

Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям

Елисеев М.С.

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

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

Контакты: Максим
Сергеевич Елисеев;
elicmax@rambler.ru

Contact:
Maksim Eliseev;
elicmax@rambler.ru

Поступила 06.09.17

В 2016 г., по истечении 10 лет после публикации, впервые были обновлены международные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению подагры. Заключительный вариант обновленных рекомендаций, включающий три базовых постулата и 11 позиций, оговаривающих принципы проведения симптоматической терапии острого приступа артрита и, что более важно, стратегии урат-снижающей терапии, направлен на возможность их практического использования; однако некоторые, не лишённые неоднозначных суждений, положения требуют обсуждения и пояснения, в том числе исходя из российских реалий.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; урат-снижающая терапия; аллопуринол; фебуксостат.

Для ссылки: Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-609.

UPDATED EULAR GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF GOUT. COMMENTS ON CERTAIN ITEMS

Eliseev M.S.

In 2016, after 10 years since publication, the international guidelines of the European Antirheumatic League (EULAR) for the management of gout were updated for the first time. The final version of the updated guidelines includes three overarching postulates and 11 key recommendations evaluating principles of the symptomatic therapy of an acute attack of arthritis and, more importantly, strategies of urate-lowering therapy. The aim of the above-mentioned guidelines is the possibility of their practical use. However, some statements, which contain controversial judgments, require further discussion and clarification, also in the context of Russian realities.

Keywords: gout; uric acid; urate-lowering therapy; allopurinol; febuxostat.

For reference: Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):600-609 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609>

С момента выхода рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению подагры прошло более 10 лет, и необходимость пересмотра некоторых ключевых позиций наконец была ликвидирована: около года назад была опубликована их обновленная версия [1].

Среди причин, которые послужили основанием для обновления рекомендаций, — появление в течение последнего десятилетия новых лекарственных средств, используемых в терапии подагры, как для лечения острого приступа артрита (ингибиторы интерлейкина 1 — ИЛ1), так и урат-снижающих препаратов (новые ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты уриказы); множества публикаций, содержащих данные об уже имеющихся препаратах, например аллопуриноле, колхицине, нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП); сведений о взаимосвязи подагры и гиперурикемии с коморбидными заболеваниями и возможностях медикаментозной и немедикаментозной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска, в том числе в отношении уровня урикемии.

Разработка рекомендаций происходила по стандартным правилам, согласно требованиям EULAR [2, 3]. Сначала, с одобрения исполнительного комитета EULAR и при уча-

стии руководителя и двух соучредителей рабочей группы по созданию рекомендаций по лечению подагры 2006 г., эпидемиолога и ведущего ревматолога, была организована координационная группа по их обновлению. Координационная группа сформулировала приоритетные вопросы, требующие конкретных ответов по предложенной ею же методологии в рамках создаваемых рекомендаций, и сформировала рабочую группу. В нее вошли 15 ревматологов, рентгенолог, приоритетно специализирующийся на поражениях опорно-двигательного аппарата, два врача общей практики, научный сотрудник, два пациента и три эксперта в области эпидемиологии и методологии, представляющие в совокупности 12 стран Европы. Результатом деятельности рабочей группы и стали итоговые позиции, изложенные в 11 отдельных пунктах рекомендаций (исходно, в рабочей версии, таких пунктов было 14), принятые после двухдневного заседания; финальный вариант был принят в результате реализованного заочно, по e-mail, трехраундового дельфийского метода. Детально процесс изложен в опубликованной финальной версии обновленных рекомендаций [1]. Уменьшение числа пунктов в новой версии рекомендаций (их на один меньше, чем в рекомендациях EULAR по лечению подагры 2006 г.) не случайно, поскольку слишком боль-

шое их количество могло привести к потере фокуса на основополагающих принципах терапии. Так, если в предыдущей версии три пункта были посвящены «общим» вопросам и немедикаментозным методам лечения, то в новой все они уложились в один-единственный пункт [1, 4].

С другой стороны, отдельно были вынесены три ключевых постулата (см. таблицу), глобально отличающие модифицированные рекомендации 2016 г. от версии 2006 г.

Важно, что **постулат А** начинается с упоминания о необходимости максимального информирования пациента о причинах возникновения и о принципах лечения подагры, как симптоматического, так и основного, к которому следует отнести урат-снижающую терапию. Интересно, что этот постулат имел максимальный уровень согласия экспертов, в сравнении со всеми другими пунктами рекомендаций. Действительно, именно незнание пациентов с подагрой о возможности полностью справиться с болезнью является основной причиной низкой приверженности урат-снижающей терапии и, как следствие, формирования тяжелой хронической тофусной подагры [5, 6]. В случае же целенаправленного проведения обучающих школ для пациентов (например, специально подготовленной медицинской сестрой) вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) возрастает втрое, достигая 92%, что сопровождается не только отсутствием приступов артрита, но и быстрым рассасыванием тофусов в случае их наличия [7]. Это показательно в сравнении с популяционными данными S.P. Juraschek и соавт. [8], согласно которым в США лишь половина пациентов, получающих урат-снижающие препараты, имеют сывороточный уровень МК ниже 360 мкмоль/л; у пациентов с подагрой в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) II–IV стадии сывороточный уровень МК выше указанного в 69% случаев, а при наличии нефролитиаза — в 70% случаев. Примечательно, что задачей исследования была оценка соответствия результатов терапии национальным рекомендациям по лечению подагры Американской коллегии ревматологов (ACR) [9]. Аналогичным образом, на основании довольно большой выборки, к подобным результатам пришли и испанские специалисты, проанализировав практическое применение рекомендаций по лечению подагры EULAR 2006 г. в реальной врачебной практике и установив, что медикаментозная терапия гиперурикемии проводится чуть более чем 50% пациентов с подагрой из числа тех, которым она показана, но даже в этом случае средний сывороточный уровень МК превышал целевой (6 мг/дл, или 357 мкмоль/л), составив 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л) [10]. Прием урат-снижающей терапии способствовал достижению нормативного показателя МК сыворотки лишь у 42,7% пациентов, в 84,2% случаев требовалась коррекция урат-снижающей терапии, у большей части таких пациентов регистрировались приступы артрита на протяжении последнего года перед визитом к врачу.

Постулат В представлен в обновленных рекомендациях в качестве основополагающего (в версии 2006 г. положения, касающиеся диеты, образа жизни, были одним из пунктов рекомендаций), что как бы подчеркивает их важность. Не подвергая сомнению изложенные в нем позиции, хотелось, тем не менее, заметить, что они никак не могут быть конкурентными лекарственной терапии, а доказательная база здесь не столь велика, так как большинство исследований, касающихся различных продуктов питания, были проведены не у пациентов с подагрой, основаны

на анализе пищевых пристрастий, изученных путем анкетирования, и зачастую демонстрируют довольно противоречивые либо весьма скромные результаты в отношении влияния на сывороточный уровень МК, а единственным рандомизированным клиническим исследованием у пациентов с подагрой остается уже довольно давно проведенная работа, показавшая благоприятное влияние обогащенного сухого молока на уровень урикемии и вероятность развития приступа артрита [11–15].

Постулат С также трансформировался из одного из пунктов версии 2006 г. Помимо упоминаемых в ней сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений, этот перечень пополнился ХБП, наличие и выраженность которой являются определяющими для выбора оптимальной тактики терапии, как симптоматической, так и урат-снижающей. При этом чем выше уровень урикемии, тем больший риск наличия у пациента данной проблемы: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мг/дл (II стадии ХБП и выше) выявляется у 86% пациентов с подагрой при максимально высоком уровне МК в крови (≥ 10 мг/дл). Выявлена и обратная корреляция СКФ с показателями, отражающими тяжесть заболевания (число пораженных суставов, наличие и количество тофусов, сывороточный уровень С-реактивного белка) [16–18]. Помимо этого, как будет показано далее, мониторинг СКФ необходим для выбора терапии. Наконец, необходимость строжайшего контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы, артериальным давлением (АД), обменными нарушениями (дислипидемия, нарушения углеводного обмена, ожирение) после 2006 г. была подтверждена данными популяционных работ, являющихся основой для выдвижения гипотезы о влиянии гиперурикемии и подагры на риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД); кроме того, были накоплены результаты ретроспективных исследований, проведенных непосредственно у пациентов с подагрой, безапелляционно подтверждающие эту гипотезу и постулирующие высокую вероятность у них неблагоприятного исхода (смерти), связанного именно с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в случае тяжелой тофусной подагры [19–26]. Спорным

Общие принципы терапии подагры согласно обновленным рекомендациям EULAR 2016 г. [1]

- А.** Каждый пациент с подагрой должен быть полностью информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных заболеваниях, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня мочевой кислоты ниже целевого уровня
- В.** Каждый страдающий подагрой пациент, должен получать рекомендации относительно образа жизни: снижение массы тела при необходимости, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения
- С.** Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, диабет и курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры

представляется отнесение к данной категории курения, так как известно, что курение, безусловно являясь доказанным фактором сердечно-сосудистого риска, позитивно влияет на сывороточный уровень МК и профилактирует развитие подагры, имея при этом эффект обратимости — т. е. после прекращения курения снижение риска очень быстро нивелируется [27–29]. Хотя, безусловно, это не может быть основанием для одобрения курения, тем более что у женщин такой закономерности не отслеживается [30].

Остальные 11 пунктов основной части рекомендаций изложены ниже.

1. Лечение острого приступа артрита при подагре должно начинаться как можно раньше. Полностью информированные пациенты должны быть обучены самостоятельному назначению терапии при появлении первых симптомов. Выбор препарата должен быть основан на анализе имеющихся противопоказаний, предшествующего опыта терапии у пациента, времени инициации терапии после начала приступа, числа и типа пораженного(ых) сустава(ов).

Причина, по которой не стоит ждать максимально-го развития клинических признаков артрита для принятия решения о назначении лекарственной терапии острого приступа, проста: чем раньше от начала приступа артрита назначается лечение, тем лучше ожидается результат — симптомы не достигают пика проявлений и купируются быстрее, что было продемонстрировано на примере применения колхицина [31]. Очевидно, что ожидание визита к врачу для получения конкретных рекомендаций при каждом обострении не оправдано и решение о начале лечения может быть возложено на самого пациента, который может принимать участие в выборе препарата, исходя из собственного опыта и приверженности конкретному лекарственному средству. Предложить пациенту «держать таблетку в кармане», как предлагают авторы рекомендаций, представляется правильным шагом, хотя данная рекомендация основана исключительно на мнении экспертов.

Наиболее сложным является выбор препарата, осуществляемый исходя из анализа противопоказаний. Например, по данным J.J. Saseen [32], частота абсолютных или относительных противопоказаний к назначению НПВП в зависимости от частоты приступов артрита (чем она выше, тем вероятнее наличие противопоказаний) у пациентов с подагрой колеблется от 78,7 до 91,5%, колхицина — от 46,5 до 47,1%, глюкокортикоидов (ГК) — от 87,3 до 96,4%.

2. Рекомендуемыми препаратами первой линии терапии острого приступа артрита являются колхицин (в течение 12 ч от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через 1 ч 0,5 мг в первый день и/или НПВП (с ингибиторами протонной помпы, если необходимо), ГК внутрь (в дозе, эквивалентной 30–35 мг/сут преднизолона, в течение 3–5 дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГК. Применения колхицина и НПВП необходимо избегать у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Колхицин не должен назначаться пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.

Этот пункт, объединяющий целых три отдельных в рекомендациях 2006 г., не содержит новых препаратов и не расставляет приоритеты при назначении какой-либо группы (НПВП, колхицин, ГК), так как сравнительных

исследований эффективности слишком мало, однако предлагает возможность их комбинирования пациентам с тяжелым артритом. Подобные случаи — не редкость [33], но и вероятность неблагоприятных реакций (НР) при комбинированной терапии, как можно предположить, особенно учитывая высокую частоту противопоказаний к такому лечению, будет много выше.

Следует еще раз уточнить причину необходимости как можно более скорого назначения колхицина (в течение 12 ч от начала приступа). Именно при раннем назначении низкие дозы препарата не уступают по эффективности высоким, но в первом случае вероятность развития НР невелика и сопоставима с плацебо, во втором — достигает 100% [34]. Кроме того, отличительной чертой колхицина является отсутствие прямого анальгетического действия, и ментального уменьшения боли ожидать не следует.

Преднизолон в дозе 30–35 мг/сут хотя и эффективен, но не превосходит по анальгетическому действию и безопасности напроксен и индометацин [35–37]. Пока прием ГК при купировании острого приступа артрита при подагре не получил широкого распространения, по крайней мере, в нашей стране, хотя это могло бы расширить возможности терапии в некоторых случаях.

По данным недавнего исследования, внутримышечная инъекция 7 мг бетаметазона эффективнее диклофенака натрия 75 мг 2 раза в сутки, что подтверждает возможность применения инъекционных форм ГК; тем не менее опасность огульного использования инъекций ГК недооценивается [38, 39].

Нередко игнорируются и правила контроля за безопасностью назначения колхицина, совместный прием которого с сильными ингибиторами гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4 (циклоспорин, кларитромицин, верапамил, кетоконазол), а также при выраженном снижении СКФ приводит к увеличению концентрации препарата в плазме, что сопряжено с риском развития ряда тяжелых, к счастью, не частых, осложнений, среди которых — различные цитопении, нейро- и миопатии [40, 41].

3. У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (внутрь и инъекционно) следует рассмотреть возможность использования для лечения приступа ингибиторов ИЛ1. Текущая инфекция является противопоказанием к их назначению. Урат-снижающая терапия должна быть отрегулирована до достижения целевого сывороточного уровня урикемии во время терапии приступа ингибиторами ИЛ1.

Появление данной группы препаратов если и не стало прорывом в лечении приступов артрита, то глобально изменило возможности симптоматического лечения наиболее тяжелых пациентов, с резистентностью и/или наличием абсолютных противопоказаний к любой стандартной, в том числе комбинированной, терапии. Применение ингибиторов ИЛ1 пока не слишком распространено из-за их высокой стоимости, но более эффективно, чем назначение инъекционных ГК и колхицина [42, 43]. В Российской Федерации зарегистрирован препарат канакинумаб, ингибитор ИЛ1β, опыт применения которого у нас в стране показал его великолепные возможности в купировании боли, иных признаков артрита и улучшении качества жизни у пациентов с подагрой, резистентных к любой другой, в том числе комбинированной, противовоспалительной терапии [44, 45]. Использование его для длительной профилактики артрита благодаря продолжительному периоду полувыве-

дения позволяет подобрать адекватную терапию и уменьшить вероятность обострений артрита уже в первые месяцы ее проведения [45, 46].

Предварительные сообщения о применении канакинумаба с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в рамках исследования CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), проводимого для проверки воспалительной теории атеросклероза, результаты других исследований предполагают благоприятное влияние препарата на исходы, связанные с атеросклерозом, что принципиально важно для пациентов с подагрой [47, 48].

4. Необходимость профилактики новых приступов артрита должна быть объяснена пациенту и обсуждена с ним. Профилактика рекомендуется на протяжении первых 6 мес от начала урат-снижающей терапии. Рекомендуется профилактическое лечение колхицином по 0,5–1 мг/сут, доза должна быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью. В случаях почечной недостаточности или терапии статинами пациенты и врачи должны принимать во внимание потенциальную нейро- и/или мышечную токсичность во время проведения профилактического лечения колхицином. Совместного назначения колхицина с сильными ингибиторами гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4 следует избегать. Если имеется непереносимость или противопоказания к терапии колхицином, должна быть рассмотрена профилактика НПВП в низких дозах, при отсутствии противопоказаний к их назначению.

Необходимость профилактики приступов артрита была внесена еще в рекомендации EULAR 2006 г., однако в нашей стране это практически не выполняется и при анализе соответствия назначений рекомендациям 2006 г. этот пункт даже не рассматривался, что подчеркивает низкую осведомленность врачей относительно основных принципов терапии подагры [49]. Необходимость медикаментозной профилактики обусловлена увеличением частоты приступов артрита после назначения любой урат-снижающей терапии, что способствует плохой приверженности лечению. Возникновение таких приступов связано с дисперсией кристаллов моноурата натрия в начальной фазе их растворения [50]. Изменение коснулось длительности профилактики, которую в новом варианте рекомендовано проводить в течение 6 мес вместо «в течение первых месяцев», так как эффективность метода была выше в случае длительного приема препаратов (6 мес вместо 8 нед) при сопоставимой частоте НР [51]. НПВП (напроксен 250 мг 2 раза в сутки) и колхицин (0,6 мг/сут) продемонстрировали при этом схожую эффективность, а решение о назначении конкретного препарата принимал врач-исследователь. При длительном применении колхицина требуется максимальная осторожность при совместном применении его с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но в противовес этому — потенциальная польза колхицина, связанная с профилактикой сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой [52, 53], СД [54] и в общей популяции [55]. В последнем случае 4-летний прием препарата ассоциировался с трехкратным снижением риска возникновения острого коронарного синдрома.

Рекомендации ACR предполагают назначение низких доз ГК, хотя данные литературы о возможности такой терапии ограничиваются ретроспективным анализом, показавшим преимущества колхицина (средняя суточная доза — 0,53±0,15 мг) перед ГК (средняя суточная доза в пере-

счете на преднизолон — 7,55±1,30 мг) по влиянию на частоту приступов, хотя применение преднизолона также достоверно снижало вероятность их возникновения [56]. В среднем профилактическая терапия проводилась чуть более полугода.

Авторы рекомендаций EULAR не пришли к согласию по вопросу профилактического назначения ингибиторов ИЛ1 (канакинумаба и рилонацепта), несмотря на наличие данных об их эффективности при назначении аллопуринола [46, 57–60]. Однако возможность такой терапии может быть обсуждена по рекомендациям Ассоциации ревматологов России, например в случае абсолютных противопоказаний для других препаратов, особенно при наличии анамнестических указаний на развитие обострений артрита при назначении урат-снижающей терапии [61].

Настаивать на проведении столь длительной терапии неправильно, так как учащение приступов происходит далеко не всегда, особенно при соблюдении правил титрования дозы аллопуринола [7].

5. Урат-снижающая терапия должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. Урат-снижающая терапия показана всем пациентам с рецидивами приступов артрита (два и более приступов в год), тофусами, уратной артропатией и/или камнями в почках. Начинать урат-снижающую терапию сразу после установления диагноза рекомендуется у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл или 480 мкмоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца — ИБС, сердечная недостаточность — СН). Пациенты с подагрой должны получить полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения урат-снижающей терапии.

Данный пункт можно назвать одним из самых приоритетных, так как он касается прямых показаний к основной терапии подагры, хотя в большей степени основан на экспертном мнении, чем на объективных данных. Именно он претерпел радикальные изменения, сводящиеся к существенному расширению критериев для назначения урат-снижающей терапии, что следует безапелляционно признать правильным решением.

Итак, если ранее предполагалось инициировать лекарственную терапию гиперурикемии при подагре пациентам с рецидивирующими приступами и наиболее тяжелым пациентам — с наличием тофусов, подагрической артропатии или рентгенологических изменений, то ныне мы вправе назначить такое лечение сразу после первой в жизни атаки подагрического артрита пациентам с ранним дебютом заболевания (моложе 40 лет), при выраженной гиперурикемии (>8,0 мг/дл, или 480 мкмоль/л), наличии перечисленных выше сопутствующих заболеваний. Если учесть, что заболеваемость подагрой увеличивается, в том числе в молодом возрасте, и болезнь протекает при этом тяжелее, средний уровень урикемии у пациентов с подагрой, по данным большинства исследований, сопоставим с указанным или выше него, частота сопутствующих заболеваний намного превышает популяционные показатели, а сочетание подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД утяжеляет проявления заболевания, то очевидно, что подавляющее большинство пациентов будут соответствовать указанным критериям [12, 62–66].

Среди важнейших причин, побуждающих к расширению показаний для урат-снижающей терапии, — наличие крупных исследований, доказывающих, что подобная терапия уменьшает частоту приступов артрита, а в случае растворения имеющихся в организме кристаллов, в том числе тофусных отложений, при сохраняющейся нормоурикемии (целевом уровне МК сыворотки) — предотвращает возможность возникновения новых приступов и улучшает качество жизни [67–70]; уменьшает также негативное влияние гиперурикемии на риск сердечно-сосудистых заболеваний, функцию почек и смертность [23, 26, 71–77]. Например, популяционное исследование в Великобритании показало, что прием аллопуринола при подагре отождествлялся с 19% снижением риска смерти [78].

Аллопуринол в высоких дозах (600 мг/сут) у пациентов со стенокардией показал себя в качестве эффективно-го антиишемического средства, а у пациентов с СН те же высокие дозы препарата двукратно снижали смертность [79, 80].

Недавно было проведено международное многоцентровое исследование, одной из целей которого было установление критериев оценки пациентом результатов терапии подагры. Оказалось, что при постулируемой низкой комплаентности пациентов с подагрой их реальное пожелание, соответствующее «удовлетворительному контролю над заболеванием», — отсутствие или наличие не более одного приступа артрита в год [81]. Очевидно, что добиться этого без применения урат-снижающей терапии в большинстве случаев невозможно.

6. У пациентов, находящихся на урат-снижающей терапии, следует контролировать сывороточную концентрацию МК и поддерживать ее на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий целевой сывороточный уровень МК (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры. Сывороточный уровень МК <3 мг/дл не рекомендуется поддерживать в долгосрочной перспективе.

Этот пункт является основополагающим для достижения важнейшей цели лечения — полного контроля над подагрой — и отражает возможности урат-снижающей терапии. Изменения коснулись и этого пункта. Стратегия поддерживать сывороточный уровень МК ниже целевого уровня (<6 мг/дл; 360 мкмоль/л, точки насыщения, выше которой возникает вероятность кристаллизации, а ниже — кристаллы рассасываются) сохранилась [82]. Однако обновленный вариант рекомендаций предполагает снижение порогового значения МК сыворотки до более низкого (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, так как в этом случае наблюдается почти линейная обратная зависимость между сывороточным уровнем МК и скоростью рассасывания тофусов [83, 84]. Примеров обратного развития болезни в таких случаях достаточно и в отечественных публикациях [85, 86]. В последующем, при полном рассасывании отложений кристаллов и при отсутствии приступов артрита (как правило, для получения такого эффекта требуется несколько лет), целевой уровень может быть изменен на «стандартный». Данное положение в этом отношении схоже с предлагаемыми рекомендациями ACR, но контрастирует с Британскими национальными рекомендациями, согласно которым целевой уровень МК <5 мг/дл (300 мкмоль/л) должен поддержи-

ваться вне зависимости от тяжести подагры [9, 87]. Необходимость поддержания сывороточного уровня МК на столь низком уровне кажется спорной, так как в физиологических концентрациях МК может реализовывать антиоксидантные и нейропротективные свойства, а при крайне низких значениях МК сыворотки возрастает риск нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, что позволило оговорить и нижний предел уровня МК (<3 мг/дл; 180 мкмоль/л), многолетнее поддержание которого нежелательно [88–96]. Подобные данные, косвенно подтверждающие нейропротективное действие МК, были продемонстрированы и у пациентов с подагрой при изучении риска развития у них болезни Альцгеймера [97].

Однако некоторые данные ставят это под сомнение. Так, недавний метаанализ, включивший 11 исследований, неожиданнейшим образом засвидетельствовал отсутствие различий в сывороточном уровне МК при болезни Альцгеймера в сравнении со здоровым контролем [98]. Один из фрагментов крупного исследования Rotterdam Scan Study нашел прямую корреляцию между сывороточным уровнем МК и атрофией белого вещества, а также худшими показателями по шкалам, оценивающим когнитивные функции у лиц с гиперурикемией [99].

7. Любая урат-снижающая терапия должна начинаться с низких доз и впоследствии титроваться путем повышения, пока целевой сывороточный уровень МК не будет достигнут. Сывороточный уровень МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) должен поддерживаться на протяжении всей жизни.

Постепенное повышение дозы урат-снижающих препаратов преследует несколько задач: уменьшение частоты острых приступов артрита в первые месяцы после инициации такой терапии, обеспечение лучшей приверженности ей и возможности использования минимально эффективных доз, что, в свою очередь, снизит вероятность развития дозозависимых НР [7, 100, 101].

Причина необходимости пожизненного (!) контроля уровня МК сыворотки и поддержания его ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) — в высокой частоте рецидивов артрита после отмены урат-снижающей терапии даже после многолетнего соблюдения этого условия и даже в случае более низких значений сывороточного уровня МК [102, 103]. Кроме того, хроническое течение подагры, возможность формирования кристаллов уратов, развитие латентного воспаления в клинически интактных суставах во внеприступный период и, нередко, у пациентов с асимптоматической гиперурикемией также говорят в пользу пожизненной урат-снижающей терапии [33, 34, 104].

8. У пациентов с нормальной почечной функцией в качестве первой линии терапии рекомендуется аллопуринол, который назначают начиная с низких доз (100 мг/сут) и увеличивая, при необходимости, на 100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, аллопуринол должен быть заменен на фебуксостат или урикозурик либо комбинацию с урикозуриком. Фебуксостат или урикозурики также показаны при непереносимости аллопуринола.

Как и в 2006 г., несмотря на появление новых урат-снижающих препаратов, в качестве препарата первой линии урат-снижающей терапии при нормальной функции почек предлагается аллопуринол. Среди важнейших причин этого решения: доказанная эффективность, хороший

профиль безопасности, экономическая целесообразность эскалации дозы при использовании в качестве препарата первой линии терапии. Аллопуринол эффективнее плацебо даже в низких дозах (300 мг/сут), эскалация дозы до 600–800 мг/сут приводит к достижению целевого уровня МК у 75–85% пациентов [7, 45, 105]. Следует помнить, что максимальная доза препарата — 900 мг/сут. Но даже низкие его дозы (300 мг/сут) могут быть эффективны в 30–50% случаев [7, 12, 106, 107]. Метаанализ свидетельствует о схожей частоте НР и высоком профиле безопасности применения различных урат-снижающих препаратов [108]. Эскалация дозы аллопуринола необходима не только для уменьшения частоты обострений, которые в этом случае развиваются реже, но и для снижения риска развития кожных реакций [7, 109].

Сравнение пяти схем урат-снижающей терапии показало, что именно схема аллопуринол–фебуксостат наиболее экономически выгодна, т. е. целесообразно титрование дозы аллопуринола, и, если результат не достигнут, следующим шагом будет замена на другой ингибитор ксантиноксидазы (фебуксостат) [110]. Фебуксостат метаболизируется в печени и почти не экскретируется почками, что позволяет использовать его при неэффективности терапии аллопуринолом, при непереносимости аллопуринола, в том числе из-за аллергических реакций, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В Российской Федерации, как и в Европе, препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг, последняя — максимальная суточная доза, возможность достижения целевого уровня МК при применении которой превышает 80% [108].

Большой проблемой является отсутствие в нашей стране зарегистрированных урикозуриков без перспективы их появления в ближайшее время. В большинстве случаев для адекватной терапии достаточно аллопуринола и фебуксостата, но для нескольких процентов пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ксантиноксидазы, урикозурические препараты — это едва ли не единственная возможность контролировать заболевание.

9. У пациентов с нарушенной функцией почек максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована исходя из клиренса креатинина. Если целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при этой дозе, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, исключая пациентов с расчетной СКФ <30 мл/мин.

Этот пункт довольно противоречив, исходя из появления новых данных о применении ингибиторов ксантиноксидазы у пациентов с подагрой и со сниженной почечной функцией. Основанием для его выделения являются данные об увеличении риска развития тяжелых аллергических реакций в рамках синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, вероятность которого увеличивается при сниженной почечной функции, что служит основанием для индивидуального вычисления допустимой дозы препарата в зависимости от СКФ [111–114]. Развитие таких реакций происходит редко, может быть связано с носительством гена *HLA B5801**, встречающегося преимущественно в популяциях стран Азии (Корея, Тайвань и др.), однако высокий уровень смертности при их развитии требует строгого контроля за применением препарата в случае наличия факторов риска [113–115]. Однако есть исследования, ставящие под сомнение необходимость лимитирования дозы аллопуринола при почечной недостаточности.

По данным L.K. Stamp и соавт. [116], которые продолжили титровать дозу аллопуринола выше максимально допустимой, исходя из клиренса креатинина у 90 пациентов с подагрой, не достигших целевого уровня МК сыворотки. Уровень МК <360 мкмоль/л через год после начала терапии был достигнут в 69% случаев, тогда как в контрольной группе (93 пациента), с лимитированной дозой препарата, — лишь в 32%, но, что самое главное, частота НР не различалась, переносимость терапии была хорошей. Подобные выводы декларировали и более ранние исследования [117, 118]. Отчасти эти данные можно объяснить относительно небольшим числом участников исследований. Разрешают игнорировать предел для дозы аллопуринола у пациентов с легкой или умеренной стадией ХБП и рекомендации по лечению подагры ACR [9].

Препаратами выбора при ХБП являются фебуксостат и урикозурики. У пациентов с ХБП эффективность фебуксостата превышает таковую аллопуринола в случае применения последнего в низких дозах, рассчитанных исходя из клиренса креатинина [106, 119].

10. Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа.

Пеглотиказа, препарат пегилированной уриказы, продуцируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующий окисление мочевой кислоты в аллантоин, — последний шанс при рефрактерности к ингибиторам ксантиноксидазы, урикозурикам и их комбинации. Назначение препарата позволяет достичь целевого уровня МК у 42% пациентов, но широкое его применение ограничено из-за частых аллергических реакций и высокой стоимости [120, 121]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

11. При подагре у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, если возможно, диуретики заменяют; при гипертензии рассматривают лозартан и блокаторы кальциевых каналов, при гиперлипидемии — статины или фенофибрат.

Противопоказания к необоснованному назначению диуретиков перекочевали из рекомендаций EULAR 2006 г., и мнение о возможности их применения только по абсолютным показаниям, казалось бы, неизбежно и полностью обоснованно [4, 122]. Тем не менее недавно представленная работа, основанная на ретроспективном анализе когорты из 255 пациентов с подагрой, не нашла различий в эффективности урат-снижающей терапии при сравнении принимающих и не принимающих мочегонные препараты [123].

Некоторые изменения коснулись списка препаратов, рекомендованных для терапии коморбидных заболеваний. Помимо лозартана, использование которого при подагре также было одобрено еще в 2006 г., обновленные рекомендации включают блокаторы кальциевых каналов, основанием для этого явилось эпидемиологическое исследование, определившее меньший риск развития подагры при их использовании: относительный риск — 0,87 (95% доверительный интервал — 0,82–0,93), для лозартана — 0,81 (0,70–0,94) [124].

Подобным образом, при наличии нарушений липидного обмена использование фенофибрата и, в меньшей

степени, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, может приводить к умеренному снижению уровня МК сыворотки [125–128].

Нет сомнений, что данные рекомендации являются реальным подспорьем для практикующих врачей в достижении цели терапии подагры — полного контроля над заболеванием, — возможной в большинстве случаев и позволяющей считать подагру излечимым недугом.

ЛИТЕРАТУРА

- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1172–6. doi: 10.1136/ard.2004.023697
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:8–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312–24. doi: 10.1136/ard.2006.055269
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1490–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200801
- Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine*. 2011;78:456–9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.010
- Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:826–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676
- Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):588–92. doi: 10.1002/acr.22469
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431–46. doi: 10.1002/acr.21772
- Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:349–5. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182314d40
- Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):929–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10–5 [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):10–5 (In Russ.)].
- Елисеев МС, Барскова ВГ. Диета при подагре. *Доктор.Ру*. 2011;(1):55–8 [Eliseev MS, Barskova VG. Diet for gout. *Doktor.Ru*. 2011;(1):55–8 (In Russ.)].
- Елисеев МС, Желябина ОВ. Влияние продуктов растительного происхождения на уровень мочевой кислоты: обзор литературы. *Терапия*. 2017;(4):52–8 [Eliseev MS, Zhelyabina OV. The influence of vegetable products on the level of uric acid: a review of literature. *Terapiya*. 2017;(4):52–8 (In Russ.)].
- Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J*. 2015;45(2):189–94. doi: 10.1111/imj.12661
- Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:134–46. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2011;125:679–87.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Кудаева ФМ, Гордеев АВ, Барскова ВГ. Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой и факторы, на нее влияющие. *Современная ревматология*. 2007;1(1):42–6 [Kudaeva FM, Gordeev AV, Barskova VG. Glomerular filtration rate in patients with gout and factors influencing the rate. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):42–46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-438
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2688–96. doi: 10.1002/art.22014
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116:894–900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1162–4. doi: 10.1136/ard.2009.122770
- Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012;2:e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282
- Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:177–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
- Liu SC, Xia L, Zhang J, et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE*. 2015;10:e0134088. doi: 10.1371/journal.pone.0134088
- Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:642–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
- Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10–9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for the development of severe cardiovascular complications in men with gout: the results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):10–9 (In Russ.)].
- Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, et al. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. *Environ Health Prevent Med*. 2011;16(5):307–12. doi: 10.1007/s12199-010-0198-2
- Hanna BE, Hamed JM, Touhala LM. Serum uric acid in smokers. *Oman Med J*. 2008;23(4):269–74.
- Gee Teng G, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Cigarette smoking and risk of incident gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1135–42. doi: 10.1002/acr.22821

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

30. Wang W, Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):91-5. doi: 10.1093/rheumatology/keu304
31. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:411-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006
32. Saseen JJ. Comparison of patient characteristics and gout-related health-care resource utilization and costs in patients with frequent versus infrequent gouty arthritis attacks. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2004-12. doi: 10.1093/rheumatology/kes183
33. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):193-206. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.003
34. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060-8. doi: 10.1002/art.27327
35. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:464-71. doi: 10.7326/M14-2070
36. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0
37. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007;49:670-7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.11.014
38. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract*. 2014;68(5):633-8. doi: 10.1111/ijcp.12359
39. Федорова АА, Барскова ВГ, Якунина ИА, Насонова ВА. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III — частота развития нежелательных реакций. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):38-42 [Fedorova AA, Barskova VG, Yakunina IA, Nasonova VA. Short term administration of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part III — frequency of adverse events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):38-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-457
40. Richette P, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2933-8. doi: 10.1517/14656566.2010.529432
41. Алекберова ЗС, Барскова ВГ. Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная ревматология. 2010;4(2):25-9 [Alekberova ZS, Barskova VG. Colchicine in rheumatology: yesterday and today. Will there be tomorrow? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):25-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-598
42. Sivera F, Wechalekar MD, Andres M, et al. Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 1;(9):CD009993. doi: 10.1002/14651858.CD009993.pub2
43. Bardin T, So A, Alten R, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab Vs Triamcinolone Acetonide in Patients with Gouty Arthritis Unable to Use Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs and Colchicine, and On Stable Urate Lowering Therapy (ULT) or Unable to Use ULT. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10 Suppl):S811-2.
44. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β канакиномаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99-101 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99-101 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
45. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 β канакиномаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
46. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063
47. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebocontrolled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
48. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, et al. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
49. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):3-9 [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorob'ev PA. An elderly patient with gout, treatment with a therapist. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2015;21(5-6):3-9 (In Russ.)].
50. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:585-91. doi: 10.1080/15257770802136032
51. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, et al. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32:2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
52. Crittenden DB, Kimmel JN, Pike VC, et al. Colchicine and risk of acute cardiovascular (CV) events among gout patients: the New York Department of veterans affairs retrospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11 Suppl.):S65.
53. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
54. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1679-85. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.055
55. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *JACC*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
56. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2017 May 9. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467. [Epub ahead of print].
57. Schumacher HR Jr, Sundry JS, Terkeltaub R, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:876-84. doi: 10.1002/art.33412
58. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1285-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket114

59. Schumacher HR Jr, Evans RR, Saag KG, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1462-70. doi: 10.1002/acr.21690
60. Sundy JS, Schumacher HR, Kivitz A, et al. Rilonacept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J Rheumatol*. 2014;41:1703-11. doi: 10.3899/jrheum.131226
61. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Клинические российские рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64 [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rossijskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Russian recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64].
62. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
63. Насонова ВА, Елисеев МС, Барскова ВГ. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007;1(1):31-6 [Nasonova VA, Eliseev MS, Barskova VG. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):31-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-436
64. Барскова ВГ, Елисеев МС, Зилов АВ, Насонов ЕЛ. Влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на уровень мочевой кислоты и течение артрита у больных подагрой с сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2007;1(1):19-23 [Barskova VG, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. The effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the level of uric acid and the course of arthritis in patients with gout with type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2007;1(1):19-23 (In Russ.)].
65. Pillinger MH, Bangalore S, Klein AB, et al. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):677-83. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.677
66. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):156-60. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d35
67. Becker MA, Schumacher H Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373
68. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1540-8. doi: 10.1002/art.24209
69. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology*. 2009;48:188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457
70. Strand V, Khanna D, Singh JA, et al. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2012;39:1450-7. doi: 10.3899/jrheum.111375
71. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS ONE*. 2012;7:e50046. doi: 10.1371/journal.pone.0050046
72. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210
73. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FN. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):316-20. doi: 10.4103/1319-2442.128520
74. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:217-26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x
75. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:435-42. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x
76. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378
77. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z
78. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1368-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205269
79. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
80. Wei L, Fahey T, Struthers AD, MacDonald TM. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1327-33. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x
81. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Patient Perception of Gout Flares As a Measure of Outcome: Results from an International Study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
82. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine*. 2015;82:141-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.002
83. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*. 2007;57:1324-8. doi: 10.1002/art.23007
84. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47:356-60. doi: 10.1002/art.10511
85. Елисеев МС, Мукагова МВ, Смирнов АН и др. Атипичная подагра: тофусное поражение позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):586-9 [Eliseev MS, Mukagova MV, Smirnov AV, et al. Atypical gout: spinal tophaceous injury. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):586-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1553
86. Барскова ВГ, Елисеев МС. Больная хронической подагрой: комментарии к течению болезни. Современная ревматология. 2010;4(1):32-8 [Barskova VG, Eliseev MS. Patient with chronic gout: comments on the course of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):32-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-584
87. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a
88. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. 2017;63(1):68-78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005. [Epub ahead of print].
89. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:453-60. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70054-7
90. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007;69:1418-23. doi: 10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1
91. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:344-8. doi: 10.1002/gps.1469

92. Du N, Xu D, Hou X, et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk. *Mol Neurobiol.* 2016;53(4):2594-9. doi: 10.1007/s12035-015-9271-6
93. Chen H, Mosley TH, Alonso A, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1064-9. doi: 10.1093/aje/kwp033
94. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2007;166:561-7. doi: 10.1093/aje/kwm127
95. Wen M, Zhou B, Chen YH, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173731. doi: 10.1371/journal.pone.0173731
96. Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2014;261:1133-8. doi: 10.1007/s00415-014-7331-x
97. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):547-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206917. Epub 2015 Mar 4.
98. Chen X, Guo X, Huang R, et al. Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94084. doi: 10.1371/journal.pone.0094084. eCollection 2014.
99. Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: the Rotterdam Scan Study. *Neuroepidemiology.* 2013;41(1):29-34. doi: 10.1159/000346606
100. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R46. doi: 10.1186/ar2659
101. Solomon DH, Avorn J, Levin R, et al. Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:609-13. doi: 10.1136/ard.2007.076182
102. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:4002-6. doi: 10.1002/art.30649
103. Chowalloor PV, Keen HI. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):638-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202301
104. Eliseev M, Zhelyabina O, Vladimirov S, et al. Ultrasonography signs of MSU urate deposition in patients with hyperuricemia and early diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:1183. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4166
105. Reinders MK, Haagsma C, Jansen T, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:892-7. doi: 10.1136/ard.2008.091462
106. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:51-6. doi: 10.1136/ard.2007.083071
107. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R63. doi: 10.1186/ar2978
108. Li S, Yang H, Guo Y, et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports.* 2016;6: Article number 33082. doi: 10.1038/srep33082
109. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2529-36. doi: 10.1002/art.34488
110. Jutkowitz E, Alarid-Escudero F, Choi HK, et al. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 2014;16:617-26. doi: 10.7326/M14-0227
111. Ryu H, Song R, Kim H, et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:211-6. doi: 10.1177/0091270012439715
112. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheum.* 2016;12:235-42. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132
113. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf.* 2013;36:953-80. doi: 10.1007/s40264-013-0084-0
114. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2157-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577
115. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:135-40. doi: 10.1007/s11926-009-0019-z
116. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872
117. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):412-21. doi: 10.1002/art.30119
118. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol.* 2006;33:1646-50.
119. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology.* 2015;96:90-8. doi: 10.1159/000434633
120. Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2882-91. doi: 10.1002/art.23810
121. Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R60. doi: 10.1186/ar4497
122. Елисеев МС, Барскова ВГ, Якунина ИА. Диагноз подагра – противопоказание к назначению диуретиков. *Фарматека.* 2003;(5):67-70 [Eliseev MS, Barskova VG, Yakunina IA. Diagnosis of gout – contraindications to the appointment of diuretics. *Farmateka.* 2003;(5):67-70 (In Russ.)].
123. Ranieri L, Contero C, Andres M. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;6 Suppl 2:372. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3905
124. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
125. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res.* 2015;102:63-70. doi: 10.1016/j.phrs.2015.09.012
126. Ansquer JC, Dalton RN, Causse E, et al. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:904-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.014
127. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010;29:321-4. doi: 10.1080/15257771003741323
128. Takagi H, Umamoto T. Atorvastatin therapy reduces serum uric acid levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2012;157:255-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.092