

Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры

Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Результаты терапии подагры у многих пациентов остаются неудовлетворительными, несмотря на доступность лекарственных средств и наличие рекомендаций по ее лечению. Помимо недостаточной приверженности пациентов лечению, на эту ситуацию среди других причин влияют врачебные ошибки. В статье рассмотрено несколько клинических случаев, демонстрирующих возможности рационального и аргументированного выбора уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; уратснижающая терапия; фебуксостат; лечение; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. Современная ревматология. 2022;16(3):85–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90

Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

The results of gout therapy in many patients remain unsatisfactory, despite the availability of drugs and recommendations for its treatment. In addition to poor adherence to treatment by patients, medical errors and other reasons influence this situation. The article considers several clinical cases demonstrating the possibilities of a rational choice of urate-lowering therapy.

Keywords: gout; urate-lowering therapy; febusostat; treatment; allopurinol.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):85–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90

Подагра – заболевание, связанное с развитием воспаления в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) [1], негативно влияющее на здоровье человека [2]. Рост заболеваемости подагрой, а также увеличение у таких пациентов частоты сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения [3].

Снижение сывороточного уровня уратов является основой успешного лечения подагры и в то же время может быть важным компонентом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек [4]. Для предотвращения приступов острого артрита и осложнений подагры необходимо максимально раннее назначение уратснижающих препаратов. Основная цель терапии – достижение и постоянное поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови (<360 мкмоль/л у всех пациентов, а в случае наличия тофусов, хронического артрита, подагрической артропатии – <300 мкмоль/л) [5]. Только при соблюдении этих условий возможен полный контроль над заболеванием (состояние стойкой ремиссии): отсутствие приступов артрита, боли в суставах, связанной с подагрой, рассасывание имеющихся тофусов и невозможность образования новых [6]. Рацио-

нальное применение препаратов, снижающих уровень МК в крови, в большинстве случаев позволяет добиться контроля над заболеванием [7].

Однако, несмотря на доступность действенных лекарственных средств и рекомендаций, включающих основные принципы их применения [5, 8, 9], у многих пациентов результаты терапии остаются неудовлетворительными. Например, во французской когорте больных подагрой целевой уровень МК в сыворотке крови был достигнут лишь в четверти случаев [10], а в США – в трети [11]. Помимо низкой комплаентности больных [12], одной из причин неудачного лечения подагры следует признать врачебные ошибки. Так, анализ выписных эпикризов, выданных пациентам с подагрой после завершения стационарного лечения, выявил, что лишь 37,5% из них получили необходимые рекомендации по контролю уровня МК, а 33% – по проведению уратснижающей терапии (УСТ) [13]. Эти ошибки способствуют прогрессированию подагры, увеличению числа больных с тяжелым хроническим артритом, функциональными нарушениями, сопутствующими заболеваниями, негативно влияют на качество и продолжительность жизни [14–17].

Тем не менее иногда врачебные ошибки могут иметь объективную причину. Несмотря на кажущуюся простоту и доступность существующих рекомендаций, определяющих базовые принципы терапии подагры, некоторые их положения спорны и противоречивы. Помимо этого, отсутствуют правила применения УСТ [18, 19], а в ряде клинических ситуаций следовать этим рекомендациям бывает затруднительно.

Приводим несколько клинических случаев, демонстрирующих возможности рационального, аргументированного выбора тактики УСТ.

Клиническое наблюдение 1

Пациент В., 36 лет, страдает подагрой с 26 лет. Диагноз установлен через год после первого приступа артрита, тогда же отмечалось повышение уровня МК в сыворотке крови >600 мкмоль/л. Получал аллопуринол 100 мг/сут, который принимал в указанной дозе до обращения в апреле 2019 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой). Уровень МК не контролировал, через 6–7 лет после дебюта артрит приобрел хронический характер, наблюдался рост подкожных тофусов. В первые 7 лет болезни при приступах артрита принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) исходно с хорошим эффектом, который в дальнейшем постепенно снижался.

При осмотре в НИИР им. В.А. Насоновой выявлены полиартрит с вовлечением суставов кистей и стоп, множественные подкожные тофусы той же локализации, а также тофусы в области коленных суставов. Индекс массы тела (ИМТ) — 33,39 кг/м². Рентгенография стоп: эрозивный артрит («симптом пробойника»). В анализах крови: сывороточный уровень МК — 567 мкмоль/л, креатинина — 60 мкмоль/л, СРБ — 10,4 мг/л.

Начато титрование дозы аллопуринола каждые 2–3 нед до 800 мг/сут, что позволило достичь целевого уровня МК (<300 мкмоль/л). В качестве профилактической противовоспалительной терапии пациент получал колхицин в дозе 0,5 мг/сут.

Основная ошибка, которая была допущена при проведении УСТ, — отказ от дальнейшего титрования дозы аллопуринола (для пациентов с сохранной функцией почек максимальная доза препарата — 900 мг/сут) [20, 21]. При этом стартовая доза препарата была выбрана правильно, так как высокие начальные дозы многократно увеличивают риск развития токсико-аллергических реакций, а скорость наращивания дозы не должна превышать 100 мг раз в 2–4 нед, что также снижает вероятность неблагоприятных реакций [19, 22].

Увеличить дозу аллопуринола до 800 мг/сут позволили его хорошая переносимость и сохранная функция почек у пациента. Хотя далеко не все экспертные и национальные организации рекомендуют снижать уровень МК <300 мкмоль/л, по крайней мере для пациентов с тяжелой подагрой такой подход оправдан, поскольку скорость рассасывания отложений кристаллов уратов возрастает обратно пропорционально уровню МК, начиная с уровня <360 мкмоль/л [18, 22–24]. Прием колхицина с профилактической целью улучшил приверженность пациента лечению, предотвратив развитие острых приступов артрита [7]. Возможность параллельного назначения профилактической противовоспалительной терапии в первые месяцы приема уратсни-

жающих препаратов должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае.

Необходимо отметить, что на титрование дозы аллопуринола до 800 мг/сут было затрачено длительное время, а сам этот процесс связан с необходимостью строго лабораторного и врачебного контроля. В данном случае успех лечения может считаться скорее исключением из правил, потому что реализовать такой подход удастся лишь у немногих пациентов, даже несмотря на очевидность достижения хорошего результата. В реальной клинической практике лечащие врачи боятся титровать дозу аллопуринола до максимально возможной, так как регулярный мониторинг не всегда легко осуществить, в том числе из-за того, что сами пациенты часто не соблюдают требования по увеличению дозы и контролю за безопасностью терапии. Таким образом, как у лечащего врача, так и у больного должна быть исходная уверенность в том, что они смогут выполнить все условия, необходимые для успешного лечения.

В случаях недостижения целевого уровня МК при использовании высоких доз аллопуринола или развития нежелательных явлений при его приеме (что встречается нередко) должно обсуждаться назначение фебуксостата, которое может дать хороший результат даже при предшествующей неэффективности аллопуринола, а также характеризуется лучшей приверженностью пациентов лечению [7, 12].

Клиническое наблюдение 2

Пациент А., 50 лет, дебют подагры в 2012 г., в возрасте 40 лет, с типичных острых артритов суставов стоп. Частота приступов, которые по рекомендации врача пациент купировал приемом НПВП, постепенно увеличивалась. Уровень МК в крови не контролировал. При обследовании в 2015 г. сывороточный уровень МК составил 750 мкмоль/л, установлен диагноз подагры. Кроме того, выявлено наличие хронического тубулоинтерстициального нефрита и хронической болезни почек (ХБП) III стадии. Аллопуринол, назначенный в дозе 100 мг/сут, пациент отменил самостоятельно через 1 мес после начала приема из-за отсутствия эффекта.

С 25 лет страдает артериальной гипертензией, антигипертензивную терапию получал нерегулярно. В 2020 г. (48 лет) впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой, где подтвержден диагноз подагры. При осмотре: артриты левого коленного сустава, I, II, IV и I, II плюснефаланговых суставов (ПФС) соответственно левой и правой стоп. ИМТ — 33,41 кг/м². При рентгенографии стоп внутрикостных тофусов не выявлено. При лабораторном обследовании отмечалось повышение сывороточного уровня МК до 460 мкмоль/л, креатинина — до 136 мкмоль/л, СРБ — 7,2 мг/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле EPI, — 52 мл/мин/1,73 м².

Пациенту был назначен аллопуринол, доза которого была постепенно увеличена до 300 мг/сут, однако это не привело к достижению целевого уровня МК (сывороточный уровень МК составил 430 мкмоль/л). В связи с этим препарат был заменен на фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Через 2 нед лечения фебуксостатом уровень МК в крови снизился до 302 мкмоль/л, через 5 мес — до 280 мкмоль/л, креатинина — до 107 мкмоль/л (СКФ — 69 мл/мин/1,73 м²). В качестве профилактической противовоспалительной терапии пациент успешно получал колхицин в дозе 0,5 мг/сут, за последующие полгода наблюдения зарегистрирован лишь один приступ артрита. Также была скорректирована антигипертензивная терапия.

Вероятность встретить на приеме больного с подагрой в сочетании с ХБП очень высока. До 70% взрослых пациентов с подагрой имеют расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², а 20–24% – <30 мл/мин/1,73 м² [25, 26]. При этом МК и подагра должны рассматриваться как факторы риска ХБП [27, 28], и, следовательно, терапия призвана решать две проблемы – контроль урикемии и замедление скорости прогрессирования ХБП [29–31].

Еще в 2012 г. ACR (American College of Rheumatology) были опубликованы рекомендации по лечению подагры, в которых наличие ХБП ≥II стадии предопределяло назначение УСТ уже после развития первого в жизни приступа артрита [24, 32]. Обоснованием этого послужили часто ограниченные возможности лечения приступов подагры у таких пациентов из-за сниженной функции почек, а не необходимость контроля урикемии (в случае «редких» приступов подагры при нормальной функции почек и отсутствии нефролитиаза предлагалось проводить симптоматическое и немедикаментозное лечение), а также потенциальное замедление прогрессирования ХБП. На сегодняшний день эти причины также могут являться базовыми для незамедлительного начала УСТ, независимо от исходной частоты приступов артрита [19].

Выбор УСТ при сниженной функции почек – один из краеугольных вопросов. Низкие дозы аллопуринола у пациентов с подагрой и ХБП, как правило, неэффективны. Например, по данным Н.Р. Jr. Schumacher и соавт. [33], добиться снижения уровня МК в крови <360 мкмоль/л ни у одного из 10 пациентов, принимавших аллопуринол 100 мг/сут, не удалось и консенсус в отношении возможности безопасного приема препарата в высокой дозе при сниженной функции почек не достигнут [34].

С. Yokose и соавт. [35] проанализировали 109 случаев тяжелых токсико-аллергических реакций у больных, принимавших аллопуринол, и пришли к заключению, что наличие ХБП увеличивало их вероятность в 1,88 раза. Целесообразность выбора аллопуринола в качестве препарата первой линии у пациентов с подагрой и ХБП сомнительна и по другой причине: анализ сравнительных исследований показал преимущество фебуксостата у таких больных в отношении не только уратснижающего эффекта, но и значений СКФ [36, 37]. J.W. Lee и К.Н. Lee [38] в ходе 4-летнего наблюдения за пациентами с умеренным снижением рСКФ не обнаружили отрицательной динамики при терапии фебуксостатом, тогда как при приеме аллопуринола она сохранялась. Более того, замена аллопуринола на фебуксостат способна стабилизировать функцию почек, а при продолжении терапии аллопуринолом снижение средних значений рСКФ сохраняется [39]. Наконец, в недавно проведенном первом сетевом метаанализе, в котором сравнивалось нефропротективное действие различных уратснижающих препаратов у пациентов с ХБП, подтверждено наличие такого действия у фебуксостата и топиросостата, но не у аллопуринола и пеллотиказы [40]. Таким образом, у пациентов с подагрой и ХБП оптимальным следует считать назначение именно фебуксостата.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Д., 43 года, начало подагры в 2019 г., в возрасте 40 лет, с типичного острого артрита правого и левого I ПФС, который купировал самостоятельно приемом НПВП. Вскоре после дебюта болезни был обследован по месту жительства,

установлен диагноз подагры, иницирована терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут. Через 2 нед лечение было отменено из-за появления кожной сыпи и зуда.

В марте 2021 г. (в возрасте 42 лет) пациент впервые консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре: артрит правого I ПФС. Тофусов нет. Рентгенография стоп патологических изменений не выявила. При лабораторном обследовании отмечалось повышение сывороточного уровня МК до 660 мкмоль/л и СРБ до 29,8 мг/л, уровень креатинина и рСКФ – в пределах нормальных значений (66 мкмоль/л и 113 мл/мин/1,73 м² соответственно).

Учитывая наличие кожной аллергии на прием аллопуринола, пациенту был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут, а в качестве профилактической противовоспалительной терапии – колхицин 0,5 мг/сут. Уровень МК сывотки через 2 нед лечения фебуксостатом снизился до 311 мкмоль/л.

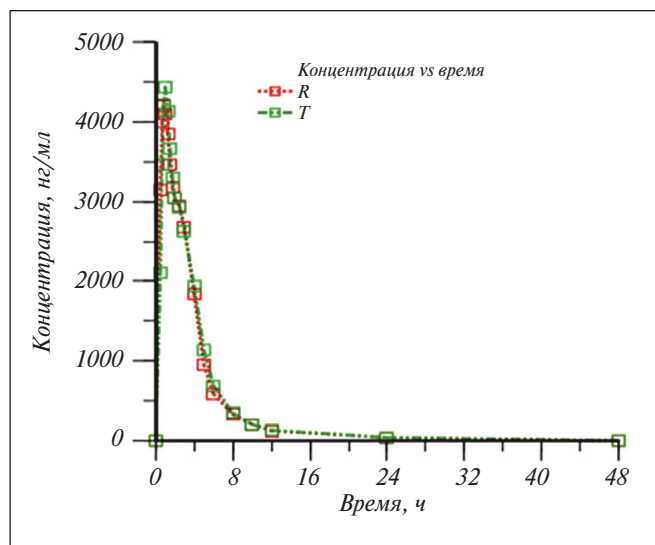
Прием аллопуринола сопряжен с хорошо изученным риском развития кожных реакций, в том числе тяжелых. Согласно данным реестра лекарственных препаратов, именно аллопуринол является наиболее частой причиной синдрома Стивенса–Джонсона и лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами в Европе, Израиле и Тайване [41, 42]. Хотя эти реакции чаще развиваются на фоне применения аллопуринола в исходной дозе >100 мг/сут, вероятность их появления сохраняется и при приеме низких доз препарата и необязательно связана с высокой концентрацией оксипуринола в сывотке крови [43]. Чаще всего токсико-аллергические реакции манифестируют через несколько недель после начала терапии (через 4–6 нед) и, помимо разнообразных кожных реакций (сыпь, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, диффузная крупнопапулезная сыпь или эксфолиативный дерматит), проявляются быстрым ухудшением функции почек и печени, нередко – лихорадкой, лейкоцитозом и эозинофилией [44]. Учитывая, что смертность при приеме аллопуринола вследствие развития синдрома гиперчувствительности выше, чем при приеме других препаратов [45], правила его назначения (стартовая доза и дальнейшее ее титрование) должны соблюдаться неукоснительно. Повторное использование аллопуринола в случае предшествующего развития кожной реакции любой тяжести нецелесообразно и опасно.

Случаи перекрестных аллергических реакций между аллопуринолом и фебуксостатом возможны, но редки, поэтому назначение таким пациентам в качестве УСТ фебуксостата не имеет альтернативы [46].

Клиническое наблюдение 4

Пациент А., 40 лет, дебют подагры в 2015 г., в возрасте 33 лет, с острых артритов правого и левого I ПФС. При рецидивах артрита самостоятельно принимал НПВП, глюкокортикоиды короткими курсами. В марте 2017 г. консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре: артриты II–IV пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, I–IV ПФС, коленных и локтевых суставов. При поляризационной микроскопии обнаружены кристаллы МУН, при лабораторном обследовании – повышение сывороточного уровня МК до 760 мкмоль/л. Креатинин сывотки – 76 мкмоль/л, СРБ – 47,8 мг/л, уровень глюкозы – 5,3 ммоль/л, рСКФ – 112 мл/мин/1,73 м².

После диагностирования подагры получал аллопуринол с титрованием дозы до 900 мг/сут, однако при этом сохранялись



Усредненные фармакокинетические кривые фебуксостата в образцах плазмы добровольцев после приема препарата сравнения (R) и исследуемого препарата (T; график в линейном масштабе)

артриты и уровень МК >600 мкмоль/л (678 мкмоль/л). Далее в качестве УСТ был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут, доза которого впоследствии увеличена до 120 мг/сут. На фоне этой терапии целевой уровень МК не достигнут, но он был существенно ниже, чем при приеме аллопуринола (373 мкмоль/л). В качестве противовоспалительной терапии пациент принимал колхицин и НПВП.

Данные клинических исследований показывают, что у значительной части больных титрование дозы аллопуринола не приводит к достижению целевого уровня МК в сыворотке крови. Так, в исследовании LASSO, в котором участвовали 1735 больных подагрой, титрование дозы аллопуринола до максимальной и оптимальной по мнению врача было обязательным [47]. В итоге спустя 6 мес терапии целевой уровень МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) был зафиксирован всего у 35,9% пациентов, в том числе при приеме <300 мг/сут аллопуринола — лишь у 22,4% пациентов. Эффективность фебуксостата и, следовательно, вероятность достижения це-

левого уровня МК, намного выше, причем это возможно у большей части пациентов с предшествующей неэффективностью даже максимально допустимых доз аллопуринола (85%) [48]. Следует отметить, что, если целевой уровень МК не достигнут, но существенно уменьшается относительно исходных значений, как в представленном случае, это может затормозить прогрессирование подагры, минимизировать частоту приступов и улучшить качество жизни [49]. Альтернативой могло бы быть комбинированное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол или фебуксостат) и препаратов, оказывающих урикозурическое действие [50], но, во-первых, в Российской Федерации они не зарегистрированы, а, во-вторых, их использование сопряжено с большим числом ограничений и высокой вероятностью развития нежелательных явлений.

Безусловно, решение о назначении УСТ принимается в каждом случае индивидуально, но следование ее базовым принципам, среди которых достижение и поддержание целевого уровня МК, выбор фебуксостата в качестве терапии первой линии при ХБП, непереносимости и неэффективности аллопуринола, на сегодняшний день нужно признать максимально обоснованным и оправданным. В связи с этим представляется своевременной регистрация в Российской Федерации нового препарата Подагрель (фебуксостат). Данный препарат полностью биоэквивалентен по всем ключевым параметрам оригинальному фебуксостату и не уступает ему по профилю безопасности, что подтверждено соответствующим открытым рандомизированным перекрестным исследованием сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Фебуксостат, капсулы, 120 мг¹ и Аденурик[®], таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг² с участием здоровых добровольцев при однократном приеме натошак [51].

Так, фармакокинетические показатели, характеризующие динамику концентрации в плазме крови сравниваемых препаратов, были полностью эквивалентны (см. рисунок). Кроме того, как показали данные исследования, препараты имели сопоставимый профиль безопасности, характеризующийся как хороший. При этом Подагрель отличается доступной ценой, а его капсулированная форма удобна для применения, содержит минимальное количество сопутствующих компонентов, что способствует лучшей приверженности больных лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барскова ВГ, Насонова ВА. Современная дефиниция подагры. Клиническая геронтология. 2005;11(4):1-6. [Barskova VG, Nasonova VA. Modern definition of gout. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(4):1-6. (In Russ.).]
2. Punzi L, Scanu A, Galozzi P, et al. One year in review 2020: gout. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2020;38(5):807-21. Epub 2020 Oct 2.
3. Elfishawi MM, Zleik N, Kvrjic Z, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):574-9. doi: 10.3899/jrheum.170806. Epub 2017 Dec 15.
4. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. Терапевтический архив. 2019;91(5):120-8. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate-reducing therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-8. (In Russ.).]
5. Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64. [Nasonov EL. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64].
6. Dalbeth N, Stamp LK, Taylor WJ. What is remission in gout and how should we measure it? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1007-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa853.
7. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных

¹«АКРИХИН» (Россия).

²ООО «Берлин-Хеми» (Германия).

- препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50-6. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-6. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56.
8. 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.
9. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1403-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
10. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, et al. Patients With Early-Onset Gout and Development of Earlier Severe Joint Involvement and Metabolic Comorbid Conditions: Results From a Cross-Sectional Epidemiologic Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul;71(7):986-92. doi: 10.1002/acr.23706. Epub 2019 Jun 12.
11. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-9. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
12. 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):70-5. [Chikina MN, Il'inykh 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):70-5. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75.
13. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):3-9. [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorob'ev PA. Elderly patient with gout, treatment by a therapist. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2015;21(5-6):3-9. (In Russ.).]
14. 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.
15. 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.
16. 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
17. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):200-1. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27. Epub 2017 Mar 2.
18. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Образ жизни (часть 2). Современная ревматология. 2021;15(2):83-8. [Eliseev MS. Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout. Lifestyle (part 2). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):83-88. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-83-8.
19. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129-33. [Eliseev MS. Recommendations of the American College of Rheumatology (2020) on the management of patients with gout: what's new and what's controversial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):129-33. (In Russ.).]
20. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):826-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676. Epub 2012 Jun 7.
21. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):892-7. doi: 10.1136/ard.2008.091462. Epub 2008 Jul 16.
22. Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017 Apr 28;127(4):267-77. doi: 10.20452/pamw.4001. Epub 2017 Apr 21.
23. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1056-9. doi: 10.1093/rheumatology/kex150.
24. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
25. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):679-87.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033. Epub 2012 May 23.
26. Roughley M, Belcher J, Mallen C, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 1;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
27. Badve SV, Brown F, Hawley CM, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011 May;7(5):295-300. doi: 10.1038/nrneph.2010.186. Epub 2011 Feb 15.
28. Jalal DJ, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):134-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021. Epub 2012 Oct 9.
29. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
30. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
31. Premachandra KH, Day RO, Roberts DM. Managing hyperuricemia and gout in chronic kidney disease: a clinical conundrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 Mar 1;30(2):245-51. doi: 10.1097/MNH.0000000000000691.
32. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773.
33. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
34. Чикина МН, Елисеев МС. Спорные вопросы терапии подагры. Фарматека. 2020;27(13):58-64. [Chikina MN, Eliseev MS. Controversial issues of gout therapy. *Farmateka*. 2020;27(13):58-64. (In Russ.).]
35. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ*. 2019 Sep 30;

- 191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/staj.190339.
36. Елисеев МС. Лечение подагры при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2021;(17):36-41. [Eliseev MS. Treatment of gout in chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;(17):36-41. (In Russ.)].
37. Hu AM, Brown JN. Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3287-94. doi: 10.1007/s10067-020-05079-3. Epub 2020 May 16.
38. Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019 Mar;51(3):467-73. doi: 10.1007/s12555-018-2051-2. Epub 2019 Jan 2.
39. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1300-8. doi: 10.1007/s10157-018-1580-4.
40. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):911-9. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12.
41. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):25-32. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.036. Epub 2007 Oct 24.
42. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501.
43. Puig J, Casas E, Ramos T, et al. Plasma oxypurinol concentration in a patient with allopurinol hypersensitivity. *J Rheumatol*. 1989 Jun;16(6):842-4.
44. Zinger JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*. 1986 Jan;29(1):82-7. doi: 10.1002/art.1780290111.
45. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J*. 2008 May;49(5):384-7.
46. Lin CW, Huang WI, Chao PH, et al. Risk of cutaneous adverse reactions associated with allopurinol or febuxostat in real-world patients: A nationwide study. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13316. doi: 10.1111/ijcp.13316. Epub 2019 Feb 28.
47. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005. Epub 2015 May 21.
48. Chikina M, Eliseev M, Sheliabina O. Application of the EULAR 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a sixmonth prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1761.
49. 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.
50. Perez-Ruiz F, Dalbeth N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):658-68. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. Epub 2018 Jun 20.
51. <https://e.mail.ru/inbox/0:16529805012136409060/0/#:~:text=%D0%B0%20%D0%B2%20%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B5,desc%26pagenum%3D1>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2022/26.04.2022/28.04.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «АКРИХИН». 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 АКРИХИН. 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.

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

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>