

Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные

Зонова Е.В.^{1,2}, Орлов Д.Н.^{2,3}, Кабаргина А.С.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск;

²ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1», Городской центр клинической иммунологии, Новосибирск; ³ООО «Медицинский центр «Здоровая семья», Новосибирск

¹Россия, 630091, Красный проспект, 52; ²Россия, 630005, Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 71;

³Россия, 630099, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности фебуксостата (Азурикс®) в лечении пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями.

Пациенты и методы. В наблюдательном открытом одноцентровом исследовании изучались результаты применения фебуксостата у 85 больных подагрой с недостаточной предшествующей эффективностью аллопуринола или его непереносимостью. Медиана возраста пациентов составляла 56,2 [49; 59] года, среди них было 83,5% мужчин. Все пациенты имели коморбидные заболевания, в основном сердечно-сосудистую патологию (76,5%) и хроническую болезнь почек (60%). Оценивали достижение целевых значений мочевой кислоты (МК) на протяжении 4 мес уратснижающей терапии и ее безопасность.

Результаты и обсуждение. После 4 мес терапии фебуксостатом 25% пациентов достигли целевых значений МК. Обострения на раннем этапе использования уратснижающей терапии были редкими и характеризовались меньшей выраженностью суставного синдрома. Нормализация пуринового обмена сопровождалась снижением лабораторного показателя активности (уровня СРБ) до значений, соответствующих межприступному периоду подагры. Отмечена хорошая переносимость фебуксостата.

Заключение. Согласно полученным данным, у пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями фебуксостат позволяет в короткие сроки без титрования дозы достичь целевых значений МК, при этом отмечен высокий профиль его безопасности.

Ключевые слова: подагра; коморбидность; фебуксостат; гиперурикемия; эффективность; безопасность.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ, Орлов ДН, Кабаргина АС. Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные. Современная ревматология. 2022;16(3):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80

The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data

Zonova E.V.^{1,2}, Orlov D.N.^{2,3}, Kabargina A.S.³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²City Clinical Polyclinic №1, City Center for Clinical Immunology, Novosibirsk; ³Medical Center "Healthy Family", Novosibirsk

¹52, Krasnyi prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ²71, Olgi Zhilinoi street, Novosibirsk 630005, Russia;

³77, Kommunisticheskaya street, Novosibirsk 630099, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of febuxostat (Azuriks®) in the treatment of patients with gout and concomitant diseases.

Patients and methods. An observational, open-label, single-centre study of the results of febuxostat use in 85 gout patients with insufficient prior allopurinol efficacy or its intolerance. The median age of patients was 56.2 [49; 59] years, among them 83.5% were men. All patients had comorbid diseases, mainly cardiovascular pathology (76.5%) and chronic kidney disease (60%). The achievement of target values of uric acid (UA) during 4 months of urate-lowering therapy and its safety were assessed.

Results and discussion. After 4 months of therapy with febuxostat, 25% of patients reached the target values of UA. Exacerbations at an early stage of the use of urate-lowering therapy were rare and were characterized by a lesser severity of the articular syndrome. Normalization of purine metabolism was accompanied by a decrease in the laboratory activity index (CRP level) to values corresponding to the interictal period of gout. Febuxostat was well tolerated.

Conclusion. According to the data obtained, in patients with gout and concomitant diseases, febuxostat allows reaching target UA values in a short time without dose titration, while a high safety profile is noted.

Keywords: gout; comorbidity; febuxostat; hyperuricemia; efficiency; safety.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV, Orlov DN, Kabargina AS. The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):75–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80

Подагра является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов [1, 2]. Она нередко сопровождается коморбидной патологией, чаще всего заболеваниями сердечно-сосудистой системы и метаболическими расстройствами [3, 4], что отражает влияние гиперурикемии и отсутствие компенсации нарушения пуринового обмена [5]. Увеличение распространенности подагры приводит к нарастанию частоты сопутствующих заболеваний, ассоциированных со стойким повышением уровня мочевой кислоты (МК), степень декомпенсации которых связана с частотой обострений артрита [6, 7]. Формируется сложный каскад событий, патогенетические механизмы которого тесно связаны с прогрессированием каждого из его компонентов.

Большинство исследователей объясняют отсутствие эффективного контроля пуринового обмена при подагре низкой приверженностью пациентов лечению [8–10]. Эта идея привела к формированию концепции недостаточного использования уратснижающей терапии и, как следствие, к отсутствию контроля за течением заболевания и возможности предотвратить ухудшение общего состояния здоровья, во многом обусловленное прогрессированием сопутствующей патологии.

Российскими и международными рекомендациями определен стандарт лечения подагрического артрита, предусматривающий обязательное достижение целевых значений уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Необходимость стойкого удержания достигнутой цели обоснована стремлением повлиять на процесс растворения МК, нарушение которого приводит к формированию кристаллов уратов с последующим их отложением в полости сустава и мягких тканях, обострениям артрита и повышению вероятности неблагоприятного исхода. Крупные ретроспективные исследования демонстрируют низкую частоту назначения уратснижающей терапии, недостаточное использование эффективных доз, что не позволяет достигать целевых значений МК в сыворотке крови и эффективно контролировать заболевание [11, 12].

Уратснижающая терапия является обязательным компонентом стандартной медикаментозной помощи больным подагрой, а новый селективный непуриновый ингибитор ксантинооксидазы фебуксостат представляет собой эффективное средство снижения уровня МК в сыворотке крови при этом заболевании.

В литературе приводятся данные о серьезных преимуществах фебуксостата. Препарат позволяет достигать целевых значений МК в начальной дозе ≤ 80 мг, причем даже в случаях предшествующей недостаточной эффективности аллопуринола. У больных подагрой с нарушением функции почек не требуется титрования дозы фебуксостата. Терапевтические дозы препарата одобрены при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и оказывают нефропротективное действие. Имеются сообщения о сопоставимой сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола [13, 14]. Полный контроль за течением подагры посредством достижения и удержания целевых значений МК является реальной, но сложной задачей, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [14].

Целью настоящей работы было подтверждение возможности получения клинического эффекта в короткие сроки после начала терапии фебуксостатом (до 4 мес) у пациентов с подагрой, имеющих сопутствующие заболевания.

Пациенты и методы. Проведено одноцентровое открытое проспективное исследование эффективности и безопасности фебуксостата (Азурикс®¹ таблетки по 80 или 120 мг) у больных подагрой с сопутствующими заболеваниями, которые наблюдались в Городском центре клинической иммунологии (клиническая база ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России) и ООО «Медицинский центр «Здоровая семья».

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом подагры, соответствующим классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г., которым требовалась замена уратснижающего препарата первой линии на фебуксостат по разным причинам: наличие нарушений функции почек (мягкая и умеренная почечная недостаточность), развитие нежелательных реакций на фоне применения аллопуринола, невозможность обеспечить целевой уровень МК при использовании максимально допустимых доз аллопуринола.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкции по медицинскому применению препарата фебуксостат (Азурикс®) [13]; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) >III стадии по NYHA (New York Heart Association), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевого ишемия миокарда), ишемический инсульт; снижение СКФ >2 норм; некомпенсированный сахарный диабет (СД; сывороточный уровень гликированного гемоглобина – HbA1c >7%); наличие заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании. Пациенты не соответствовали критериям включения, если ранее не получали аллопуринол в качестве уратснижающего препарата первой линии.

Период наблюдения составил 4 мес, в течение этого времени оценивали возможность достижения пациентами целевого значения МК (≤ 360 мкмоль/л). Лечение проводили в соответствии с принципами, изложенными в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России, фебуксостат назначали в начальной дозе 80 мг/сут.

Эффективность и безопасность терапии оценивали исходно (день 0, включение в исследование), через 1 мес (плановый визит) и 4 мес (завершение исследования). Выполняли физикальное обследование, общий анализ крови, общий анализ мочи; на момент визитов включения и завершения исследования определяли уровень СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина, креатинина, СКФ (MDRD). Анализировали метаболический статус пациентов. Для оценки индекса массы тела (ИМТ) использовали классификацию ВОЗ.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ООО «Медицинский центр «Здоровая семья» (протокол №17 от 28 июня 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки полученных данных использовали статистическую компьютерную программу IBM SPSS Statistics 23 (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

¹«Биннофарм Групп» (Россия).

статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку – критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ($n=85$), представлены в табл. 1.

В исследование включено 85 пациентов с подагрой, получавших фебуксостат в качестве уратснижающего препарата. Среди них был 71 (83,5%) мужчина и 14 (16,5%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 56,2 [49; 59] года, продолжительности подагрического артрита – 5 [3; 7,2] лет. Предшествующее лечение аллопуринолом проводилось в средней дозе $206,8 \pm 94,4$ мг/сут и не обеспечивало целевых значений МК.

ИМТ пациентов определен как избыточный, его медиана составляла 32 [28; 31,5] кг/м². У 4 (4,7%) пациентов имелся нормальный ИМТ, у 29 (34,1%) – избыточная масса тела, у 52 (61,2%) – ожирение. У 51 (60%) пациента диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП), у 36 (42,4%) из них – II стадии, у 15 (17,6%) – III стадии.

Наиболее частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания (76,5%). АГ выявлена у половины пациентов, на 2-м месте по частоте стояла ХСН (23,5%), которой страдали преимущественно лица моложе 65 лет ($n=13$). Мы не отметили значимых различий в уровне МК у пациентов с АГ и без нее, его медиана составила соответственно 451 [420; 531] и 435 [398; 501] мкмоль/л ($p=0,6434$). Также не установлено различий в уровне МК в сыворотке крови у пациентов с СД и у больных без нарушений углеводного обмена: медиана концентрации МК – соответственно 459 [420; 502,5] и 437 [401; 525] мкмоль/л ($p=0,8767$). Отсутствие компенсации пуринового обмена обуславливало формирование тофусов у каждого 10-го пациента при небольшой длительности заболевания.

Исходная концентрация МК достигала 450 [401,5; 513,5] мкмоль/л. Для профилактики обострений артрита 56 (65,9%) пациентов получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), преимущественно мелоксикам (22,4%), реже – теноксикам, этирококсиб, нимесулид, цефекоксид и др., 4 (4,7%) – колхицин, при наличии ХБП III стадии указанная терапия не проводилась.

Для профилактики острого артрита назначали НПВП или колхицин 0,5 мг/сут в зависимости от клинического статуса пациента. Для лечения сопутствующих заболеваний применяли гипотензивные препараты (у 50,6% больных) и статины (у 72,9%). 12 пациентов принимали диуретики (гидрохлортиазид) для лечения АГ в составе комплексных пре-

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой
Table 1. Characteristics of patients with gout

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,2 [49; 59]
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	92,5 [81,8; 92,5]
Продолжительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 7,2]
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	32 [28; 31,5]
Избыточная масса тела, n (%)	29 (34,1)
Ожирение, n (%)	52 (61,2)
ХБП, n (%), в том числе: стадия II стадия III	51 (60) 36 (42,4) 15 (17,6)
Сердечно-сосудистая патология, n (%), в том числе: АГ ХСН стенокардия напряжения нарушения ритма ОНМК ИМ тромбозы Лица старше 65 лет с сердечно-сосудистой патологией, n (%)	65 (76,5) 43 (50,6) 20 (23,5) 5 (5,9) 6 (7) 3 (3,5) 2 (2,4) 1 (1,2) 7 (35)
СД 2-го типа, n (%)	16 (18,8)
Тофусы, n (%)	9 (10,6)
Сопутствующая терапия, n (%): НПВП колхицин гипотензивные препараты статины диуретики АСК	56 (65,9) 4 (4,7) 43 (50,6) 62 (72,9) 12 (14,1) 25 (29,4)

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; АСК – ацетилсалициловая кислота.

паратов, 25 – низкие дозы АСК, что могло влиять на общий уровень МК в сыворотке крови.

Целевого уровня МК в течение 1 мес лечения достигли 5 пациентов. У 21 (25%) пациента уровень МК снизился до ≤ 360 мкмоль/л через 4 мес терапии. Обострения подагры отмечены в первые 2 мес терапии у единичных пациентов и характеризовались меньшей активностью суставного синдрома.

Не достигли целевых значений МК все пациенты с ХБП III стадии, кроме 1 больного, однако уровень МК в этой подгруппе за 4 мес лечения существенно снизился, его медиана уменьшилась с 456 [398; 580] до 390 [360; 440] мкмоль/л ($p=0,00066$).

В подгруппе пациентов с ХБП II стадии примерно в трети случаев (27,8%) был достигнут уровень МК 360 мкмоль/л. В ходе наблюдения уменьшение концентрации МК у этих пациентов было значимым, и его медиана снизилась с 442 [420,25; 485,75] до 401 [356,5; 410,0] мкмоль/л ($p=0,0001$).

Компенсация пуринового обмена повлекла за собой снижение лабораторных показателей активности, что отражало стабилизацию клинических проявлений суставного синдрома. Медиана уровня СРБ за время исследования уменьшилась с

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей у больных подагрой (n=85) на фоне терапии фебуксостатом, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of laboratory parameters in patients with gout (n=85) during therapy with febuxostat, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	До лечения	После лечения	p
МК, мкмоль/л (150–350)	456 [398; 580]	390 [360; 440]	0,0001
Холестерин общий, ммоль/л (4,09–7,15)	5,78 [4,98; 6,65]	5,3 [4,57; 6,12]	0,05
СРБ, мг/л (0,0–5,0)	7 [1; 17]	4 [1; 16]	0,0001
СОЭ, мм/ч (<20)	20 [8; 34]	15 [8; 24]	0,0001
Креатинин, мкмоль/л (64–111)	89,5 [80,8; 110,25]	88,5 [79,5; 105]	0,05

Примечание. В круглых скобках приведены нормальные значения.

7 [1; 17] до 4 [1; 16] мг/л (p=0,0008), а СОЭ – с 20 [8; 34] до 15 [8; 24] мм/ч (p=0,0009; табл. 2).

Для оценки безопасности лечения сравнивали уровни сывороточного креатинина, СКФ, АЛТ, АСТ в начале наблюдения и после 4 мес приема фебуксостата. При этом не выявлено существенных различий указанных показателей (p>0,05). Ни у одного из пациентов не зафиксировано отклонений уровня АЛТ и АСТ от нормы на протяжении всего курса лечения. Отмечалась хорошая переносимость препарата. Реакций гиперчувствительности, как и каких-либо других нежелательных явлений, за время исследования не наблюдалось.

Обсуждение. Подагра тесно связана с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых, метаболических нарушений (включая метаболический синдром, МС) и СД, а также ХБП. Известно, что гиперурикемия – грозный фактор риска возникновения эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует развитию АГ и повреждению органов-мишеней [15]. Независимо от АГ, повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, приводя к формированию микрососудистого повреждения почек [16–18]. В то же время развитие ХБП может быть обусловлено множеством разных причин, однако наибольший вклад вносят некомпенсированные АГ, СД и/или МС, а также неконтролируемая гиперурикемия. При сочетании указанных нозологий риск возникновения состояний, влияющих на прогноз и жизнь пациента, возрастает в несколько раз. Наличие ХБП, СД и/или АГ значительно снижает скорость достижения нормоурикемии и увеличивает частоту новых случаев подагрических атак, каждая из которых усугубляет выраженность воспаления, а также риск сердечно-сосудистых катастроф и смерти [5, 14]. Таким образом, достижение нормоурикемии у пациента с подагрой и сопутствующими заболеваниями имеет значение не только для контроля течения подагры и предотвращения новых подагрических атак, но и для снижения угрозы жизни и здоровью, обусловленной сопутствующими заболеваниями.

Использование аллопуринола в качестве первой линии терапии у части пациентов с подагрой сдерживается возникновением неблагоприятных явлений, чаще – кожных реакций различной степени тяжести [19]. Кроме того, применение аллопуринола как средства уратснижающей терапии у больных подагрой и сопутствующей ХБП требует тщательной титрации дозы. Как показывает практика, пациентам с подагрой во многих случаях назначаются минимальные и неадекватные дозы аллопуринола [9, 20]. Эффективная

(с точки зрения достижения целевых значений МК) и безопасная доза аллопуринола продолжает обсуждаться [21, 22]. Отсутствие адекватной коррекции нарушений пуринового обмена у пациентов с подагрой приводит к неконтролируемому течению заболевания, более высокой частоте обострений. Тщательное следование правилу «лечение до достижения цели» при подагре в соответствии с основными принципами ревматологии является проблемой клинической практики [23].

Для пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию аллопуринолом или его непереносимостью, а также для больных с нарушением функции почек (мягкая и умеренная почечная недостаточность) предлагается использование фебуксостата в качестве альтернативной уратснижающей терапии [22, 24].

Анализ применения фебуксостата у наших пациентов продемонстрировал достижение целевых значений или значимое уменьшение уровня МК в течение 4 мес терапии, что соответствует данным о его эффективности в клинических исследованиях и реальной практике [25].

Среди пациентов с сопутствующей ХБП III стадии было больше лиц старшего возраста, чем среди больных с ХБП II стадии, но значимых различий по возрасту в этих подгруппах не выявлено (медиана возраста составила 64 [58; 72] и 62 [56; 67,8] года соответственно (p>0,05)). Снижение уровня МК при адекватной уратснижающей терапии в подгруппах пациентов с ХБП II и III стадиями имеет большое прогностическое значение в связи с установленной возможностью уменьшения функциональных нарушений при продолжении лечения [26].

В исследованиях последних лет имеется много указаний на важность поддержания нормоурикемии для снижения риска сердечно-сосудистых событий [27]. В исследовании CARES проводилось сравнение эффективности и безопасности фебуксостата и аллопуринола. Полученные данные о сердечно-сосудистых рисках фебуксостата рассматриваются в рамках методических особенностей этого исследования. Впервые сделан важный вывод о возможном формировании «синдрома отмены» уратснижающих препаратов с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий, что требует определенных доказательств, но подтверждает необходимость длительной эффективной и стабильной уратснижающей терапии для получения максимального влияния на все стороны здоровья пациента с подагрой [28–30].

В исследованиях FEATHER и FREED не обнаружено различий в смертности между группами пациентов, принимающих фебуксостат и аллопуринол. Вывод исследования FREED важен для выбора дальнейшей тактики лечения больных подагрой с коморбидной патологией. Продолжающееся исследование FAST подтвердило сердечно-сосудистую безопасность фебуксостата и аллопуринола при лечении подагры [31]. Не выявлено различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между двумя ингибиторами ксантиноксидазы. Если анализировать отдельные механизмы, то интересным кажется вывод о большей эффективности фебуксостата как средства контроля за прогрессированием потери эластичности периферических артерий (сонная и

бедренная артерия), измеряемой скоростью пульсовой волны, при наблюдении в течение 1 года [32].

Снижение активности ревматических заболеваний и риска обострений ассоциируется с уменьшением СОЭ и уровня СРБ. Критерии активности подагры пока только разрабатываются. Предлагаются комплексные системы оценки, в которые включены клинические параметры, уровень МК, но не значения СОЭ и СРБ [33]. В отдельных исследованиях отмечалась связь неблагоприятных исходов подагры с лабораторной активностью [34]. Однако в современной кардиологии активность воспаления рассматривается как важный компонент общего сердечно-сосудистого риска. В нашей работе уратснижающая терапия фебуксостатом в течение 4 нед привела к статистически значимому снижению СОЭ и уровня СРБ. Полученные результаты согласуются с данными J. Meng и соавт. [35] об эффективном контроле концентрации МК фебуксостатом, что коррелировало с уменьшением уровня СРБ. Многообещающим представляется вывод о повышении чувствительности к инсулину уже после 12 нед лечения фебуксостатом. Увеличение уровня МК в сочетании с воспалительными изменениями связано с нарастанием риска смертности [36]. Таким образом, контроль воспаления, который был достигнут в короткие сроки после начала терапии фебуксостатом, и предотвращение подагрических

атак за счет основного уратснижающего эффекта препарата определяют целесообразность его выбора для лечения коморбидного пациента с подагрой.

Достижение целевого уровня МК у 5 пациентов через 1 мес после начала приема фебуксостата и у четверти больных после 4 мес терапии демонстрирует его мощный уратснижающий эффект, обеспечивающий ранний ответ на лечение. Сделанные нами выводы подтверждаются исследованиями, демонстрирующими не только раннюю клиническую эффективность (через 4 нед терапии), но и высокие шансы достижения целевых значений МК на ранних сроках лечения [37].

В нашей когорте пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений, что во многом может быть связано с фармакокинетическими особенностями метаболизма препарата и обуславливает отсутствие необходимости титрования дозы у больных с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов [38, 39].

Заключение. Основная цель терапии подагры — достижение целевых значений МК и удержание нормоурикемии в течение всего периода наблюдения за пациентом. Использование фебуксостата (Азурикс®) у пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями продемонстрировало высокий профиль его безопасности и достижение цели терапии в короткие сроки без титрования дозы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem150. Epub 2007 Jun 24.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1310-6. doi: 10.1136/ard.2007.081604. Epub 2008 Jan 4.
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1582-7.
- Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricaemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1859-64. Epub 2008 Jul 15.
- Мазуров ВИ, Петрова МС, Инамова ОВ, Мусейчук ММ. Подагрический артрит — современный взгляд на проблему. Медицинский Совет. 2017;(17):106-12. [Mazurov VI, Petrova MS, Inamova OV, Mu-seichuk MM. Gouty arthritis — a modern view of the problem. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(17):106-12. (In Russ.)].
- Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 May 20;12:103. doi: 10.1186/1471-2474-12-103.
- Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr;74:8-17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001. Epub 2020 Jan 15.
- Harrold LR, Mazor KM, Velten S, Ockene IS, Yood RA. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Illn*. 2010 Dec;6(4):263-71. doi: 10.1177/1742395310378761. Epub 2010 Jul 30.
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1490-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200801. Epub 2012 Mar 22.
- Jeyaruban A, Soden M, Larkins S. General practitioners' perspectives on the management of gout: a qualitative study. *Postgrad Med J*. 2016 Oct;92(1092):603-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133920. Epub 2016 Mar 31.
- Keenan RT. Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):430-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011. Epub 2017 Jan 11.
- Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/kex521.
- <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mn>.
- Новикова АМ, Елисеев МС. Место фебуксостата в терапии подагры. Современная ревматология. 2020;14(3):150-5. [Novikova AM, Eliseev MS. The place of fe-buxostat in the treatment of gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):150-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155
- International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5-7. Geneva; 1997.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-62. doi: 10.1681/ASN.2005050572. Epub 2005 Oct 26.
- Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. Sep-Oct 2005;25(5):425-33. doi: 10.1159/000087713. Epub 2005 Aug 19.
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
- 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.
- Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. Современная ревматология. 2021;15(3):62-8. [Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS.

- Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62-8. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68
21. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol*. 2011 Aug 3;12:36. doi: 10.1186/1471-2369-12-36.
22. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1646-50.
23. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020; 14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.]. doi: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103
24. Подагра. Клинические рекомендации. КР251. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2018. 49 с. [Podagra. *Klinicheskie rekomendatsii* [Gout. Clinical guidelines]. KR251. Moscow: Assotsiatsiya revmatologov Rossii; 2018. 49 p.].
25. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
26. Hisatome I, Li P, Miake M, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J*. 2021 Jan 25; 85(2):130-8. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406. Epub 2020 Dec 18.
27. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-6. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
28. Bubb MR. Excess deaths upon cessation of xanthine oxidase inhibitor treatment—Data from the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial: Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Aug;71(8):1391-2. doi: 10.1002/art.40914. Epub 2019 Jun 4.
29. Johnson TA, Kamatani N, Kuwabara M. Xanthine oxidase inhibitor withdrawal syndrome? Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1966-7. doi: 10.1002/art.41066. Epub 2019 Sep 20.
30. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2015 Aug;3(8):647-53. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.008.
31. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
32. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, et al. Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):122-30. doi: 10.1159/000512178. Epub 2020 Oct 9.
33. Scire CA, Carrara G, Viroli C, et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1530-7. doi: 10.1002/acr.22844. Epub 2016 Sep 6.
34. Bao H, Qi Y, Wei B, et al. Severe erosive lesion of the glenoid in gouty shoulder arthritis: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Apr 12;22(1):343. doi: 10.1186/s12891-021-04217-5.
35. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effect of febuxostat on insulin resistance and expression of highly sensitive C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.
36. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: an evidence-based update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 10;57(1):58. doi: 10.3390/medicina57010058.
37. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for the treatment of chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD008653. doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.
38. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Насонов ЕЛ. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Научно-практическая ревматология. 2011;(2):52-8. [Barskova VG, Il'nykh EV, Nasonov EL. Febuxostat is a new drug in the treatment of gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(2):52-8. (In Russ.].
39. Ong SG, Ding HJ. A single-centre experience of febuxostat as a second-line urate-lowering therapy. *Malays Fam Physician*. 2021 Jan 31;16(1):50-5. doi: 10.51866/oa0892. eCollection 2021 Mar 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2022/26.05.2022/28.05.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биннофарм Групп». 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.

This article has been supported by Binnopharm group. 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.

Зюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Орлов Д.Н. <https://orcid.org/0000-0001-7475-7928>

Кабаргина А.С. <https://orcid.org/0000-0001-8722-2447>