

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»,

*На правах рукописи*

**ЧИКИНА Мария Николаевна**

**РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ  
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

3.1.27. Ревматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Елисеев Максим Сергеевич,**  
кандидат медицинских наук

Москва – 2023

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1. Уратснижающая терапия подагры .....	11
1.1.1. Аллопуринол.....	13
1.1.2. Генетические аспекты назначения аллопуринола .....	16
1.1.3. Фебуксостат .....	17
1.1.4. Принципы проведения уратснижающей терапии .....	19
1.2. Профилактическая противовоспалительная терапия .....	21
1.2.1. Колхицин.....	22
1.2.2. Нестероидные противовоспалительные препараты .....	27
1.2.3. Глюкокортикоиды .....	31
1.2.4. Канакинумаб .....	32
1.3. Заключение .....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>34</b>
2.1. Дизайн исследования .....	34
2.2. Характеристика больных.....	37
2.3. Методы исследования.....	39
2.3.1. Клинические методы исследования .....	39
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	40
2.4. Статистическая обработка данных.....	41
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК) при назначении различных ингибиторов ксантиноксидазы .....	42
3.1.1. Возможность достижения целевого уровня МК при применении аллопуринола.....	42
3.1.2. Возможность достижения целевого уровня МК при применении фебуксостата .....	49
<b>3.1.3. Эффективность последовательного назначения аллопуринола и фебуксостата.....</b>	<b>53</b>
3.2. Взаимосвязь полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня мочевой кислоты при приеме различных доз аллопуринола и фебуксостата.....	54
3.3. Применение противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающих препаратов.....	57
3.3.1 Выбор противовоспалительного препарата, согласно предложенному алгоритму.....	57

3.3.2. Эффективность противовоспалительных препаратов, назначаемых для профилактики приступов артрита в соответствии с предложенным алгоритмом .....	59
3.3.3. Эффективность различных противовоспалительных препаратов (НПВП, колхицин, глюкокортикоиды) в сравнении с отсутствием их приема .....	62
3.3.4. Сравнение эффективности различных противовоспалительных препаратов (колхицин, НПВП, глюкокортикоиды).....	69
3.4. Влияние уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов с подагрой .....	72
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>77</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>87</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>87</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>89</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>90</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>92</b>
<b>Приложение А (справочное). Классификационные критерии подагры.....</b>	<b>106</b>
<b>Приложение Б (справочное). Опросник качества жизни SF-36 .....</b>	<b>107</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Подагра является наиболее часто встречающимся воспалительным артритом у взрослых [65], распространенность которого продолжает увеличиваться в течение последних десятилетий [87, 92].

Основной целью лечения подагры является достижение и длительное удержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) путем назначения уратснижающих препаратов. Уратснижающая терапия в Российской Федерации (РФ) должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями [14], разработанными Ассоциацией ревматологов России (АРР), согласно которым препаратом первой линии терапии является аллопуринол, а в случае его неэффективности и/или развития неблагоприятных реакций (НР), используется фебуксостат.

Оба препарата обладают хорошим доказанным уратснижающим эффектом, превышающим по эффективности плацебо, но сведений о возможности практической реализации алгоритма последовательного назначения максимально допустимых доз двух уратснижающих средств строго в соответствии с существующими федеральными и международными рекомендациями по ведению пациентов с подагрой, отсутствуют. Доступные данные об эффективности и безопасности уратснижающих препаратов ограничиваются либо результатами сравнительных, либо ретроспективных исследований. Недостаточно хорошо изучены возможности предикторной оценки ответа на отдельные уратснижающие препараты, исходя из потенциальных возможностей персонализированного подхода к подбору терапии, в том числе, генетического, учитывая, что большинство работ, где анализировалось влияние различных аллелей гена ABCG2 на эффективность аллопуринола, были ретроспективными и дозы препарата не титровались до максимальных.

Известно также, что приём любых, снижающих сывороточный уровень МК средств, независимо от их механизма действия (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказа, бензобромарон), отождествляется с нарастанием частоты приступов артрита в первые месяцы такой терапии [27, 99]. Наиболее перспективным методом снижения риска обострения артрита у больных с подагрой является назначение совместно

с уратснижающими средствами длительного курса профилактической противовоспалительной терапии. С этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин или глюкокортикоиды (ГК).

Наиболее полно исследованным препаратом в отношении способности уменьшать вероятность приступов артрита при инициации уратснижающей терапии является колхицин, есть немногочисленные данные об эффективности, сопоставимой с колхицином, для НПВП и применении с этой целью ГК. В рамках исследования III фазы и последующих постмаркетинговых работах было показано, что вероятность приступа артрита при длительном наблюдении сокращается и при назначении подкожных инъекций ингибитора интерлейкина-1 (ИЛ-1) канакинумаба [100]. Все перечисленные группы препаратов приводят к достоверному снижению частоты приступов артрита, однако выбор конкретного лекарственного средства и возможность длительного применения в клинической практике при строгом соблюдении ограничений к их назначению (наличии сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности, нарушений углеводного обмена, неконтролируемой артериальной гипертензии [АГ] и т.д.) предполагает необходимость использования простых алгоритмов, по аналогии с назначением уратснижающих препаратов.

В имеющихся единичных проспективных работах, в которых сравнивали эффективность отдельных препаратов, назначаемых для профилактики приступов, выбор конкретного осуществлялся врачом на своё усмотрение, без каких-либо конкретных критериев выбора и лимитаций, и исследовались, максимум, два препарата [122]. В нескольких работах анализ эффективности такой терапии был оценен ретроспективно, а строгое титрование доз уратснижающих препаратов не проводилось, что также снижает достоверность полученных результатов [128].

Таким образом, аспекты практической реализации конкретных схем уратснижающей и профилактической терапии не изучены, мнение о жизнеспособности как национальных, так и международных рекомендаций основано либо на работах, проводивших ретроспективный анализ, либо на данных клинических исследова-

ний, недостатками которых являлась высокая частота самостоятельной отмены пациентами уратснижающих препаратов, отсутствие строго контроля за назначением профилактической противовоспалительной терапии, нередко чрезмерно строгие критерии включения, отдаляющие полученные результаты от реальности, игнорирование назначения высоких, а порой даже средних доз аллопуринола.

### **Цель исследования**

Разработать и апробировать алгоритм уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии в рамках проспективного одноцентрового исследования.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту достижения и удержания на протяжении 3–6 месяцев целевого сывороточного уровня МК при последовательном назначении ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) в максимально допустимых дозах.

2. Изучить взаимосвязь полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня МК при приеме различных доз аллопуринола.

3. Оценить возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии пациентам с подагрой при инициации уратснижающей терапии.

4. Сравнить эффективность и безопасность профилактического применения различных лекарственных препаратов (НПВП, колхицин, ГК) при инициации уратснижающей терапии через 3 и 6 месяцев их применения.

5. Оценить влияние уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов с подагрой (SF-36) по результатам 6-месячного проспективного наблюдения.

### **Научная новизна исследования**

Впервые разработан, апробирован и внедрен алгоритм комбинированного применения (уратснижающей и профилактической противовоспалительной) терапии у пациентов с подагрой.

Впервые в мире выполнено сравнение эффективности и безопасности трёх групп различных противовоспалительных препаратов (НПВП, колхицин, ГК),

назначаемых для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой при инициации уратснижающей терапии.

Впервые в Российской Федерации изучена роль полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) в прогнозировании эффективности аллопуринола.

### **Практическая значимость работы**

Предложены рекомендации для внедрения в реальную клиническую практику алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии для лечения больных с подагрой в Российской Федерации, основанном на комбинированном назначении ингибиторов ксантиноксидазы в дозах, необходимых для достижения целевого уровня МК сыворотки, и различных противовоспалительных препаратов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Последовательное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) приводит к стойкому снижению МК сыворотки, достаточному для поддержания целевого уровня МК у большинства пациентов с подагрой.

2. Полиморфизм 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) не оказывает существенного влияния на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при терапии аллопуринолом и его определение в рутинной клинической практике нецелесообразно.

3. Назначение профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающей терапии приводит к достоверному снижению частоты приступов артрита, их длительности и интенсивности боли в случае возникновения.

4. Длительное использование НПВП и колхицина более эффективно в отношении снижения частоты приступов артрита, чем ГК. Колхицин, НПВП и ГК одинаково снижают интенсивность боли в случае развития приступов артрита, однако НПВП более действенные для уменьшения их длительности.

5. Использование комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению показателей качества жизни, особенно при достижении целевого уровня МК сыворотки.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ литературных данных, как отечественных, так и зарубежных, посвященных исследуемой проблеме.

Диссертант принимал участие в разработке тематических карт. В соответствии с поставленными задачами автором была создана электронная база данных, в которую были внесены все пациенты. Автор сам выполнял ведение пациентов в стационаре, а также вел динамическое наблюдение, в том числе амбулаторно.

Автор лично принимал участие в разработке и апробации алгоритма комбинированного применения (уратснижающей и профилактической) терапии у пациентов с подагрой.

По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано семнадцать научных работ: семь оригинальных статей, один литературный обзор в изданиях, рекомендованных для опубликования результатов диссертационного исследования ВАК при Минобрнауки России, одна глава в иностранном издании, восемь тезисов в сборниках конференций.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные материалы представленной диссертации были представлены: на Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Московская область, 2019 г.), на XVII Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019 г.), на Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с международным участием «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019 г.), на XIX Всероссийской Школе ревматологов им. академика В. А. Насоновой с международным участием «Ревматология – характер системный» (Москва, 2020 г.), на Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2020 г.)



Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 29 июня 2021 г.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные полученные результаты работы внедрены и используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Также, материалы диссертации используются при чтении лекций и при проведении практических занятий для врачей и ординаторов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 108 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 15 отечественных и 117 зарубежных источников.

Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 13 рисунками, 1 клиническим примером и 2 приложениями.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Подагра – это хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных органах, а также тканях и развитием по этой причине воспалением у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [3, 12, 20].

Распространенность подагры в США составляет 3,9% взрослого населения [132], в Греции зарегистрирована самая высокая распространенность в Европе – 4,75% [17], в Великобритании 3,22% у взрослых (возраст  $\geq 20$  лет) и 2,49% среди всего населения [67], что схоже с данными, представленным в Испании – 3,3% [107] и Нидерландах – 3,7% среди мужчин и 2,3% среди женщин [86], в Тайване в 6,24% случаев [66].

Единственной причиной развития подагры, доказанной на сегодняшний день, является гиперурикемия (ГУ) [13], за которую принимают повышение уровня МК сыворотки крови более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин [32].

МК в основном вырабатывается в кишечнике и печени как конечный продукт катаболизма пуринов. Этот метаболический путь в значительной степени сохранился в процессе эволюции у большинства живых видов, за некоторыми исключениями, такими как далматинские собаки и некоторые птицы [78]. При нормальном гомеостазе сывороточные уровни МК поддерживаются на уровне ниже 420 мкмоль/л у мужчин и 360 мкмоль/л у женщин [58], в основном благодаря сложному процессу регуляции с участием почечных транспортных систем. Однако хроническая ГУ может зависеть от перепроизводства МК и/или снижения почечной экскреции МК [34], хотя новые патогенные механизмы также сосредоточены на экспрессии гена ABCG2 в кишечнике и микробиоте кишечника [81].

На сегодняшний день доказана и патогенетически обоснована необходимость проведения уратснижающей терапии подагры, которая направлена на предупреждение формирования кристаллов моноурата натрия, а также на распад сформированных [106]. Кроме того, подтверждена связь между уровнем МК в сыворотке с частотой развития приступов артрита и сокращением межприступного периода. Следовательно, чем ниже концентрация МК в сыворотке крови, тем реже

пациенты обращаются за помощью в медицинское учреждение в связи с обострениями, и длительный прием препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, способен многократно уменьшить вероятность приступа артрита [131, 45].

Рекомендации по лечению подагры от экспертных органов рекомендуют достижение устойчивого снижения уровней МК сыворотки ниже 360 мкмоль/л у всех пациентов или ниже 300 мкмоль/л у пациентов с тяжелой подагрой [55, 61, 91, 109, 123].

Долгосрочное снижение сывороточной МК ниже этих уровней приводит к растворению кристаллов МУН, что, в свою очередь, снижает частоту приступов подагры и устраняет тофусы [70, 82, 84, 106].

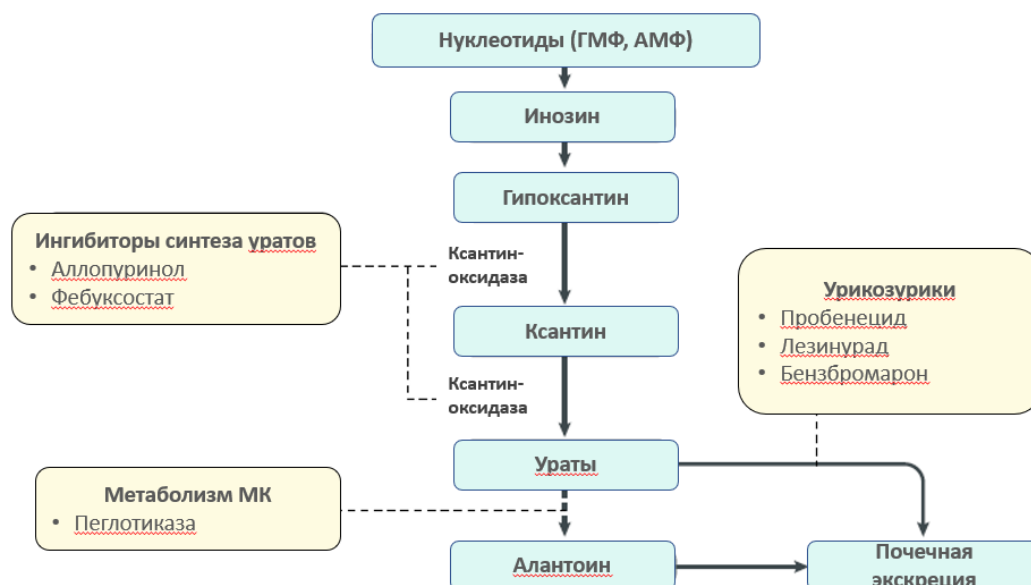
Таким образом, снижение МК в сыворотке крови до нормальных значений, при которых вероятность образования кристаллов МУН минимальна, является основной целью терапии. Эту концентрацию МК необходимо поддерживать в течение всей жизни пациента. Данная рекомендация одобрена коллегами из Американской коллегии ревматологов (ACR), а также Европейской антиревматической лиги (EULAR) и APP [41, 91, 14].

### **1.1. Уратснижающая терапия подагры**

В современной терапии подагры можно констатировать наличие по крайней мере трех точек приложения уратснижающих препаратов. Это ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики и препараты пеглотиказы (Рисунок 1).

Ингибиторы ксантиноксидазы назначаются при подагре приоритетно, они эффективны у большинства пациентов и имеют приемлемый профиль переносимости и безопасности [29].

Согласно рекомендациям EULAR и ACR для лечения подагры, урикозурические средства рекомендуются в качестве альтернативной терапии для пациентов с неэффективностью ингибиторов ксантиноксидазы или для тех, кому эти препараты противопоказаны. Урикозурические препараты увеличивают почечный клиренс МК, как правило, за счет ингибирования реабсорбции МК в проксимальных канальцах почек [91, 88].



**Рисунок 1** – Образование МК и возможные точки приложения действия препаратов, снижающих МК сыворотки [37, 56]

Лезинурад – селективный ингибитор реабсорбции МК, снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке путем ингибирования функции транспортных белков, участвующих в реабсорбции мочевой кислоты в почках [49]. Его не рекомендовано применять в качестве монотерапии, тогда как в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы он обеспечивает двойной механизм снижения МК сыворотки за счет увеличения почечной экскреции и снижения продукции уратов [19]. В РФ препараты данной группы не зарегистрированы.

Пеглотиказа – это рекомбинантная пегилированная уриказа млекопитающих, она ферментативно деградирует МК. Основным ограничением пеглотиказы является иммуногенность и появление anti-drug антител, что приводит к потере эффективности препарата и развитию НР [28]. Данный препарата в РФ также не зарегистрирован.

Ингибиторы ксантиноксидазы остаются самым безопасными и наиболее эффективными препаратами для снижения уровня МК у пациентов с подагрой.

В Российской Федерации зарегистрированы только два из трех существующих ингибиторов ксантиноксидазы препаратов: аллопуринол и фебуксостат (третий препарат – топироксостат, в настоящее время доступен только в Японии).

### *1.1.1. Аллопуринол*

В качестве препарата первой линии уратснижающей терапии показано назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, что отражено в наиболее широко цитируемых клинических рекомендациях [41, 91, 14].

Аллопуринол впервые синтезирован в 1956 г. Gertrude B. Elion и George H. Hitchings, изучавшими противоопухолевые агенты. Поскольку препарат тормозит распад (катаболизм) тиопуринового препарата меркаптопурина, исследователи пытались определить, может ли он повысить эффективность лечения острой лимфобластной лейкемии посредством усиления действия меркаптопурина. Положительный результат получен не был, вероятность развития нежелательных эффектов меркаптопурина существенно увеличивалась, и вскоре, принимая во внимание теоретические предпосылки и накопленные данные клинических исследований о благоприятном влиянии на уратный обмен у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, было инициировано тестирование аллопуринола у пациентов с подагрой. Спустя некоторое время препарат был зарегистрирован для лечения подагры, и с 1966 г. началось его внедрение на фармацевтический рынок [79].

Аллопуринол – неселективный ингибитор ксантиноксидазы, по химическому строению – пиразолопиримидин и аналог гипоксантина. Механизм уратснижающего эффекта этого соединения обусловлен уменьшением окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК [79]. Это первый лекарственный препарат, официально зарегистрированный непосредственно для лечения подагры. Благодаря доказанной эффективности, доступности и низкой стоимости аллопуринол на протяжении полувека остаётся средством первой линии уратснижающей терапии. В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, также ингибирующий ксантиноксидазу, хотя и в меньшей степени. В неизменном виде выводится менее трети аллопуринола (20% – с калом, 10% – путем почечной экскреции), остальное экскретируется почками в виде оксипуринола.

Начинать терапию аллопуринолом следует с минимальной дозы в 50–100 мг/сут с последующим контролем сывороточного уровня МК каждые 2–3 недели,

в случае если необходимый уровень не достигнут, то необходимо увеличивать дозу до получения искомых показателей [41, 91, 14].

Такой подход снижает вероятность развития синдрома гиперчувствительности и способен уменьшить вероятность развития острых приступов артрита, которые часто возникают после инициации уратснижающей терапии [114].

Аллопуринол на сегодняшний день является наиболее распространенным уратснижающим препаратом, доказавшим свою эффективность. В исследовании Т. Н. Taylor и соавт. сравнивалась эффективность аллопуринола 300 мг/сут с плацебо. Было показано, что в группе аллопуринола через 10 дней приема отмечалось снижение сывороточного уровня МК в среднем до 5,5 мг/дл, в то время как в группе плацебо он составил более 8 мг/дл ( $p < 0,001$ ) [116].

В другом исследовании J. T. Scott, включавшем 40 пациентов, сравнивалась эффективность аллопуринола в дозе 300–600 мг/сут с урикозуриком пробенецидом 1 г/сут в течении первой недели приема с увеличением до 2 г/сут через 2 недели, период наблюдения включал 6 месяцев терапии. При анализе данных было получено снижение МК в сыворотке крови с исходных 9,3 мг/дл до 4,7 мг/дл в конечной точке в группе, получавших аллопуринол, и с 8,5 мг/дл до 5,2 мг/дл в группе пробенецида. Таким образом, снижение сывороточного уровня МК в группе аллопуринола было более выраженным, чем в группе пробенецида, хотя различия не были достоверными [104].

В некоторых исследованиях получены сведения о положительном влиянии аллопуринола на сердечно-сосудистую систему. Например, в исследовании R. L. MacIsaac и соавт. была предположена связь между приемом аллопуринола с улучшением исходов сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей с артериальной гипертензией (АГ). В исследование было включено 2032 пациента, получавших аллопуринол и такое же количество, его не получавших, период наблюдения составил более 10 лет. Согласно результатам, длительный прием аллопуринола связан с достоверно меньшим риском развития инсульта (ОР = 0,50, 95%-й ДИ 0,32–0,80) и других сердечно-сосудистых катастроф (ОР = 0,61; 95%-й ДИ 0,43–0,87). При этом у пациентов, получавших лечение высокими дозами аллопуринола более

300 мг/сут ( $n = 1052$ ), снижение риска инсульта ( $OR = 0,58$ ; 95%-й ДИ 0,36–0,94) и других сердечно-сосудистых катастроф ( $OR = 0,65$ ; 95%-й ДИ 0,46–0,93) было более заметно, чем у принимавших препарат в дозах 300 мг/сут и менее ( $n = 980$ ). Таким образом, использование аллопуринола, особенно в более высоких дозах, связано с более низкой вероятностью инсульта и сердечно-сосудистых катастроф у пожилых людей с АГ [43].

Основная причина опасности приема аллопуринола в высоких дозах даже при небольшом снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) это условно частое выявление тяжелых аллергических реакций, а именно синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдрома – drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу обычно возникает в первые 8 недель терапии, к факторам риска относятся: носительство гаплотипа HLA-B\*5801, более высокие дозы препарата при инициации, прием тиазидных диуретиков, а также наличие хронической болезни почек (ХБП). Приведённые выше факторы предполагают необходимость расчета максимальной дозы препарата в зависимости от рСКФ и необходимость титрования дозы лекарственного средства. Исследование J. Yun и соавт. устанавливает важную синергическую роль концентрации лекарственного средства и аллеля HLA-B\*5801 в аллопуринол- или оксипуринол-специфичных ответах Т-клеток. Несмотря на преобладающую догму о независимости от дозы побочных лекарственных реакций типа В, гиперчувствительность к аллопуринолу в основном обусловлена специфичным для оксипуринола Т-клеточным ответом дозозависимым образом, особенно в присутствии аллеля HLA-B\*5801 [130, 98].

В то же время, по данным последнего рандомизированного исследования, последующее увеличение дозы аллопуринола, выше установленной в соответствии с уровнем креатинина, не приводит к увеличению риска развития нежелательных явлений, а возможность достижения искомого уровня МК в сыворотке (менее 360 мкмоль/л) возрастает с 32% до 69% [113]. В исследовании L. K. Stamp и соавт. оценивалась безопасность и эффективность эскалации дозы аллопуринола, в том числе

у пациентов с ХБП, при его долгосрочном приеме для достижения целевой концентрации МК. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой пациенты получали одну и ту же дозу аллопуринола на протяжении всего наблюдения, а в другой выполнялось титрование дозы в зависимости от сывороточного уровня МК. Спустя 12 месяцев наблюдения у пациентов в группе эскалации дозы аллопуринола она составила 412 мг/сут, в группе контроля 289 мг/сут. А сывороточный уровень МК составил 6,9 мг/дл в контрольной группе и 5,7 мг/дл в группе эскалации дозы. Авторами был сделан вывод: постепенное увеличение дозы аллопуринола вплоть до 600 мг/сут пациентам с умеренно сниженной функцией почек увеличивает вероятность добиться искомого уровня содержания МК в сыворотке крови без нарастания частоты НР [113].

По некоторым данным, риск развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу зависит от его стартовой дозы и не связан с превышением дозы, которая была рассчитана в зависимости от сывороточного уровня креатинина [114]. Все же высокие дозы препарата не рекомендованы при сниженной функции почек в настоящее время, принимая во внимание высокую летальность при развитии синдрома гиперчувствительности (более 25%). Для пациентов с наличием неэффективности и/или непереносимостью, а также со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) показано назначение фебуксостата [14].

### *1.1.2. Генетические аспекты назначения аллопуринола*

Идентификация генетических вариаций, которые предсказывают отсутствие ответа на уратснижающую терапию, дает возможность генетического тестирования для персонализированного подхода к назначению препаратов [38].

ABCG2 ген – единственный выявленный на сегодняшний день, связанный с отсутствием ответа на аллопуринол. В 2015 году С. С. Wen и соавт. была выявлена ассоциация между полиморфизмом 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) и плохим ответом на аллопуринол [120].

Похожие данные были получены и в другом исследовании, в котором были определены критерии плохого ответа на терапию аллопуринолом. Было выявлено,



что наличие минорного аллеля ABCG2 (rs2231142) повышало риск плохого ответа на аллопуринол (отношение шансов = 2,71 [1,70–4,48],  $P = 6,0 \times 10^{-5}$ ). Эта связь оставалась значимой после корректировки на возраст, пол, индекс массы тела, этническую принадлежность, рСКФ, применение мочегонных средств [93].

### ***1.1.3. Фебуксостат***

В последние годы в арсенале ревматологов появился препарат фебуксостат, который является селективным непуриновым ингибитором ксантиноксидазы.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали эффективность данного препарата, аналогичную или превосходную эффективности аллопуринола. Также исследования показали, что фебуксостат возможно назначать при сниженной функции почек и печени, помимо этого с наличием плохой переносимости аллопуринола [63, 105, 59].

При длительном приеме фебуксостата наблюдалось практически полное рассасывание тофусов и прекращение рецидивирования атак подагрического артрита. Также было выполнено изучение взаимодействия фебуксостата с препаратами, используемыми в качестве профилактики приступов артрита при инициации препаратов, снижающих сывороточный уровень МК [62, 44]. Результаты проведенных исследований исключили возможность их совместного влияния на фармакокинетику.

Исследование FACT было проведено в 2005 году как рандомизированное двойное слепое, период наблюдения составил 52 недели многоцентрового исследования III фазы ( $n = 760$ ). В данной работе сравнивали фебуксостат и аллопуринол в различных дозах в отношении их эффективности и безопасности приема [23]. Однако, в этом исследовании критерием невключения являлись пациенты с уровнем сывороточного креатинина более 133 мкмоль/л, а доза аллопуринола вовсе не титровалась.

В крупном исследовании APEx, приняло участие 1067 пациентов с подагрой, исследование проводилось в течении 28 недель [103]. В работе также сравнивалась и эффективность, и безопасность различных доз фебуксостата с аллопуринолом и

плацебо. Также, изучалась возможность лечения пациентов со сниженной функцией почек, но в группе фебуксостата доза не менялась в зависимости от функции почек, а в группе аллопуринола учитывался уровень креатинина при выборе максимально допустимой дозы. Целевого уровня МК достигли большая часть пациентов: при приеме фебуксостата – у 76–94%, аллопуринола – у 41%, в группе плацебо всего у 1 % пациентов ( $p < 0,05$  для всех). Частота развития НР в группах не различалась, в том числе у пациентов в группе фебуксостата, получавших его в дозе 240 мг/сут (что в 2 раза превышает максимально разрешенную в настоящий момент суточную дозу).

В исследовании EXCEL приняло участие 1086 пациентов с подагрой [22]. В работе изучалась оценка частоты развития приступов артрита в первый год терапии и в последующий. Так, в первый год терапии в среднем частота приступов при приеме фебуксостата 80 мг/сут составила 1,4, при приеме аллопуринола 100/300 мг/сут (в зависимости от функции почек) 1,49, при приеме фебуксостата 120 мг/сут – 1,72. При приеме в течение второго года частоты приступов значительно уменьшилась и составила в среднем 0,19 для фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 0,11 при приеме аллопуринола, а при приеме фебуксостата в дозе 120 мг/сут приступы вовсе не регистрировались.

Выводы в исследовании CONFIRMS также показали лучшую эффективность фебуксостата в сравнении с аллопуринолом для снижения сывороточного уровня МК [25].

Однако в настоящее время существует скептичность по отношению к назначению фебуксостата пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что связано с опубликованными в 2018 г. данными исследования CARES. В него было включено 6190 пациентов, которые в зависимости от результатов рандомизации получали фебуксостат (макс доза – 120 мг/сут) или аллопуринол (максимальная доза – 600 мг/сут) дозы которых титровались до достижения уровня МК сыворотки менее 360 мкмоль/л период наблюдения составил в среднем 32 месяца (максимум 85 месяцев). При анализе по-

лученных данных было выявлено что смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний была выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола (коэффициент риска смерти от любой причины 1,22 [95%-й ДИ 1,01–1,47]; коэффициент риска сердечно-сосудистой смерти 1,34 [95%-й ДИ 1,03–1,73]) [121].

Однако в схожем проспективном рандомизированном исследовании FAST по сравнению аллопуринола и фебуксостата в отношении сердечной сосудистой безопасности, в котором наблюдали за пациентами в среднем 7 лет, были сделаны выводы, что терапия фебуксостатом не уступает аллопуринолу в отношении первичной сердечно-сосудистой конечной точки и его длительное применение не связано с повышением риска смерти или развития НР в сравнении с аллопуринолом [71].

То есть, в качестве уратснижающей терапии аллопуринол остается препаратом выбора, при этом не стоит рассматривать фебуксостат как препарат резерва, учитывая возможность неэффективности аллопуринола даже в максимальных дозах, необходимость его лимитации в случае наличия у пациента низкой рСКФ или развития НР. В таком случае целесообразно назначение фебуксостата.

#### ***1.1.4. Принципы проведения уратснижающей терапии***

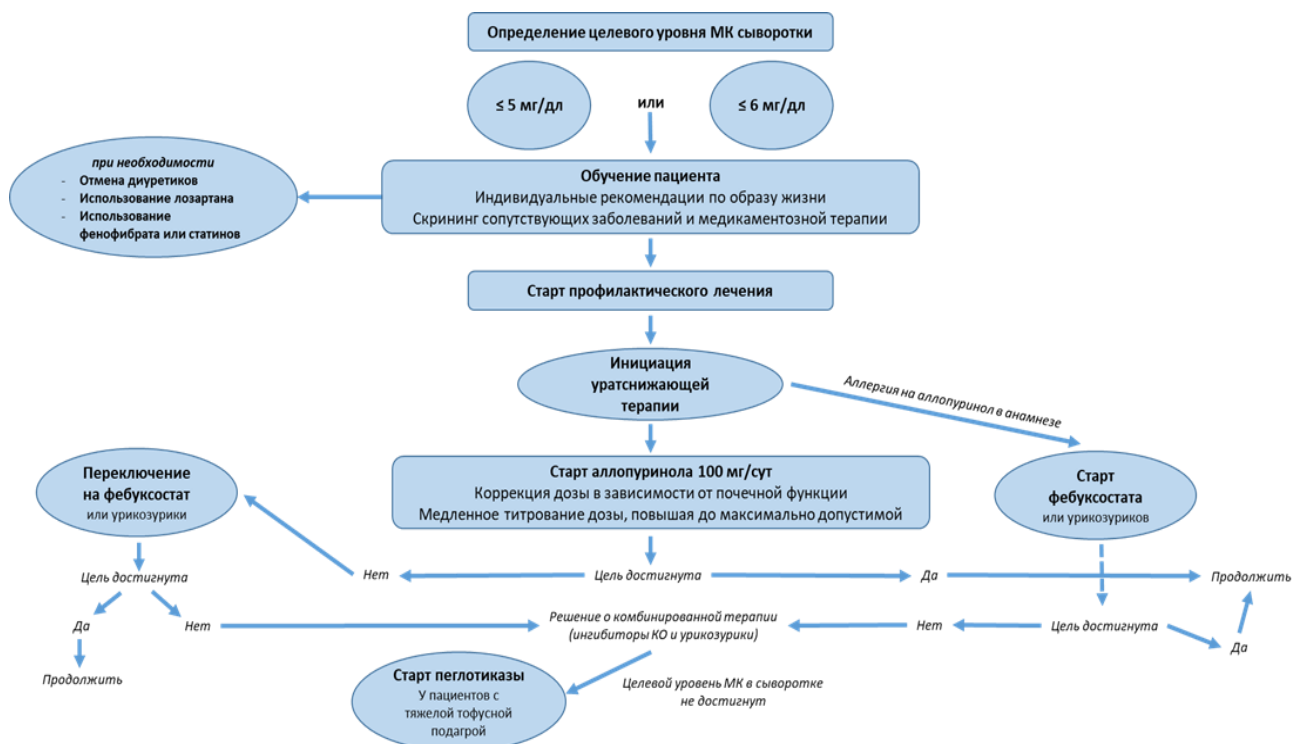
Оптимальное лечение подагры основано на двух принципах: адекватное использование уратснижающей терапии с целью достижения целевых уровней МК в сыворотке и противовоспалительной терапии при острых приступах артрита, а также в качестве профилактики приступов при инициации уратснижающей терапии [74].

Основываясь на рекомендациях ведущих ревматологических сообществ, уратснижающая терапия рекомендуется при установленном диагнозе подагры с двумя или более приступами подагры в год, наличием тофусов, ХБП стадии 2 или более или наличием почечной недостаточности [41, 55, 91, 109, 123].

Целевое значение МК составляет менее 360 мкмоль/л согласно рекомендациям ACR и EULAR по сравнению с более низким целевым значением менее 300 мкмоль/л, рекомендованным Британским обществом ревматологов (BSR) [41,

91, 55]. Цель ниже 300 мкмоль/л (5 мг/дл) поддерживается ACR и EULAR в тяжелых случаях подагры, определяемых как наличие тофусов, хронической артропатии или частых приступов.

В качестве препарата первой линии уратснижающей терапии рекомендуется назначать аллопуринол, при его неэффективности (недостижении целевого уровня МК) препаратом выбора является фебуксостат, а в случае неэффективности или наличии ограничений для применения последнего могут назначаться урикозурики, в том числе в комбинации с перечисленными ингибиторами ксантиноксидазы [91]. В случае неэффективности данной схемы следует рассмотреть возможность применения препаратов пегилированной уриказы (Рисунок 2) [91].



**Рисунок 2** – Рекомендации EULAR 2016. Уратснижающая терапия [91]

Аллопуринол, аналог пуринового основания, доступный с 1960-х годов, является наиболее широко используемым препаратом первой линии уратснижающей терапии. Рекомендуется начинать прием аллопуринола в суточных дозах  $\leq 100$  мг (и в более низких дозах у пациентов с ХБП) для предупреждения развития обострения или реакции гиперчувствительности. Использование более низкой начальной дозы аллопуринола смягчает проблемы безопасности, характерные для синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу [114].

Несмотря на широкую доступность аллопуринола, целевые концентрации МК не всегда достигаются из-за множества факторов, включая неспособность контролировать МК, низкую приверженность пациентов к лечению и неадекватное дозирование препаратов [50].

Целевой уровень МК может быть достигнут при приеме фебуксостата у пациентов с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола. В крупном исследовании III фазы сравнивали фебуксостат 80, 120 и 240 мг/сут с фиксированными дозами аллопуринола, 300 и 100 мг/сут (в последнем случае – при нарушенной функции почек). Среди пациентов с нормальной функцией почек первичная конечная точка (МК менее 360 мкмоль/л) была достигнута у 48%, 65% и 69% у получавших, соответственно, 80, 120 и 240 мг/сут фебуксостат, по сравнению с 22% в группе аллопуринола ( $p < 0,001$ ) [103].

Указанная схема уратснижающей терапией представляется, таким образом, вполне аргументированной, однако насколько она реализуема в реальной клинической практике, доподлинно неизвестно.

## **1.2. Профилактическая противовоспалительная терапия**

Известно, что частота приступов артрита нарастает при назначении любых препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, независимо от их механизма действия [27, 99]. Наиболее перспективным методом снижения риска обострения артрита у больных подагрой является назначение профилактической противовоспалительной терапии НПВП, колхицином или ГК.

Необходимость такой терапии утверждается и современными рекомендациями по лечению подагры, включая российские [14, 91, 61]. Так, экспертный комитет по подагре EULAR считает, что в качестве профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии рекомендуется назначать колхицин в минимальных дозах или НПВП (в минимальной эффективной дозе, при необходимости в сочетании с гастропротективной терапией) [91]. Согласно рекомендациям ACR, возможно назначение ГК при условии наличия у пациента противопоказаний

к применению НПВП и колхицина [61]. Такую терапию, согласно указанным рекомендациям, полагается проводить в течение первых шести месяцев приема препаратов, снижающих уровень МК в сыворотке крови [14, 91, 61].

Тем не менее доказательная база, на которой основаны данные рекомендации, не велика, а сравнительные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) для отдельных препаратов не проводились.

### ***1.2.1. Колхицин***

Механизмы, посредством которых колхицин оказывает свое противовоспалительное действие, многочисленны [117].

Современные данные предполагают возможность прямого противовоспалительного действия колхицина, связанного с ингибированием ИЛ-1 адгезии нейтрофилов. Недавно было показано, что колхицин подавляет активацию каспазы-1, ферментативного компонента нуклеотид-связывающего рецептора олигомеризационного домена (NOD-подобного рецептора) пирин 3 (NLRP3), который регулирует превращение про-ИЛ-1 $\beta$  в активный ИЛ-1 $\beta$ .

В 1974 году Н. Е. Paulus и соавт. было проведено первое исследование колхицина, в котором изучалась его эффективность в отношении профилактики приступов артрита [83]. Наблюдали 51 больного подагрой, с типичными приступами острого артрита и содержанием МК  $>7,5$  мг/дл. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой назначался пробенецид 500 мг/сут и колхицин 0,5 мг три раза в сутки, во второй – пробенецид 500 мг/сут и плацебо также три раза в сутки. Во время исследования пациенты сообщали о развитии острых приступов артрита, они были классифицированы как легкие, умеренные или тяжелые, были включены в анализ только те, которые были интерпретированы как умеренные или тяжелые. В результате, за время наблюдения больные, получавшие пробенецид и колхицин, испытывали в среднем 0,19 приступа подагры в месяц, в то время как у пациентов, принимавших пробенецид и плацебо их частота составила в среднем 0,48 в месяц.

В 2004 г. G. C. Borstad и соавт. [27] провели первое направленное исследование для оценки эффективности низких доз колхицина в отношении профилактики

приступов артрита при инициации уратснижающей терапии. Было включено 43 пациента с достоверным диагнозом подагры, всем назначался аллопуринол. Для профилактики приступов артрита пациенты получали, в зависимости от рандомизации, колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки или плацебо. Обе группы были схожи по базовым характеристикам и дозам аллопуринола, необходимым для достижения целевого уровня МК. Период наблюдения составил 6 месяцев. Пациенты, получавшие колхицин, гораздо реже отмечали появление острых приступов артрита чем те, кто принимал плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 в месяц соответственно,  $p = 0,008$ ), а в случае развития острого артрита интенсивность боли по ВАШ при приеме колхицина, в сравнении с контрольной группой была меньшей (в среднем 3,64 см и 5,08 см в месяц соответственно,  $p = 0,018$ ). Также, отмечалась хорошая переносимость колхицина, однако при его использовании частота развития диареи была выше, чем у пациентов, которые принимали плацебо (38,0% и 4,5% соответственно), снижение дозы колхицина до 0,6 мг/сут эти различия почти полностью нивелировало.

Н. Karimzadeh и соавт. [60] оценивали оптимальную продолжительность профилактической терапии колхицином у больных подагрой. 229 пациентов, получающих аллопуринол и колхицин 1 мг/сут, были рандомизированы на 3 группы: первая получала колхицин в течение 3–6 месяцев, вторая – 7–9 месяцев и третья – 10–12 месяцев. После 1 года наблюдения 54% пациентов 1-й, 27,5% пациентов 2-й и 23% пациентов 3-й группы перенесли по крайней мере один приступ. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что оптимальная продолжительность профилактического приема колхицина составляет 7–9 месяцев. Однако это исследование имело ряд ограничений: оно не было плацебо-контролируемым, больные сообщали не количество обострений артрита, а только промежутки времени до наступления обострения. Кроме того, авторы не сообщают, на основании каких критериев был установлен диагноз подагры. Еще одним важным ограничением данного, как и многих других исследований, следует признать отсутствие четкого определения обострения артрита для самостоятельной оценки пациентом. Недавно были опубликованы результаты многоцентровой работы, по сравнению нескольких

простых способов самооценки, которые, как предполагается, могут уменьшить вероятность ошибки результатов исследований [42].

Доказано, что биодоступность колхицина у пожилых и молодых людей одинакова. Однако объем распределения колхицина с возрастом может снижаться, что приводит к более высокой концентрации в плазме и значительно большему риску токсичности. Для противодействия этому эффекту некоторые эксперты рекомендуют уменьшить дозу колхицина в 2 раза у пациентов старше 70 лет [94].

Критики длительного приема колхицина обсуждают вопрос безопасности такой тактики. Дозы колхицина от 0,5 до 0,8 мг/кг являются высокотоксичными, а дозы более 0,8 мг/кг обычно смертельны; чтобы снизить риск необратимой передозировки при болюсном введении, в США отозвали разрешение для применения колхицина внутривенно [40]. Острая передозировка обычно проявляется в виде желудочно-кишечных симптомов в течение 24 часов после приема внутрь, полиорганной недостаточности (почечная недостаточность, недостаточность кровообращения, разрушение костного мозга, мышечная слабость, рабдомиолиз и дыхательная недостаточность) в течение семи дней и, наконец, завершается либо разрешением симптомов, либо нарастанием дисфункции органов и смертью [64, 72, 16, 26].

Хроническая передозировка колхицином, классическими проявлениями которой являются нейромиопатия и цитопения, может возникать, когда ежедневные дозы колхицина не корректируются при почечной недостаточности или совместном приеме некоторых лекарственных препаратов [64].

Колхицин преимущественно связывает три белка: тубулин, цитохром P3A4 (CYP3A4) и P-гликопротеин [110].

CYP3A4 содержится в гепатоцитах и энтероцитах и метаболизирует колхицин до 2,3-диметилколхицина. P-гликопротеин, содержащийся в энтероцитах, гепатоцитах, ренальных и других клетках ограничивает желудочно-кишечную абсорбцию колхицина. Вместе с почечной экскрецией эти системы определяют общий уровень колхицина в сыворотке крови. Индивидуальное содержание CYP3A4 и P-гликопротеина обуславливает отсутствие адекватного ответа на колхицин у некоторых пациентов, что может быть связано с чрезмерной экспрессией одного или



обоих этих белков [76]. CYP3A4 и Р-гликопротеин также отвечают за взаимодействие колхицина и других лекарственных веществ. Из-за взаимодействий CYP3A4, колхицин может оказывать повреждающее действие при одновременном приеме с кларитромицином, флуоксетином, пароксетином и другими ингибиторами протеаз, которые метаболизируются при помощи этого фермента [36].

Несколько описаний клинических случаев и один обзор показывают, что комбинация колхицина с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, которые также взаимодействуют с CYP3A4, может иногда увеличивать риск острой миопатии.

L. Kuritzky и соавт [68] обсуждают целесообразность и безопасность профилактического приема противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии, указывая на большое количество НР на фоне такого лечения. Обсуждается возможность выбора пациентом постоянного приема препарата в течение в среднем 6 месяцев или же купирования обострений по мере их возникновения. Также авторами сделан вывод о более безопасном длительном приеме именно колхицина по сравнению с НПВП.

R. Kunc1 и соавт. [64] представили описание 12 новых случаев характерных синдромов миопатии и нейропатии на фоне приема колхицина у пациентов с подагрой. Миопатия обычно проявляется в виде проксимальной слабости и всегда сопровождается повышением сывороточного уровня креатинкиназы; причем оба проявления сохраняются не менее трех-четырех недель после прекращения терапии. Сопутствующая аксональная полинейропатия обычно бывает умеренно выраженной, но медленно разрешается после отмены колхицина. Электромиография проксимальных мышц обычно выявляет миопатию, которая характеризуется аномальной спонтанной активностью. Из-за этих особенностей индуцированная колхицином миопатия часто неправильно диагностируется, либо как вероятный полимиозит, либо как уремическая нейропатия. Миопатия, обусловленная колхицином, характеризуется накоплением лизосом и аутофагических вакуолей, не связанных с некрозом, или с мягкой денервацией в дистальных мышцах. Морфологические изменения мышц указывают на то, что патогенез связан с нарушением микротрубовидной цитоскелетной сети, которая взаимодействует с лизосомами. Правильный

диагноз может спасти пациентов с этим расстройством от некорректной терапии. Миотоксичность чаще всего возникает у людей в возрасте 50–70 лет, принимающих колхицин в дозе 1,2 мг/сут и выше. Таким образом, назначение длительного курса терапии колхицином у лиц старше 50 лет должно проводиться с максимальной осторожностью.

Колхицин в дозе 0,6 мг 1-2 раза в сутки лучше переносится, чем большие дозы, которые использовались ранее для купирования острого приступа артрита [125]. Самые частые НР, связанные с приемом колхицина, наблюдаются со стороны ЖКТ: тошнота и диарея, которая возникает у 5–10% пациентов [18].

Среди других НР, связанных с токсичностью колхицина, следует выделить нейропатию [68], цитопению [108] и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [8].

К счастью, вероятность развития тяжелых НР невелика, но, тем не менее, при длительном приеме препарата необходимы динамические исследования клинического анализа крови, уровня креатинфосфокиназы, трансаминаз, что особенно важно у пожилых пациентов, особенно при совместном приеме нескольких вышеуказанных препаратов.

Помимо возможности предотвращать развитие обострений при инициации и титровании дозы уратснижающих препаратов, обсуждается благоприятное воздействие колхицина на сердечно-сосудистую систему [47].

Так, в ретроспективном перекрестном исследовании D. V. Crittenden и соавт. [35] изучили влияние колхицина на уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с подагрой. Первичным исходом было выявление ИМ, вторичными – смертность от всех причин и уровень С-реактивного белка (СРБ). Всего было включено 1288 больных подагрой. Группы пациентов, получающих ( $n = 576$ ) и не получающих колхицин ( $n = 712$ ), были сопоставимы по демографическим критериям и сывороточному уровню МК. Распространенность ИМ составила 1,2% в группе, получающих, и 2,6% в группе, не получающих колхицин ( $p = 0,03$ ).

В следующем исследовании было доказано, что прием колхицина по 0,5 мг ежедневно в дополнение к терапии статинами и другими препаратами, применяемыми для вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, привел к сокращению случаев развития острого коронарного синдрома, остановки сердца и развития ишемических инсультов [отношение рисков 0,33; 95% доверительный интервал 0,18–0,59;  $P < 0,001$ ] [75]. Основные исследования по сравнению эффективности колхицина с другими противовоспалительными препаратами (НПВП, ГК), назначаемые при инициации уратснижающей терапии представлены в Таблице 1.

### ***1.2.2. Нестероидные противовоспалительные препараты***

Наряду с колхицином в качестве препаратов «первой линии» для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой используют НПВП. Как и в случае колхицина, применение их при подагре имеет давнюю историю. Предшественниками современных НПВП являются растительные продукты, содержащие салициловую кислоту, такие как кора ивы, таволга, сушеная малина и др. [119, 48, 30].

В настоящее время работ, определяющих оптимальную дозу и продолжительность приема НПВП в качестве профилактики приступов артрита, нет [39].

В рамках исследования III фазы по сравнению эффективности ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринола и фебуксостата, была выполнена оценка влияния колхицина в дозе 0,6 мг в сутки и напроксена 250 мг два раза в сутки на частоту обострений артрита в первые недели уратснижающей терапии. Выбор конкретного препарата для профилактики острого приступа осуществлялся непосредственно врачом. В 79,6% случаев был выбран колхицин в дозе 0,6 мг в сутки, в 15,2% – напроксен 250 мг два раза в сутки, остальные 5,1% пациентов не получали профилактического лечения. В группах, где назначался колхицин или НПВП, было зарегистрировано снижение частоты приступов артрита в течение всего времени их применения независимо от выбора препарата.

**Таблица 1** – Эффективность колхицина, применяемого для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у больных подагрой (данные основных исследований)

Источник	Тип исследования	Препарат	Длительность наблюдения	Число пациентов	Результаты
Н. Paulus и соавт., 1974 год [83].	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Колхицин 0,5 мг 3 раза в сутки	6 месяцев	38	Больные, получавшие колхицин, испытывали в среднем 0,19 приступа подагры в месяц, в то время как у пациентов, принимавших пробенецид и плацебо частота составила в среднем 0,48 приступов в месяц
G. Borstad и соавт., 2004 год [27].	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки	6 месяцев	43	Колхицин, обеспечивал гораздо более низкую частоту острых приступов артрита чем плацебо (0.52 и 2.91 в месяц, $p = 0,008$ ), и меньшую интенсивность боли по ВАШ во время приступа (3.64 см и 5.08 см соответственно, $p = 0,018$ ).
Н. Karimzadeh и соавт., 2006 год [60]	Рандомизированное без плацебо контроля	Колхицин 1мг в сутки	1 год	229	На основании полученных данных исследователи сделали вывод что оптимальная продолжительность приема колхицина для профилактики приступов артрита составляет <u>7-9</u> месяцев от начала уратснижающей терапии.
R. Wortmann и соавт., 2010 год [122]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Колхицин 0,6 мг в сутки <b>или</b> Напроксен 250 мг 2 раза в сутки	6 месяцев	4101	В группах, где пациенты получали колхицин или НПВП, было зарегистрировано снижение частоты приступов артрита в течение всего времени приема независимо от выбора препарата. Через 8 недель после отмены профилактической терапии отмечалось почти трёхкратное увеличение частоты приступов артрита независимо от того,

Продолжение таблицы 1

					какой из препаратов использовался в качестве профилактики.
J. Yu и соавт., 2018 год [128]	Сравнительное ретроспективное плацебо-контролируемое	Колхицин 0,53±0,15 мг в сутки <b>или</b> Преднизолон 7,55±1,3 мг в сутки	6 месяцев	273	Острые приступы артрита наблюдались чаще при использовании ГК. Однако, интенсивность боли во время приступа артрита была больше у пациентов, получавших колхицин.

Интересно, что при использовании любого из них через 8 недель после отмены профилактической терапии частота приступов артрита увеличивалась в три раза и была выше исходной на протяжении нескольких месяцев приёма обоих ингибиторов ксантиноксидазы. Частота НР при назначении колхицина (55,1%) была выше, чем при использовании напроксена (44,3%) ( $p < 0,001$ ), однако колхицин применяли чаще (выбор препарата осуществлялся исследователем, без проведения рандомизации), а в случае снижения клиренса креатинина менее 50 мл/мин напроксен не назначался [122].

Ограничение длительного использования НПВП связано, во-первых, с увеличением частоты НПВП-ассоциированных НР со стороны желудочно-кишечного тракта [85], а во-вторых, с необходимостью приема препаратов ацетилсалициловой кислоты у значимого количества пациентов. Так, в исследовании анализировались факторы риска развития подагры в разных возрастных группах, 25% пациентов уже принимали салицилаты до развития подагры, их средний возраст составил 53 года [8].

Кроме того, НПВП должны с осторожностью применяться при сниженной рСКФ из-за риска развития острой и хронической почечной недостаточности, интерстициального нефрита, папиллярного некроза, нефротического синдрома [73, 5].

В 2010 году было проведено сравнительное исследование эффективности уратснижающей терапии аллопуринолом и фебуксостатом. В период с февраля по декабрь 2010 года 516 из 679 пациентов были случайным образом 1 : 1 : 1 назначены фебуксостат по 40 мг/сут, по 80 мг/сут или аллопуринол по 300 мг/сут. В качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 недель использовался колхицин по 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. В результате количество пациентов, нуждающихся в лечении острых приступов подагры с 9 по 28 неделю было крайне невелико: 4,07% (7 из 172) при использовании фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 5,23% (9 из 172) при его назначении по 40 мг/сут и 9,3% (16 из 172) в группе аллопуринола. Кроме значительного уменьшения количества обострений во всех группах, выявлена высокая приверженность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в среднем в 5% случаев), обычно из-за развития НР [54].

Также, прием НПВП связан с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [118], что ещё более затрудняет выбор конкретного препарата, так как каждый второй пациент с подагрой имеет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

### *1.2.3. Глюкокортикоиды*

Для профилактики обострения артрита могут быть использованы низкие дозы ГК, однако данных о их длительном применении у больных подагрой мало [57].

Считается, что назначение преднизолона в низких дозах может быть эффективным и более безопасным по сравнению с НПВП для купирования острого артрита у больных подагрой. Однако РКИ, направленных на изучение сравнительной эффективности ГК и НПВП, не проводилось [127].

Первым, и на сегодняшний день единственным сравнительным исследованием эффективности колхицина и ГК при инициации уратснижающей терапии является работа J. Yu и соавт. [128]. Они наблюдали 273 пациента, которым был назначен фебуксостат для профилактики приступов артрита 152 из них получали колхицин, 49 – преднизолон, остальные 72 пациента противовоспалительные препараты не принимали. Средняя суточная доза фебуксостата в этих группах составляла  $41,97 \pm 10,74$  мг/сут,  $40,82 \pm 9,09$  мг/сут, и  $41,67 \pm 9,93$  мг/сут, соответственно. Средняя доза колхицина  $-0,53 \pm 0,15$  мг/сут, длительность приема –  $6,13 \pm 1,14$  месяцев. Средняя доза преднизолона –  $7,55 \pm 1,30$  мг/сут, продолжительность приема –  $6,20 \pm 1,36$  месяцев. Целевой уровень МК (менее 360 мкмоль/л) был достигнут в каждой группе. Серьезных НР не наблюдалось. В общей сложности острые приступы артрита зарегистрировались 271 раз: 46 (21,7%) в группе колхицина, 47 (44,9%) в группе ГК и 178 (91,7%) в контрольной группе. При этом интенсивность боли во время обострения артрита была меньше у пациентов, получавших ГК.

Таким образом, в имеющихся проспективных работах, в которых сравнивали эффективность отдельных препаратов, назначаемых для профилактики приступов, выбор конкретного препарата осуществлялся врачом на своё усмотрение, без каких-либо конкретных критериев выбора и лимитаций, и исследовались, максимум,

два препарата. В нескольких работах анализ эффективности такой терапии был оценен ретроспективно, что также снижает достоверность полученных результатов тем более, что в таких работах, не проводилось строгое титрование доз уратснижающих препаратов.

#### ***1.2.4. Канакинумаб***

Среди возможных методов профилактики может обсуждаться применение ингибиторов ИЛ-1, по крайней мере препаратов с длительным периодом полувыведения, в частности канакинумаба. При подагре он назначается исключительно для купирования приступа артрита, резистентного к любой другой противовоспалительной терапии или в случае невозможности ее проведения. Однако, стойкий противовоспалительный эффект препарата, который оказывает более мощное терапевтическое воздействие, чем колхицин и ГК, позволяет инициировать уратснижающую терапию и проводить титрование дозы аллопуринола с минимальным риском развития приступов артрита [101, 102, 4, 7].

В рамках исследования II фазы продолжительностью 24 недели, сравнивалась эффективность различных доз канакинумаба и колхицина у 432 больных подагрой [101]. Схемы терапии, определяемые при рандомизации включали подкожные инъекции 25, 50, 100, 200 или 300 мг канакинумаба в 1-й день или четыре инъекции с 4-недельным интервалом (50 мг в 1-й день и на 4-й неделе и 25 мг на 8-й и 12-й неделях) или ежедневный приём колхицина 0,5 мг/сут внутрь на протяжении 16 недель. Среднее число приступов артрита было меньшим для любых доз канакинумаба, и это различие было максимально при введении от 100 до 300 мг. При использовании канакинумаба в дозах  $\geq 50$  мг среднее число приступов было на 62–72% меньше, чем при назначении колхицина, а риск возникновения хотя бы одного приступа артрита на 64–72% ниже.

В двух двойных слепых многоцентровых контролируемых 12-недельных исследованиях III фазы, проведённых по одному дизайну и объединённых для анализа ( $\beta$ -RELIEVED и  $\beta$ -RELIEVED II), сравнивалась эффективность применения



канакинумаба по 150 мг и триамцинолона ацетонида 40 мг для профилактики приступов артрита [100]. Канакинумаб значительно снизил риск рецидива артрита и увеличил срок до наступления нового приступа артрита (на 63% через 12 недель и на 56% через 24 недели) по сравнению с триамцинолоном ацетонида. Более того, время до нового приступа артрита для канакинумаба составила 168 дней, что превысило длительность исследования (24 недели).

D. Solomon и соавт. [112] сравнивали частоту развития приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с различной исходной концентрацией МК в сыворотке крови ( $\leq 404,5$  мкмоль/л,  $404,6-535,3$  мкмоль/л и  $\geq 535,4$  мкмоль/л). Для профилактики приступов использовался канакинумаб в различных дозировках (50 мг, 150 мг и 300 мг), который вводился подкожно каждые 3 месяца. Длительность наблюдения составила почти 4 года. Введение канакинумаба позволило значительно снизить риск развития артрита независимо от уровня МК в сыворотке крови [112].

### 1.3. Заключение

Аспекты практической реализации конкретных схем уратснижающей и профилактической терапии не изучены, мнение о жизнеспособности как национальных, так и международных рекомендаций основано либо на работах, проводивших ретроспективный анализ, либо на данных клинических исследований, недостатками которых являлась высокая частота самостоятельной отмены пациентами уратснижающих препаратов, отсутствие строго контроля за назначением профилактической противовоспалительной терапии, нередко чрезмерно строгие критерии включения, отдаляющие полученные результаты от реальности, игнорирование назначения высоких, а порой даже средних доз аллопуринола.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Данная диссертационная работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по специальности – ревматология и входила в план научно-исследовательской работы в рамках научной темы «Профилактика приступов подагры при инициации уратснижающей терапии», получено одобрение этического комитета от 02.02.2017, протокол № 03, а также в рамках научной темы «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)», получено одобрение этического комитета 27.02.2020, протокол № 5.

В исследование было включено 155 больных подагрой. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями заболевания ACR/EULAR (2015) (Приложение А).

#### **Критерии включения:**

- установленный диагноз подагры (критерии ACR/EULAR 2015);
- возраст старше 18 лет;
- сывороточный уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л;
- неиспользование уратснижающей терапии ранее;
- наличие не менее одного приступа подагрического артрита за последний год;
- подписанная форма информированного согласия.

#### **Критерии невключения:**

- наличие любых других ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным артритом, включая системные заболевания соединительной ткани, спондилоартриты, другие микрокристаллические артриты;
- наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;
- наличие противопоказаний к приему аллопуринола, перечисленных в инструкции по медицинскому применению, включая аллергические реакции и реак-

ции гиперчувствительности [28], а также анамнестические данные о наличии нежелательных явлениях и/или неэффективности предшествующего приёма аллопуринола по мнению врача и/или пациента;

– 2-кратное превышение верхней границы нормативного показателя уровней трансаминаз (АЛТ и АСТ) крови, печёночная недостаточность;

– злокачественные новообразования в анамнезе в течение предшествующих 5 лет;

– прием аллопуринола на момент включения в исследование;

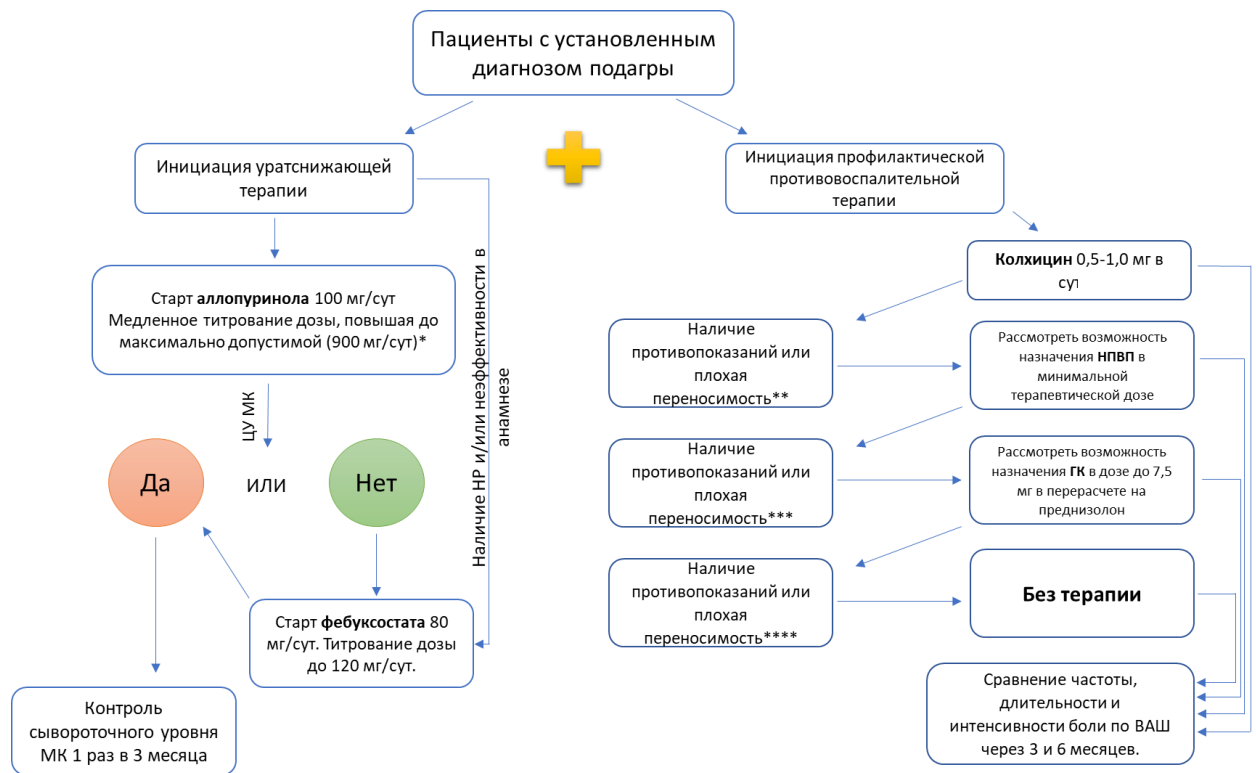
– потребность в назначении терапии любым другим препаратом, снижающим уровень МК, помимо аллопуринола или фебуксостата;

– отказ от приема уратснижающей терапии.

Период наблюдения за каждым пациентом составлял не менее 6 месяцев (26 недель) непрерывного применения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии.

Аллопуринол назначался при инициации терапии в дозе 100 мг/сут, каждые 2–3 недели доза увеличивалась на 100 мг/сут до достижения целевого уровня МК (максимально – до 900 мг/сут), а у пациентов с рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – до 300 мг/сут. При недостаточной эффективности аллопуринола, развитии НР препарат был заменен на фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, с увеличением через 2–3 недели до 120 мг/сут при необходимости (недостижении целевого уровня МК). Целевой уровень МК составлял менее 360 мкмоль/л, у пациентов с тяжелой подагрой – менее 300 мкмоль/л.

В качестве профилактики приступов артрита препаратом выбора являлся колхицин 0,5 мг/сут, в случае наличия противопоказаний и/или плохой переносимости – НПВП (выбор конкретного препарата осуществлялся непосредственно лечащим врачом) в минимальной эффективной противовоспалительной дозе, при непереносимости или наличии противопоказаний к НПВП – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут). Пациенты, имеющие противопоказания к назначению всех противовоспалительных препаратов вошли в группу контроля (Рисунок 3).



*Примечание* – \* – при СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> максимальная доза аллопуринола 300 мг/сут.; \*\* – гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, выраженное угнетение костномозгового кроветворения [52], прием следующих препаратов: верапамил, амиодарон, кетоконазол [53]; \*\*\* – язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, аспирина), некорригированная артериальная гипертензия, ХСН ≥ III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование [и др.]), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [15]; \*\*\*\* – некорригированная артериальная гипертензия, ХСН ≥ III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование [и др.]), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака, болезнь Иценко–Кушинга, сахарный диабет, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилис, туберкулез [51]

**Рисунок 3** – Дизайн исследования

Противопоказаниями к назначению колхицина являлись: гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность (рСКФ < 50 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), выраженное угнетение костномозгового кроветворения [52], прием следующих препаратов: верапамил, амиодарон, кетоконазол [53].

НПВП назначались строго в соответствии с рекомендациями АРР по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях [15]. Противопоказаниями к назначению НПВП являлись: язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, аспирин, любых других антиагрегантов и/или антикоагулянтов), некорригированная

АГ, ХСН  $\geq$  III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака;  $\text{pСКФ} < 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. За минимальную (пороговую) дозу препарата принималась доза препарата, при которой начинает проявляться терапевтический (лечебный) эффект.

Противопоказаниями к назначению ГК являлись: некорригированная АГ, ХСН  $\geq$  III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование [и др.]), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака, болезнь Иценко – Кушинга, сахарный диабет, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилис, туберкулез [51]. Схематически дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

## 2.2. Характеристика больных

В Таблице 2 представлены основные исходные характеристики пациентов, включенных в наблюдение.

Большинство пациентов мужского пола (91,6%), возраст – от 25 до 73 лет ( $51,2 \pm 10,8$  лет), общая длительность заболевания – от 1 месяцев до 35 лет (10,6 [5,5; 15,9] лет), количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – от 1 до 36 суставов (7 [4; 10]), частота приступов артрита в год составила от 1 до 24 (6 [4; 12]). Подкожные тофусы были зарегистрированы почти у половины пациентов, включенных в исследование (45,8%).

**Таблица 2** – Характеристика включённых в исследование пациентов с подагрой (n = 155)

<i>Параметры</i>	<i>Значения</i>
<b>Общая характеристика</b>	
Возраст, годы (M ± δ)	51,2±10,8
Пол (мужчины/женщины), n (%)	142 (91,6)/13(8,4)
Рост, см (M ± δ)	178±8,1
Вес, кг (M ± δ)	96,6±18,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± δ)	30,5±5,4
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>	
МК, мкмоль/л (M ± δ)	532,3±102,6
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	98,2±22,4
АСТ, ед/л (M ± δ)	23,5±9,9
АЛТ, ед/л Me [25-й; 75-й перцентили]	23,6 [17,6; 35,5]
КФК, ед/л Me [25-й; 75-й перцентили]	100 [75; 137,7]
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,8±1,2
СРБ, мг/л	2,1 [0,9; 7,6]
Сывороточный уровень HbA1c, у пациентов без установленного диагноза СД 2-го типа, % (M ± δ)	5,5±0,5
Сывороточный уровень HbA1c, у пациентов с СД 2-го типа, % (M ± δ)	5,9±0,7
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	78,6±21,7
<b>Клинические данные</b>	
Длительность заболевания, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	10,6 [5,5; 15,9]
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 10]
Частота приступов артрита в год Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 12]
Наличие подкожных тофусов, n (%)	71 (45,8)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Сахарный диабет, n (%)	25 (16,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	90 (58,1)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	68 (43,9)
ХБП ≥ III ст. (СКФ 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), n (%)	35 (22,6)

АГ присутствовала более чем у половины пациентов, более чем у 40% пациентов ИМТ соответствовал ожирению, у 22,6% рСКФ соответствовала ХБП  $\geq$  III ст., у 16,1% на момент включения в исследование был диагностирован СД2.

## **2.3. Методы исследования**

### ***2.3.1. Клинические методы исследования***

Период наблюдения за каждым пациентом составлял не менее 6 месяцев (26 недель) непрерывного применения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии.

Собирались и вносились данные на каждого пациента в индивидуальную регистрационную карту при первичном визите, а также на 14-й день, 90-й день и 180-й день от начала приёма препаратов. Для пациентов, получающих аллопуринол, были выполнены дополнительные визиты (каждые 2–3 недели до достижения целевого уровня МК) при титровании дозы препарата.

В индивидуальной регистрационной карте указывались данные анамнеза (дата развития первого артрита (дебюта подагры), дата установки диагноза, количество обострений за прошедший год, количество пораженных суставов за все время болезни, наличие тофусов), сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2-го типа [СД 2], АГ, ожирение, ХБП), антрометрические параметры (рост, вес, индекс массы тела [ИМТ] по формуле Кеттле [ $\text{кг}/\text{м}^2$ ]), частота развития приступов артрита, показатели интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (Visual Analogue Scale (VAS), Huskisson E. C., 1974) (ВАШ), в том числе при развитии приступа артрита, длительность приступов при их развитии, показатели качества жизни (КЖ) (опросник SF-36v1 (заполнялся пациентом на первом и последнем визите)). Также фиксировались данные по принимаемым препаратам (препарат, доза, кратность приема) и вносились показатели лабораторных исследований.

Всем больным определялся уровень артериального давления (АД) по методу Н. С. Короткова [9].

Наличие артрита регистрировалось либо врачом на визите, либо пациентом с помощью валидированного опросника определения обострения у пациентов с установленной подагрой, включающего 4 критерия (наличие артрита по мнению пациента; боль в покое более 3 баллов по шкале числовой оценки 0–10 баллов; наличие 1 припухшего сустава; наличие 1 теплого сустава) [42]. Приступ артрита регистрировался в случае наличия 3 или 4 из перечисленных критериев.

Длительность заболевания рассчитывалась от момента первого в жизни острого приступа артрита.

В качестве показателя эффективности уратснижающих препаратов (аллопуринол, фебуксостат) рассматривали достижение целевого уровня МК.

При сравнении эффективности противовоспалительных препаратов оценивались показатели: средняя частота развития приступов артрита, их длительность и максимальная интенсивность боли по ВАШ.

Опросник SF-36 v1. относится к общим опросникам оценки качества жизни, связанного со здоровьем (см. Приложение Б).

### ***2.3.2. Лабораторные методы исследования***

Использовались следующие **лабораторные методы исследования**:

– определение биохимических показателей на каждом визите крови, выполненные унифицированными методами: общий анализ крови, общий анализ мочи, мочевиная кислота, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин, креатининфосфокиназа (КФК) (выполнено в клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой);

– определение с помощью электрофореза гликированного гемоглобина (HbA1c) на первом визите и на 180 день приема препаратов (выполнено в клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой);

– определение количественными методами уровня СРБ на первом визите и на 180 день приема препаратов (выполнено в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой);



– с целью выявления возможных предикторов неэффективности уратснижающей терапии было проведено исследование полиморфизма гена ABCG2 (rs2231142) у 61 пациентов до начала приема аллопуринола. Выборку составили пациенты, которым планировалось инициация терапии аллопуринолом, и дали согласие на генетическое исследование (выполнено в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флюоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов осуществлялось на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология»).

#### **2.4. Статистическая обработка данных**

Анализ проведён с использованием программы Statistica 10. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), а также с определением статистической значимости различий между средними значениями переменных с помощью t-теста Стьюдента для нормального распределения значений и U-теста по методу Манна – Уитни для распределения, отличающегося от нормального. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ по Спирмену. При сравнении частот между группами использован критерий Хи-квадрат, критерий Фишера. Для анализа отношений вероятности в группах рассчитывали отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и его доверительный интервал (ДИ).

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди – Вайнберга в группе пациентов оценивали с использованием критерия независимости  $\chi^2$  Пирсона. Различия в распределении генотипов между группами оценивали по величине критерия  $\chi^2$ .

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК) при назначении различных ингибиторов ксантиноксидазы

Назначение уратснижающей терапии проводилось строго в соответствии с дизайном исследования и рекомендациями AРР. При инициации уратснижающей терапии назначался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут, доза увеличивалась каждые 2–3 недели (максимально – до 900 мг/сут, а у пациентов с рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – до 300 мг/сут), до достижения установленного для каждого пациента индивидуально целевого уровня МК (менее 300 мкмоль/л).

При наличии по данным анамнеза недостаточной эффективности аллопуринола или наличии НР назначался фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, с титрованием до 120 мг/сут при необходимости (недостижении целевого уровня МК) каждые 2–3 недели.

#### *3.1.1. Возможность достижения целевого уровня МК при применении аллопуринола*

Из 155 пациентов, включённых в исследование и имевших достоверный диагноз подагры согласно классификационным критериям ACR/EULAR (2015 г.), аллопуринол был назначен 78 пациентам (50%). В остальных случаях аллопуринола не был назначен либо по причине наличия анамнестических данных о его предшествующей неэффективности у 56 пациентов, либо, – у 21 пациента зарегистрировано развитие НР (у 9 пациентов было зафиксировано развитие крапивницы, у 4 – кожный зуд, у 6 – диспепсические расстройства (тошнота, рвота), у 1 – повышение уровня трансаминаз более 3-х норм, у 1 – головокружение).

В качестве целевого уровня МК значение менее 360 мкмоль/л было выбрано для 45 (57,7%) пациентов, менее 300 мкмоль/л – для 33 (42,3%) пациентов, имевших обнаруживаемые при визуальном осмотре подкожные тофусы. Максимально возможная доза аллопуринола 300 мг/сут (по причине наличия рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) была установлена у 9 (11,5%) из 78 пациентов. Общая исходная характеристика группы представлена в Таблице 3.

**Таблица 3** – Характеристика пациентов, получавших аллопуринол в качестве урат-снижающей терапии (n = 78)

<i>Параметры</i>	<i>Значения</i>
<b>Общая характеристика</b>	
Возраст, годы (M ± δ)	50,7±10,5
Пол (мужчины/женщины), n (%)	71 (91)/7 (9)
Рост, см (M ± δ)	177,6±9
Вес, кг (M ± δ)	93,3±15
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± δ)	29,6±4,5
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>	
МК, мкмоль/л (M ± δ)	527,6±101,3
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	92,9±18,3
АСТ, ед/л (M ± δ)	20,5 [17,1; 27,7]
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,4 [17,6; 34,6]
КФК, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	95,6 [61; 133]
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,9±1,5
СРБ, мг/л	1,55 [0,9; 4,6]
Сывороточный уровень HbA1c, у пациентов без установленного диагноза СД 2-го типа, % (M ± δ)	5,4±0,5
Сывороточный уровень HbA1c, у пациентов с СД 2-го типа, % (M ± δ)	6,1±0,8
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	89,1±18,8
<b>Клинические данные</b>	
Длительность заболевания, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [4,7; 14,9]
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 9]
Частота приступов артрита в год Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 10]
Наличие тофусов, n (%)	33 (42,3)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Сахарный диабет, n (%)	13 (16,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (56,4)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	29 (37,2)
ХБП ≥ 3-я ст. (СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), n (%)	9 (11,5)

Пациенты, получавшие терапию аллопуринолом, были в основном мужчинами – 71 (91%), средний возраст составил 50,7±10,5 лет (от 25 до 73 лет), общая длительность заболевания – 9,9 [4,7; 14,9] лет (от 1 месяца до 30 лет), количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – 4 [3; 9] суставов

(от 1 до 34 суставов), частота приступов артрита в год составила 5 приступов [3; 10] (от 1 до 30). Подкожные тофусы были зарегистрированы у 42,3% пациентов (Таблица 3).

СД2 был выявлен у 16,7% пациентов, АГ регистрировалась более чем у половины пациентов (56,4%), 37,2% имели ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

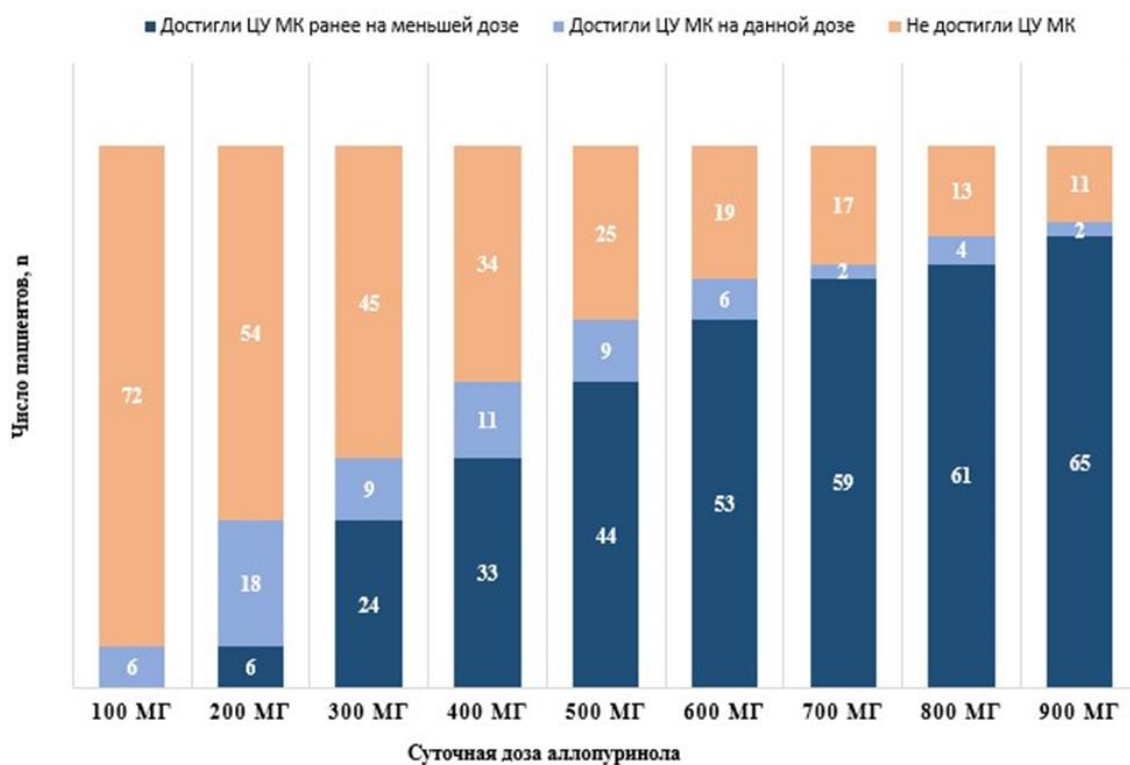
Всем пациентам аллопуринол назначался в исходной дозе 100 мг/сут с последующей эскалацией дозы до достижения целевого уровня МК. Спустя 6 месяцев наблюдения из 71 пациента, закончившего исследование, стандартные дозы аллопуринола (100–500 мг/сут) получали 57 (80,3%), а высокие дозы (600–900 мг/сут) – 14 (19,7%) пациентов, которые оставались неизменными до завершения исследования. Распределение пациентов, исходя из получаемой дозы аллопуринола, представлена в Таблице 4.

**Таблица 4** – Доза аллопуринола после окончания титрования дозы, получаемая пациентами, спустя 6 месяцев наблюдения (n = 71).

<i>Доза аллопуринола</i>	<i>Кол-во пациентов</i>
100 мг в сутки	6
200 мг в сутки	18
300 мг в сутки	13
400 мг в сутки	11
500 мг в сутки	9
600 мг в сутки	6
700 мг в сутки	2
800 мг в сутки	4
900 мг в сутки	2

### **Достижение целевого уровня МК**

В процессе титрования дозы аллопуринола целевой уровень МК был достигнут у 67 (86%) из 78 пациентов. По мере увеличения дозы аллопуринола число пациентов, достигших целевого уровня МК сыворотки проспективно увеличивалось (Рисунок 4).



**Рисунок 4** – Вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки пациентами с подагрой (n = 78) в зависимости от максимальной дозы аллопуринола при её титровании

За время наблюдения из исследования были исключены 7 (9%) из 78 пациентов. У 3 пациентов было выявлено развитие НР: у двоих при приеме аллопуринола в дозе 100 мг/сут и 300 мг/сут в виде развития крапивницы, симптомы которой полностью регрессировали на фоне терапии антигистаминными препаратами спустя сутки; в 1 случае было выявлено увеличение сывороточного уровня креатинина до 166 мкмоль/л при приеме аллопуринола 200 мг/сут и снижением рСКФ < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Также был зафиксирован отказ от дальнейшего участия в исследовании у 4 (5%) из 78 пациентов.

Таким образом, исследование завершил 71 пациент, из них 67 (94,4%) пациентам удалось достичь целевого уровня МК в процессе титрования дозы препарата. Однако на момент завершения исследования (через 6 месяцев) только у 52 (73%) пациентов сывороточный уровень МК оставался в пределах установленных нормативных значений.

У 15 (22%) из 67 пациентов уровень МК на момент завершающего визита превысил целевой, хотя и был ранее достигнут в процессе титрования дозы аллопуринола.

Дозы аллопуринола на момент прекращения титрования (достижении целевого уровня МК сыворотки) у этих больных распределились следующим образом: 100 мг/сут – 1 пациент, 200 мг/сут – 3 пациента, 300 мг/сут – 1 пациент, 400 мг/сут – 2 пациента, 500 мг/сут – 2 пациента, 600 мг/сут – 1 пациент, 700 мг/сут – 1 пациент и 800 мг/сут – 3 пациент, 900 мг/сут – 1 пациент.

Также 4 (6%) пациентам требовалось увеличение дозы препарата, но по причине наличия рСКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> титрование было прекращено (их максимальная доза аллопуринола составила 300 мг/сут).

Таким образом, через 6 месяцев терапии при приеме аллопуринола целевой уровень МК сохранялся достигнутым у 52 (73%) пациентов из 71.

При приеме стандартных доз аллопуринола (100–500 мг/сут) целевой уровень МК сохранялся у 44 (77,2%) из 57 пациентов.

При приеме аллопуринола в дозе 100 мг/сут целевой уровень МК был достигнут у 5 (83%) из 6 пациентов, в дозе 200 мг/сут – у 15 (83%) из 18, в дозе 300 мг/сут – у 8 (62%) из 13, в дозе 400 мг/сут – у 9 (82%) из 11, в дозе 500 мг/сут – у 7 (78%) из 9 пациентов.

При приеме высоких доз (600–900 мг/сут, Таблица 5) целевой уровень МК через 6 месяцев терапии сохранялся у 8 (57%) пациентов из 14.

Достижение целевого уровня МК при приеме 600 мг/сут аллопуринола было выявлено у 5 (83%) из 6 пациентов, 700 мг/сут – у 1 (50%) из 2, 800 мг/сут – у 1 (25%) из 4, 900 мг/сут – у одного (50%) из 2 пациентов.

Среди пациентов, которым было показано назначение высоких доз аллопуринола у 6 (43%), целевой уровень МК достигнут не был.

При этом во всех случаях уровень МК снижался, в среднем на  $173,9 \pm 51,6$  мкмоль/л.



**Таблица 6** – Характеристика пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, получавших терапию аллопуринолом (n = 9)

№ пациента	Возраст, лет	Доза аллопуринола, мг/сут	Исходный уровень МК, мкмоль/л	Уровень МК спустя 6 месяцев терапии, мкмоль/л	Исходный уровень рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	рСКФ спустя 6 месяцев терапии, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Достижение целевого уровня МК
1	62,2	100	414	307	59,6	84,21	Да
2	51,3	300	580	280	59,36	72,12	Да
3	62	200	432	264	56,01	82,85	Да
4	71,5	300	474	340	53,17	65,74	Да
5	59,7	300	625	406	58,86	65,39	Нет
6	54,3	300	423	298	57,34	67,48	Да
7	49,8	300	553	452	48,39	51,03	Нет
8	62,3	300	475	403	58,33	57,14	Нет
9	52,3	300	694	478	43,2	45,2	Нет

Таким образом, длительный прием аллопуринола приводил к увеличению рСКФ у большинства пациентов, вне зависимости от достижения целевого уровня МК. При этом у 6 из 9 пациентов значения СКФ через 6 месяцев терапии были выше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, у 5 из этих 6 пациентов уровень МК сыворотки был на момент окончания исследования ниже целевого (Таблица 6).

### Безопасность применения

Динамика показателей биохимического анализа крови у пациентов, завершивших 6-месячное наблюдение, представлена в Таблице 7.

**Таблица 7** – Динамика показателей сыворотки в динамике (до и спустя 6 месяцев терапии) при применении аллопуринола (n = 71)

Лабораторные данные (сывороточные уровни)	До начала терапии	Спустя 6 месяцев терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	89,1±18,8	83,4±15,5	0,023*
АСТ, ед/л (M ± δ)	20,5 [17,1; 27,7]	22,9 [17,4; 31,5]	0,041*
АЛТ, ед/л Me [25-й; 75-й перцентили]	22,4 [17,6; 34,6]	23,3 [19,9; 38,7]	0,22
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	89,1±18,8	91,3±17,3	0,88
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

Прием аллопуринола в течение 6 месяцев достоверно ассоциировался с уменьшением сывороточного уровня креатинина и с увеличением АСТ (p = 0,023



и  $p = 0,04$ , соответственно). Сывороточный уровень АЛТ и рСКФ достоверно не изменились ( $p > 0,05$ , в обоих случаях).

Прием аллопуринола более 600 мг/сут в течение 6 месяцев не приводил к значимым изменениям сывороточных уровней АЛТ, АСТ, креатинина, а также рСКФ ( $p > 0,05$ , во всех случаях) (Таблица 8).

**Таблица 8** – Динамика показателей сыворотки в динамике (до и спустя 6 месяцев терапии) при применении высоких доз аллопуринола (более 600 мг в сутки) ( $n = 14$ )

<i>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</i>	<i>До начала терапии</i>	<i>Спустя 6 месяцев терапии</i>	<i>p</i>
Креатинин, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	87,3±18	76,1±13,2	0,023*
АСТ, ед/л ( $M \pm \delta$ )	19,5 [15,71; 19,5]	19 [14; 31]	0,041*
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,4 [18,46; 21,7]	22,3 [15; 43,3]	0,22
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ( $M \pm \delta$ )	91,4±16,4	101,4±19,3	0,88
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

### **3.1.2. Возможность достижения целевого уровня МК при применении фебуксостата**

Фебуксостат был назначен 80 из 155 (51,6%) пациентам.

Назначение фебуксостата было выполнено 56 пациентам по причине неэффективности аллопуринола согласно анамнестическим данным, 21 пациенту из-за наличия НР при приеме аллопуринола по данным анамнеза, а также 3 пациентам, развившим НР при приеме аллопуринола в настоящем исследовании.

В качестве целевого уровня МК значение менее 360 мкмоль/л было выбрано для 40 (50%) пациентов, менее 300 мкмоль/л – для 40 (50%) пациентов. Общая исходная характеристика группы представлена в Таблице 9.

Пациенты в группе, получавших терапию фебуксостатом, были в основном мужчинами – 75 (94%), общая длительность заболевания 12,5 [6,7; 17,1] лет (от 3 месяцев до 35 лет), количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – 7 [5; 10] (от 1 до 31 суставов), частота приступов артрита в год составила 10 [6; 18] (от 1 до 36). Подкожные тофусы были зарегистрированы у 50% пациентов (Таблица 9).

**Таблица 9** – Характеристика включённых в исследование пациентов, получавших фебуксостат в качестве уратснижающей терапии (n = 80)

<i>Параметры</i>	<i>Значения</i>
<b>Общая характеристика</b>	
Возраст, годы (M ± δ)	52±10,8
Пол (мужчины/женщины), n (%)	75 (94)/5 (6)
Рост, см (M ± δ)	177,6±7,8
Вес, кг (M ± δ)	98,9±20,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± δ)	31,3±6,2
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>	
МК, мкмоль/л (M ± δ)	537,1±104,4
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	103,6±24,9
АСТ, ед/л (M ± δ)	22,1 [17,4; 26,1]
АЛТ, ед/л Me [25-й; 75-й перцентили]	25,1 [17,6; 37,2]
КФК, ед/л Me [25-й; 75-й перцентили]	103 [82; 145]
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,7±0,8
СРБ, мг/л	2,45 [1; 7,7]
Сывороточный уровень HbA1c, у пациентов без установленного диагноза СД 2-го типа, % (M ± δ)	5,5±0,5
Сывороточный уровень HbA1c, у пациентов с СД 2-го типа, %(M ± δ)	5,9±0,7
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	73,9±20,5
<b>Клинические данные</b>	
Длительность заболевания, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	12,5 [6,7;17,1]
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [5;10]
Частота приступов артрита в год Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6;18]
Наличие тофусов, n (%)	40 (50)
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Сахарный диабет, n (%)	12 (15)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (57,5)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	35 (43,7)
ХБП ≥ III ст. (СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), n (%)	24 (30)

СД2 был выявлен у 15% пациентов. АГ регистрировалась более чем у половины пациентов (57,5%). 43,7% имели ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Группа, получавшая аллопуринол ( $n = 78$ ), и группа, принимавшая фебуксостат ( $n = 80$ ), были сопоставимы по большинству параметров. Однако, была выявлена достоверно меньшая рСКФ в группе, получавшей фебуксостат ( $73,9 \pm 20,5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  vs  $89,1 \pm 18,8$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ,  $p = 0,00003$ ), достоверно больший сывороточный уровень креатинина в группе, получавшей фебуксостат ( $103,6 \pm 24,9$  мкмоль/л vs  $89,1 \pm 18,8$  мкмоль/л,  $p = 0,00007$ ). Так же в группе фебуксостата было выявлено достоверное большее среднее значение ИМТ ( $31,3 \pm 6,2$  кг/ $\text{м}^2$  vs  $29,6 \pm 1,9$  кг/ $\text{м}^2$ ,  $p = 0,048$ ).

Помимо этого, у пациентов в группе фебуксостата в сравнении с пациентами, которым был назначен аллопуринол, была выявлена большая длительность заболевания ( $12,5 [6,7;17,1]$  vs  $9,9 [4,7;14,9]$ ) ( $p = 0,02$ ), а также большая частота приступов артрита в год ( $10 [6;18]$  vs  $5 [3;10]$ ) ( $p = 0,0003$ ).

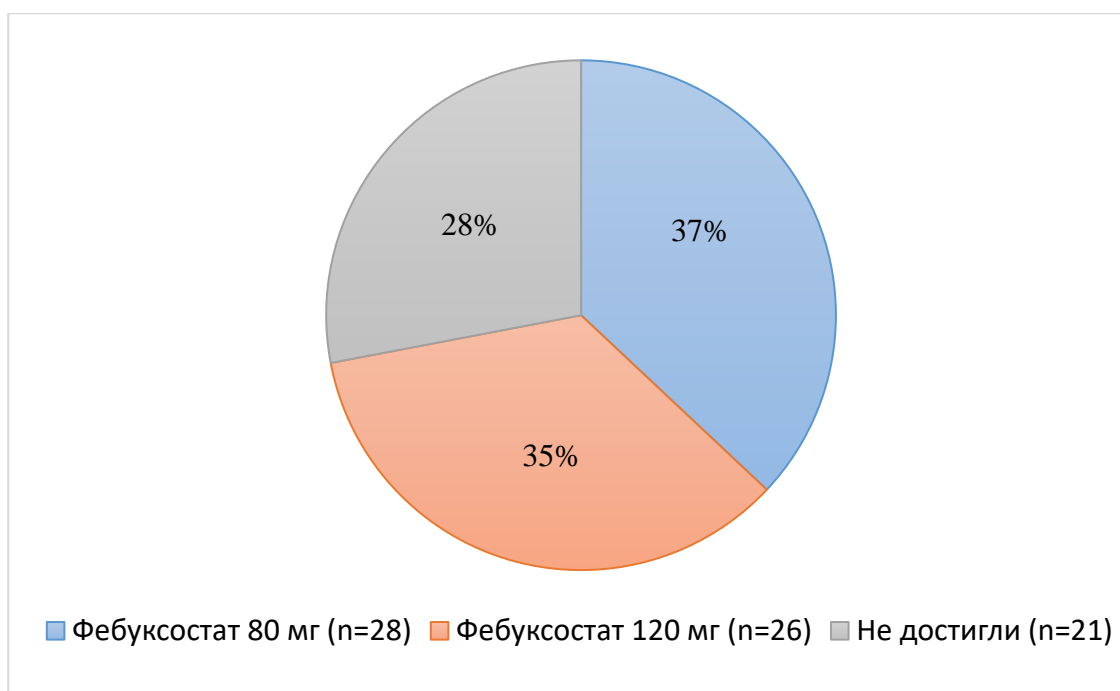
#### **Достижение целевого уровня МК**

Всем 80 пациентам на первичном визите был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Спустя 14 дней (контрольный визит) 41 (51%) пациенту доза препарата была увеличена до максимальной (120 мг/сут), которым не удалось достичь целевого уровня МК при приеме меньшей дозы, 34 (43%) пациента продолжили прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 4 (5%) были выведены из исследования из-за развития НР, еще 1 (1%) был выведен по причине диагностирования COVID-19.

Спустя 6 месяцев наблюдения из 75 пациентов, закончивших исследование при приеме фебуксостата, 54 (72%) достигли и удержали целевой уровень МК (28 [52%] из них получали препарат в дозе 80 мг/сут и 26 [48%] – 120 мг/сут).

Исследование уровня МК на завершающем визите, однако, продемонстрировало, что у 6 пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут, из имевших показатели уровня МК ниже целевых он превысил означенные нормативные рамки.

У 15 (20%) пациентов из 75, не достигших целевых значений МК, была зарегистрирована неэффективность терапии в максимально допустимой дозе фебуксостата (120 мг/сут) (Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Доля пациентов (%), достигших целевого уровня МК спустя 6 месяцев титрования дозы фебуксостата (n = 75)

Таким образом, из 75 пациентов, закончивших исследование, 28 (37%) пациентов достигли целевого уровня МК при приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 26 (35%) пациентов в дозе 120 мг/сут, а 21 (28%) не достигли установленной цели.

#### **Безопасность применения, развитие НР и отказ от терапии**

У 4 пациентов было зарегистрировано развитие НР при приеме фебуксостата: у одного зафиксирована крапивница при приеме 80 мг/сут, у двоих более чем 2-кратное превышение уровня АЛТ и АСТ (у одного при приеме 80 мг/сут, у второго – 120 мг/сут), еще у 1 – нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л при приеме 120 мг/сут (этот пациент для профилактики приступов артрита получал НПВП, терапия колхицином не назначалась).

У 1 пациента зафиксирован отказ от участия в исследовании по причине развития COVID-19, с развитием двусторонней пневмонии с последующей госпитализацией в специализированный стационар. Данный пациент был выведен из исследования.

Показатели трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина значимо не изменились при динамическом исследовании через 6 месяцев терапии ( $p > 0,05$  во всех случаях). Однако спустя 6 месяцев приема фебуксостата достоверно увеличилась рСКФ ( $p = 0,033$ ) (Таблица 10).

**Таблица 10** – Динамика показателей сыворотки (до и спустя 6 месяцев терапии) при применении фебуксостата ( $n = 75$ )

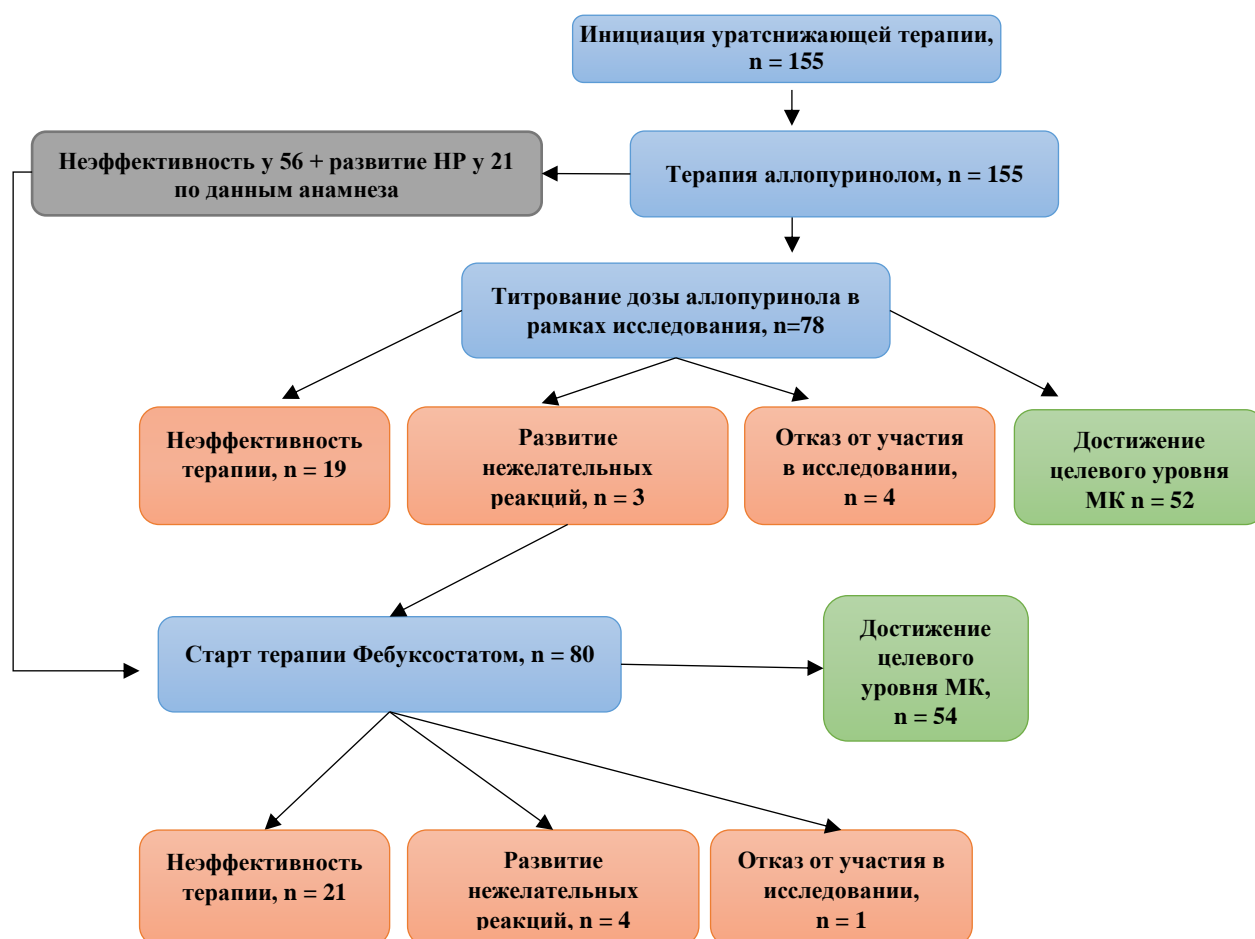
<i>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</i>	<i>До начала терапии</i>	<i>Спустя 6 месяцев терапии</i>	<i>p</i>
Креатинин, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	103,6±24,9	100,1±23,9	0,25
АСТ, ед/л ( $M \pm \delta$ )	22,1 [17,4; 26,1]	22,1 [18; 27,8]	0,087
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,1 [17,6; 37,2]	26,1 [18,7; 36,4]	0,051
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ( $M \pm \delta$ )	74,1±21	77,6±20,9	0,033*
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

### **3.1.3. Эффективность последовательного назначения аллопуринола и фебуксостата**

При последовательном назначении различных ингибиторов ксантиноксидазы целевого уровня МК через 6 месяцев терапии удалось достичь всего у 106 (68,4%) пациентов из 155, включенных в исследование: при приеме аллопуринола – 52 из 71 пациентов (73,2%), фебуксостата – 54 из 75 пациентов (72%).

У 7 (5%) было зафиксировано развитие НР за время наблюдения (у 3 при приеме аллопуринола (эти пациенты были переведены на терапию фебуксостатом), у 4 – фебуксостата), у 5 (3%) самостоятельный отказ от дальнейшего участия в исследовании (у 4 при приеме аллопуринола, у 1 – фебуксостата).

У 19 пациентов из 155 (12,3%) была зарегистрирована неэффективность применения предложенной схемы назначения уратснижающей терапии в максимально допустимых дозах. Ещё у 21 (13,5%) пациента с достигнутым в процессе подбора уратснижающей терапии целевого уровня МК к концу исследования он превышал установленный норматив (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Эффективность последовательного назначения аллопуринола и фебуксостата (n = 155).

### 3.2. Взаимосвязь полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня мочевой кислоты при приеме различных доз аллопуринола и фебуксостата

61 пациенту до начала приема аллопуринола было выполнено исследование полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142).

Пациенты были в основном мужчинами – 56 (92%), женщины – 5 (8%), средний возраст  $50,1 \pm 11$  лет, общая длительность заболевания 9,8 [4,7; 15] лет, количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – 6 [3; 8] суставов, частота приступов артрита в год составила 10 [4; 16] приступов. Подкожные тофусы были зарегистрированы у 41% пациентов. У 33 из 61 пациентов (54%) целевой уровень МК был определен как менее 300 мкмоль/л, у 28 пациентов (46%) – менее 360 мкмоль/л.

Достоверно чаще выявлялся гомозиготный (СС) генотип – у 42 (69%) пациентов, реже – гетерозиготный (СА) генотип – у 18 (30%) пациентов ( $p = 0,01$ ), в одном случае (1%) был выявлен АА генотип. Из 61 пациента целевого уровня МК сыворотки достигли 32 пациента (52,5%). Из 42 пациентов, имевших гомозиготный (СС) генотип, достигли целевого уровня МК сыворотки 19 (45,2%) пациентов. Из 18 пациентов, имевших гетерозиготный (СА/АА) генотип, достигли цели терапии 12 (66,7%) пациентов. Единственный пациент, имевший «мутантный» минорный генотип АА, не достиг целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола. Таким образом, возможность достижения целевого уровня МК сыворотки при ношении СС генотипа и СА/АА генотипа была сопоставима ( $p = 0,13$ ).

У пациентов в группе с СС генотипом и в группе с СА/АА генотипом были схожие сывороточные уровни МК исходно ( $p = 0,5$ ) и через 6 месяцев терапии ( $p = 0,3$ ) (Таблица 11). Однако, средняя доза аллопуринола, необходимая для достижения целевого уровня МК была достоверно больше в группе с гетерозиготным генотипом ( $333 \pm 57,7$  мг в сутки vs  $228,6 \pm 75,6$  мг в сутки, соответственно) ( $p = 0,01$ ) (Таблица 11).

**Таблица 11** – Влияние различных генотипов гена ABCG2 (rs2231142) на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты при приеме аллопуринола у пациентов с СС ( $n = 42$ ) и СА ( $n = 18$ ) генотипами

	<i>Генотип СС</i>	<i>Генотип СА/АА</i>	<i>p</i>
Аллопуринол:	n = 42	n = 19	<b>0,01*</b>
Исходный сывороточный уровень МК, мкмоль/л	525±85,8	556,7±70,9	0,33
Сывороточный уровень МК спустя 6 месяцев наблюдения, мкмоль/л	358±54	393,2±64,1	0,23
Δ МК, мкмоль/л	132 [92,2; 202,4]	157 [143; 188,3]	0,45
Средняя доза, необходимая для достижения ЦУ МК, мг/сут	228,6±75,6	333±57,7	< <b>0,01*</b>
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

Далее приведен клинический пример, демонстрирующий эффективность терапии различными ингибиторами ксантинооксидазы у пациента имеющего, мутантный генотип гена ABCG2 (rs2231142).

### Клинический случай № 1

Пациент Б., возраст 42 года. В 2005 году в возрасте 29 лет, появились жалобы на боли, покраснение, припухлость I плюснефалангового сустава правой стопы и голеностопного сустава. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал НПВП (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки), через 2–3 дня симптомы (артрит) были купированы. Следующее обострение через 3 года – артрит I плюснефаланговых суставов обеих стоп, правого голеностопного и правого коленного суставов, за медицинской помощью также не обращался, самостоятельно принимал НПВП (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки), артриты также были купированы через 5 дней. В последующие 6 лет рецидивы артрита 1 раз в 6 месяцев с вовлечением обоих коленных, обоих голеностопных и I плюснефаланговых суставов обеих стоп. В 2014 году обратился за помощью в поликлинику по месту жительства, рецидивы артрита вышеуказанных суставов беспокоили ежемесячно, был обследован, по данным анализа крови уровень МК составлял более 500 мкмоль/л (со слов больного), был установлен диагноз подагры, рекомендован прием аллопуринола, однако пациент отказался от приема лекарственных средств.

В марте 2019 года пациент был обследован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. По данным анализа синовиальной жидкости обнаружены кристаллы моноурата натрия, по данным УЗИ стоп – обнаружен «двойной контур» I плюснефалангового сустава правой стопы, по данным лабораторного исследования крови: МК – 634 мкмоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, АЛТ – 41,3 ед/л, АСТ – 28 ед/л, СРБ – 0,9 г/л.

На основании проведенного обследования был установлен диагноз подагры, хронического течения, хронический артрит. Инициирована терапия аллопуринолом 100 мг в сутки, с последующим титрованием до 900 мг в сутки.

При приеме максимально допустимой дозы аллопуринола у пациента сохранялся сывороточный уровень МК более 500 мкмоль/л (541 мкмоль/л), в связи с чем был выполнен перевод на терапию фебуксостатом в начальной дозе 80 мг в сутки. При приеме фебуксостата в указанной дозе сывороточный уровень МК составлял 315,5 мкмоль/л, что для данного пациента является целевым уровнем, в связи с чем доза препарата в дальнейшем не увеличивалась.

В приведённом клиническом примере заболевание дебютировало с типичной симптоматики, в течение 9 лет пациент за медицинской помощью не обращался, купировал артриты самостоятельно приемом НПВП. После установки диагноза подагры, хронического течения, хронический артрит, пациенту была инициирована терапия аллопуринолом в начальной дозе 100 мг/сут с последующим увеличением до максимально возможных 900 мг/сут. Переносимость аллопуринола была хорошей, однако целевой уровень МК кислоты при приеме указанной дозы достигнут



не был. В связи с чем препарат был заменен на другой ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат 80 /сут, при приеме которого был достигнут целевой уровень МК у пациента с наличием мутантного (AA) генотипа гена ABCG2 (rs2231142).

### **3.3. Применение противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающих препаратов**

Назначение противовоспалительной терапии проводилось строго в соответствии с предложенным алгоритмом – препаратом выбора являлся колхицин 0,5 мг/сут, в случае наличия противопоказаний и/или плохой переносимости – НПВП в минимальной эффективной противовоспалительной дозе, при их непереносимости или наличии противопоказаний – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут). Пациенты, имеющие противопоказания к назначению всех противовоспалительных препаратов составили группу контроля.

#### ***3.3.1. Выбор противовоспалительного препарата согласно предложенному алгоритму***

Из 155 пациентов, включённых в исследование, колхицин был назначен 95 (61,3%). 60 пациентов имели относительные или абсолютные противопоказания к применению колхицина: у 39 в анамнезе имелось указание на НР, связанные с его приемом (диарея – у 31, крапивница – у 6, отек Квинке – у 2); 4 пациента принимали верапамил с целью лечения АГ, 2 получали амиодарон с целью лечения пароксизмальных нарушений ритма, 2 пациентов принимали кетоконазол для лечения грибковой инфекции, у 13 пациентов отмечалось снижение рСКФ < 50 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Из 60 пациентов, имевших противопоказания к применению колхицина, 22 (14,2%) были назначены НПВП (7 пациентам – мелоксикам 7,5 мг/сут, 4 – диклофенак 100 мг/сут, 5 – амтолметил гуацил 600 мг/сут, 6 – напроксен 500 мг/сут).

38 пациентам назначение НПВП было противопоказано: язвенный анамнез (у 8 больных), перенесенная операция на сердце (у 2 больных), постинфарктный кардиосклероз (у 4 больных), прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (у 9 больных) и расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (у 15 больных).

Преднизолон 7,5 мг/сут был назначен 17 пациентам (11,0%).

Остальные, 21 пациент (13,5%), имели противопоказания ко всем перечисленным препаратам: язвенный анамнез – у 8 пациентов, перенесенные операции на сердце – у 2 пациентов, постинфарктный кардиосклероз – у 4 пациентов, СД 2 – у 7 пациентов. Им также была инициирована уратснижающая терапия, но без сопутствующего приема противовоспалительных препаратов.

Таким образом, 134 (86,5%) пациента из 155 получали противовоспалительную терапию с целью профилактики приступов артрита при инициации уратснижающих препаратов, остальные 21 (13,5%) имели противопоказания к назначению всех перечисленных препаратов и вошли в группу контроля. Выбор препарата осуществлялся в соответствии с представленной ниже схемой (Рисунок 7).



**Рисунок 7** – Назначение профилактической противовоспалительной терапии согласно предложенному алгоритму (n = 155)

### **Развитие НР и отказ от терапии**

За 6 месяцев приема противовоспалительных препаратов всего у 4 (3%) из 134 пациентов было зарегистрировано развитие НР: у 3 при приеме колхицина –

диарея, у 1 при приеме НПВП более чем 2-кратное повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ).

Самостоятельный отказ от терапии был зарегистрирован у 5 (3,7%) пациентов: 3 из них получали колхицин, 1 – НПВП, 1 – ГК.

Таким образом, в дальнейший анализ вошло 146 пациентов, из них противовоспалительную терапию в течение 6 месяцев получало 125 пациентов.

### **3.3.2. Эффективность противовоспалительных препаратов, назначаемых для профилактики приступов артрита в соответствии с предложенным алгоритмом**

Из 146 пациентов 125 получали противовоспалительные препараты в течение 6 месяцев, 21 пациент их не получал в связи с наличием противопоказаний к назначению любого из них. Основная характеристика групп представлена в Таблице 12.

**Таблица 12** – Характеристика пациентов, получавших ( $n = 125$ ) и не получавших ( $n = 21$ ) противовоспалительную терапию в течение 6 месяцев после инициации уратснижающих препаратов

<i>Параметры</i>	<i>Пациенты, получавшие противовоспалительную терапию, <math>n = 125</math></i>	<i>Пациенты без противовоспалительной терапии, <math>n = 21</math></i>	<i><math>p</math></i>
<b>Общая характеристика</b>			
Возраст, годы ( $M \pm \delta$ )	51,1 $\pm$ 10,8	53,2 $\pm$ 9,5	0,39
Пол (мужчины/женщины), $n$ (%)	120 (96)/5(4)	18 (85,7)/3 (14,3)	0,055
Рост, см ( $M \pm \delta$ )	177,9 $\pm$ 8,1	176,4 $\pm$ 10,3	0,43
Вес, кг ( $M \pm \delta$ )	96,5 $\pm$ 18,3	93,3 $\pm$ 17,9	0,45
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm \delta$ )	30,5 $\pm$ 5,4	29,9 $\pm$ 5,9	0,64
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>			
МК, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	530 $\pm$ 98,8	546,9 $\pm$ 126,2	0,48
Креатинин, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	98,5 $\pm$ 23,5	96,8 $\pm$ 13,9	0,74
АСТ, ед/л ( $M \pm \delta$ )	20,7 [17,3; 26,3]	23,6 [16,9; 28]	0,54
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	24,9 [17,7; 37,3]	22,3 [16,6; 28,9]	0,33
КФК, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	102,7 [76; 139,2]	96 [75; 104]	0,28
Глюкоза, ммоль/л ( $M \pm \delta$ )	5,8 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,2	0,28
СРБ, мг/л	2,1 [0,9; 7,4]	2,4 [1,2; 7,6]	0,76
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ( $M \pm \delta$ )	79,9 $\pm$ 21,7	78,2 $\pm$ 18,7	0,74

Продолжение таблицы 12

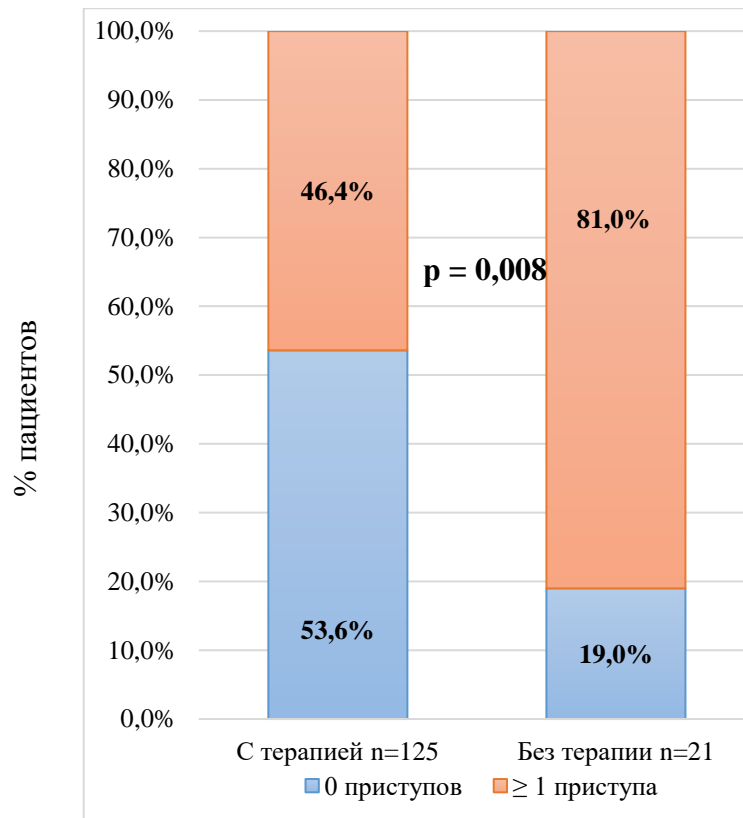
<i>Параметры</i>	<i>Пациенты, получавшие противовоспалительную терапию, n = 125</i>	<i>Пациенты без противовоспалительной терапии, n = 21</i>	<i>p</i>
<b>Клинические данные</b>			
Длительность заболевания, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [4,9; 15,6]	13,6 [12,2; 18,1]	0,0026*
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4;10]	8 [7;10]	0,11
Частота приступов артрита в год Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4;15]	6 [5;8]	0,18
Наличие тофусов, n (%)	64 (51,2)	9 (42,9)	0,48
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

Пациенты, получавшие противовоспалительную терапию и пациенты без такой терапии, были сопоставимы по большинству сравниваемых параметров (см Таблицу 12). Пациенты, которым были противопоказаны любые противовоспалительные препараты, имели большую длительность заболевания ( $p = 0,0026$ ) (Таблица 12).

В первые 3 мес. и в период с 3-го по 6-й мес. наблюдения медиана частоты приступов артрита при приеме противовоспалительных препаратов составила 0 [0; 1] приступов и 0 [0; 0] приступов соответственно, а при отсутствии данной терапии – 4 [2; 6] и 3 [1; 5] приступа соответственно ( $p < 0,01$  между группами в обоих случаях).

Из 125 пациентов, принимавших противовоспалительную терапию в течение 6 месяцев, у 67 (53,6%) не было ни одного приступа артрита за все время наблюдения, тогда как среди пациентов, не принимавших противовоспалительные препараты, приступов не было только у 4 (19%) из 21 ( $p = 0,008$ ) (Рисунок 8).

В первые 3 месяца наблюдения не было ни одного приступа артрита у 71 (56,8%) пациента из 125, получавших противовоспалительную терапию, что достоверно реже чем у пациентов без такой терапии – у 4 (19%) пациентов из 21 ( $p = 0,0014$ ). Также в период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения отсутствие приступов регистрировалось у 108 (86,4%) пациентов, получавших противовоспалительную терапию, у 5 (23,8%) пациентов без такой терапии ( $p < 0,001$ ).

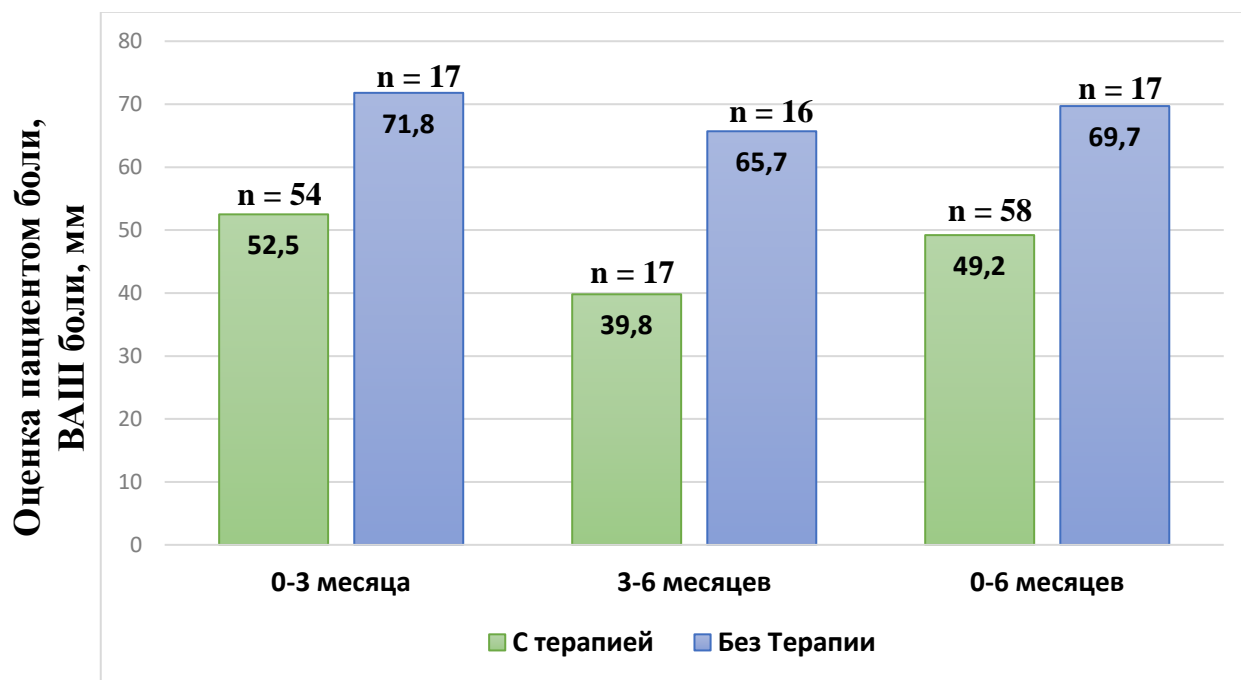


**Рисунок 8** – Процент пациентов, развивших/не развивших приступов артрита среди получавших (n = 125) и не получавших (n = 21) противовоспалительные препараты за 6-месячный период наблюдения

В первые 3 месяца и в период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения средняя оценка пациентом интенсивности боли по ВАШ при возникновении приступа артрита была статистически значимо ниже у больных, получавших профилактическое лечение ( $52,5 \pm 12,2$  и  $39,8 \pm 12,6$  мм соответственно), по сравнению с пациентами, имевшими противопоказания для такой терапии ( $71,8 \pm 8,4$  и  $65,7 \pm 10,9$  мм);  $p < 0,05$  между группами в обоих случаях. Аналогичный результаты были получены и в отношении средних значений интенсивности боли по ВАШ у пациентов, принимавших противовоспалительные препараты ( $49,2 \pm 14,2$ ) чем у пациентов без терапии ( $69,7 \pm 10,1$ ) при оценке данного показателя за все 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 9).

Подобные различия были получены и при анализе длительности приступов подагры в первые 3 месяца и в период с 3 по 6 месяц наблюдения: у пациентов, получавших противовоспалительное лечение, медиана продолжительности артрита составила 4 [3; 6] дня и 3 [2; 4] дня, соответственно, а при отсутствии данной терапии – 7 [6; 9]

дней и 8 [7; 9] дней, соответственно, ( $p < 0,05$  между группами в обоих случаях). За 6 месяцев наблюдения длительность приступов была также достоверно меньшей у пациентов, получавших противовоспалительные препараты, чем в группе без такой терапии (4 [3; 5] дня vs 7 [6; 9] дней, соответственно,  $p < 0,01$ ).



**Рисунок 9** – Сравнение интенсивности боли по ВАШ во время приступа артрита у пациентов, принимавших и не принимавших профилактическую противовоспалительную терапию

### **3.3.3. Эффективность различных противовоспалительных препаратов (НПВП, колхицин, глюкокортикоиды) в сравнении с отсутствием их приема**

**Эффективность низких доз колхицина в профилактике приступов артрита у пациентов с подагрой**

Колхицин получали 89 пациентов, группа контроля также состояла из 21 пациента, которым было противопоказано назначение любого из противовоспалительных препаратов. Сравнительная характеристика групп представлена в Таблице 13.

Пациенты, получавшие колхицин и пациенты без противовоспалительной терапии были сопоставимы по большинству параметров, однако пациенты без приема профилактической терапии имели достоверно большую длительность заболевания ( $p = 0,001$ ) и большее количество суставов, вовлеченных в заболевание за все время болезни ( $p = 0,016$ ) (Таблица 13).

**Таблица 13** – Характеристика пациентов, получавших колхицин (n = 89) для профилактики приступов артрита, и пациентов без противовоспалительной терапии (n = 21)

Параметры	Колхицин, n = 89	Группа контроля, n = 21	p
<b>Общая характеристика</b>			
Возраст, годы (M ± δ)	50,8±11,1	53,2±9,5	0,36
Пол (мужчины/женщины), n (%)	86 (97)/3 (3)	18 (85,7)/3 (14,3)	0,048*
Рост, см (M ± δ)	178,1±7,9	176,4±10,3	0,39
Вес, кг (M ± δ)	97,2±19,5	93,3±17,9	0,39
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± δ)	30,7±5,8	29,9±5,9	0,58
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>			
МК, мкмоль/л (M ± δ)	519,1±95,1	546,9±126,2	0,26
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	98,1±21,1	96,8±13,9	0,78
АСТ, ед/л (M ± δ)	20,6 [17,5; 25,5]	23,6 [16,9; 28]	0,45
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,6 [18,2; 36,3]	22,3 [16,6; 28,9]	0,31
КФК, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	102,6 [75; 136,4]	96 [75; 104]	0,43
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,9±1,3	5,5±1,2	0,31
СРБ, мг/л	1,9 [0,9; 6,2]	2,4 [1,2; 7,6]	0,38
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	80,1±20,9	78,2±18,7	0,72
<b>Клинические данные</b>			
Длительность заболевания, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [4,8; 15,1]	13,6 [12,2; 18,1]	0,001*
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	8 [7; 10]	0,016*
Частота приступов артрита в год Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 12]	6 [5; 8]	0,2
Наличие тофусов, n (%)	42 (46)	9 (42,9)	0,72
<i>Примечание</i> – * – различия достоверны			

На протяжении первых 3 месяцев наблюдения отсутствие развития приступов артрита регистрировалось при приеме колхицина у 51 (57,3%) пациента, что достоверно реже чем у пациентов без противовоспалительной терапии – у 4 (19%) (p = 0,002). В период с 3 по 6 месяц у пациентов, получавших колхицин, также достоверно чаще регистрировалось отсутствие приступов артрита, чем в группе контроля (79 (88,8%) пациентов vs 5 (23,8%) пациентов, p < 0,01) (Таблица 14).

За все 6 месяцев наблюдения не было приступов артрита у 48 (53,9%) пациентов, получавших колхицин, что достоверно чаще, чем у пациентов без симптоматической противовоспалительной терапии – 4 (19%) ( $p = 0,004$ ) (Таблица 14).

В первые 3 месяца наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры при лечении колхицином составила  $50,4 \pm 12,8$  мм, а в группе контроля –  $71,5 \pm 9,4$  мм ( $p < 0,01$ ). В период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения ВАШ боли при лечении колхицином составила  $39,7 \pm 12,6$  мм, а в группе контроля –  $65,7 \pm 15,9$  мм ( $p < 0,01$ ). За все время 6-месячного наблюдения ВАШ боли для пациентов при лечении колхицином составила  $46,7 \pm 6,2$  мм, что достоверно меньше, чем в группе контроля  $69 \pm 8,5$  мм ( $p < 0,01$ ) (Таблица 14).

В первые 3 месяца продолжительность приступов артрита на фоне терапии колхицином – 5 [3; 7] дней, без терапии – 7 [6; 9] дней ( $p = 0,047$ ). В период с 3 по 6 месяц при использовании колхицина – 4 [2; 5] дня, без приема противовоспалительных препаратов – 8 [7; 9] дней ( $p = 0,024$ ).

За период 6-месячного наблюдения длительность приступов была достоверно меньше при приеме колхицина – 4 [3; 6], чем у пациентов без противовоспалительной терапии – 7 [6; 9] ( $p = 0,031$ ) (Таблица 14).

**Таблица 14** – Сравнение эффективности терапии колхицином ( $n = 89$ ) с отсутствием профилактической терапии ( $n = 21$ )

<i>Параметр</i>	<i>Колхицин, n = 89</i>	<i>Группа контроля, n = 21</i>	<i>p</i>
Пациенты без приступов артрита, n (%):			
– 0–3 месяца	51 (57,3)	4 (19)	0,002*
– 4–6 месяцев	79 (88,8)	5 (23,8)	< 0,01*
– 0–6 месяцев	48 (53,9)	4 (19)	0,004*
Оценка пациентом боли по ВАШ при развитии артрита, мм ( $M \pm \delta$ ):			
– 0–3 месяца	$50,4 \pm 12,8$	$71,5 \pm 9,4$	< 0,01*
– 4–6 месяцев	$39,7 \pm 12,6$	$65,7 \pm 15,9$	< 0,01*
– 0–6 месяцев	$46,7 \pm 6,2$	$69 \pm 8,5$	< 0,01*
Продолжительность приступов артрита, дни Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
– 0–3 месяца	5 [3; 7]	7 [6; 9]	0,047*
– 4–6 месяцев	4 [2; 5]	8 [7; 9]	0,024*
– 0–6 месяцев	4 [3; 6]	7 [6; 9]	0,031*
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			



## Эффективность низких доз НПВП в профилактике приступов артрита у пациентов с подагрой

НПВП получали 20 пациентов, группа контроля состояла из 21 пациента, не получавших профилактическую терапию. Сравнительная характеристика представлена в Таблице 15.

**Таблица 15** – Характеристика пациентов, получавших НПВП (n = 20) для профилактики приступов артрита и пациентов без противовоспалительной терапии (n = 21)

Параметры	НПВП, n = 20	Группа контроля, n = 21	p
<b>Общая характеристика</b>			
Возраст, годы (M ± δ)	53,1±10,4	53,2±9,5	0,96
Пол (мужчины/женщины), n (%)	19 (95)/1 (5)	18 (85,7)/3 (14,3)	0,32
Рост, см (M ± δ)	177,8±9,8	176,4±10,3	0,64
Вес, кг (M ± δ)	98±16,4	93,3±17,9	0,38
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± δ)	30,9±4	29,9±5,9	0,51
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>			
МК, мкмоль/л (M ± δ)	545,4±80,7	546,9±126,2	0,96
Креатинин, мкмоль/л (M ± δ)	95,9±21,3	96,8±13,9	0,87
АСТ, ед/л (M ± δ)	23,1 [17,7; 27]	23,6 [16,9; 28]	0,79
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,6 [18; 32,2]	22,3 [16,6; 28,9]	0,69
КФК, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	115 [96,1; 261]	96 [75; 104]	0,029*
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,8±0,6	5,5±1,2	0,28
СРБ, мг/л	3,2 [2,4; 7,7]	2,4 [1,2; 7,6]	0,34
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	79,6±21,3	78,2±18,7	0,83
<b>Клинические данные</b>			
Длительность заболевания, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [4; 18,1]	13,6 [12,2; 18,1]	0,21
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 13]	8 [7; 10]	0,70
Частота приступов артрита в год Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 12]	6 [5; 8]	0,30
Наличие тофусов, n (%)	12 (60)	9 (42,9)	0,27
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

Пациенты из группы, получавших НПВП и пациенты, не получавшие противовоспалительной терапии, были сопоставимы по большинству параметров, однако пациенты, получавшие НПВП, имели достоверно больший исходный сывороточный уровень КФК ( $P = 0,029$ ) (Таблица 15).

На протяжении первых 3 месяцев наблюдения отсутствие развития приступов артрита регистрировалось при приеме НПВП у 14 (70%) пациента, что достоверно реже чем у пациентов без противовоспалительной терапии – у 4 (19%) ( $p = 0,001$ ). В период с 3-го по 6-й месяцы у пациентов, получавших НПВП, также регистрировалось достоверно чаще отсутствие приступов артрита, чем в группе контроля (19 (95%) пациентов vs 5 (23,8%) пациентов,  $p < 0,01$ ). За все 6 месяцев наблюдения не было приступов артрита у 14 (70%) пациентов, получавших НПВП, что достоверно чаще, чем у пациентов без профилактической противовоспалительной терапии – 4 (19%) ( $p = 0,001$ ) (Таблица 16).

**Таблица 16** – Сравнение эффективности терапии НПВП ( $n = 20$ ) с отсутствием профилактической терапии ( $n = 21$ )

<i>Параметр</i>	НПВП, $n = 20$	Группа конт- роля, $n = 21$	<i>p</i>
Пациенты без приступов артрита, $n$ (%):			
– 0–3 месяца	14 (70)	4 (19)	0,001*
– 4–6 месяцев	19 (95)	5 (23,8)	$< 0,01$ *
– 0–6 месяцев	14 (70)	4 (19)	0,001*
Оценка пациентом боли по ВАШ при развитии артрита, мм ( $M \pm \delta$ ):			
– 0–3 месяца	50,4±12,8	71,5±9,4	0,004*
– 3–6 месяцев	40	65,7±15,9	
– 0–6 месяцев	49,1±13,0	69±8,5	0,0007*
Продолжительность приступов артрита, дни Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
– 0–3 месяца	3 [1; 4]	7 [6; 9]	0,001*
– 4–6 месяцев	1 [2; 3]	8 [7; 9]	$< 0,001$ *
– 0–6 месяцев	2 [2; 4]	7 [6; 9]	$< 0,001$ *
<i>Примечание</i> – * – различия достоверны			

В первые 3 месяца наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры при лечении НПВП составила 56,3±12,5 мм, а в группе контроля – 71,5±9,4 мм ( $p = 0,004$ ). В период с 3-го по 6-й месяц наблюдения ВАШ боли при лечении НПВП составила 40 мм, а в группе контроля – 65,7±15,9 мм ( $p = 0,037$ ). За все

время 6-месячного наблюдения ВАШ боли при приеме НПВП –  $49,1 \pm 13,0$  мм, а в группе без противовоспалительной терапии –  $69 \pm 8,5$  мм ( $p = 0,0007$ ) (Таблица 16).

В первые 3 месяца продолжительность приступов артрита на фоне терапии НПВП – 3 [1,5; 4] дня, без терапии – 7 [6; 9] дней ( $p = 0,001$ ). В период с 3 по 6 месяц при использовании НПВП – 1 [1; 2,5] день, без приема противовоспалительных препаратов – 8 [7; 9] дней ( $p < 0,001$ ). За период 6-месячного наблюдения длительность приступов была достоверно меньше при приеме НПВП – 2 [2; 4] дней, чем у пациентов без противовоспалительной терапии – 7 [6; 9] ( $p < 0,001$ ) (Таблица 16).

### Эффективность низких доз ГК в профилактике приступов артрита

ГК получали 16 пациентов, 21 пациент составил группу контроля. Исходная характеристика представлена в Таблице 17.

**Таблица 17** – Характеристика пациентов, получавших ГК ( $n = 16$ ) для профилактики приступов артрита и пациентов без противовоспалительной терапии ( $n = 21$ )

Параметры	ГК, $n = 16$	Группа контроля, $n = 21$	$p$
<b>Общая характеристика</b>			
Возраст, годы ( $M \pm \delta$ )	$49,9 \pm 9,9$	$53,2 \pm 9,5$	0,30
Пол (мужчины/женщины), $n$ (%)	15 (94)/1 (6)	18 (85,7)/3 (14,3)	0,43
Рост, см ( $M \pm \delta$ )	$177,3 \pm 7,2$	$176,4 \pm 10,3$	0,76
Вес, кг ( $M \pm \delta$ )	$90,6 \pm 12,6$	$93,3 \pm 17,9$	0,60
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ ( $M \pm \delta$ )	$28,9 \pm 4,8$	$29,9 \pm 5,9$	0,58
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>			
МК, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	$571 \pm 129,2$	$546,9 \pm 126,2$	0,57
Креатинин, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	$103,7 \pm 36,9$	$96,8 \pm 13,9$	0,43
АСТ, ед/л ( $M \pm \delta$ )	18,8 [15,4;26,6]	23,6 [16,9;28]	0,50
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,1 [17,2;56,3]	22,3 [16,6;28,9]	0,46
КФК, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [0,9;17,6]	96 [75;104]	0,88
Глюкоза, ммоль/л ( $M \pm \delta$ )	$5,7 \pm 0,8$	$5,5 \pm 1,2$	0,63
СРБ, мг/л	6,7 [0,9;17,6]	2,4 [1,2;7,6]	0,57
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ( $M \pm \delta$ )	$79,3 \pm 27,3$	$78,2 \pm 18,7$	0,89

## Продолжение таблицы 17

<i>Параметры</i>	<i>ГК, n = 16</i>	<i>Группа контроля, n = 21</i>	<i>p</i>
<b>Клинические данные</b>			
Длительность заболевания, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	10,6 [6,5;15,9]	13,6 [12,2;18,1]	0,06
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5;12]	8 [7;10]	0,63
Частота приступов артрита в год Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [2;20]	6 [5;8]	0,26
Наличие тофусов, n (%)	10 (63)	9 (42,9)	0,24
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

За время 6-месячного наблюдения у 5 (31,3%) пациентов не было ни одного приступа артрита, что достоверно не имело различий с группой без терапии – у 4 (19%) ( $p = 0,39$ ) (Таблица 18).

**Таблица 18** – Сравнение эффективности терапии ГК ( $n = 16$ ) с отсутствием профилактической терапии ( $n = 21$ )

<i>Параметр</i>	<i>Группа контроля, n = 21</i>	<i>ГК, n = 16</i>	<i>p</i>
Пациенты без приступов артрита, n (%):			
– 0–3 месяца	6 (37,3)	4 (19)	0,2
– 4–6 месяцев	10 (62,5)	5 (23,8)	0,02*
– 0–6 месяцев	5 (31,3)	4 (19)	0,39
Оценка пациентом боли по ВАШ при развитии артрита, мм ( $M \pm \delta$ ):			
– 0–3 месяца	58,8±6,4	71,5±9,4	0,0006*
– 3–6 месяцев	52,1±22,6	65,7±15,9	0,1
– 0–6 месяцев	54,2±17,1	69±8,5	0,006*
Продолжительность приступов артрита, дни Me [25-й; 75-й перцентили]:			
– 0–3 месяца	5 [4; 6]	7 [6; 9]	0,024*
– 4–6 месяцев	3 [2; 3]	8 [7; 9]	0,0015*
– 0–6 месяцев	4 [3; 5]	7 [6; 9]	0,019*
<i>Примечание – * – различия достоверны</i>			

В первые 3 месяца наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры при лечении ГК составила 58,8±6,4 мм, а в группе контроля – 71,5±9,4 мм ( $p = 0,0006$ ). В период с 3-го по 6-й месяц наблюдения ВАШ боли при лечении ГК составила 52,1±22,6 мм, а в группе контроля – 65,7±15,9 мм, различия

недостовверны ( $p = 0,1$ ). За все время 6-месячного наблюдения ВАШ боли при приеме ГК –  $54,2 \pm 17,1$  мм, а в группе без противовоспалительной терапии –  $69 \pm 8,5$  мм ( $p = 0,006$ ) (Таблица 18).

В первые 3 месяца продолжительность приступов артрита на фоне терапии ГК составила 5 [4; 6] дня, без терапии – 7 [6; 9] дней ( $p = 0,024$ ). В период с 3 по 6 месяц при использовании ГК – 3 [2;3] дня, без приема противовоспалительных препаратов – 8 [7; 9] дней ( $p = 0,0015$ ). За период 6-месячного наблюдения длительность приступов была достоверно меньше при приеме ГК – 4 [3; 5] дня, чем у пациентов без противовоспалительной терапии – 7 [6; 9] ( $p = 0,019$ ) (Таблица 18).

### **3.3.4. Сравнение эффективности различных противовоспалительных препаратов (колхицин, НПВП, глюкокортикоиды)**

89 (71,2%) пациентов получали колхицин, 20 (16%) – НПВП, 16 (12,8%) – ГК на протяжении 6 месяцев, после инициации уратснижающей терапии. Исходная характеристика групп представлена в Таблице 19.

**Таблица 19** – Характеристика пациентов, получавших различные противовоспалительные препараты для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии (НПВП – 20, колхицин – 89, ГК – 16) на протяжении 6 месяцев

<i>Параметры</i>	<i>НПВП, n = 20</i>	<i>Колхицин, n = 89</i>	<i>ГК, n = 16</i>
<b>Общая характеристика</b>			
Возраст, годы ( $M \pm \delta$ )	53,1 $\pm$ 10,4	50,8 $\pm$ 11,1	49,9 $\pm$ 9,9
Пол (мужчины/женщины), n (%)	19 (95)/1 (5)	86 (97)/3 (3)	15 (94)/1 (6)
Рост, см ( $M \pm \delta$ )	177,8 $\pm$ 9,8	178,1 $\pm$ 7,9	177,3 $\pm$ 7,2
Вес, кг ( $M \pm \delta$ )	98 $\pm$ 16,4	97,2 $\pm$ 19,5	90,6 $\pm$ 12,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm \delta$ )	30,9 $\pm$ 4	30,7 $\pm$ 5,8	28,9 $\pm$ 4,8
<b>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</b>			
МК, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	545,4 $\pm$ 80,7	519,1 $\pm$ 95,1	571 $\pm$ 129,2
Креатинин, мкмоль/л ( $M \pm \delta$ )	95,9 $\pm$ 21,3	98,1 $\pm$ 21,1	103,7 $\pm$ 36,9
АСТ, ед/л ( $M \pm \delta$ )	23,1 [17,7; 27]	20,6 [17,5; 25,5]	18,8 [15,4; 26,6]
АЛТ, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,6 [18; 32,2]	25,6 [18,2; 36,3]	21,1 [17,2; 56,3]
КФК, ед/л Ме [25-й; 75-й перцентили]	115 [96,1; 261]	102,6 [75; 136,4]	6,7 [0,9; 17,6]

## Продолжение таблицы 19

Параметры	НПВП, n = 20	Колхицин, n = 89	ГК, n = 16
Глюкоза, ммоль/л (M ± δ)	5,8±0,6	5,9±1,3	5,7±0,8
СРБ, мг/л	3,2 [2,4; 7,7]	1,9 [0,9; 6,2]	6,7 [0,9; 17,6]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M ± δ)	79,6±21,3	80,1±20,9	79,3±27,3
<b>Клинические данные</b>			
Длительность заболевания, годы Me [25-й; 75-й перцентили]	12,3 [4; 18,1]	8,5 [4,8; 15,1]	10,6 [6,5; 15,9]
Кол-во поражённых суставов (анамнез) Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [6;13]*	6 [3;9]*	9 [5;12]*
Частота приступов артрита в год Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 12]	7 [4; 12]	10 [2; 20]
Наличие тофусов, n (%)	12 (60)	42 (47)	10 (62)
<i>Примечание – * – * у пациентов, принимавших колхицин, зарегистрировано достоверно меньшее количество поражённых суставов за время болезни, чем у пациентов, получавших НПВП и ГК</i>			

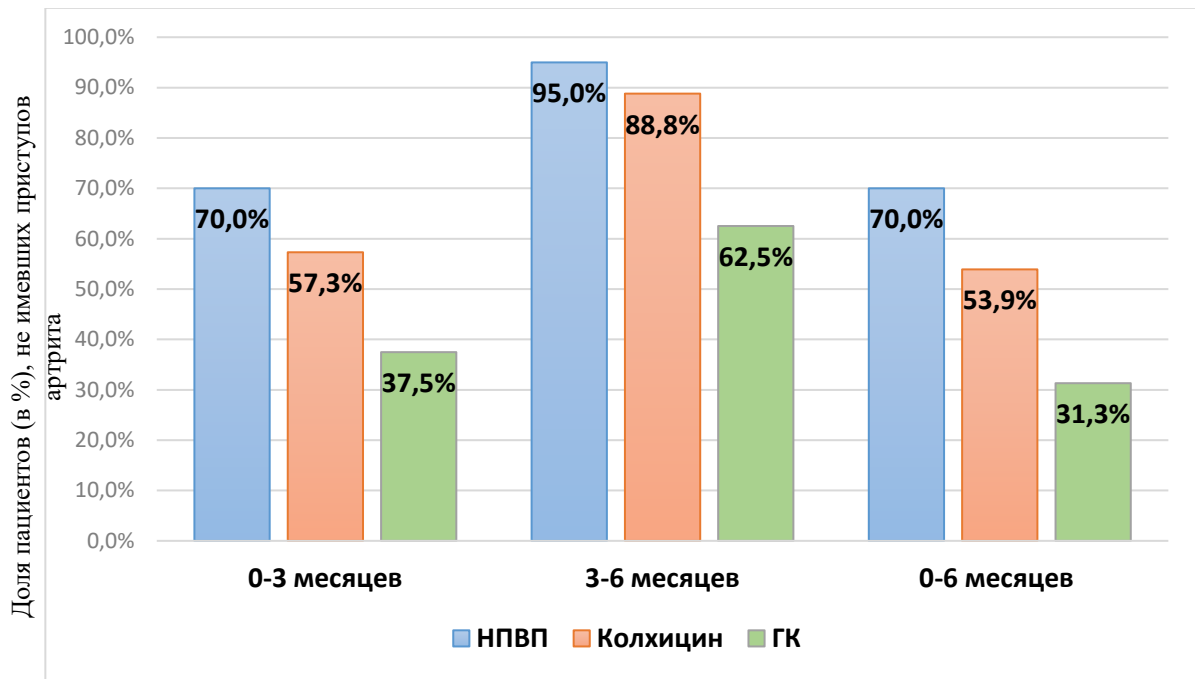
Пациенты, получавшие различные противовоспалительные препараты были сопоставимы по большинству параметром ( $p > 0,05$ ), однако у пациентов, получавших колхицин в качестве профилактики приступов артрита, выявлено достоверно меньшее количество суставов вовлеченных в заболевание чем у пациентов, получавших НПВП и ГК ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

На протяжении первых 3 месяцев наблюдения отсутствие развития приступов артрита регистрировалось при приеме НПВП у 14 (70%), колхицина у 51 (57,3%), ГК – 6 (37,5%) пациентов (Рисунок 10).

Таким образом, при приеме НПВП в первые 3 месяца профилактической противовоспалительной терапии отсутствие приступов артрита регистрировалось достоверно чаще чем при приеме ГК ( $p < 0,05$ ), но не при приеме колхицина ( $p = 0,3$ ), при сравнении колхицина и ГК достоверных различий также получено не было ( $p = 0,1$ ).

На протяжении с 3-го по 6-й месяцы наблюдения не было приступов артрита при приеме НПВП у 19 (95%), колхицина – 79 (88,8%), ГК – 10 (62,5%) пациентов (Рисунок 10). Таким образом, в период с 3-го по 6-й месяцы достоверно реже развивались приступы артрита у пациентов, принимавших НПВП и колхицин, чем у принимавших ГК ( $p = 0,02$  и  $p = 0,008$ , соответственно), различий между НПВП и колхицином не было ( $p = 0,6$ ). На протяжении всех 6 месяцев не было приступов

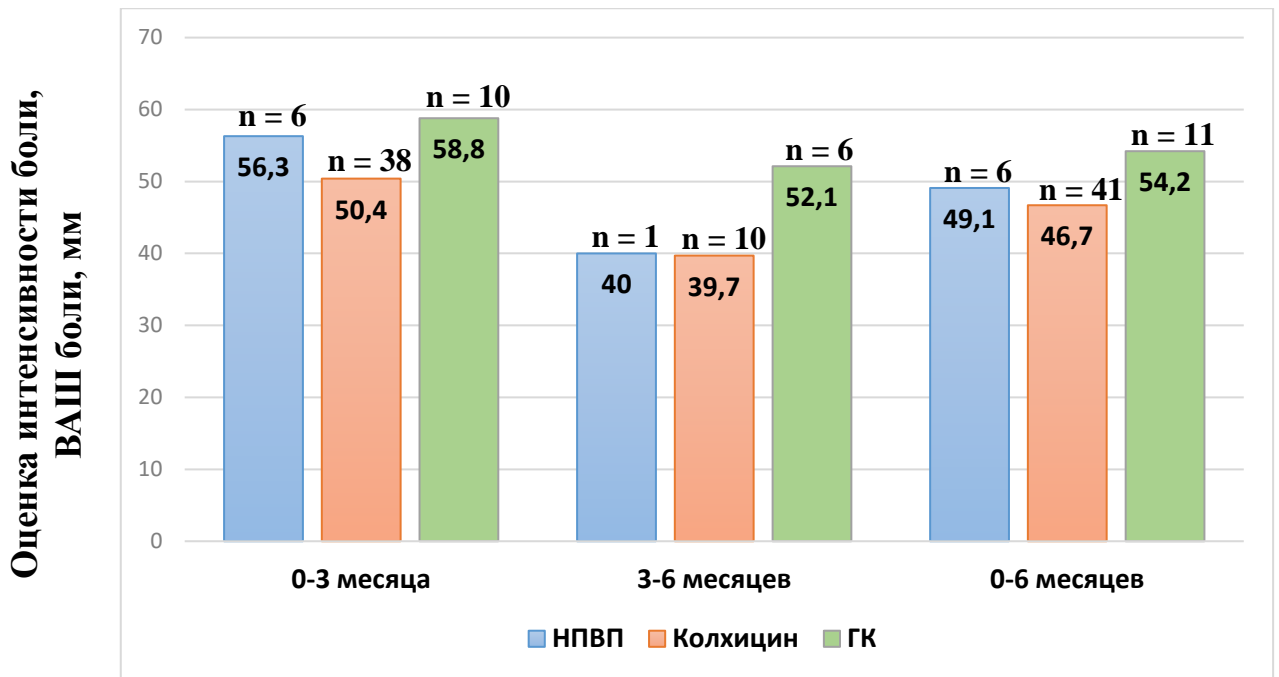
артрита у 48 (53,9%) пациентов, получавших колхицин, у 14 (70%) – НПВП, у 5 (31,3%) – ГК (Рисунок 10). Достоверные различия были получены только между группой НПВП и ГК ( $p = 0,02$ ), различий между группой НПВП и колхицином и между ГК и колхицином не получено ( $p = 0,19$  и  $p = 0,095$ , соответственно).



**Рисунок 10** – Доля пациентов (в %), не имевших приступов артрита при приеме различных противовоспалительных препаратов (НПВП  $n = 20$ , колхицин  $n = 89$ , ГК  $n = 16$ ) совместно с уратснижающими средствами на протяжении 6 месяцев

В первые 3 месяца наблюдения интенсивность боли по ВАШ боли при развитии приступа подагры при лечении НПВП составила  $56,3 \pm 12,5$  мм, при приеме колхицина –  $50,4 \pm 12,8$  мм, ГК –  $58,8 \pm 6,4$  мм, различия в группах не были достоверны,  $p > 0,05$  во всех случаях. В период с 3 по 6 месяц наблюдения интенсивность боли по ВАШ при лечении НПВП составила 40 мм, при приеме колхицина –  $39,7 \pm 12,6$  мм, ГК –  $52,1 \pm 22,6$  мм, различия в группах также не были достоверны,  $p > 0,05$  во всех случаях.

За все время 6-месячного наблюдения ВАШ боли при развитии артрита при приеме НПВП составила  $49,1 \pm 13$  мм, колхицина –  $46,7 \pm 6,2$  мм, ГК –  $54,2 \pm 17,1$  мм, достоверные различия были получены только между группами колхицина и ГК ( $p = 0,023$ ), во всех остальных случаях различия были не достоверны ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 11).



**Рисунок 11** – Сравнение интенсивности боли пациентом по ВАШ во время приступа артрита при применении различных противовоспалительных препаратов

В первые 3 месяца статистически значимых различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено: при применении НПВП – 3 [1,5; 4] дня, колхицина – 5 [3; 7] дней и ГК – 5 [4; 6] дней ( $p > 0,05$  во всех случаях). Однако в период с 3-го по 6-й месяц их длительность была меньше при приеме НПВП (1 [1; 2,5] день) при сопоставлении с использованием колхицина (4 [2; 5] дня) ( $p < 0,05$ ) и ГК (3 [2; 3] дня)  $p < 0,05$  по сравнению с НПВП. На протяжении всех 6 месяцев длительность приступов артрита была достоверно меньшей у пациентов, получавших НПВП (2 [2; 4] дня) по сравнению с пациентами, получавшими колхицин (4 [3; 6] дней) и ГК (4 [3; 5] дня) ( $p < 0,05$ , в обоих случаях), различий между пациентами получавшими колхицин и ГК обнаружены не были ( $p > 0,05$ ).

#### **3.4. Влияние уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов с подагрой**

146 пациентам, завершившим исследование, было предложено заполнить опросник по КЖ (SF-36) на первом и последнем визитах. Спустя 6 месяцев терапии у всех 146 пациентов достоверно улучшились все параметры КЖ согласно опроснику SF-36, данные представлены в Таблице 20.



**Таблица 20** – Динамика показателей КЖ до и спустя 6 месяцев терапии (n = 146)

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	p
Физическое функционирование (M ± δ)	63,8±25	77,8±23,9	<0,001*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [0; 75]	100 [25;100]	<0,001*
Интенсивность боли Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [31; 62]	74 [52; 100]	<0,001*
Общее состояние здоровья (M ± δ)	50,5±15,4	56,5±15,8	<0,001*
Жизненная активность (M ± δ)	54,1±17,6	63,8±17,2	<0,001*
Социальное функционирование Me [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 81,3]	87,5 [62,5;100]	<0,001*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [0; 100]	100 [66,7; 100]	<0,001*
Психическое здоровье (M ± δ)	61,4±18,4	70,5±16,9	0,03*
Общее физическое благополучие (M ± δ)	38,6±9,6	46,2±9,8	<0,001*
Общее душевное благополучие (M ± δ)	44,6±11,3	49,4±9,1	0,026*

\*Различия достоверны

Отдельно была рассмотрена динамика показателей КЖ у пациентов, достигших и не достигших целевого уровня МК сыворотки.

Динамика показателей КЖ у пациентов, достигших целевого уровня МК представлена в Таблице 21. Спустя 6 месяцев терапии у пациентов, достигших целевого уровня МК, достоверно улучшились все показатели КЖ, согласно опроснику SF-36 (Таблица 21, Рисунок 12)

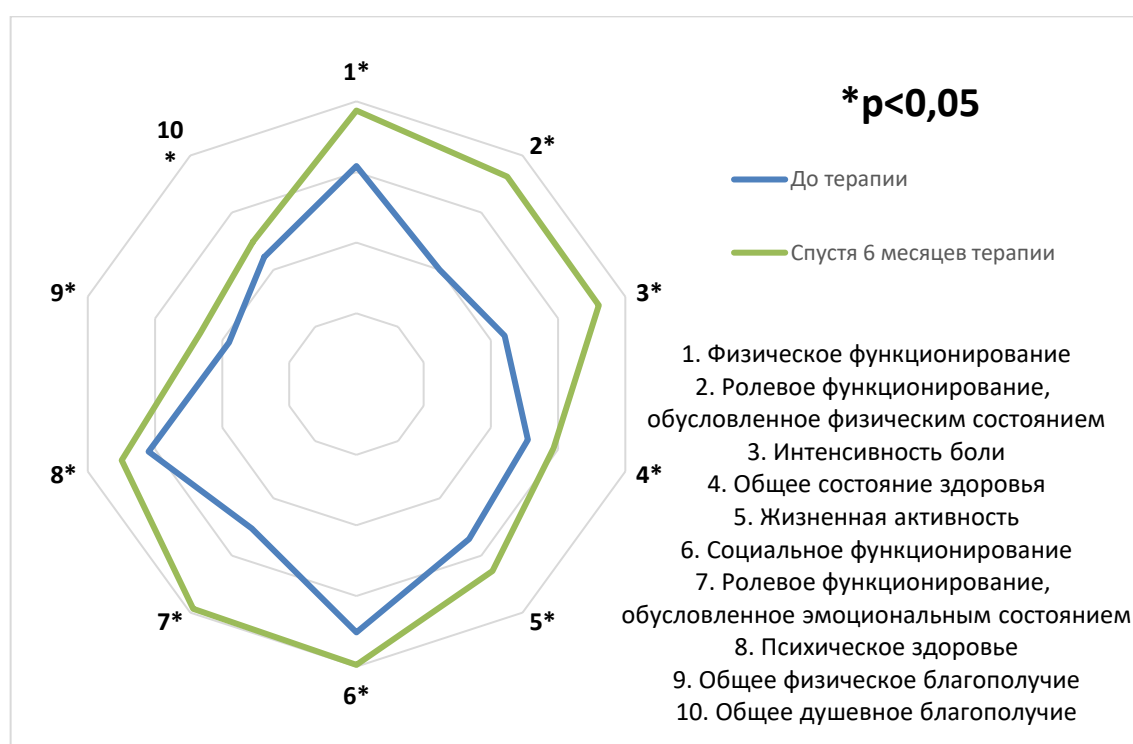
**Таблица 21** – Динамика показателей КЖ до и спустя 6 месяцев терапии у пациентов, достигших целевого уровня МК при приеме различных ингибиторов ксантиноксидазы (n = 106)

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	P
Физическое функционирование (M ± δ)	61,7±24,7	77,4±24,1	< 0,001*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [0; 75]	100 [50; 100]	< 0,001*
Интенсивность боли Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [22; 57]	74 [52; 94]	< 0,001*
Общее состояние здоровья (M ± δ)	51±13,7	58,7±15,4	< 0,001*
Жизненная активность (M ± δ)	54,2±15,8	65,4±14,5	< 0,001*

## Продолжение таблицы 21

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	P
Социальное функционирование Me [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 75]	87,5 [62,5; 100]	< 0,001*
Рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	66,7 [0; 100]	100 [66,7; 100]	< 0,001*
Психическое здоровье (M ± δ)	61,9±16,8	69,9±14,6	0,01*
Общее физическое благополучие (M ± δ)	38±9,4	46,5±10,4	< 0,001*
Общее душевное благополучие (M ± δ)	44,4±9,8	49,8±8,2	0,023*

*Примечание – \* – различия достоверны*



*Примечание – \* – различия достоверны*

**Рисунок 12** – Динамика показателей качества жизни до и спустя 6 месяцев терапии у пациентов, достигших целевого уровня МК при приеме различных ингибиторов ксантиноксидазы (n = 106)

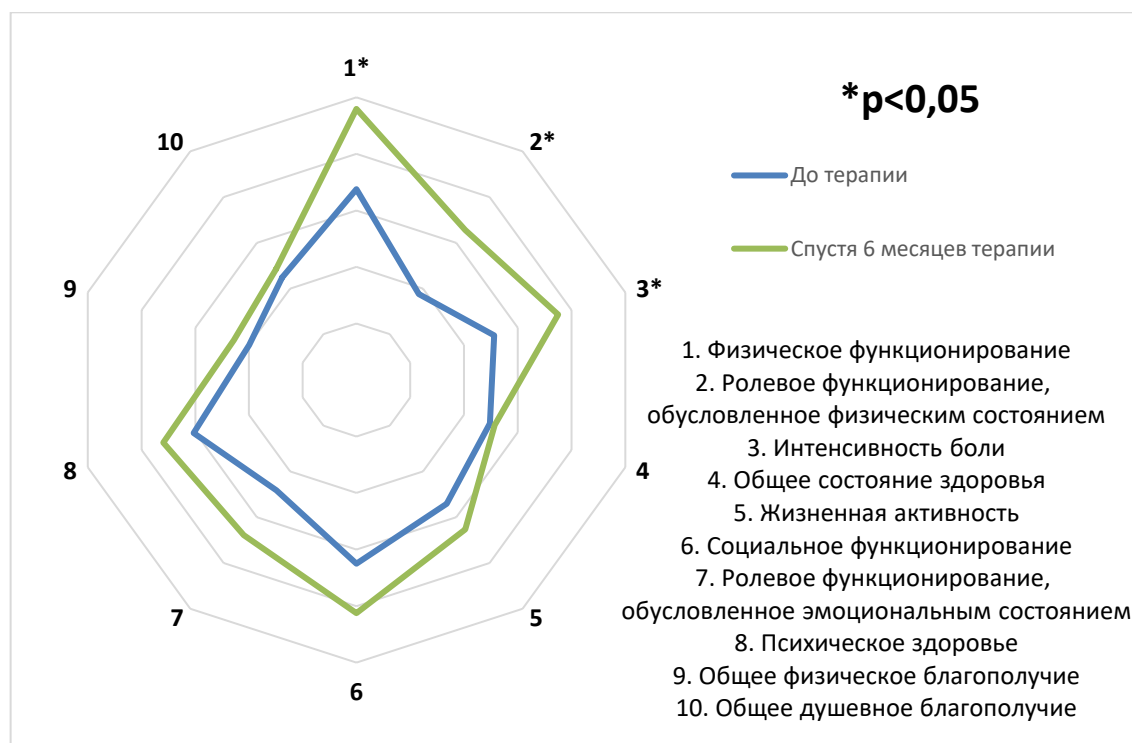
Динамика показателей КЖ спустя 6 месяцев терапии у пациентов, которые не достигли целевого уровня МК представлена в Таблице 22 и на Рисунке 13.

Спустя 6 месяцев терапии у пациентов, не достигших целевого уровня МК, достоверно улучшились следующие показатели КЖ: физическое функционирование, рольевое функционирование, обусловленное физическим состоянием и интенсивность боли ( $p < 0,05$  во всех случаях) (Таблица 22 и Рисунок 13).

**Таблица 22** – Динамика показателей качества жизни до и спустя 6 месяцев терапии у пациентов, не достигших целевого уровня МК при приеме различных ингибиторов ксантиноксидазы (n = 40)

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	p
Физическое функционирование Me [25-й; 75-й перцентили]	75 [45; 90]	90 [75; 90]	0,020*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	12,5 [0; 75]	100 [25;100]	0,022*
Интенсивность боли Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [31,5; 78]	94 [52; 100]	0,019*
Общее состояние здоровья (M ± δ)	49,6±18,1	51,4±15,9	0,92
Жизненная активность (M ± δ)	54,2±15,8	65,4±14,5	0,11
Социальное функционирование (M ± δ)	65±25	82,8±24,4	0,055
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	33,3 [0; 100]	100 [33,3; 100]	0,061
Психическое здоровье (M ± δ)	60,6±21	71,9±21,6	0,19
Общее физическое благополучие (M ± δ)	39,9±9,9	45,6±8,4	0,27
Общее душевное благополучие (M ± δ)	44,8±13,8	48,5±11,1	0,063

\*Различия достоверны



Примечание – \* – различия достоверны

**Рисунок 13** – Динамика показателей качества жизни до и спустя 6 месяцев терапии у пациентов, не достигших целевого уровня МК при приеме различных ингибиторов ксантиноксидазы (n = 40)

Таким образом, прием уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению всех показателей КЖ, согласно опроснику SF-36 у пациентов достигших целевого уровня МК, а у пациентов не достигших установленных показателей к улучшению следующих показателей КЖ: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием и интенсивность боли ( $p < 0,05$  во всех случаях).

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хотелось бы остановиться на отличительных особенностях настоящей работы, которую характеризует максимальная приближенность к реальной практике за счет минимизации критериев невключения (ограничивающихся, по сути, противопоказаниями к применению аллопуринола и фебуксостата и  $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ).

В настоящем исследовании строго соблюдались правила назначения указанных лекарственных препаратов, включая титрование дозы до максимально разрешенных, в том числе аллопуринола до 900 мг/сут. В рутинной практике редко назначаются дозы аллопуринола более 300 мг/сут и еще реже выше 600 мг/сут, а возможность назначения высоких доз препарата исследуется всего в нескольких работах, датируемых 1960-ми годами [97, 129]. Но, хотя современные рекомендации Европейской антиревматической лиги [91], также как и национальные рекомендации ACR [15] предполагают необходимость эскалации дозы уратснижающих препаратов, в частности аллопуринола, до достижения целевых значений урекемии, но ключевые работы по применению препарата не предполагают титрование дозы до 900 мг/сут, хотя объективных причин для этого нет [90, 89].

В нашем исследовании с целью минимизации риска обострений артрита, частота которых увеличивается при назначении любого уратснижающего средства [99], использовалось профилактическое лечение НПВП, колхицином или ГК. На сегодняшний день есть единичные работы, где сравнивалась эффективность колхицина в сравнении с плацебо [83], одна работа, сравнивающая эффективность колхицина и НПВП [122], и одна работа по сравнению эффективности длительного приема колхицина и ГК [128], а рандомизированных исследований нет до сих пор. Мы также не стали идти по пути рандомизации, так как в клинической практике данные условия не всегда выполнимы в связи с тем, что количество лимитаций у пациентов с подагрой много, и они связаны с наличием сопутствующих коморбидных заболеваний [77, 21], что явилось основанием для назначения противовоспалительной терапии путем последовательного выбора препарата, исходя из анамнестических данных с последующей оценкой их эффективности.

Следует также отметить проспективный характер настоящего исследования, тогда как другие подобные работы основаны, как правило, на ретроспективном изучении соблюдения основополагающих принципов терапии, изложенных в тех или иных рекомендациях, и не анализируют возможность достижения важнейших целей лечения [96, 95, 111].

Еще одной особенностью нашей работы является изучение роли полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня МК при приеме различных доз аллопуринола в рамках проспективного исследования. Известно, что вышеуказанный полиморфизм влияет на вероятность достижения целевого уровня МК, но единственная работа в Российской Федерации Н. Кушнаренко и соавт [10], в которой изучался этот постулат, является ретроспективной, а наша работа – единственной проспективной, в процессе которой реально выполнялось титрование доз уратснижающих препаратов до максимальных.

Лимитацией данного исследования следует считать назначение части больным фебуксостата на основании анамнестических данных о плохой переносимости и/или неэффективности аллопуринола. Тем не менее подобное решение полностью отвечает принципам выбора уратснижающего препарата исходя из национальных и международных рекомендаций по лечению подагры [14, 91], как и необходимость непосредственного участия пациента в принятии решений [61, 91, 92].

Согласно нашим результатам при приеме аллопуринола целевой уровень МК достигается в большинстве случаев (73,2%). Эти значения полностью согласуются с результатами других авторов. Так, по данным исследования LK Stamp и соавт., в котором изучалась эффективность и безопасность эскалации дозы аллопуринола до достижения цели лечения у пациентов с подагрой, было показано, что такой подход позволяет добиться стойкого поддержания уровня МК целевой сыворотки ниже целевого (менее 360 мкмоль/л) в 69% случаев, тогда как при использовании низких доз препарата – менее чем у каждого третьего больного [113].

В другой работе, проведенной в нашей стране, анализировалась эффективность уратснижающей терапии аллопуринолом по результатам длительного много-

летнего наблюдения за 160 пациентами. Как и в нашем случае было констатировано, что использование низких доз аллопуринола редко приводит к возможности достижения и поддержания целевого уровня МК сыворотки. Так, например, при использовании дозы 300 мг/сут сывороточный уровень МК менее 360 мкмоль/л сохранялся лишь у 41% пациентов [6].

Также было установлено, что необходимость назначения высоких (600–900 мг/сут) доз аллопуринола, хоть и не была столь велика (титрование дозы до указанных значений потребовалась 14 [18%] пациентам), тем не менее это позволило достичь целевого уровня МК у 8 из них, при этом только у 2 пациентов сохранялся целевой уровень и через 6 месяцев приема препаратов в установленных дозах. Так же можно говорить о хорошей переносимости высоких доз аллопуринола (в нашем исследовании ни у одного из пациентов при приеме высоких доз НП зарегистрировано не было), что во многом совпадает с данными единичных работ, также проведенных на небольшом количестве пациентов [97, 129].

По результатам настоящей работы было показано, что у части пациентов, у которых предшествующая терапия аллопуринолом была признана неэффективной, либо дальнейшее его применение было невозможным из-за наличия противопоказаний, прием фебуксостата приводил к достижению целевого уровня МК у 72% пациентов через 6 месяцев приема препарата. В единственном подобном исследовании, где изучалось последовательное назначение аллопуринола и фебуксостата в клинической практике (в отличие от нашего исследования, лишь 43,1% пациентов получали профилактическое лечение, направленное на профилактику приступов артрита) целевого уровня МК сыворотки (менее 360 мкмоль/л), при замене аллопуринола на фебуксостат достигла только половина пациентов [115]. Однако, если в нашем случае 48% пациентов принимали фебуксостат в максимальной дозе, то в работе коллег таких пациентов было лишь 12% пациентов. Кроме того, как и в нашем случае основной причиной назначения фебуксостата явилась предшествующая неэффективность аллопуринола (70% по нашим данным, 75% по данным коллег), еще в 25% случаев причиной отказа от терапии аллопуринолом было наличие

НР к препарату, в нашем случае этот процент составил 26%, – то есть был практически идентичным [115].

Во многом схожем по дизайну с нашим исследованием была работа А. Веcker и соавт., где фебуксостат назначался пациентам с предшествующей неэффективностью аллопуринола, однако в указанной работе максимальная доза аллопуринола составляла 300 мг/сут (в нашей 900 мг/сут), а процент пациентов с сохраняющимся уровнем МК < 360 мкмоль/л через 52 недели от начала терапии фебуксостатом (80–120 мг/сут) был равен 67% [23]. В какой-то степени наш результат мог быть лучшим, однако если в указанных других работах в качестве целевого уровня МК был принят показатель менее 360 мкмоль/л независимо от тяжести течения подагры, то в нашем случае всем пациентам исходно был выбран необходимый для достижения целевой сывороточный уровень МК, что полностью согласуется с современными рекомендациями по лечению подагры [14, 91]. Учитывая, что одной из основных задач исследования была оценка возможности достижения эффективности урат-снижающей терапии именно при строгом следовании существующим рекомендациям, данная градация представляется обоснованной.

Важным результатом исследования является потеря эффекта терапии у значительной части пациентов у 21 (13,5%) из 155, что предопределяет необходимость динамического контроля за сывороточным уровнем МК после достижения нормативных значений. Прицельных исследований, направленных на изучение оптимальной частоты контроля за урикемией у таких пациентов, не проводилось. По мнению коллег из Франции целесообразно исследовать уровень МК крови не реже 1–2 раза в год [80]. Исходя из наших результатов можно предположить, что этот срок, как минимум, не может быть бóльшим.

Одной из объективных причин недостаточной эффективности аллопуринола мог быть генетический фактор связанный с полиморфизмом 421С>А гена ABCG2 (rs2231142). Вариант гена ABCG2 С421А (rs2231142, Q141K) предопределяющий неэффективность препарата был обнаружен нами всего у 1 (1,6%) из 61 пациента, что либо сопоставимо, либо реже чем в других популяциях. Так, его распространенность в некоторых популяциях варьирует от 1% в африканских популяциях до



29% в популяциях Юго-Восточной Азии [124], 11,72% в Юго-восточном прибрежном регионе Китая [126], максимально часто встречается на Тайване – 40,5% исследуемых и у 31,0% населения в Японии [33, 46].

Также наши результаты были схожи с данными единственного подобного исследования, проведенного в нашей стране, в котором выявляемость генотипа AA у пациентов с подагрой составила 1,3% (у 1 из 80 обследованных пациентов с подагрой) [10]. По данным того же исследования частота определения гомозиготного генотипа CC составила 73,7%, а гетерозиготного генотипа 25%, что также согласуется с нашими данными (69% и 30% при приеме аллопуринола, 63% и 34% при приеме фебуксостата соответственно). Как и в нашей работе авторы анализировали вероятность достижения целевого уровня МК в зависимости от генотипов, однако цитируемое исследование Н. Н. Кушнаренко и соавт. имеет ряд лимитаций: исходный сывороточный уровень МК у пациентов с CC генотипом был достоверно меньшим чем у пациентов с CA генотипом; исследование было ретроспективным; титрование дозы аллопуринола проводилось не до максимально допустимых доз, а лишь до 300 мг/сут у части пациентов (60%), что предопределяет глобальные различия в результатах. По нашим данным вероятность достижения целевого уровня МК у пациентов с CC и CA генотипами сопоставима, но наличие гетерозиготного генотипа требует достоверно большую дозу уратснижающего препарата, необходимую для достижения цели терапии.

Таким образом можно сделать вывод, что, исходя из широко внедряемой в последние годы концепции персонализированной медицины, определение полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) в рутинной практике является нецелесообразным, так как мутантный генотип встречается крайне редко, а носительство гетерозиготного генотипа не снижает вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки.

Другим ключевым результатом нашего исследования была оценка возможности назначений профилактических противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии. Хотя известно, что большинство пациентов с подагрой имеют различные сопутствующие заболевания, такие как ХБП, АГ, ИБС,

сердечная недостаточность, СД, а нередко и язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие бесконтрольного применения НПВП и ГК [77, 21], тем не менее назначение профилактической противовоспалительной терапии по нашим данным было реализовано у 86,5% пациентов. При этом следует повториться, что указанное исследование было максимально приближено к реальной клинической практике, и результаты могут быть, с некоторыми оговорками, экстраполированы на всю популяцию больных подагрой.

НР, ставшие причиной досрочного прекращения терапии, зарегистрированы всего в 3% случаев, что отчасти согласуется с данными ранее опубликованных работ. Так, R. L. Wortmann и соавт. [122] сообщают, что при приеме колхицина диарея возникла у 8,4% пациентов, а терапия НПВП сопровождалась повышением сывороточных уровней трансаминаз выше 2 норм у 4,3% больных. В нашей работе на развитие диареи на фоне приема колхицина указали всего 3% пациентов, а на повышение уровня печеночных ферментов при терапии НПВП – в 4,5% случаев. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что опасения, связанные с увеличением риска развития НР при практическом применении представленного алгоритма назначения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии, не оправдались. Это согласуется с данными других работ, в которых в течение первых 6 месяцев уратснижающей терапии использовались как колхицин и НПВП, так и ГК, показавших хорошую переносимость такой терапии [68, 122, 54].

Несмотря на то, что группу сравнения составили пациенты с наличием абсолютных противопоказаний к назначению всех противовоспалительных препаратов, а не путем рандомизации, это не следует рассматривать как недостаток работы, так как варианты такой терапии входят в различные международные и национальные рекомендации, предполагая необходимость рассматривать возможность ее проведения у каждого пациента [14, 91, 41].

В то же время мы посчитали целесообразным сравнить результаты у пациентов, получавших и не получавших профилактическое лечение.

Вероятность полного отсутствия приступов артрита на протяжении 6 месяцев наблюдения у пациентов, получавших какой-либо противовоспалительный препарат, превысила 50% и была в 2,8 раза выше, чем у пациентов, которым такая терапия была противопоказана. Имелись различия и в характеристике самих приступов подагры: интенсивность боли и длительность артрита были большими у пациентов, которым не назначали профилактическое лечение. Это полностью согласуется с данными других авторов. Так, G. C. Vorstad и соавт. [27] сравнивали эффективность низких доз колхицина (0,6 мг 2 раза в сутки) и плацебо. В группе колхицина после 6 месяцев терапии статистически значимо реже отмечались острые приступы артрита, чем в группе плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 приступа в месяц соответственно;  $p = 0,008$ ), а в случае развития приступа подагры оценка интенсивности боли пациентом по ВАШ на фоне лечения колхицином была меньшей, чем в группе плацебо (в среднем 3,64 и 5,08 см соответственно;  $p = 0,018$ ).

Значительно больший интерес, как мы полагаем, представляют данные об отсутствии значимых различий в эффективности между колхицином, НПВП и преднизолоном. Так, независимо от того, какой препарат назначался, частота приступов подагры и их продолжительность, оценка пациентом интенсивности боли по ВАШ были статистически значимо меньше у получавших противовоспалительную терапию, чем у тех, кому она была противопоказана. Сравнительная эффективность НПВП и колхицина практически полностью соотносится с результатами исследования, в котором сравнивались аллопуринол и фебуксостат, а также оценивалось влияние низких доз колхицина (0,6 мг/сут однократно) и напроксена (250 мг 2 раза в сутки) на частоту рецидивов артрита на протяжении 6 месяцев наблюдения. В результате зафиксировано снижение частоты приступов артрита в течение всего периода применения колхицина и напроксена, а эффективность данных препаратов была практически одинаковой [122].

Из сравниваемых препаратов наименее эффективной по ряду оцениваемых параметров была терапия ГК. Во-первых, влияние на частоту приступов артрита у ГК было меньшим, чем у НПВП и колхицина, а интенсивность боли в случае развития приступа была при терапии ГК большей, чем при терапии колхицином; во-

вторых, в отличие от других препаратов (НПВП и колхицин), для которых достоверно лучшие показатели в сравнении с группой контроля были зафиксированы по всем сравниваемым параметрам (частота и длительность приступов артрита, интенсивность боли), терапия ГК отождествлялась с меньшей интенсивностью боли и длительностью приступов, но не с частотой их развития.

В единственной на сегодняшний день работе J. Yu и соавт. [128] ретроспективно сравнивали эффективность длительного применения низких доз колхицина и ГК у пациентов с подагрой, получавших фебуксостат. Из 273 пациентов с подагрой 152 (56%) в течение 6 месяцев принимали колхицин ( $0,53 \pm 0,15$  мг/сут), 49 (18%) – преднизолон ( $7,55 \pm 1,30$  мг/сут), а остальные 72 (26%) не получали противовоспалительной терапии. Частота приступов артрита в группе колхицина оказалась меньше в 4 раза, а в группе ГК – только в 2 раза, чем у больных, которым профилактическое лечение не назначали. Таким образом, как и в нашем случае, лечение колхицином и ГК было более эффективно, чем отсутствие профилактической терапии, при этом колхицин был более эффективен, чем преднизолон.

Также в рамках исследования было изучено влияние проводимого лечения на показатели КЖ. Учитывая, что показатели КЖ у пациентов с подагрой значительно уступают популяционным данным, особенно показатели, отражающих физическое здоровье [11], было важным по результатам проспективного наблюдения определить, возможно ли добиться их улучшения путем проведения лекарственной терапии.

Для этой цели нами был выбран опросник SF-36. Несмотря на то, что ни один из инструментов, используемых для оценки КЖ, не охватывал все клинические проявления подагры, именно указанный опросник (SF-36) был предложен в качестве способа его динамической оценки при проведении клинических исследований при данном заболевании [31]. Одним из аргументов в пользу его применения при подагре стала возможность отдельной оценки физического и психического компонентов КЖ, так как у пациентов с подагрой в большей степени страдает физическое здоровье [69]. Кроме того, выбор опросника SF-36 обусловлен его преимуществом в случаях сочетания нескольких соматических заболеваний, что при подагре особенно актуально [2].

Улучшение КЖ, особенно показателей физического здоровья, после прекращения острых приступов подагры является важным аспектом долгосрочного управления заболеванием [131], что было показано и в нашем исследовании: уменьшение и прекращение приступов артрита на фоне приема уратснижающих препаратов сопровождалось достоверным улучшением КЖ, отражающих как физические, так и психические параметры. Это может быть объяснено снижением частоты приступов артрита, связанной как с влиянием уратснижающей, так и профилактической противовоспалительной терапии. Так, большее количество обострений и наличие тофусов, связанных с более высокими уровнями МК в сыворотке крови, снижает показатели КЖ [45]. Например, в работе М. Becker и соавт. пациенты, не получавшие уратснижающую терапию и отмечавшие увеличение частоты обострений артрита между посещениями врача, сообщали о значительном снижении физических и психических показателей КЖ [24].

Достигнутые результаты нельзя объяснить исключительно приемом противовоспалительных препаратов, так как нами были выявлены различия в динамике показателей КЖ у пациентов, достигших и не достигших целевого уровня МК. Так в случае достижения целевого уровня МК сыворотки происходило достоверное улучшение по всем сравниваемым компонентам КЖ, то у пациентов с не достигнутым целевым уровнем МК позитивное влияние терапии ограничивалось только уменьшением интенсивности боли ( $p = 0,019$ ), улучшением показателей физического функционирования ( $p = 0,020$ ) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ( $p = 0,022$ ). Кроме того, учитывая факт наличия прямой корреляции между сывороточным уровнем МК и частотой приступов артрита, которая носит почти линейный характер [106], можно предположить, что снижение уровня МК даже при отсутствии достижения целевого уровня будет сопровождаться уменьшением частоты обострений артрита, а, следовательно, и улучшением КЖ. А Shoji и соавт. показали, что при средней концентрации МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, в 86% случаев в течение 3 лет от момента получения первой консультации врача, повторных приступов подагры не наблюдалось.

Таким образом, у значительной части пациентов с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола, прием фебуксостата позволяет достичь и удерживать целевой уровень МК, улучшить показатели КЖ и приверженность к терапии. И, даже в случае недостижения целевых значений МК сыворотки, а лишь снижении относительно исходных значений, проведение уратснижающей терапии полностью оправдано.

В заключении, обобщая результаты нашего исследования, следует констатировать необходимость применения максимальных доз уратснижающих препаратов совместно с профилактическим приемом противовоспалительных средств, что позволяет не только добиться достижения искомого снижения сывороточного уровня МК в большинстве случаев, частоты и интенсивности приступов артрита, но и улучшить КЖ у пациентов с подагрой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. Титрование аллопуринола до максимально допустимых доз (900 мг в сутки) позволяет достичь целевого уровня МК у 94,4% пациентов и поддерживать его на протяжении 6 месяцев наблюдения в большинстве случаев (73,2% пациентов).

2. Последовательное назначение аллопуринола и фебуксостата (при наличии неэффективности и/или НР при приеме аллопуринола) приводит к возможности стойкого поддержания целевого уровня МК сыворотки в большинстве случаев (68,4%).

3. Наличие гетерозиготного (СА/АА) генотипа гена ABCG2 не влияет на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола, но связано с необходимостью использования больших суточных доз.

4. Проведение профилактической противовоспалительной терапии путем назначения низких доз колхицина или НПВП или ГК возможно у 86,5% пациентов с подагрой.

5. Применение низких доз колхицина или НПВП, или ГК на протяжении первых 6 месяцев приёма уратснижающих препаратов характеризуется низкой частотой развития НР, ассоциируется с достоверным снижением частоты и длительности приступов артрита, интенсивности боли в случае их развития и позволяет избежать приступов у 57,3% пациентов.

6. Вероятность развития острых приступов у пациентов, получающих профилактическую противовоспалительную терапию, меньше при применении колхицина и НПВП, больше – при ГК. При этом интенсивность боли при развитии приступов артрита сопоставима для всех исследуемых препаратов и достоверно меньше, чем у пациентов, имеющих противопоказания к назначению профилактической противовоспалительной терапии.

7. Применение комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению как физического, так и психического компонентов КЖ (согласно опроснику SF-36), при этом

достижение целевого уровня МК сыворотки связано с достоверно лучшей динамикой показателей КЖ по всем исследуемым параметрам.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подагрой следует назначать уратснижающую терапию аллопуринолом, начиная с низких доз (100 мг/сут) с последующим её титрованием до максимально допустимой (900 мг/сут, при рСКФ 30–60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – до 300 мг/сут) до достижения целевого уровня МК сыворотки. В случае неэффективности аллопуринола и/или наличия противопоказаний к его назначению должен быть назначен фебуксостат 80 мг/сут с последующим титрованием дозы до 120 мг/сут при необходимости.

2. При достижении целевого уровня МК сыворотки рекомендовано контролировать данный показатель не реже чем каждые 6 месяцев с целью динамической оценки эффективности принимаемой дозы уратснижающего препарата.

3. Рутинное исследование полиморфизма 421С>А гена ABCG2 (rs2231142) нецелесообразно, учитывая редкость выявления минорного АА генотипа и отсутствие влияния наличия СА/АА генотипа на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки.

4. Всем пациентам с подагрой должна быть рассмотрена возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающих препаратов, путем назначения колхицина или НПВП или ГК.

5. При выборе препарата для профилактики приступов артрита рекомендовано рассматривать в качестве препарата первой линии терапии колхицин 0,5 мг/сут, при наличии противопоказаний к его применению – НПВП в минимальных терапевтических дозах, наличии противопоказаний к применению НПВП – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМФ – аденозинмонофосфат
- АРР – Ассоциация ревматологов России
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ГК – глюкокортикоиды
- ГМФ – гуанозинмонофосфат
- ГУ – гиперурикемия
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – 1 – интерлейкин-1
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- КЖ – качество жизни
- КФК – креатинфосфокиназа
- МК – мочевая кислота
- МУН – моноураты натрия
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- НР – нежелательные реакции
- РКИ – рандомизированные контролируемые испытания
- рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
- РФ – Российская Федерация
- СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ACR – American College of Rheumatology

BSR – British Society for Rheumatology

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology

HbA1c – гликированный гемоглобин

NYHA – New York Heart Association

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Барскова, В. Г. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой / В. Г. Барскова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 3.
2. Барскова, В. Г. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования / В. Г. Барскова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 6 (50).
3. Барскова, В. Г. Современная дефиниция подагры / В. Г. Барскова, В. А. Насонова // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, №4. – С. 1–6.
4. Елисеев, М. С. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$  канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола / М. С. Елисеев [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 2.
5. Елисеев, М. С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии / М. С. Елисеев // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 1.
6. Елисеев, М. С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) / М. С. Елисеев, В. Г. Барскова, И. С. Денисов // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 5.
7. Елисеев, М. С. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 $\beta$  канакиумаба у больного с хронической тофусной подагрой / М. С. Елисеев, О. В. Желябина, В. Г. Барскова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 1. – С. 99–101.
8. Елисеева, М. Е. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные) / М. Е. Елисеева, М. С., Елисеев В. В. Цурко // Доктор. Ру. – 2011. – № 7. – С. 42–44.
9. Коротков, Н. С. К вопросу о методах исследования кровяного давления / Н. С. Коротков // Известия Императорской Военно-медицинской академии. – 1905. – Т. 11. – С. 365–367.

10. Кушнарeнко, Н. Н. Полиморфизм гена *abcs2* у больных подагрой в Забайкальском крае / Н. Н. Кушнарeнко [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 2.

11. Мукагова, М. В. Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования / М. В. Мукагова, В. Г. Барскова, М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3.

12. Насонов, Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. Л. Насонов, М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 1.

13. Насонова, В. А. Ранняя диагностика и лечение подагры научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / В. А. Насонова, В. Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 1.

14. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации / Е. Л. Насонов // Ревматология. – 2017. – С. 253–264 .

15. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации / Е. Л. Насонов // Ревматология. – 2017. – С. 339–359.

16. Aghabiklooei, A. Acute colchicine overdose: report of three cases / A. Aghabiklooei [et al.] // Reumatismo. – 2013. – P. 307–311.

17. Anagnostopoulos, I. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey / I. Anagnostopoulos [et al.] // BMC musculoskeletal disorders. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 1–8.

18. Angelidis, C. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action / C. Angelidis [et al.] // Current pharmaceutical design. – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 659–663.

19. Bardin, T. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study) / T. Bardin [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2017. – Vol. 76, № 5. – P. 811–820.

20. Bardin, T. Definition of hyperuricemia and gouty conditions / T. Bardin, P. Richette // Current opinion in rheumatology. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 186–191.

21. Bardin, T. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options / T. Bardin, P. Richette // *BMC medicine*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.
22. Becker, M. A. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout / M. A. Becker [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2009. – Vol. 36, № 6. – P. 1273–1282.
23. Becker, M. A. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / M. A. Becker [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353, № 23. – P. 2450–2461.
24. Becker, M. A. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout / M. A. Becker [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2009. – Vol. 36, № 5. – P. 1041–1048.
25. Becker, M. A. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial / M. A. Becker [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 1–12.
26. Bhat, Z. Y. Colchicine-induced myopathy in a tacrolimus-treated renal transplant recipient: case report and literature review / Z. Y. Bhat [et al.] // *American journal of therapeutics*. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. e614–e616.
27. Borstad, G. C. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis / G. C. Borstad [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2004. – Vol. 31, № 12. – P. 2429–2432.
28. Botson, J. K. Pegloticase in combination with methotrexate in patients with uncontrolled gout: A multicenter, open-label study (MIRROR) / J. K. Botson [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2021. – Vol. 48, № 5. – P. 767–774.
29. Bove, M. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia / M. Bove [et al.] // *Vascular health and risk management*. – 2017. – Vol. 13. – P. 23.
30. Brune, K. The early history of non-opioid analgesics / K. Brune // *Acute Pain*. – 1997. – Vol. 1, № 1. – P. 33–40.

31. Chandratre, P. Health-related quality of life in gout: a systematic review / P. [et al.] Chandratre // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52, № 11. – P. 2031–2040.
32. Chen, J. H. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study / J. H. Chen [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 239–245.
33. Cheng, S. T. Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population / S. T. Cheng [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2017. – Vol. 116, № 1. – P. 18–23.
34. Cicero, A. F. G. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects / A. F. G. Cicero [et al.] // *European journal of internal medicine*. – 2017. – Vol. 37. – P. 38–42.
35. Crittenden, D. B. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout / D. B. Crittenden [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2012. – Vol. 39, № 7. – P. 1458–1464.
36. Cronstein, B. N. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis / B. N. Cronstein, P. Sunkureddi // *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 19.
37. Dalbeth, N. Gout (Primer) / N. Dalbeth [et al.] // *Nature Reviews: Disease Primers*. – 2019.
38. Dalbeth, N. The genetics of gout: towards personalised medicine? / N. Dalbeth, L. K. Stamp, T. R. Merriman // *BMC medicine*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–8.
39. Doghramji, P. P. Managing your patient with gout: A review of treatment options / P. P. Doghramji // *Postgraduate medicine*. – 2011. – Vol. 123, № 3. – P. 56–71.
40. Finkelstein, Y. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug / Y. Finkelstein [et al.] // *Clinical toxicology*. – 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 407–414.
41. FitzGerald, J. D. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout / J. D. FitzGerald [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2020. – Vol. 72, № 6. – P. 744–760.

42. Gaffo, A. L. Brief report: validation of a definition of flare in patients with established gout / A. L. Gaffo [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2018. – Vol. 70, № 3. – P. 462–467.

43. Gibson, T. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study / T. Gibson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1982. – Vol. 41, № 1. – P. 59–65.

44. Grabowski, B. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase / B. Grabowski [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 2010. – Vol. 70, № 1. – P. 57–64.

45. Halpern, R. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis / R. Halpern [et al.] // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 3–7.

46. Hamajima, N. Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population / N. Hamajima [et al.] // *Molecular genetics and metabolism*. – 2011. – Vol. 103, № 4. – P. 378–382.

47. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 16. – P. 1685–1695.

48. Hebbes, C. Non-opioid analgesics / C. Hebbes, D. Lambert // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 69–72.

49. Heel, R. C. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricaemia / R. C. Heel [et al.] // *Drugs*. – 1977. – Vol. 14, № 5. – P. 349–366.

50. Horsburgh, S. Allopurinol use in a New Zealand population: prevalence and adherence / S. Horsburgh [et al.] // *Rheumatology international*. – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 963–970.

51. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=143bab73-c9d6-4da9-a447-9ec6109ebaeb&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=143bab73-c9d6-4da9-a447-9ec6109ebaeb&t=)



52. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=22616d3a-2387-4f6a-9c15-a7aa76be1e1b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22616d3a-2387-4f6a-9c15-a7aa76be1e1b&t=)

53. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01394>

54. Huang, X. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia / X. Huang [et al.] // International journal of rheumatic diseases. – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 679–686.

55. Hui, M. The British Society for Rheumatology guideline for the management of gout / M. Hui [et al.] // Rheumatology. – 2017. – Vol. 56, № 7. – P. e1–e20.

56. Ichida, K. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia Insightful study regarding urate homeostasis, genetics, and the role of ABCG2 transporter in the gut / K. Ichida [et al.] // Nat. Commun. – 2012. – № 3. – P. 764.

57. Janssens, H. J. Systemic corticosteroids for acute gout / H. J. Janssens [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – № 2.

58. Jin, M. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases / M. Jin [et al.] // Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. – 2012. – Vol. 17. – P. 656.

59. Juge, P. A. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers / P. A. Juge [et al.] // Joint Bone Spine. – 2017. – Vol. 84, № 5. – P. 595–598.

60. Karimzadeh, H. Different duration of colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis / H. Karimzadeh [et al.] // Journal of Research in Medical Sciences. – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 104–107.

61. Khanna, D. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna [et al.] // Arthritis care & research. – 2012. – Vol. 64, № 10. – P. 1431–1446.

62. Khosravan, R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects / R. Khosravan [et al.] // Clinical pharmacokinetics. – 2006. – Vol. 45, № 8. – P. 821–841.

63. Komoriya, K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia / K. Komoriya [et al.] // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2004. – Vol. 23, № 8–9. – P. 1119–1122.

64. Kuncel, R. W. Colchicine myopathy and neuropathy / R. W. Kuncel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 316, № 25. – P. 1562–1568.

65. Kuo, C. F. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, and risk factors. / C. F. Kuo, M. J. Grainger, W. Zhang, M. Doherty // *Nat. Rev. Rheumatol.* – Nature Publishing Group, 2015. – Vol. 11, № 11. – P. 649–662.

66. Kuo, C. F. [et al.] Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study / C. F. Kuo [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 1–10.

67. Kuo, C. F. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study / C. F. Kuo [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2015. – Vol. 74, № 4. – P. 661–667.

68. Kuritzky, L. Gout: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy / L. Kuritzky, R. Panchal // *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 397–401.

69. Lee, W. Validity and reliability of the Gout Impact Scale in a multi-ethnic Asian population / W. Lee [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. – 2019. – Vol. 22, № 8. – P. 1427–1434.

70. Li-Yu, J. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? / J. Li-Yu [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2001. – Vol. 28, № 3. – P. 577–580.

71. Mackenzie, I. S. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial / I. S. Mackenzie [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10264. – P. 1745–1757.

72. Mullins, M. E. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion / M. E. Mullins [et al.] // *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. – 2000. – Vol. 38, № 1. – P. 51–54.

73. Munar, M. Y. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease / M. Y. Munar, M. Y. Munar, H. Signh // *American family physician*. – 2007. – Vol. 75, № 10. – P. 1487–1496.

74. Neogi, T. Gout / T. Neogi // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 5. – P. 443–452.

75. Nidorf, S. M. [et al.] Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease / S. M. Nidorf [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 404–410.

76. Niel, E. Colchicine today / E. Niel, J. M. Scherrmann // *Joint Bone Spine*. – 2006. – Vol. 73, № 6. – P. 672–678.

77. Nyberg, F. Comorbidity burden in trial-aligned patients with established gout in Germany, UK, US, and France: A retrospective analysis / F. Nyberg [et al.] // *Advances in therapy*. – 2016. – Vol. 33, № 7. – P. 1180–1198.

78. Oda, M. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications / M. Oda [et al.] // *Molecular biology and evolution*. – 2002. – Vol. 19, № 5. – P. 640–653.

79. Pacher, P. A. L. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol / P. A. L. Pacher, A. Nivorozhkin, C. Szabó // *Pharmacological reviews*. – 2006. – Vol. 58, № 1. – P. 87–114.

80. Pascart, T. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: urate-lowering therapy / T. Pascart [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2020. – Vol. 87, № 5. – P. 395–404.

81. Pascart, T. Gout: state of the art after a decade of developments / T. Pascart, F. Lioté // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58, № 1. – P. 27–44.

82. Pascual, E. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout / E. Pascual, F. Sivera // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2007. – Vol. 66, № 8. – P. 1056–1058.

83. Paulus, H. E. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients / H. E. Paulus [et al.] // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 1974. – Vol. 17, № 5. – P. 609–614.

84. Perez-Ruiz, F. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout / F. Perez-Ruiz [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 356–360.

85. Pham, K. Global safety of coxibs and NSAIDs / K. Pham, R. Hirschberg // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 465–473.

86. Picavet, H. S. J. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high / H. S. J. Picavet, J. M. W. Hazes // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2003. – Vol. 62, № 7. – P. 644–650.

87. Pisaniello, H. L. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study / H. L. Pisaniello [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 1–10.

88. Qaseem, A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, R. P. Harris, M. A. Forciea // *Annals of internal medicine*. – 2017. – Vol. 166, № 1. – P. 58–68.

89. Rees, F. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study / F. Rees, W. Jenkins, M. Doherty // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2013. – Vol. 72, № 6. – P. 826–830.

90. Reinders, M. K. 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 / M. K. Reinders [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 892–897.

91. Richette, P. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette [et al.] 2016 // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 29–42.

92. Richette, P. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout / P. Richette [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 1. – P. 31–38.

93. Roberts, R. L. ABCG2 loss-of-function polymorphism predicts poor response to allopurinol in patients with gout / R. L. Roberts [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 201–203.

94. Rochdi, M. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after iv and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects / M. Rochdi [et al.] // *European journal of clinical pharmacology*. – 1994. – Vol. 46, № 4. – P. 351–354.

95. Roddy, E. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit / E. Roddy [et al.] // *Rheumatology*. – 2018. – Vol. 57, № 5. – P. 826–830.

96. Ruiz, F. P. Improvement in diagnosis and Treat-to-Target management of hyperuricemia in gout: results from the GEMA-2 transversal study on practice / F. P. Ruiz [et al.] // *Rheumatology and therapy*. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 243–253.

97. Rundles, R. W. Allopurinol in the treatment of gout / R. W. Rundles, E. N. Metz, H. R. Silberman // *Annals of internal medicine*. – 1966. – Vol. 64, № 2. – P. 229–258.

98. Ryu, H. J. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users / H. J. Ryu [et al.] // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 53, № 2. – P. 211–216.

99. Sarawate, C. A. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data / C. A. Sarawate [et al.] // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 61–65.

100. Schlesinger, N. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions / N. Schlesinger [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71, № 11. – P. 1839–1848.

101. Schlesinger, N. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study / N. Schlesinger [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – Vol. 70, № 7. – P. 1264–1271.

102. Schlesinger, N. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study / N. Schlesinger [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 1–13.

103. Schumacher, H. R. Jr. 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 / H. R. Schumacher Jr. [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2008. – Vol. 59, № 11. – P. 1540–1548.

104. Scott, J. T. Comparison of allopurinol and probenecid / J. T. Scott // *Annals of the rheumatic diseases*. – 1966. – Vol. 25, Suppl. 6. – P. 623.

105. Shibagaki, Y. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction / Y. Shibagaki [et al.] // *Hypertension Research*. – 2014. – Vol. 37, № 10. – P. 919–925.

106. Shoji, A. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy / A. Shoji, H. Yamanaka, N. Kamatani // *Arthritis Care & Research*. – 2004. – Vol. 51, № 3. – P. 321–325.

107. Sicras-Mainar, A. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study / A. Sicras-Mainar, R. Navarro-Artieda, J. Ibáñez-Nolla // *Reumatología Clínica (English Edition)*. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 94–100.

108. Singh, J. The Risk of Aplastic Anemia and Pancytopenia with Colchicine: A Retrospective Study of Integrated Health System Database.: 47 / J. Singh, S. Yang, J. Foster // *Arthritis & Rheumatology*. – 2014. – Vol. 66, № 11. – P. 20

109. Sivera, F. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2014. – Vol. 73, № 2. – P. 328–335.

110. Slobodnick, A. Colchicine: old and new / A. Slobodnick [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2015. – Vol. 128, № 5. – P. 461–470.

111. Slot, O. Gout in a rheumatology clinic: results of EULAR/ACR guidelines-compliant treatment / O. Slot // *Scandinavian journal of rheumatology*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 194–197.

112. Solomon, D. H. Relationship of interleukin-1 $\beta$  blockade with incident gout and serum uric acid levels: exploratory analysis of a randomized controlled trial / D. H. Solomon [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2018. – Vol. 169, № 8. – P. 535–542.

113. Stamp, L. K. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout / L. K. Stamp [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2017. – Vol. 76, № 9. – P. 1522–1528.

114. Stamp, L. K. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol / L. K. Stamp [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64, № 8. – P. 2529–2536.

115. Tausche, A. K. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout / A. K. Tausche [et al.] // *Rheumatology international*. – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 101–109.

116. Taylor, T. H. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial / T. H. Taylor [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2012. – Vol. 125, № 11. – P. 1126–1134.e7.

117. Terkeltaub, R. A. Colchicine update: 2008 / R. A. Terkeltaub // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2009. – Vol. 38, № 6. – P. 411–419.

118. Trelle, S. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. 70–86.

119. Vane J. R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs / J. R. Vane // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2000. – Vol. 51, № 4.

120. Wen, C. C. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response / C. C. Wen [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 97, № 5. – P. 518–525.

121. White, W. B. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout / W. B. White [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 13. – P. 1200–1210.

122. Wortmann, R. L. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials / R. L. Wortmann [et al.] // *Clinical therapeutics*. – 2010. – Vol. 32, № 14. – P. 2386–2397.

123. Yamanaka, H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout / H. Yamanaka // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2011. – Vol. 30, № 12. – P. 1018–1029.

124. Yang, B. A genome-wide association study identifies common variants influencing serum uric acid concentrations in a Chinese population / B. Yang [et al.] // *BMC medical genomics*. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 1–10.

125. Yang, L. P. H. Oral Colchicine (Colcris®) in the Treatment and Prophylaxis of Gout / L. P. H. Yang // *Drugs & aging*. – 2010. – Vol. 27, № 10. – P. 855–857.

126. Yang, X. Prevalence of hyperuricemia among the Chinese population of the southeast coastal region and association with single nucleotide polymorphisms in urate-anion exchanger genes: SLC22A12, ABCG2 and SLC2A9 / X. Yang [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 3050–3058.

127. Yu, J. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Yu [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 717–723.

128. Yu, J. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting / J. Yu [et al.] // *Modern rheumatology*. – 2018. – Vol. 28, № 2. – P. 339–344.

129. Yü, T. F. The effect of allopurinol in primary and secondary gout / T. F. Yü // *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. – 1965. – Vol. 8, № 4. – P. 905–906.

130. Yun, J. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response / J. Yun [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43, № 11. – P. 1246–1255.



131. Zhang, W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2006. – Vol. 65, № 10. – P. 1312–1324.

132. Zhu, Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi // *Arthritis & Rheumatism*. – 2011. – Vol. 63, № 10. – P. 3136–3141.

## Приложение А (справочное).

### Классификационные критерии подагры

**Таблица А.1. – Классификационные критерии подагры ACR/EULAR (2015)**

Таблица 1. Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2015)		
Критерии	Категории	Баллы
<b>Шаг 1.</b> Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)	Наличие по крайней мере одного эпизода отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе	
<b>Шаг 2.</b> Достоверный критерий (при его наличии можно классифицировать состояние как подагру без использования нижеприведенных критериев)	Обнаружение кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (например, в синовиальной жидкости) или тофусе	
<b>Шаг 3.</b> Критерии (должны использоваться, если достоверный критерий не выявлен)		
<b>Клинические</b>		
Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы <sup>1</sup>	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава)	1
	Вовлечение первого плюснефалангового сустава (моно- или олигоартрит)	2
Особенности симптомов когда-либо бывшего приступа:		
• эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдается врачом)		
• невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав	наличие одного критерия наличие двух критериев наличие трех критериев	1 2 3
• значительные трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав		
<b>Временная характеристика когда-либо бывшего приступа</b>		
Наличие когда-либо $\geq 2$ признаков, независимо от противовоспалительной терапии:		
• развитие максимальной боли в течение <24 ч	Один типичный приступ	1
• разрешение симптомов в течение $\leq 14$ дней	Повторяющиеся типичные приступы	2
• полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами		
<b>Клинические признаки тофуса</b>		
Узел с наличием отделяемого или мелообразный, под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, с типичной локализацией: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллы)	Представлены	4
<b>Лабораторные</b>		
Сывороточный уровень МК: измерение уриказным методом		
В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал уратснижающей терапии и по истечении >4 нед. от начала эпизода (т. е. во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования <sup>2</sup>	<4 мг/дл (0,24 ммоль/л) 6–<8 мг/дл (0,36–<0,48 ммоль/л) 8–<10 мг/дл (0,48–<0,60 ммоль/л) $\geq 10$ мг/дл ( $\geq 0,60$ ммоль/л)	-4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом) <sup>3</sup>	Кристаллы МУН не выявлены	-2
<b>Методы визуализации<sup>4</sup></b>		
Признаки наличия депонирования уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура <sup>5</sup> или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии <sup>6</sup>	Представлены (любым способом)	4
Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии <sup>7</sup>	Представлены	4
<b>Примечания:</b>		
<sup>1</sup> - Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.		
<sup>2</sup> - Если сывороточный уровень МК <4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычитать 4 балла; если составляет 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), то считать этот пункт как 0 баллов.		
<sup>3</sup> - Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычитать 2 балла. Если СЖ не была оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.		
<sup>4</sup> - Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.		
<sup>5</sup> - Гиперхозеенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра).		
<sup>6</sup> - Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.		
<sup>7</sup> - Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».		
Максимально возможное количество баллов — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 баллов и более.		

**Приложение Б**  
**(справочное).**  
**Опросник качества жизни SF-36**

**Опросник качества жизни SF-36**

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

- Отличное.....1  
Очень хорошее.....2  
Хорошее.....3  
Посредственное.....4  
Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад.....1  
Несколько лучше, чем год назад.....2  
Примерно так же, как год назад.....3  
Несколько хуже, чем год назад.....4  
Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	<b>Вид физической активности</b>	<b>Да, значительно ограничивает</b>	<b>Да, немного ограничивает</b>	<b>Нет, совсем не ограничивает</b>
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		<b>Да</b>	<b>Нет</b>
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		<b>Да</b>	<b>Нет</b>
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешало.....1  
Немного.....2  
Умеренно.....3  
Сильно.....4  
Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1  
 Очень слабую.....2  
 Слабую.....3  
 Умеренную.....4  
 Сильную.....5  
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1  
 Немного.....2  
 Умеренно.....3  
 Сильно.....4  
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1  
 Большую часть времени.....2  
 Иногда.....3  
 Редко.....4  
 Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5