target serum UA levels.

Due to its inefficacy, allopurinol was replaced by febuxostat in 24 patients. In this group, the target UA level was recorded in 16 (67%) patients. Seventeen patients were immediately prescribed febuxostat that could achieve the target UA level in 12 (71%) of them.

All the patients enrolled in the study received prophylactic anti-inflammatory therapy: NSAIDs were used in 9 (15%) patients, colchicine and GC were given to 46 (77%) and 5 (8%), respectively.

Twenty-six (49%) patients who had completed the investigation were ascertained to have a high adherence therapy. Moderate and low adherence was observed in 9 (17%) and 18 (34%) patients, respectively. High therapy adherence was noted in more than half of cases in the febuxostat group and in 40% in the allopurinol one.

Conclusion. High compliance in gout patients can be achieved through the observance of the national guidelines for the treatment of this disease.

Keywords: gout; therapy adherence; Morisky–Green test; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; colchicine; glucocorticoids.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75

В последние десятилетия ряд эпидемиологических и других исследований свидетельствуют об увеличении распространенности и тяжести подагры, что отчасти может быть обусловлено увеличением продолжительности жизни населения и связанной с этим сопутствующей патологией (артериальная гипертензия – АГ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек – ХБП), нарастающей частотой обменных нарушений, ассоциирующихся с подагрой и гиперурикемией (ожирение, метаболический синдром), изменением пищевых пристрастий [1, 2]. Несмотря на большие успехи в диагностике подагры, наличие различных руководств по ведению таких пациентов, ее лечение остается неоптимальным, доля больных, получающих адекватную постоянную терапию невысока, что также способствует увеличению числа пациентов, страдающих приступами подагрического артрита и подвергающихся риску дальнейшего повреждения суставов и других жизнеугрожающих осложнений [3–5].

Проведенное в США исследование показало, что только 29% пациентов с подагрой принимали уратснижающую терапию и только половина из них достигла целевого уровня мочевого кислоты (МК) в сыворотке крови [6]. По данным авторов из Великобритании, частота назначения уратснижающих препаратов пациентам с подагрой составляет от 32 до 38%, и лишь 39% больных продолжают эту терапию после первого года наблюдения [7–9].

Низкая приверженность терапии у пациентов с подагрой почти не зависит от национальных и этнических особенностей. Так, в Новой Зеландии племена маори и племена, населяющие острова Тихого океана, имеют более высокую распространенность подагры (22% у мужчин в возрасте

старше 20 лет), чем другие этнические группы, но только 35% представителей тихоокеанских племен и 40% маори, страдающих подагрой, непрерывно используют уратснижающую терапию, и эти показатели немногим хуже, чем у пациентов, не относящихся к этим народам (44%) [10].

Почему, несмотря на длительную историю подагры, возможность ее ранней и точной диагностики, доступность эффективного лечения, заболевание столь плохо контролируется? Одной из основных причин этого является низкая комплаентность пациентов с подагрой. Определенное негативное влияние может оказывать также неверие как пациентов, так и многих врачей в то, что в большинстве случаев цели лечения подагры могут быть полностью достигнуты. К объективным причинам следует отнести, к сожалению, нередкие врачебные ошибки при проведении уратснижающей терапии, которая либо не назначается, либо проводится с использованием некорректной дозы препаратов [11]. Увеличение частоты обострений (независимо от выбора ингибитора ксантиноксидазы) при инициации терапии [12, 13], а также необходимость одновременного назначения большого числа препаратов (так как 3/4 пациентов с подагрой имеют хотя бы одну сопутствующую патологию [14]), не способствуют повышению приверженности лечению.

Постулируемое международными и национальными рекомендациями по лечению подагры изменение вектора ведения пациента с «есть боль – лечи» на «лечение до достижения цели» с титрованием доз препаратов и обязательным назначением профилактической противовоспалительной терапии, вероятно, может привести к лучшему контролю заболевания. Вовлечение пациента в процесс принятия решений при назначении лекарственной терапии с после-

дующим строгим контролем и самоконтролем за соблюдением рекомендаций может повышать комплаентность [15–18].

Цель исследования – изучение приверженности лечению при исследовании национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, постепенное увеличение их дозы до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови, проведение профилактической противовоспалительной терапии и регулярный мониторинг состояния пациента.

Пациенты и методы. Данная работа проведена в рамках «Одноцентрового открытого проспективного исследования влияния комбинированной уратснижающей (фебуксостат – Азурикс® – в сравнении с аллопуринолом) и противовоспалительной терапии на качество жизни, риск развития приступов артрита и уровень урикемии у пациентов с подагрой в клинической практике» [19]. В исследование включали пациентов с подагрой, обследованных на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и соответствующих перечисленным ниже критериям.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с диагнозом подагры по классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2015 г., как не получающие лечения, так и применяющие аллопуринол, не достигшие целевого уровня МК (<360 мкмоль/л; для больных с тяжелой тофусной подагрой <300 мкмоль/л), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [20] и аллопуринола [21]; некорригированная АГ, хроническая сердечная недостаточность ≥III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин (формула СКД-EPI); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) >2 норм; некомпенсированный сахарный диабет (СД, сывороточный уровень гликированного гемоглобина >7%); наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании.

Согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов с подагрой (Ассоциация ревматологов России, 2018), при инициации уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л и <300 мкмоль/л у больных с тяжелой тофусной подагрой). Максимально возможная доза аллопуринола – 900 мг/сут, у пациентов с СКФ <60мл/мин/1,73 м² – 300 мг/сут.

В случаях неэффективности (не достигнут целевой уровень МК) максимально возможных доз аллопуринола и/или наличия связанных с этим препаратом неблагоприятных ре-

акций (НР, в том числе по данным анамнеза) назначали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 24 нед непрерывного применения аллопуринола или фебуксостата. После скрининга и включения в исследование визиты пациентов осуществлялись на 14-й день, затем через 3 и 6 мес после начала уратснижающей терапии. У пациентов, получавших аллопуринол, дозу препарата титровали каждые 2 нед.

Для профилактики приступов острого артрита проводили стандартную противовоспалительную терапию одним из НПВП в минимальных терапевтических дозах или колхицином 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний назначали ГК по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбор конкретного препарата осуществлялся врачом индивидуально.

Через 24 нед определяли приверженность пациентов уратснижающей терапии с помощью опросника Мори-ски–Грина [22], включающего четыре вопроса. Пациент должен был самостоятельно ответить на вопросы, выбрав один из двух вариантов ответа – «да» или «нет», который оценивался в 0 или 1 балл соответственно. Затем подсчитывали суммарный балл: 4 балла – высокая приверженность терапии, 3 балла – умеренная, ≤2 балла – низкая.

У пациентов, получающих фебуксостат, контролировали сердечно-сосудистую безопасность путем мониторингования возникновения и/или эволюции соответствующих жалоб с учетом рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA).

Во время визитов пациентов для оценки эффективности и переносимости терапии выполняли обязательные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК). Исследование уровня гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и СРБ проводили во время первого и последнего визитов.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку – критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. К настоящему времени 60 из 80 пациентов с подагрой, включенных в исследование, его завершили, среди них 55 (92%) мужчин и 5 (8%) женщин. Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Через 6 мес после начала наблюдения уратснижающую терапию получали 53 (88%) из 60 пациентов, 38 (72%) из них достигли целевого уровня МК.

Титрование дозы аллопуринола было выполнено у 19 пациентов, у 10 (53%) из которых зарегистрированы целевые значения МК в сыворотке крови. Стоит отметить, что у 13 (68%) из 19 пациентов целевой уровень МК был достигнут через 3 мес после начала терапии, однако на момент по-

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование (n=60)

Table 1. Characteristics of enrolled gout patients (n=60)

Параметр	Значение
Общая характеристика:	
возраст, годы, M±SD	51,5±11,6
пол (мужчины/женщины), n (%)	55 (92)/5 (8)
рост, см, M±SD	179,1±8,5
масса тела, кг, M±SD	98,9±20,6
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,9±6,2
Лабораторные данные (сывороточные уровни):	
МК, мкмоль/л, M±SD	527,1±100,1
креатинин, мкмоль/л, M±SD	100,6±21,7
АСТ, ед/л, M±SD	22,1±7,2
АЛТ, ед/л, M±SD	30,3±14,5
КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	104 [82; 161,4]
глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,0±1,4
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [0,85; 5,3]
HbA1c у пациентов без СД 2-го типа, %, M±SD	5,5±0,5
HbA1c, у пациентов с СД 2-го типа, %, M±SD	5,9±0,7
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M±SD	77,8±20,3
Клинические данные:	
длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,2 [4,8; 15,5]
число пораженных суставов (в анамнезе), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]
частота приступов артрита в год, n (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 20]
пациенты с хроническим течением, n (%)	33 (55)
пациенты с интермиттирующим течением, n (%)	27 (45)
наличие тофусов, n (%)	31 (52)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД	8 (13)
АГ	34 (57)
ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	29 (48)
ХБП ≥III стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73м ²)	14 (23)
Уратснижающая терапия, n (%):	
аллопуринол	19 (32)
переключение с аллопуринола на фебуксостат	24 (40)
фебуксостат*	17 (28)
Профилактическая противовоспалительная терапия, n (%):	
НПВП	9 (15)
колхицин	46 (77)
ГК	5 (8)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; * – Азурикс®.

Note. BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease; * Azurix®.

следнего визита у 3 из них сывороточный уровень МК был выше целевого. Кроме того, спустя 6 мес еще у 2 пациентов сывороточный уровень МК слегка превышал целевой и составлял 369,1 и 361,8 мкмоль/л, что не позволяло считать цель терапии достигнутой. За время наблюдения у 2 пациентов, получавших аллопуринол, возникли НР: у одного отмечалось увеличение сывороточного уровня креатинина до 160 мкмоль/л и снижение СКФ до 36,7 мл/мин/1,73м² с последующим уменьшением <30 мл/мин/1,73м², у другого – 3-кратное нарастание сывороточных уровней АЛТ и АСТ. Еще 2 пациента не явились на итоговые визиты, обратной связи с ними установить не удалось.

На момент включения в исследование у 24 из 60 пациентов установлена неэффективность аллопуринола в максимально допустимых дозах и им был назначен фебуксостат. Целевой уровень МК в данной группе был достигнут у 16 (67%) из 24 пациентов. У 1 больного наблюдалась НР в виде развития крапивницы.

У 17 из 60 пациентов имелось указание в анамнезе на плохую переносимость аллопуринола: у 7 – зуд кожных покровов, у 6 – крапивница, у 4 – более чем двукратное увеличение уровня АЛТ и АСТ. Им также была инициирована терапия фебуксостатом, что позволило достичь целевого уровня МК у 12 (71%) пациентов. НР в данной группе отмечались в 2 случаях: в первом – 5-кратное повышение уровня АЛТ и АСТ, во втором – нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л (этот пациент для профилактики приступов артрита получал НПВП, терапия колхицином не назначалась). Самостоятельного отказа от приема фебуксостата не зарегистрировано.

Всем больным, включенным в исследование, назначали профилактическую противовоспалительную терапию: НПВП – 9 пациентам (15%), колхицин – 46 (77%), ГК – 5 (8%).

Во время последнего визита 53 пациентам было предложено пройти тест Мориски–Грина для оценки приверженности назначенной терапии. Высокая приверженность терапии отмечена у 26 (49%) пациентов, умеренная – у 9 (17%), низкая – у 18 (34%; табл. 2). У пациентов, получающих фебуксостат (52%) и переведенных с аллопуринола на фебуксостат (54%), высокая приверженность лечению выявлена более чем в половине случаев, различия между этими двумя группами статистически незначимы (p=0,5). В группе аллопуринола таких пациентов было 40%.

Обсуждение. Как показал анализ предварительных результатов, при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой через 6 мес после начала наблюдения уратснижающую терапию получали 88% пациентов, 72% из них достигли целевого уровня МК, что является высоким показателем по сравнению с данными исследований, проведенных в других странах [7, 23, 24]. Такой результат во многом может быть обусловлен терапией НПВП, колхицином или ГК, которая проводилась всем пациентам и была направлена на уменьшение числа рецидивов артрита в первые 6 мес уратснижающей терапии. Положительное влияние противовоспалительной терапии на приверженность лечению подтверждает сравнительное исследование эффективности аллопуринола и фебуксостата, в котором в качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 нед использовался колхицин 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. Кроме значительного уменьшения числа обострений во всех группах, была выявлена высокая комплаентность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в 5% случаев, в основном из-за развития НР) [25]. В нашем исследовании не было случаев самостоятельного прерывания лечения фебуксостатом. В группе аллопуринола 2 пациента не завершили наблюдения.

Применение фебуксостата (как у пациентов, сразу получавших этот препарат, так и у больных, у которых аллопуринол был заменен на фебуксостат из-за развития НР), обеспечило достижение целевых значений сывороточного уровня МК в 67 и 71% случаев соответственно.

Таблица 2. Приверженность уратснижающей терапии в зависимости от используемого препарата через 6 мес после начала лечения (n=53), n (%)
Table 2. Adherence to urate-lowering therapy according to the used drug at 6 months after starting treatment (n=53), n (%)

Приверженность терапии	Все пациенты	Пациенты, получающие только аллопуринол	Пациенты, получающие фебуксостат	Пациенты переведенные с аллопуринола на фебуксостат
Высокая (>4 баллов)	26 (49)	6 (40)	8 (54)	12 (52)
Умеренная (3 балла)	9 (17)	4 (27)	2 (13)	3 (13)
Низкая (≤ 2 балла)	18 (34)	5 (33)	5 (33)	8 (35)

К 6-му месяцу наблюдения целевой уровень МК в сыворотке крови имели 53% пациентов, применявших аллопуринол. Обращает на себя внимание, что к 3 мес наблюдения показатель достижения нормоурикемии был выше – 68%, что может быть обусловлено строгим определением целевых значений МК: у 2 пациентов к итоговому визиту уровень МК в сыворотке крови составлял 369,1 и 361,8 мкмоль/л, что расценивается как недостаточный результат терапии, хотя превышение целевого для них уровня МК (360 мкмоль/л) было незначительным.

Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с подагрой, оптимальным является уровень МК в сыворотке крови <360 мкмоль/л для всех пациентов и <300 мкмоль/л для пациентов с тофусной подагрой. Стремление к поставленной цели и возможность быстрого ее достижения, вероятно, также способствуют повышению комплаентности пациентов. Так, при использовании фебуксостата, высокая приверженность терапии выявлена более чем в половине случаев (54%). В группе принимавших аллопуринол таких пациентов было меньше – 40%. При этом даже отмена аллопуринола и перевод на фебуксостат не снижали приверженности лечению: 52% пациентов имели оценку 4 балла в тесте Мориски–Грина. Таким образом, можно сделать вывод, что замена аллопуринола, в случае его неэффективности или непереносимости, на фебуксостат не снижает приверженности терапии. Результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы CONFIRMS, в котором сравнивались эффективность и

безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой (n=2269), продемонстрировали возможность более быстрого и эффективного достижения нормоурикемии при назначении фебуксостата. У 45% пациентов, которые принимали 300 мг/сут аллопуринола, и у такого же количества больных, получавших 40 мг фебуксостата, достигнут сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л. При назначении фебуксостата 80 мг/сут результат статистически значимо превосходил таковой в двух других группах – нормоурикемия констатирована в 67% наблюдений. Сходный результат был получен и у пациентов с различной степенью почечной недостаточности: у 72% больных, получавших фебуксостат по 80 мг/сут, достигнут целевой уровень МК, тогда как в группах, принимавших фебуксостат по 40 мг/сут или аллопуринол, таких больных было 50 и 42% соответственно [26, 27].

Вероятно, мониторинг состояния пациентов, предполагающий постоянные визиты к врачу, заинтересованность пациента в получении результата, беседы с врачом также способны повышать комплаентность, что было показано в работах I. Gill и соавт. и M. Eliseev и соавт. [28, 29].

Заключение. Таким образом, соблюдение национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, предусматривающих постоянный прием уратснижающих препаратов, постепенное увеличение их дозы до достижения целевых значений МК в сыворотке крови, профилактическую противовоспалительную терапию и регулярный мониторинг состояния пациента, позволяет добиться высокой комплаентности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-8. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
- Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Mar;18(2):199-203. doi: 10.1097/01.bor.0000209435.89720.7c.
- Weaver AL, Cheh MA, Kennison RH. How PCP education can impact gout management: the gout essentials. *J Clin Rheumatol.* 2008 Oct;14(5 Suppl):S42-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181896b1e.
- Keenan RT, Lehman RA, O'Brien WR, et al. Gout management in primary care vs. rheumatology: evidence for suboptimal treatment [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(10):1110.
- Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Apr;67(4): 588-92. doi: 10.1002/acr.22469.
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
- Cottrell E, Crabtree V, Edwards JJ, et al. Improvement in the management of gout is vital and overdue: an audit from a UK primary care medical practice. *BMC Fam Pract.* 2013 Nov 14;14:170. doi: 10.1186/1471-2296-14-170.
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA.* 2014 Dec 24-31;312(24): 2684-6. doi: 10.1001/jama.2014.14484.
- https://public.tableau.com/profile/hqi2803#!/vizhome/Goutsinglemap/AtlasofH ealthcareVariationGout. 2018 7 May 2020.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11): 1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687. Epub 2012 Aug 3.
- Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares:

- Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr;12(2):61-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f.
13. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 17;19(1):6. doi: 10.1186/s13075-016-1211-y.
14. Tausche AK, Reuss-Borst M, Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice—a multicentre, open-label, prospective observational study. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:123105. doi: 10.1155/2014/123105. Epub 2014 Sep 3. doi: 10.1155/2014/123105.
15. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
16. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
17. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
18. Abhishek A, Doherty M. Education and non-pharmacological approaches for gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1; 57(suppl_1):i51-i58. doi: 10.1093/rheumatology/kex421.
19. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной урат-снижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. *Русский медицинский журнал*. 2019;11(II):90-5. [Eliseev MS, Chikina MN. A single-center open prospective study of the effect of combined urate-lowering and anti-inflammatory therapy on the course of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;11(II):90-5. (In Russ.)]. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
20. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mn>
21. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&m=mn>
22. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
23. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
24. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract*. 2015 Jul;69(7):757-65. doi: 10.1111/ijcp.12604. Epub 2015 Feb 16.
25. Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jul;17(6):679-86. doi: 10.1111/1756-185X.12266.
26. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8; 353(23):2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
27. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
28. Gill I, Dalbeth N, 'Ofanoa M, Goodyear-Smith F. Interventions to improve uptake of urate-lowering therapy in patients with gout: a systematic review. *BJGP Open*. 2020 Aug 25;4(3):bjgpopen20X101051. doi: 10.3399/bjgpopen20X101051. Print 2020 Aug.
29. Eliseev M, Zhelyabina O, Chikina M, Vladimirov S. Assessment of therapy adherence and treatment results in gout patients who attended schools for patients and in those who did not. *Ann Rheum Dis*. 2018;77 Suppl:A654.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.09.2020/30.10.2020/5.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Алиум». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by Alium. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Ильиных Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

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