

Принципы уратснижающей терапии: восемь шагов к успеху

Желябина О.В.¹, Елисеев М.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Лечение такого серьезного системного заболевания, как подагра, зачастую проводится некорректно, несмотря на наличие большого числа рекомендаций и лекарственных препаратов. Нежелание некоторых врачей следовать современным руководствам по ведению больных подагрой является одним из факторов плохой приверженности пациентов терапии. В обзоре рассмотрены современные подходы к лечению подагры, предусматривающие долгосрочное регулирование уровня МК в сыворотке.

Ключевые слова: подагра; лечение; современные рекомендации.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС, Ли́ла АМ. Принципы уратснижающей терапии: восемь шагов к успеху. Современная ревматология. 2023;17(3):104–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-104-110

Principles of urate-lowering therapy: eight steps to success

Zhelyabina O.V.¹, Eliseev M.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia.

Treatment of such a serious systemic disease as gout is often carried out incorrectly, despite the presence of a large number of recommendations and drugs. The reluctance of some doctors to follow current recommendations for the management of patients with gout is one of the factors for poor adherence of patients to therapy. The review considers modern approaches to the treatment of gout, which provide for long-term strategies for lowering of serum uric acid level.

Keywords: gout; treatment; modern recommendations.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS, Lila AM. Principles of urate-lowering therapy: eight steps to success. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):104–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-104-110

Подагра – хроническое заболевание, связанное с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН), которое проявляется повторяющимися эпизодами тяжелого острого воспалительного артрита (обострение подагры). Приступы подагры чрезвычайно болезненны, а рецидивирующая гиперурикемия (ГУ) приводит к хроническому поражению суставов [1].

Некоторые пациенты и врачи рассматривают подагру только как серию острых эпизодов воспаления суставов, в то же время такие обострения являются следствием отложения МУН в суставах, сухожилиях и сопровождаются патологическим воздействием на сердечно-сосудистую систему, почки, желудочно-кишечный тракт [2, 3]. ГУ – единственная причина подагры, поэтому успешное лечение зависит от своевременного назначения уратснижающей терапии (УСТ), обеспечивающей коррекцию ГУ как непосредственной причины формирования и отложения уратов. А основная цель лечения подагры – стойкое снижение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и полное растворение МУН, которое

способствует исчезновению клинических симптомов, предотвращению развития хронических осложнений подагры и коморбидных заболеваний [4].

В настоящем обзоре рассмотрены основанные на фактических данных современные подходы к лечению подагры, предусматривающие долгосрочное регулирование уровня МК в сыворотке.

1. Когда назначать УСТ?

Существуют разные мнения по этому вопросу. Появляется все больше данных о потенциальной пользе снижения уровня МК при сопутствующих заболеваниях, включая почечную и сердечно-сосудистую патологию [5, 6], но в интервенционных исследованиях убедительных доказательств такого подхода не получено. В предыдущих руководствах не рекомендовалось использовать УСТ после первой атаки острого артрита [7–9].

Согласно последним рекомендациям [10], у большинства пациентов постоянную УСТ следует начинать сразу после

установления диагноза подагры, т. е. УСТ показана во всех случаях подагры, протекающей с рецидивами приступов артрита (причем достаточно всего одного повторного приступа в течение года), во всех случаях хронического артрита, при наличии тофусов, подагрической артропатии, при выявлении сывороточного уровня МК >480 мкмоль/л [10]. УСТ должна быть начата независимо от локализации тофусов (внутриклеточные, подкожные, внутрикостные) и способа их выявления (осмотр, УЗИ, рентгенография, двухэнергетическая компьютерная томография – ДЭКТ – и др.).

У молодых пациентов (до 40 лет) УСТ проводится уже после первого приступа и подтверждения диагноза подагры. В молодом возрасте подагра протекает тяжелее, склонна к быстрому прогрессированию, поражению органов-мишеней, особенно почек. Терапию также следует назначать сразу после первого приступа артрита при наличии патологии почек, особенно хронической болезни почек (ХБП), так как снижение уровня МК в сыворотке может замедлить ее развитие [11].

В других случаях (при неосложненной подагре) УСТ показана при неэффективности нефармакологических методов лечения. Считается, что решение о назначении УСТ должно обсуждаться с пациентом и приниматься в каждом случае индивидуально с учетом возраста, уровня МК в сыворотке, сопутствующих заболеваний, тяжести обострений, наличия тофусов.

Если же исходить из положения, что кристаллы уратов при подагре – основная причина развития локального воспаления в сосудистой стенке и почках, независимо от частоты приступов артрита, разумно начинать УСТ сразу после установления диагноза подагры.

Назначение УСТ показано практически всем пациентам с установленным диагнозом подагры.

2. Какой уратснижающий препарат выбрать?

Препаратами первой линии терапии подагры являются ингибиторы ксантиноксидазы (КО), что отражено во всех актуальных клинических рекомендациях по лечению болезни. В Российской Федерации зарегистрированы два из трех препаратов, одобренных для применения у пациентов с подагрой, – аллопуринол и фебуксостат (еще один препарат – топироссостат – на сегодняшний день доступен только в Японии). Препараты с другими механизмами действия в нашей стране не зарегистрированы.

Ингибиторы КО блокируют выработку уратов и уменьшают ГУ, независимо от того, вызвана она гиперпродукцией уратов или недостаточной экскрецией уратов через желудочно-кишечный тракт или почки (последняя составляет примерно 90% первичной ГУ). При длительном применении соответствующие дозы ингибиторов КО могут предотвращать отложение МУН и растворять уже отложившиеся кристаллы, включая тофусы. Скорость растворения кристаллов обычно пропорциональна достигнутой степени снижения уровня МК [12].

Аллопуринол, ингибитор КО, представляет собой пирозолопиримидин и аналог гипоксантина, уратснижающий эффект которого обусловлен уменьшением окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Благодаря длительному опыту применения, доказанной эффективности и

низкой цене аллопуринол остается препаратом выбора для лечения больных с нормальной функцией почек, по крайней мере в тех случаях, когда расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) превышает 60 мл/мин/1,73 м². В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, как и аллопуринол, ингибирующий КО, хотя и в меньшей степени. В неизменном виде выводится менее трети аллопуринола (20% – с калом, 10% – при почечной экскреции), остальное количество экскретируется почками в виде оксипуринола. Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут с последующим медленным (каждые 2–4 нед) ее титрованием до достижения целевого уровня МК [7, 8]. Максимально допустимая суточная доза – 900 мг [7, 13]. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч) эффективное ингибирование КО поддерживается 24 ч, и всю суточную дозу препарата больной может принять одномоментно. Дозу аллопуринола следует повышать на 50–100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови. Если рСКФ составляет от 30 до 60 мл/мин/1,73 м², применять аллопуринол следует с осторожностью и в качестве альтернативы можно рассматривать фебуксостат [14].

Тяжелые кожные реакции являются наиболее опасными побочными эффектами аллопуринола. Поэтому терапию начинают с низкой дозы, постепенно увеличивая ее, пока не будет достигнут целевой уровень МК, это снижает частоту кожных неблагоприятных реакций (НР) [15, 16]. У пациентов с рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м², особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, начальная доза аллопуринола может быть ниже (50 мг/сут), последующее наблюдение должно быть более частым, а увеличение дозы – более медленным. Почечная недостаточность долгое время считалась фактором риска развития кожных НР, что требовало корректировки максимальной дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина [17]. И хотя это историческое правило сейчас оспаривается [18], к назначению аллопуринола при ХБП нужно подходить с осторожностью и по возможности избегать его применения у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², отдавая предпочтение фебуксостату [19].

Фебуксостат – непуриновый (производное 2-арилтиазола), селективный в отношении КО препарат (аллопуринол ингибирует и ряд других ферментов, например тиопуринометилтрансферазу). Более 99% фебуксостата связывается с белками плазмы, далее он метаболизируется в печени, где конъюгируется с помощью ферментной системы уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы и частично окисляется посредством ферментов семейства цитохрома P450. Часть препарата экскретируется с мочой, не приводя к прогрессированию почечной недостаточности и увеличению числа других НР [20–22]. Фебуксостат является эффективной альтернативой аллопуринолу в случаях ХБП, его можно с осторожностью применять даже у пациентов рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², у которых он, согласно данным нескольких исследований, сохраняет свои профили эффективности и безопасности [23, 24].

Фебуксостат используется в двух дозах – 80 и 120 мг/сут, титрование дозы необязательно, что уменьшает время ее подбора. Вся суточная доза препарата назначается за один прием, пища не влияет на всасывание и метаболизм [19]. В пожилом и старческом возрасте препарат может использоваться также без коррекции дозы. Помимо безопасного

применения при почечной недостаточности, для фебуксостата характерен и хороший профиль безопасности в целом, в том числе благодаря низкой по сравнению с аллопурином вероятности развития тяжелых кожных реакций [25, 26]. До последнего времени считалось, что фебуксостат нужно с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако данные недавнего крупного мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) [27], а также последних метаанализов, посвященных сравнительной оценке сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола, этого не подтвердили [28, 29]. В рекомендациях 2022 г. по управлению сердечно-сосудистым риском при ревматических заболеваниях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата подчеркнуто, что на выбор одного из двух указанных препаратов наличие сердечно-сосудистой патологии не должно оказывать влияния [30].

Препарат первой линии терапии подагры – аллопуринол. Фебуксостат – препарат выбора при непереносимости и/или неэффективности аллопуринола, а также при наличии ХБП.

3. Как долго продолжать УСТ?

Подагра нередко ошибочно считается острым заболеванием. Такое восприятие болезни пациентами является основным препятствием для своевременного назначения УСТ. Чтобы быть успешной, УСТ должна применяться длительно, что позволит предотвратить образование кристаллов МУН, обладающих мощными провоспалительными и прооксидантными свойствами [2]. Растворение кристаллов МУН очень медленный процесс. По данным ДЭКТ вымывание кристаллов МУН из тканей было неполным даже после 2 лет лечения, когда целевое значение МК в сыворотке составляло <360 мкмоль/л [31, 32].

Интересно, что ни в одних клинических рекомендациях УСТ не рассматривается как «пожизненная». Предполагается, что она может быть отменена, например после хирургического лечения ожирения, а также при других нечасто встречающихся состояниях, но убедительных данных для подобного заключения пока не получено. F. Perez-Ruiz и соавт. [33] наблюдали пациентов с подагрой, не имевших приступов в течение 5 лет, у которых УСТ была прекращена. В результате артрит рецидивировал, когда уровень МК в сыворотке составлял $\geq 7,0$ мг/дл (420 мкмоль/л), и чем выше был этот показатель, тем быстрее возобновлялись приступы. Поэтому в рекомендациях обсуждается не длительность терапии, а уровень МК, который должен быть достигнут у больного и поддерживаться на протяжении всей жизни.

Для поддержания целевого уровня МК в сыворотке необходим постоянный прием уратснижающих препаратов.

4. Целевой уровень МК

Кристаллы МУН провоцируют приступы подагры, главным образом вследствие активации инфламасом [34], накапливаясь в тофусах и вызывая костные эрозии. Пациенты должны понимать, что избавление от кристаллов МУН в конечном счете приведет к исчезновению приступов подагры,

тофусов, а также к предотвращению уратной артропатии. Пациентов следует информировать о том, что растворение кристаллов МУН возможно только при длительном снижении концентрации МК в сыворотке крови [35] до уровня значительно ниже точки насыщения МУН [36]. Таким образом, уровень МК в сыворотке должен составлять <360 мкмоль/л (60 мг/л), а по возможности быть <300 мкмоль/л (50 мг/л) у всех больных подагрой. После достижения этой цели лечение необходимо продолжать. Доказана связь между нагрузкой тканей кристаллами МУН и риском обострения подагры [37, 38], а также четкая связь между снижением уровня МК в сыворотке и уменьшением частоты приступов подагры. Поэтому необходимо, чтобы у большинства пациентов уровень МК, вероятно, составлял <300 мкмоль/л [39]. Стабильно удерживаемый уровень МК <300 мкмоль/л – цель, которая должна быть достигнута не только у пациентов с подкожными тофусами, но и у всех пациентов с подагрой, чтобы сократить время персистенции кристаллов МУН. Содержание МК в сыворотке может меняться даже при фиксированных дозах уратснижающих препаратов, поэтому необходим его обязательный мониторинг. Хотя пока неясно, как часто следует определять концентрацию МК, предполагается, что это необходимо делать как минимум 1–2 раза в год [40]. По-видимому, при тяжелой подагре следует ориентироваться на целевой уровень МК ≤ 300 мкмоль/л, тогда как при редких приступах и отсутствии тофусов может оказаться достаточным снижение концентрации МК до 360 мкмоль/л [15].

В 7 недавних плацебо-контролируемых исследованиях препаратов, снижающих уровень МК, с различными механизмами действия (урикозурический препарат лезинурад, ингибиторы КО, уриказы) наблюдалась более высокая смертность или тенденции к более высокой смертности у больных подагрой с наибольшим снижением содержания МК в сыворотке. Более высокая смертность, связанная с более интенсивным снижением уровня МК, соответствует U-образной его связи со смертностью, отмечавшейся в некоторых обсервационных исследованиях, хотя не все они согласуются друг с другом [41, 42]. Только в двух руководствах обсуждается потенциальный риск низкого уровня МК в сыворотке крови. В них указано на связь между неврологических расстройств и низким уровнем МК в обсервационных исследованиях или субанализе исследований, но не определено пороговое значение низкого уровня МК в сыворотке, которое может обусловить отрицательные исходы [9, 7].

В целом возможность достижения и длительного поддержания целевого уровня МК в крови максимально высока: по нашим данным, для фебуксостата она превышает 87%, причем независимо от исходной функции почек [19]. Регистрация в Российской Федерации в 2015 г. фебуксостата (Аденурик®) радикально изменила прогноз для огромного числа пациентов, резистентных к иной уратснижающей терапии. Так, последовательное титрование дозы аллопуринола до максимально возможной позволило достичь целевого уровня МК сыворотки только в 53% случаев, а применение фебуксостата у оставшихся 47% пациентов способствовало снижению уровня урикемии ниже целевого у 85% из них [43].

Целевой уровень МК для всех пациентов с подагрой составляет <360 мкмоль/л, при тяжелой тофусной подагре – <300 мкмоль/л.

5. Профилактика приступов артрита после назначения УСТ

При использовании любого уратснижающего препарата в первые месяцы терапии повышается риск обострения подагры [44]. Считается, что причиной такого ухудшения является дестабилизация физико-химического равновесия кристаллов МУН. Частота возникновения острых приступов подагры, вызванных УСТ, со временем снижается, но это снижение становится значимым лишь после года терапии и при условии, что сывороточный уровень МК остается низким [45]. Обострения, связанные с началом УСТ, необходимо предотвращать, т. е. параллельно с УСТ не менее 6 мес (при отсутствии противопоказаний) следует проводить профилактическую противовоспалительную терапию колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикоидами (ГК). Для профилактики обострений важно также начинать лечение с низких доз уратснижающих препаратов, постепенно наращивая их до достижения целевого уровня МК в сыворотке [46].

Колхицин используется для профилактики обострений подагрического артрита более 50 лет. Его переносимость зависит от дозы, профилактическая доза (0,5 мг 1 или 2 раза в день) обычно переносится лучше, чем более высокие дозы, используемые для купирования обострений острого подагрического артрита (1–1,5 мг при первых признаках обострения) [47]. НПВП должны назначаться с учетом противопоказаний и возможных НР. У пациентов, которые не переносят колхицин и НПВП, можно использовать ГК при отсутствии противопоказаний. В случае неэффективности или непереносимости стандартной противовоспалительной терапии (колхицин, НПВП, ГК) полезной альтернативой могут быть ингибиторы интерлейкина 1, причем как для купирования приступа, так и в качестве длительной профилактики обострения. Назначение профилактической противовоспалительной терапии позволяет начать УСТ, не дожидаясь полного купирования артрита.

Профилактическая противовоспалительная терапия при назначении УСТ – залог хорошей приверженности лечению.

6. Значение диеты

Существует большой интерес к использованию диеты в качестве дополнения для оптимизации лечения подагры и/или для пациентов, имеющих противопоказания для УСТ. Но влияние диеты на течение подагры остается спорным. В нескольких исследованиях оценивали вклад в ГУ как генетических, так и диетических факторов. В мета-анализе 6 когортных исследований (n=16 760) различия в уровне МК в сыворотке крови в общей популяции лучше объяснялись влиянием генетических факторов по сравнению с употребляемыми продуктами, включая пиво, вино, другие спиртные напитки, безалкогольные напитки, обезжиренное молоко и мясо [48]. Каждый из этих продуктов обусловил примерно 1% изменений концентрации МК в сыворотке, в то время как генетические полиморфизмы – 23,9%. Имеющиеся данные о влиянии диеты на ГУ и подагру в значительной степени экстраполированы из исследований у лиц без подагры. Различные диетические подходы могут иметь небольшое влияние на уровень МК в сыворотке, и у большинства пациентов этого эффекта будет недостаточно для адекватного

лечения подагры. Поэтому диету можно рассматривать только как дополнительную меру, а основным средством достижения уровня МК, необходимого для контроля активности подагры, должна быть фармакологическая терапия.

Только соблюдением диеты (как с ограничением пуриносодержащих продуктов, так и любой другой) достичь и тем более длительно удерживать целевой уровень МК у пациентов с подагрой практически невозможно.

7. Высокая коморбидность

Подагра представляет собой хроническое метаболическое заболевание, часто связанное с сопутствующей патологией (артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы), которая ухудшает прогноз у больных по сравнению с общей популяцией [4, 49]. Кроме того, некоторые сопутствующие нарушения, особенно ожирение и гипертриглицеридемия, способствуют развитию ГУ, и их лечение очень важно для снижения уровня МК в сыворотке [50, 51]. По поводу сопутствующих заболеваний пациенты с подагрой могут получать препараты, повышающие уровень МК (тиазидные и петлевые диуретики, бета-блокаторы, аспирин в низких дозах, циклоспорин, такролимус, пиразинамид, этамбутол). По возможности их желательно заменять средствами, снижающими содержание МК (лозартан, фенофибрат, аторвастатин, амлодипин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4) [52–54]. Скрининг, лечение и мониторинг ХБП занимают центральное место в ведении пациентов с подагрой, что объясняется, во-первых, причинно-следственной связью между снижением функции почек и повышением уровня МК, а, во-вторых, влиянием, которое уровень СКФ оказывает на выбор профилактики и лечения обострений подагры [55].

8. Приверженность терапии

Приверженность лечению у пациентов с подагрой крайне низкая [56]. Зачастую после успешного купирования острого артрита они пропадают из поля зрения врача до развития новых приступов и осложнений. Рекомендации различных ревматологических обществ подчеркивают, что приверженность длительной УСТ является залогом успешного лечения подагры и не может быть достигнута без тщательного и своевременного предоставления ключевой информации пациентам [7, 8], что подтверждено данными крупного РКИ [39].

Лечащий врач должен проинформировать пациента о важности достижения целевого уровня МК в сыворотке для растворения кристаллов МУН, необходимости длительной УСТ и других основных принципах лечения. Результаты недавних исследований отчетливо показали, что хорошо информированные и образованные пациенты с подагрой могут эффективно лечиться [39]. Начиная с первых посещений врача, пациенты должны быть осведомлены о главных принципах терапии заболевания и участвовать в принятии решений [57].

Подагра – частое и серьезное заболевание, однако ее лечение зачастую проводится некорректно. С этим нельзя мириться, так как подагра является наиболее изученной и наиболее излечимой из ревматических болезней. Ключ к успеху – своевременное и адекватное назначение УСТ и контроль за соблюдением врачебных назначений. Например, в Великобри-

тании лечение подагры под наблюдением медсестры оказалось более эффективным и экономически выгодным по сравнению с обычным подходом к ведению пациента [39]. А строгий вра-

чебный контроль за соблюдением рекомендаций по эскалации дозы аллопуринола вплоть до максимально возможной позволил добиться целевого уровня МК у 86% больных [58].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ofanoa M, Ofanoa SM, Heather M, et al. Design and implementation of a Pacific intervention to increase uptake of urate-lowering therapy for gout: a study protocol. *Int J Equity Health*. 2021 Dec 23;20(1):262. doi: 10.1186/s12939-021-01601-4.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765-70. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201687
- Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-9. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):52-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):654-61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124. Epub 2014 Aug 19.
- Gupta MK, Singh JA. Cardiovascular Disease in Gout and the Protective Effect of Treatments Including Urate-Lowering Therapy. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):531-41. doi: 10.1007/s40265-019-01081-5.
- Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1; 57(suppl_1):i47-i50. doi: 10.1093/rheumatology/kex432.
- 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.
- 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.
- 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):e1-e20. doi: 10.1093/rheumatology/kex156.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun;72(6):879-95. doi: 10.1002/art.41247. Epub 2020 May 11.
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378. Epub 2013 Sep 15.
- 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.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1372-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a. Epub 2007 May 23.
- Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. Современная ревматология. 2022;16(3):85-90. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(3):85-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Apr;12(4):235-42. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132. Epub 2015 Sep 29.
- Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Apr;65(4):578-84. doi: 10.1002/acr.21817.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47-56. doi: 10.1016/0002-9343(84)90743-5.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):412-21. doi: 10.1002/art.30119.
- Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН и др. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-7. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, et al. Efficacy of febuxostat in patients with gout, depending on renal function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(3):140-7. (In Russ.)].
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med*. 2002 Sep 15;33(6):774-97. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00956-5.
- Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*. 2005 Mar 4;76(16):1835-47. doi: 10.1016/j.lfs.2004.10.031. Epub 2005 Jan 18.
- Alexander SP, Fabbro D, Kelly E, et al. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: Enzymes. *Br J Pharmacol*. 2017 Dec;174 Suppl 1(Suppl Suppl 1):S272-S359. doi: 10.1111/bph.13877.
- Juge PA, Truchetet ME, Pilletout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
- Kim SH, Lee SY, Kim JM, et al. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020 Jul;35(4):998-1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423. Epub 2019 Apr 8.
- 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.
- Love BL, Barrons R, Veverka A, et al. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
- Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1745-57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. Epub 2020 Nov 9.
- Gao L, Wang B, Pan Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Jul; 44(7):907-16. doi: 10.1002/clc.23643. Epub 2021 May 20.
- Al-Abdoun A, Khan SU, Barbarawi M, et al. Effects of Febuxostat on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Revi-

- ew and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Aug 5;4(4):434-42. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.012. eCollection 2020 Aug.
30. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-79. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2.
31. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, et al. Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1739-46. doi: 10.1002/art.40929. Epub 2019 Aug 12.
32. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):150-6. doi: 10.1002/art.41063. Epub 2019 Dec 10.
33. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):4002-6. doi: 10.1002/art.30649.
34. Martinon F, Pettrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516. Epub 2006 Jan 11.
35. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar;71(3):427-34. doi: 10.1002/acr.23607.
36. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):141-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.002. Epub 2015 Mar 14.
37. Pascart T, Grandjean A, Capon B, et al. Monosodium urate burden assessed with dual-energy computed tomography predicts the risk of flares in gout: a 12-month observational study: MSU burden and risk of gout flare. *Arthritis Res Ther*. 2018 Sep 17;20(1):210. doi: 10.1186/s13075-018-1714-9.
38. Dalbeth N, Nicolaou S, Baumgartner S, et al. Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):364-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212046. Epub 2017 Nov 16.
39. 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.
40. Robinson PC, Dalbeth N, Donovan P. The Cost-effectiveness of Biannual Serum Urate (SU) Monitoring after Reaching Target in Gout: A Health Economic Analysis Comparing SU Monitoring. *J Rheumatol*. 2018 May;45(5):697-704. doi: 10.3899/jrheum.170199. Epub 2018 Feb 15.
41. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, et al. Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy. *Am J Med*. 2019 Apr;132(4):457-67. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.010. Epub 2019 Jan 3.
42. 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.)].
43. Chikina MN, Eliseev MS, Sheliabina OV. AB0920 Application of the EULAR 2016 Guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (Data of six-month prospective study). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1761. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-EULAR.5171.
44. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks when prescribing urate-reducing therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):760-6. (In Russ.)].
45. Tillemann JA, Desimone EM II, McAuliffe R. Urate-lowering therapy for prevention and treatment of gout flare. *US Pharm*. 2017;42(3):33-7.
46. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных 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.
47. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). *Современная ревматология*. 2021;15(4):50-5. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
48. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, et al. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018 Oct 10;363:k3951. doi: 10.1136/bmj.k3951.
49. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374-80. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Factors influencing the development of type 2 diabetes mellitus in patients with gout (results of a long-term prospective study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(3):374-80. (In Russ.)].
50. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2145-8. doi: 10.1093/rheumatology/key229.
51. Li X, Meng X, He Y, et al. Genetically determined serum urate levels and cardiovascular and other diseases in UK Biobank cohort: A phenome-wide mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2019 Oct 18;16(10):e1002937. doi: 10.1371/journal.pmed.1002937. eCollection 2019 Oct.
52. Hori T, Ouchi M, Otani N, et al. The uricosuric effects of dihydropyridine calcium channel blockers in vivo using urate underexcretion animal models. *J Pharmacol Sci*. 2018 Apr;136(4):196-202. doi: 10.1016/j.jphs.2017.11.011. Epub 2018 Mar 8.
53. Waldman B, Ansqer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9. Epub 2018 Feb 26.
54. Паневин ТС, Желябина ОВ, Елисеев МС и др. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Сахарный диабет. 2020;23(4):349-56. [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, et al. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Sakharnyi diabet*. 2020;23(4):349-56. (In Russ.)].
55. Stack AG, Johnson ME, Blak B, et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open*. 2019 Aug 28;9(8):e031550. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031550.
56. 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. *Sovremen-*

naya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):62-8. (In Russ.].
doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
57. 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.
58. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». РМЖ.

2022;(6):17-22.
[Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. An open 6-month study of the effectiveness of titration of the dose of allopurinol in patients with gout as part of the "treatment to goal" strategy. *RMZh*. 2022;(6):17-22. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
01.04.2023/24.05.2023/26.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме №1021051403074-2.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 investigation has been conducted within scientific topic №1021051403074-2.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

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

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

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>