

Многоликая подагра: современные концепции лечения

И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru

Аннотация

Подагра – системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и органах с последующим развитием аутовоспаления. Проблема коморбидности при подагре известна давно и продолжает активно изучаться. Установлены ассоциации между подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими и обменными нарушениями, заболеваниями почек, и важную роль в этом играет гиперурикемия. Соответственно устранение гиперурикемии – основа современной стратегии эффективной терапии подагры, главный принцип которой заключается в «лечении до достижения цели» (концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови < 360 мкмоль/л [6 мг/дл]). Тем не менее многие пациенты, нуждающиеся в лечении по поводу подагры, до сих пор не получают терапии или получают ее в несоответствующем объеме, что значительно увеличивает риски общей и сердечно-сосудистой смертности. В связи с этим большое значение имеет информированность врачей разных специальностей о показаниях, оптимальных сроках начала и целях уратснижающей терапии, а также преимуществах и недостатках отдельных уратснижающих препаратов, в том числе нежелательных явлениях со стороны кожи, почек, сердца, печени. В обзоре освещены современные принципы уратснижающей терапии, в том числе место фебуксостата в терапии пациентов с подагрой.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, метаболический синдром, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Камышова Е.С. Многоликая подагра: современные концепции лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 10: 14–19. DOI: 10.47407/kr2021.2.10.00113

The many faces of gout: modern treatment concepts

Irina N. Bobkova, Elena S. Kamyshova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru

Abstract

Gout is a systemic disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in various tissues and organs with the subsequent development of autoinflammation. The problem of comorbidity in gout has been known for a long time and continues to be actively studied. The gout is associated with cardiovascular diseases, metabolic and metabolic disorders, kidney diseases, and hyperuricemia plays an important role in these associations. Therefore, the elimination of hyperuricemia is the basis of the modern strategy of effective therapy for gout, the main principle of which is “treat-to-target” (serum uric acid concentration <360 μmol/L [6 mg/dL]). Nevertheless, many patients who need treatment for gout still do not receive therapy or receive suboptimal therapy, which significantly increases the risks of overall and cardiovascular mortality. In this regard, it is of great importance that physicians are aware of the indications, optimal timing of initiation and purposes of urate-lowering therapy, as well as strengths and weaknesses of certain urate-lowering drugs, including skin, kidneys, heart, and liver adverse events. The review highlights the modern principles of urate-lowering therapy, including the place of febuxostat in the treatment of patients with gout.

Key words: gout, hyperuricemia, metabolic syndrome, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Bobkova I.N., Kamyshova E.S. The many faces of gout: modern treatment concepts. Clinical review for general practice. 2021; 10: 14–19. DOI: 10.47407/kr2021.2.10.00113

Гиперурикемия, подагра и не только

Подагра – одно из наиболее древних заболеваний суставов, первое упоминание о котором датируется 2640 годом до н.э. («королева болезней») [1, 2]. Поскольку на протяжении веков подагра ассоциировалась с употреблением большого количества мясной пищи и алкоголя, т.е. образом жизни, который могли позволить себе только состоятельные люди, в определенные эпохи в обществе ее даже рассматривали как заболевание, повышающее социальный статус пациента («болезнь королей») [1, 2]. В современном мире отношение к подагре в корне изменилось. На сегодняшний день это повсеместно распространенное заболевание, частота которого постоянно увеличивается, что обуслов-

лено прежде всего современным образом жизни и старением населения. По данным популяционных исследований в Европе, Азии и Северной Америке частота новых случаев подагры у взрослых составляет от 0,6 до 2,9 на 1000 человеко-лет, а распространенность варьирует от 0,68% до 3,9% [3].

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие, что поражение суставов при подагре представляет собой лишь «вершину айсберга». С современной точки зрения, подагра является системным заболеванием, которое возникает в результате отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и органах с последующим развитием аутовоспаления. Показано, что МУН способен стимулировать си-

стему врожденного иммунитета, вызывая сборку крио-пириновой инфламмосомы и активацию каспазы-1, что приводит к активации интерлейкина-1 β [4]. Интерлейкин-1 β , в свою очередь, запускает каскад реакций с выработкой провоспалительных цитокинов и хемокинов, результатом которых является привлечение в очаг нейтрофилов и других клеток с развитием приступа подагры [5]. Обусловленная кристаллизацией МУН активация инфламмосомы вне подагрического приступа создает потенциальные условия для развития и персистирующего субклинического аутовоспаления, которое может лежать в основе ряда осложнений подагры [6].

Обязательным условием кристаллообразования является наличие гиперурикемии (ГУ), под которой понимают повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови ≥ 420 мкмоль/л (или 7,0 мг/дл) [3, 7]. ГУ развивается в результате повышения продукции и/или снижения экскреции МК. Избыточная продукция МК может быть обусловлена влиянием приобретенных факторов, таких как диета с высоким содержанием пуринов и фруктозы, употребление алкоголя, состояния, сопровождающиеся увеличением скорости обновления клеток (например, псориаз и миелопролиферативные заболевания), а также генетически обусловленных нарушений активности ферментов, участвующих в синтезе пуриновых нуклеотидов [8]. В то же время основная регуляция содержания МК в сыворотке крови осуществляется почками путем экскреции и реабсорбции. Эти процессы протекают в проксимальных канальцах и контролируются несколькими уратными транспортерами [9]. Кроме того, небольшое количество МК выводится через кишечник, причем кишечная экскреция МК/уратов может быть опосредована теми же транспортерами, что и почечная [10, 11]. Нарушение работы уратных транспортеров под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов приводит к увеличению реабсорбции и снижению экскреции МК в почках и, следовательно, формированию ГУ [12].

Проблема коморбидности при подагре и ГУ известна давно и продолжает активно изучаться. Установлены ассоциации между подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, инсультом [13], фибрилляцией предсердий [14, 15], наличие которых увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с подагрой [16, 17]. Недавние исследования показали, что у лиц с подагрой также повышен риск заболевания периферических артерий [13, 18], эректильной дисфункции [19], обструктивного апноэ сна [20, 21], венозной тромбоземболии [22, 23]. В нескольких исследованиях описана ассоциация подагры с повышением риска остеопороза и остеопоротических переломов у женщин [24, 25]. В ряде крупных когортных исследований подтверждена взаимосвязь подагры/ГУ с хронической болезнью почек (ХБП), к формированию которой могут привести мочекаменная болезнь, хронический урат-

ный тубулоинтерстициальный нефрит, повторные эпизоды мочекишечной блокады, гипертоническая нефропатия и др. Наличие ХБП (особенно ее продвинутых стадий) предрасполагает к развитию подагры/ГУ, которая, в свою очередь, увеличивает риск развития и прогрессирования ХБП [26–28].

Накоплены результаты многочисленных исследований о патогенетически обоснованной взаимосвязи подагры с метаболическим синдромом (МС) и его компонентами. Так, в формирование МС вносят вклад факторы риска, играющие важную роль в развитии подагры (например, отсутствие физической активности и переизбыток, в том числе избыточное потребление пуринов), а инсулин способен регулировать клиренс МК почками, влияя на уратные транспортеры в проксимальных канальцах. В условиях гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР), экскреция МК снижается, а реабсорбция возрастает, приводя к развитию ГУ [29, 30].

Сохраняющийся интерес к этой проблеме объясняется в том числе неуклонным ростом распространенности МС в мире и ассоциированными с ним рисками заболеваемости и смертности [31, 32]. По разным оценкам в зависимости от используемых критериев, распространенность МС у пациентов с подагрой в мире варьирует от 44% до 82% [33–35]. В Российской Федерации распространенность МС при подагре в национальном масштабе не изучалась, однако в исследовании В.Г. Барсковой и соавт. [36] МС был выявлен у 137 (67,8%) из 202 пациентов с подагрой, причем наличие МС ассоциировалось с большим индексом тяжести артрита, включая большее число пораженных суставов и более высокую концентрацию МК в сыворотке крови. В этом же исследовании установлено, что у пациентов с подагрой и ИР уровень МК был выше, чем у пациентов без ИР, и статистически значимо коррелировал с уровнем иммунореактивного инсулина. Сочетание подагры с ИР и сахарным диабетом 2-го типа также характеризовалось более тяжелым поражением суставов. Кроме того, авторы подтвердили ассоциацию между подагрой и увеличением риска ССЗ, причем наиболее частыми факторами риска были обменные нарушения (ожирение и дислипидемия), а у пациентов пожилого возраста – АГ [36].

Современные подходы к коррекции гиперурикемии: место аллопуринола и фебуксостата

Понимание потенциальной опасности, обусловленной высокой частотой выявления у пациентов с подагрой МС и его компонентов, ассоциированных с высоким риском ССЗ и смертности, нашло отражение в международных и отечественных клинических рекомендациях. В ходе диагностики «рекомендуется выявлять факторы риска подагры и сопутствующих болезней у каждого пациента, включая признаки МС (ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, гипертензия)» [7, 37]. Важная роль в этом отводится в первую

очередь специалистам первичного звена (участковым терапевтам, врачам общей практики), задача которых не только своевременно распознать подагру и сопутствующие ей часто более серьезные в прогностическом отношении заболевания, но и дать рекомендации по немедикаментозной и медикаментозной терапии, включая низкопуриновую диету, изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов.

Несмотря на то что подагра является одним из немногих «излечимых» ревматических заболеваний, у большинства пациентов терапия зачастую оказывается неадекватной из-за низкой частоты назначения врачами уратснижающих препаратов и плохой приверженности к терапии самих пациентов [38]. Так, менее 1/2 пациентов с подагрой и наличием показаний к лечению получают уратснижающую терапию (УСТ) [39, 40]. Современная стратегия эффективного лечения подагры заключается в непрерывной УСТ, направленной на растворение имеющихся и предотвращение формирования новых кристаллов МУН [37, 41]. Основным принципом — «лечение до достижения цели» (концентрации МК в сыворотке крови <360 мкмоль/л [6 мг/дл]). Однако поскольку УСТ должна проводиться на протяжении всей жизни пациентов, основной проблемой является низкая приверженность больных, обусловленная необходимостью титрования дозы под контролем лабораторных показателей, применения большого количества медикаментов и неудобным режимом дозирования.

Препаратом 1-й линии УСТ у большинства пациентов является аллопуринол [7, 37, 41], который впервые был зарегистрирован для лечения подагры еще в 1966 г. и сохраняет лидирующее положение в настоящее время. Аллопуринол представляет собой структурный аналог гипоксантина и ингибирует ксантиноксидазу, нарушая превращение гипоксантина в ксантин, а ксантина в МК. Около 80% аллопуринола и его метаболитов выводится почками, поэтому при нарушении функции почек требуется коррекция дозы препарата. Начальная доза аллопуринола составляет 100 мг/сут у пациентов с сохранной функцией почек и 50 мг/сут при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и при хорошей переносимости повышается каждые 2–4 нед на 100 и 50 мг/сут соответственно до достижения целевой концентрации МК [37, 42]. Такой режим постепенного повышения дозы позволяет добиться целевых значений МК у большинства пациентов с подагрой [42]. В исследовании L.K. Stamp и соавт. [42] средняя доза аллопуринола, при которой была достигнута целевая концентрация МК в крови, составила 400 мг/сут. Однако у части пациентов не удается достичь целевых значений, и причинами этого являются низкая приверженность к лечению, применение субоптимальных доз препарата и неэффективность максимально допустимой дозы [43].

Аллопуринол может стать причиной развития редких, но угрожающих жизни нежелательных явлений (НЯ): тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчув-

ствительности), включая синдром Стивенса–Джонсона (токсический эпидермальный некролиз), как правило, возникающих в первые несколько месяцев лечения, DRESS-синдрома, острого повреждения почек, гепатита и эозинофилии [44]. Факторами риска НЯ со стороны кожи являются носительство аллеля HLA-B*58:01 [45], а также наличие ХБП, применение диуретиков и назначение высокой начальной дозы аллопуринола [46]. Согласно современным клиническим рекомендациям, при недостижении целевого уровня МК в сыворотке крови на фоне применения максимально допустимых доз аллопуринола или при непереносимости аллопуринола показано назначение фебуксостата [7, 37].

Фебуксостат представляет собой непуринный селективный ингибитор ксантиноксидазы, который в отличие от аллопуринола связывается с обеими изоформами фермента (окисленной и восстановленной) и не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуриновых и пиримидиновых оснований. Эффективность и безопасность фебуксостата изучались в нескольких крупных клинических исследованиях, включавших более 4 тыс. пациентов (FOCUS [47], APEX [48], FACT [49], CONFIRMS [50] и EXCEL [51]). Фебуксостат продемонстрировал более высокую эффективность в отношении достижения целевого уровня МК в крови (<6,0 мг/дл) при применении в дозе 80 и 120 мг/сут по сравнению с аллопуринолом в дозе 100–300 мг/сут у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Результаты последующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [52, 53] и крупных метаанализов, в том числе метаанализа РКИ [54, 55], также подтвердили превосходство фебуксостата над аллопуринолом в отношении эффективности и свидетельствовали о хорошей переносимости препарата.

Значимым преимуществом фебуксостата является более высокая по сравнению с аллопуринолом кишечная экскреция: до 45% фебуксостата и его метаболитов выводится через кишечник, что позволяет применять препарат у пациентов с незначительно или умеренно сниженной функцией почек без коррекции дозы [56, 57]. К настоящему времени получены данные об эффективности и безопасности фебуксостата при ХБП 4–5-й стадии [58–60]. Доказательства в отношении нефропротективных свойств фебуксостата противоречивы. В исследовании P.-A. Juge и соавт. [59] за 1,3±1,2 года терапии ухудшение функции почек (снижение расчетной СКФ на >10% по сравнению с исходным уровнем) наблюдалось у 40% пациентов с ХБП 4-й стадии и у 53,8% с ХБП 5-й стадии. В то же время многофакторный анализ данных 70 пациентов с ГУ и ХБП 3b–5-й стадией показал, что значимое снижение уровня МК в крови ассоциировано с повышением расчетной СКФ и тенденцией к уменьшению протеинурии [61]. Метаанализ 5 РКИ, проведенный для оценки нефропротективных свойств фебуксостата, продемонстрировал его положительное влияние на расчетную СКФ, на основании чего авторы сделали вывод, что фебуксостат может замедлять прогрессирование ХБП 3 и 4-й стадии [62].

Другое преимущество фебуксостата заключается в более низкой по сравнению с аллопуринолом вероятности развития тяжелых НЯ со стороны кожи [63], что позволяет назначать препарат пациентам с наличием в анамнезе аллергических кожных реакций на аллопуринол.

В отечественном одноцентровом проспективном исследовании, включавшем 80 пациентов с подагрой, в котором сравнивали эффекты аллопуринола и препарата Азурикс® (фебуксостат), доля пациентов, достигших целевых значений МК в крови составила около 70% в группе препарата Азурикс® (фебуксостат) и только 54% в группе аллопуринола [64]. У 21 из 38 пациентов с тофусами отмечалось уменьшение их размеров, причем большинство больных (n=19) получали фебуксостат; у 2 пациентов тофусы полностью регрессировали. У пациентов, достигших целевого уровня МК в крови на фоне терапии препаратом Азурикс® (фебуксостат), через 6 мес лечения отмечалось улучшение качества жизни по ряду шкал. Анализ приверженности терапии показал, что более высокие показатели наблюдаются у пациентов, получавших фебуксостат (63%) по сравнению с 36% у пациентов из группы аллопуринола (p=0,04). Кроме того, фебуксостат характеризовался хорошей переносимостью: НЯ развились у трех пациентов и представляли собой двукратное повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (n=2) и нарастание уровней креа-

тинфосфокиназы и АСТ (n=1). Сообщения о НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствовали.

Заключение

Таким образом, все вышесказанное подчеркивает важную роль коррекции ГУ в лечении подагры и предупреждении ее осложнений, и большое значение в этом отношении имеет информированность врачей разных специальностей, в том числе терапевтов, кардиологов, эндокринологов, нефрологов т.д., об оптимальных сроках начала и целях УСТ, преимуществах и недостатках уратснижающих препаратов, в том числе НЯ со стороны кожи, почек, сердца, печени. Несмотря на то что в настоящее время препаратом 1-й линии у пациентов с подагрой и сохранной функцией почек является аллопуринол, доказавший свою эффективность и безопасность в многочисленных РКИ, накапливающийся положительный опыт применения фебуксостата, возможность его назначения пациентам с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола, нарушенной функцией почек позволяют рассматривать его как эффективную альтернативу, а в некоторых клинических ситуациях и как препарат выбора для лечения пациентов с подагрой и/или ГУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375 (9711): 318–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7
- Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 Suppl 1 (Suppl. 1): S1. DOI: 10.1186/ar1906
- Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 69. Published 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0115-y
- Martinson F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* 2002; 10 (2): 417–26. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3
- Martinson F, Pétrilli V, Mayor A et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440 (7081): 237–41. DOI: 10.1038/nature04516
- Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28 (2): 28–33. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33 [Rameev V.V., Eliseev M.S., Moiseev S.V. Kontseptsiiia avtovospaleniia v geneze podagry i giperurikemii. *Klinicheskaiia farmakologiiia i terapiia*. 2019; 28 (2): 28–33. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33 (in Russian).]
- Елисеев М.С. Подагра. В кн.: *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. ISBN: 978-5-9704-5398-8. [Eliseev M.S. Podagra. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiiia*. Ed, E.L. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. ISBN: 978-5-9704-5398-8 (in Russian).]
- Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine* 2011; 78 (1): 35–40. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.027
- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417 (6887): 447–52. DOI: 10.1038/nature742
- Ichida K, Matsuo H, Takada T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 2012; 3: 764. DOI: 10.1038/ncomms1756
- Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol* 2016; 54 (12): 3151–5. DOI: 10.1080/13880209.2016.1195847
- Jing J, Ekici AB, Sitter T et al. Genetics of serum urate concentrations and gout in a high-risk population, patients with chronic kidney disease. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 13184. DOI: 10.1038/s41598-018-31282-z
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 210–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
- Singh JA, Cleveland JD. Gout and the risk of incident atrial fibrillation in older adults: a study of US Medicare data. *RMD Open* 2018; 4 (2): e000712. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000712
- Kuo YJ, Tsai TH, Chang HP et al. The risk of atrial fibrillation in patients with gout: a nationwide population-based study. *Sci Rep* 2016; 6: 32220. DOI: 10.1038/srep32220
- Clarson LE, Chandratne P, Hider SL et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (3): 335–43. DOI: 10.1177/2047487313514895
- Lottmann K, Chen X, Schädlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (2): 195–203. DOI: 10.1007/s11926-011-0234-2
- Clarson LE, Hider SL, Belcher J et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the

- UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (4): 642–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
19. Abdul Sultan A, Mallen C, Hayward R et al. Gout and subsequent erectile dysfunction: a population-based cohort study from England. *Arthritis Res Ther* 2017; 19 (1): 123. DOI: 10.1186/s13075-017-1322-0
 20. Zhang Y, Peloquin CE, Dubreuil M et al. Sleep Apnea and the Risk of Incident Gout: A Population-Based, Body Mass Index-Matched Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (12): 3298–302. DOI: 10.1002/art.39330
 21. Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller S et al. The Risk of Gout Among Patients With Sleep Apnea: A Matched Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (1): 154–60. DOI: 10.1002/art.40662
 22. Huang CC, Huang PH, Chen JH et al. An Independent Risk of Gout on the Development of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (51): e2140. DOI: 10.1097/MD.0000000000002140
 23. Li L, McCormick N, Sayre EC et al. Trends of venous thromboembolism risk before and after diagnosis of gout: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (5): 1099–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kez398
 24. Kok VC, Horng JT, Wang MN et al. Gout as a risk factor for osteoporosis: epidemiologic evidence from a population-based longitudinal study involving 108,060 individuals. *Osteoporos Int* 2018; 29 (4): 973–85. DOI: 10.1007/s00198-018-4375-2
 25. Tzeng HE, Lin CC, Wang IK et al. Gout increases risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (34): e4669. DOI: 10.1097/MD.0000000000004669
 26. Roughley M, Sultan AA, Clarkson L et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 243. DOI: 10.1186/s13075-018-1746-1
 27. Singh JA, Cleveland JD. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. *BMC Nephrol* 2019; 20 (1): 93. DOI: 10.1186/s12882-019-1274-5
 28. Shimizu T, Hori H. The prevalence of nephrolithiasis in patients with primary gout: a cross-sectional study using helical computed tomography. *J Rheumatol* 2009; 36 (9): 1958–62. DOI: 10.3899/jrheum.081128
 29. Nakagawa T, Cirillo P, Sato W et al. The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. *Intern Emerg Med* 2008; 3 (4): 313–18. DOI: 10.1007/s11739-008-0141-3
 30. King C, Lanaspas MA, Jensen T et al. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib Nephrol* 2018; 192: 88–02. DOI: 10.1159/000484283A
 31. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. *Risk Factor and Life Expectancy Research Group. Am J Epidemiol* 1998; 148 (10): 958–966. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009572
 32. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28 (7): 1769–78. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1769
 33. Rho YH, Choi SJ, Lee YH et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2005; 20 (6): 1029–33. DOI: 10.3346/jkms.2005.20.6.1029
 34. Vázquez-Mellado J, García CG, Vázquez SG et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004; 10 (3): 105–9. DOI: 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc
 35. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120 (5): 442–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.06.040
 36. Барскова В.Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре. *Международный эндокринологический журнал*. 2007; 6 (12). www.mif-ua.com/archive/article/3768
[Barškova V.G. Metabolicheskiy sindrom i kardiovaskuliarnye narusheniya pri podagre. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2007; 6 (12). www.mif-ua.com/archive/article/3768 (in Russian).]
 37. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
 38. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16 (7): 380–90. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1
 39. 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
 40. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther* 2017; 19 (1): 6. DOI: 10.1186/s13075-016-1211-y
 41. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug; 72 (8): 1187] [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar; 73 (3): 458]. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72 (6): 744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
 42. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (9): 1522–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210872
 43. Stamp LK, Merriman TR, Barclay ML et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44 (2): 170–4. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007
 44. Gutiérrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola P et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 2005; 331 (7517): 623–4. DOI: 10.1136/bmj.331.7517.623
 45. Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (17): 6237]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (11): 4134–9. DOI: 10.1073/pnas.0409500102
 46. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (8): 2529–36. DOI: 10.1002/art.34488
 47. Schumacher HR Jr, 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; 48 (2): 188–94. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457
 48. 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; 59 (11): 1540–8. DOI: 10.1002/art.24209
 49. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2450–61. DOI: 10.1056/NEJMoa050373
 50. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (2): R63. DOI: 10.1186/ar2978
 51. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009; 36 (6): 1273–82. DOI: 10.3899/jrheum.080814
 52. Huang X, Du H, Gu J et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis* 2014; 17 (6): 679–86. DOI: 10.1111/1756-185X.12266
 53. 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; 396 (10264): 1745 DOI: 57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0
 54. Fan B, Zhang P, Li X. Efficacy and safety of Febuxostat Versus Allopurinol in Hyperuricemic patients with or without Gout: A meta-analysis. *Neuro Endocrinol Lett* 2020; 41 (4): 195–204.

-
55. Fan M, Liu J, Zhao B et al. Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (2): 683–92. DOI: 10.1007/s10067-020-05272-4
 56. Mizuno T, Hayashi T, Hikosaka S et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1489–93. DOI: 10.2147/CIA.S70855
 57. Hira D, Chisaki Y, Noda S et al. Population Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy of Febuxostat in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacology* 2015; 96 (1–2): 90–8. DOI: 10.1159/000434633
 58. Lim DH, Oh JS, Ahn SM et al. Febuxostat in Hyperuricemic Patients With Advanced CKD [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017; 69 (6): 869]. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 (5): 819–21. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.07.001
 59. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout 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; 84 (5): 595–8. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020
 60. Liu X, Liu K, Sun Q et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2018; 16 (3): 1859–65. DOI: 10.3892/etm.2018.6367
 61. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37 (10): 919–25. DOI: 10.1038/hr.2014.107
 62. Zeng XX, Tang Y, Hu K et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (13): e0161. DOI: 10.1097/MD.00000000000010161
 63. Bardin T, Chalès G, Pascart T et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine* 2016; 83 (3): 314–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011
 64. Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология*. 2021; 15 (3): 62–8. [Chikina M.N., Zheliabina O.V., Eliseev M.S. Vliianie uratsnizhaishechi terapii na pokazateli kachestva zhizni u patientsov s podagroï. *Sovremennaiia revmatologïia*. 2021; 15 (3): 62–8 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бобкова Ирина Николаевна – д-р. мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: irbo.mma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680; eLIBRARY.RU SPIN: 4217-4514; Scopus Author ID: 6603370329

Irina N. Bobkova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: irbo.mma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680; eLIBRARY.RU SPIN: 4217-4514; Scopus Author ID: 6603370329

Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125; eLIBRARY.RU SPIN: 2427-3666; Scopus Author ID: 6508285484

Elena S. Kamyshova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125; eLIBRARY.RU SPIN: 2427-3666; Scopus Author ID: 6508285484

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021
