

Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему

А.А. Гаранин, Н.Л. Новичкова, П.А. Лебедев

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

Samara State Medical University 443099, Russian Federation, Samara, Chapaevskaya str., 89

Контакты: Гаранин Андрей Александрович, sameagle@yandex.ru
Contacts: Andrey Garanin, sameagle@yandex.ru

Поступила 23.09.2021
Принята 04.03.2022

В статье приводится обзор новых и перспективных препаратов для противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры — как уже зарегистрированных и применяющихся в клинической практике, так и находящихся на этапах внедрения или клинического исследования и демонстрирующих свою высокую эффективность и безопасность. Показаны современные подходы к терапии подагры, получившие свое отражение в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях. Акцент сделан на безопасности и эффективности колхицина при подагрическом артрите и его кардиопротективных свойствах у пациентов, страдающих подагрой в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Приводятся сведения об эффективности нового противовоспалительного средства для симптоматической терапии подагры — канакинумаба, по опыту применения которого наша страна занимает лидерские позиции в Европе. Эффективность и безопасность анакинры позволяет рассматривать ее как перспективную альтернативу традиционному подходу к противовоспалительной терапии подагры. Рилонцепт позволяет врачам сформировать больше потенциальных алгоритмов лечения в популяции пациентов с подагрой, трудно поддающейся традиционной терапии. Приведены исторические сведения о применении адренокортикотропного гормона в качестве противовоспалительного агента при подагре. Представлена информация о резервных, новых и перспективных уратснижающих препаратах. Фокус сделан на безопасности и эффективности фебуксостата, подтвержденных результатами последних крупных рандомизированных клинических исследований. Рассмотрены другие препараты, снижающие уровень мочевой кислоты в плазме крови: урикозурические средства (пробенецид, бензбромарон, сульфипиразон, лезинурад, веринурад, дотинурад и архалофенат), ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и топироскостат), препараты пегилированной уриказы (пеглотиказа и расбуриказы), которые можно рассматривать в будущем как препараты резерва с возможностью сочетанного применения с основными средствами для уратснижающей терапии. **Ключевые слова:** подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, колхицин, фебуксостат, уратснижающая терапия, противовоспалительная терапия

Для цитирования: Гаранин АА, Новичкова НЛ, Лебедев ПА. Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):205–213.

PROSPECTS OF ANTI-INFLAMMATORY AND URATE-LOWERING THERAPY OF GOUT: A VECTOR FROM THE PAST TO THE FUTURE

Andrey A. Garanin, Nadezhda L. Novichkova, Petr A. Lebedev

The article provides an overview of new and promising drugs aimed at anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout, both already registered and used in clinical practice, and at the stages of implementation or clinical research and demonstrating their high efficacy and safety. Modern views and approaches to the treatment of gout, reflected in foreign and domestic clinical recommendations, are shown. Emphasis is placed on the safety and efficacy of colchicine in gouty arthritis and its cardioprotective properties in comorbid patients suffering from gout in combination with cardiovascular pathology. Information is provided on the effectiveness of new anti-inflammatory drugs for symptomatic therapy of gout: kanakinumab, according to the experience of which our country occupies a leading position in Europe. The efficacy and safety of anakinra allows us to consider the drug as an effective alternative to the traditional approach to anti-inflammatory therapy of gout. Riloncept provides doctors with more potential treatment algorithms in a population of patients with gout that is difficult to treat with traditional treatment. The historical data on the use of adrenocorticotrophic hormone as an anti-inflammatory agent in gout are given. Information on reserve, new and promising urate-lowering drugs is provided. The focus is on the safety and efficacy of febuxostat, based on the results of recent large randomized clinical trials. Other drugs that reduce the level of uric acid in the blood plasma are considered: uricosuric agents (probenecid, benzbromarone, sulfapyrazone, lezinurad, verinurad, dotinurad and archalophenate), xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and topiroxostat), pegylated uricase preparations (peglicase and rasburicase), which can be considered in the future as reserve drugs with the possibility of combined applications with the main means for urate-lowering therapy.

Key words: gout, uric acid, hyperuricemia, colchicine, febuxostat, urate-reducing therapy, anti-inflammatory therapy
For citation: Garanin AA, Novichkova NL, Lebedev PA. Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):205–213 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-205-213

Введение

Подагра представляет собой системное тофусное заболевание, сопровождающееся отложением в тканях организма кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся

в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной факторами внешней среды или генетическими детерминантами.

Хотя подагра считается одной из наиболее часто встречаемых форм артрита, ее распространенность в Российской Федерации

(0,3% от общей популяции) следует считать недооцененной [1]. Распространенность подагры среди взрослого населения США в 2007–2008 гг. составляет 3,9% (8,3 млн человек), среди мужчин – 5,9%, среди женщин – 2,0% [2].

Лечение подагры в нашей стране проводится согласно национальным рекомендациям Ассоциации ревматологов России, которые указывают на необходимость проведения уратснижающей терапии (УСТ) всем пациентам с верифицированным диагнозом подагрического артрита [3]. В России основными уратснижающими препаратами для лечения подагры являются аллопуринол и фебуксостат. Последний зарегистрирован в нашей стране спустя десятки лет после появления аллопуринола – в 2016 г. При назначении УСТ рекомендовано титрование дозы до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Основными целями терапии подагры являются купирование острого приступа, предупреждение развития новых обострений заболевания и формирования отложений МУН в органах и тканях.

Известно, что применяемые на сегодняшний день уратснижающие средства нередко вызывают неблагоприятные реакции или имеют ограничения к применению [4], поэтому разработка новых, перспективных препаратов этого класса представляется весьма актуальной задачей.

Новые подходы и перспективы ведения пациентов с острым подагрическим артритом

Основополагающие принципы ведения пациентов с подагрой подробно изложены в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) 2016 г. [5].

Согласно первому принципу, каждый пациент должен быть проинформирован о патофизиологических механизмах развития заболевания и как следствие – о необходимости изменения образа жизни, вероятных осложнениях и исходе при отсутствии лечения, вариантах медикаментозной терапии, возможности предотвращения новых обострений артрита при регулярном контроле уровня МК и снижении его до целевых значений.

Второй принцип раскрывает основные рекомендации по образу жизни. Он предусматривает снижение массы тела до нормы путем контроля калорийности съеденной пищи, исключения переизбытка и отказ от приема алкогольных напитков. Умеренные физические нагрузки должны быть регулярными.

Третье положение, основанное на доказанной взаимосвязи подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП), отражает необходимость скрининга для раннего выявления коморбидной патологии (ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН)), динамического контроля обменных нарушений, включая изменения углеводного обмена и дислипидемию, а также предупреждение развития сердечно-сосудистых катастроф. Особое внимание как на этапе подбора, так и во время проведения УСТ рекомендуется уделять ХБП, с контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Бессимптомная ГУ широко распространена в популяции (ее частота достигает 18–21%) [1] и связана с такими факторами риска, как АГ, гипергликемия, избыточный

вес и ожирение, гипертриглицеридемия, дислипидемия, снижение СКФ, жировая болезнь печени, большинство из которых известны как компоненты метаболического синдрома [6]. Бессимптомная ГУ относится к числу факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, и поэтому ее можно рассматривать как мишень терапевтического воздействия. Однако риск осложнений современной специфической УСТ не позволяет считать бессимптомную ГУ показанием для назначения такого лечения, и его применение может быть оправдано только при наличии артрита; к тому же убедительных данных об эффективности назначения УСТ для профилактики подагры пока нет [3]. В исследованиях с участием пациентов с бессимптомной ГУ частота развития артрита была очень низкой как при назначении УСТ, так и при использовании плацебо (соответственно <1% и 5%), на фоне УСТ не отмечалось уменьшения смертности от ССЗ и ХБП [7, 8]. В клинической практике следует избегать назначения таким пациентам диуретиков, вместо них для коррекции повышенного артериального давления можно назначать лозартан или амлодипин. При сопутствующем сахарном диабете 2-го типа уратснижающий эффект описан при назначении метформина и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) [9].

В июне 2020 г. опубликовано обновление рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) по лечению подагры, в котором учитываются результаты актуальных исследований по тактике ведения пациентов с данным заболеванием [10].

Согласно российским клиническим рекомендациям, в качестве «первой линии» лечения острого артрита рекомендовано назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин или глюкокортикоиды (ГК), что согласуется с рекомендациями ACR 2020 г. [3].

Колхицин является более эффективным средством для профилактики рецидивов, снижения их количества и уменьшения степени тяжести острых приступов подагры. Так, J. Yu и соавт. [11] проводили ретроспективное исследование 273 пациентов с подтвержденным диагнозом подагры, принимающих фебуксостат, с сопутствующей терапией колхицином или ГК внутрь. У пациентов, получавших колхицин и ГК, было меньше обострений, чем при отсутствии профилактической терапии (соответственно 0,30 и 0,96 против 2,47; $p<0,005$), меньше рецидивов в течение первых трех месяцев (соответственно 0,26 и 0,71 против 1,72; $p<0,005$), наблюдалась меньшая выраженность обострений по числовой рейтинговой шкале (соответственно 3,65 и 3,49 против 5,54; $p<0,005$). Как общее количество обострений ($p=0,003$), так и число обострений в течение первых трех месяцев ($p=0,008$) в группе колхицина было меньше, чем в группе ГК. Не было статистически значимых различий по продолжительности рецидивов между группами. Безопасность колхицина оценивалась в работе Y.-J. Oh и соавт. [12], которые показали, что совместный длительный прием колхицина и фебуксостата не увеличивает гепатотоксичность в группе пациентов с подагрой по сравнению с группой больных, принимавших только фебуксостат. При обострении артрита, согласно новым рекомендациям ACR (2020), предпочтительно назначение более низких доз колхицина, хотя доза и продолжительность лечения должны определяться тяжестью обострения.

В случае недостаточной эффективности или при наличии противопоказаний к применению противовоспалительной терапии при обострении рекомендуется использование ингибиторов *интерлейкина (ИЛ) 1* (канакинумаб, анакинра, рилонацепт), хотя и отмечается их высокая стоимость [13].

Канакинумаб является человеческим моноклональным антителом *IgG1 κ* изотипа к *ИЛ-1 β* , конкурентно ингибирует обусловленную его действием активацию генов и продукцию медиаторов воспаления — *ИЛ-6* и циклооксигеназы 2. В середине 2020 г. канакинумаб одобрен в США для лечения болезни Стилла взрослых высокой степени активности [14]. В Европе препарат также разрешен для использования в лечении таких ревматических заболеваний, как болезнь Стилла и подагрический артрит [15]. Канакинумаб при остром подагрическом артрите уменьшает боль более эффективно, чем триамцинолона ацетонид. При использовании для профилактики приступов артрита канакинумаб снижает риск их возникновения в большей степени, чем колхицин [16]. Следует подчеркнуть, что в РФ накоплен значительный опыт применения канакинумаба, являющийся наибольшим среди стран континентальной Европы, что продемонстрировано отечественными учеными в публикациях, посвященных описанию клинических случаев [17], в обзорах литературы по данной проблеме [18] и в оригинальных исследованиях [19], проведенных на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и показавших его высокую эффективность и безопасность. Назначение канакинумаба рекомендуется пациентам с острым подагрическим артритом, которые имеют абсолютные противопоказания для применения НПВП, колхицина и ГК или получали эти препараты ранее без эффекта, что нашло свое отражение в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению подагры 2018 г. [3].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности анакинры при лечении острых приступов подагры [20]. Пациенты с доказанным обострением подагры были рандомизированы (1:1) для лечения анакинрой или проведения обычной противовоспалительной терапии (колхицином, напроксеном или преднизолоном). 43 пациента получали анакинру и 45 — обычную терапию. Основным показателем эффективности было изменение интенсивности боли между исходным уровнем и средней оценкой боли на 2–4-й день по пятибалльной шкале. Анакинра не уступала по эффективности обычной терапии. Динамика интенсивности боли составляла в среднем $-0,13$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): $-0,44$; $0,18$) и $-0,18$ (95% ДИ: $-0,44$; $0,08$) соответственно. Ни в одной из групп не наблюдалось неожиданных или тяжелых нежелательных реакций. Динамика симптомов подагры в обеих группах существенно не различалась. Таким образом, эффективность и безопасность анакинры позволяет рассматривать ее как эффективную альтернативу традиционным средствам.

Рилонацепт показал многообещающие результаты в нескольких хорошо спланированных исследованиях, подтверждающих целесообразность его использования у пациентов с подагрой, начинающих УСТ. В сочетании с существующими традиционными методами терапии этот новый препарат позволяет врачам сформировать больше потенциальных терапевтических алгоритмов

в популяции пациентов с подагрой, трудно поддающейся лечению [21].

В середине XX века была продемонстрирована высокая эффективность адренокортикотропного гормона (АКТГ) для терапии подагры, однако он не нашел широкого применения, поскольку преобладало мнение, что механизм его действия связан исключительно со стимуляцией выработки стероидов надпочечниками [22]. Позже стало очевидно, что АКТГ обладает стероиднезависимыми эффектами, и интерес к нему возродился. В ряде исследований продемонстрированы относительная безопасность АКТГ и его более высокая эффективность в сравнении с НПВП [23]. Кроме того, среднее количество дней, необходимых для достижения 100%-го разрешения симптомов подагры при использовании АКТГ, было таким же, как и у пациентов, получавших триамцинолон [24]. Ретроспективные данные подтверждают эффективность АКТГ в лечении острой подагры у пациентов с коморбидной патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни почек и артериальную гипертензию, в том числе у тех, кто был госпитализирован, причем все пациенты реагировали после введения 1–3 доз. Однако следует отметить, что целесообразность применения АКТГ при подагре сомнительна, поскольку опыт его использования при данном заболевании был получен еще до появления ГК.

Также пациентам, которые по разным причинам не могут принимать пероральные препараты, рекомендуется лечение ГК (внутримышечно, внутривенно или внутрисуставно) в сочетании с ингибиторами *ИЛ-1* или без них [21]. Схема лечения обострения подагрического артрита у конкретного пациента должна подбираться с учетом коморбидности, индивидуальной переносимости, а также лекарственных взаимодействий.

Резервные применяемые и перспективные уратснижающие препараты

Существующие в настоящий момент уратснижающие препараты могут быть объединены в три группы в зависимости от механизма действия: 1) ингибиторы ксантиноксидазы, уменьшающие секрецию МК (аллопуринол, фебуксостат и топиросостат); 2) урикозурики, увеличивающие экскрецию МК почками путем ингибирования реабсорбции (пробенецид, бензбромарон, сульфинпиразон, архалофенат, лезинурад, веринурад и дотинурад); 3) препараты уратоксидазы, расщепляющие МК до растворимого в воде аллантиина (пеглотиказа и расбуриказа).

Аллопуринол является наиболее изученным, доступным и часто назначаемым препаратом, и ему безоговорочно отдается предпочтение перед другими уратснижающими средствами для всех больных подагрой, включая пациентов с ХБП III стадии и выше. Это положение нашло отражение в большинстве клинических рекомендаций в период с 2003 по 2017 г., а также в исследовании, проведенном Q. Li и соавт. [25]. Однако использование аллопуринола в качестве препарата первой линии терапии подагры признается далеко не всеми международными и национальными рекомендациями по ведению больных подагрой, и вопрос о выборе УСТ при сниженной функции почек остается одним из наиболее спорных, что нашло свое отражение и в Национальных клинических рекомендациях по лечению подагры [26, 27].

Имеются данные, позволяющие говорить об определенных преимуществах фебуксостата. К их числу, несомненно, относится большая эффективность в достижении целевых уровней МК крови [3]. Исследование FOCUS продемонстрировало последовательное стабильное снижение концентрации МК под влиянием фебуксостата: в первый год лечения целевого уровня достигли 78% пациентов, на второй год — 76%, на третий и четвертый годы — 84 и 90% соответственно; в течение первых 2 лет снизилось потребление противовоспалительной терапии и частота обострений. У 76,9% больных, имевших на момент включения в исследование тофусы, через 4 года констатировано их полное рассасывание [28]. В 2019 г. опубликованы результаты исследования 255 пожилых пациентов с подагрическим артритом в сочетании с ХСН, что соответствовало очень высокому сердечно-сосудистому риску [29]. Они получали фебуксостат ($n=120$) или аллопуринол ($n=135$) и были сопоставимы по большинству исходных параметров (возрасту, функциональному классу по NYHA, медикаментозной терапии и функции почек). После наблюдения в течение 5,1 года кумулятивная выживаемость по сердечно-сосудистым рискам составила 0,96 (95% ДИ: 0,93–0,99) у пациентов, получавших фебуксостат, и 0,89 (95% ДИ: 0,84–0,93) — у пациентов, получавших аллопуринол. Различия между группами, скорректированные с учетом основных факторов риска ССЗ, были статистически значимы ($p=0,04$). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что фебуксостат может более благоприятно влиять на уровень смертности от ССЗ по сравнению с аллопуринолом у пожилых пациентов с легкой и умеренной ХСН.

Детальный обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных безопасности и эффективности фебуксостата, подготовленный М.С. Елисеевым и соавт. [30], продемонстрировал несовершенство дизайна CARES, единственного на тот момент крупного исследования, посвященного сравнению этих уратснижающих стратегий. Действительно, результаты РКИ FAST [31], полученные в последующем, опровергают выводы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) и Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA, European Medicines Agency) о преимуществах аллопуринола у пациентов с ССЗ.

Определенные надежды возлагаются на новый селективный ингибитор ксантиноксидазы — топироскостат, который обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь [32]. Его фармакологически активный метаболит топироскостат *N*-глюкуроида (*F11741*) продуцируется печенью. *In vivo* топироскостат вызывает дозозависимое снижение экскреции альбумина с мочой и плазменной активности ксантиноксидазы [33]. Эти результаты были подтверждены при лечении пациентов с ГУ, имевших III стадию ХБП, у которых топироскостат в дозе 160 мг/сут. снижал уровень МК и экскрецию альбумина с мочой [34]. У пациентов с ГУ, находящихся на гемодиализе, препарат в более низкой дозе, чем аллопуринол, приводит к значительному снижению содержания МК и хорошо переносится [35]. Недавно проведенное исследование ETUDE подтвердило положительное влияние топироскостата на функцию почек у пациентов с клинически выраженной диабетической нефропатией [36]. Однако клинические данные о топироскостате пока ограничены.

Хорошо известные урикозурические препараты пробенецид, бензбромарон и сульфинпиразон не зарегистрированы в РФ, хотя имеется многолетний опыт их применения, например, в США. В последние годы интерес специалистов привлекают новые, перспективные урикозурические препараты — лезинурад, веринурад, архалофенат и дотинурад, — которые активно изучаются и в настоящее время.

Пробенецид предотвращает реабсорбцию органических анионов из проксимальных канальцев почек главным образом за счет ингибирования активности белка-переносчика *URAT1* (*SLC22A12*). Не исключено, что он также может оказывать влияние на *OAT1* (*SLC22A6*), *OAT4* (*SLC22A11*) и *OAT10*. Более того, пробенецид является конкурентным ингибитором канала высвобождения аденозинтрифосфата паннексина 1, участвуя в активации инфламмосомы, которая высвобождает *ИЛ-1 β* , играющий ключевую роль в патогенезе атеросклероза [37]. Напротив, пробенецид в эффективной фармакологической концентрации 1 ммоль/л *in vitro*, по-видимому, не влияет на *GLUT9* (*SLC2A9*) [38]. Пробенецид может увеличивать снижение сывороточной концентрации МК на фоне лечения аллопуринолом, но это благоприятное взаимодействие является значимым только при СКФ > 50 мл/мин [39]. В то же время его следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин, поскольку данных о долгосрочной безопасности и эффективности препарата у таких больных пока нет. Осторожность следует проявлять и при лечении пациентов старшего возраста [40]. Большое обсервационное исследование, включавшее 38888 пожилых больных подагрой показало, что по сравнению с аллопуринолом лечение пробенецидом сопряжено со снижением риска сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и обострение сердечной недостаточности [41]. Однако ни аллопуринол, ни пробенецид не оказывали благоприятного влияния на функцию эндотелия у людей среднего возраста с избыточным весом, не страдающих АГ [42]. Наконец, пробенецид снижает выведение почками и, как следствие, увеличивает концентрацию в плазме некоторых органических кислот, таких как антибиотики и индометацин при одновременном применении [43]. В США пробенецид и колхицин доступны в комбинации. Это сочетание может быть предложено пациентам с рецидивирующими приступами острого подагрического артрита, которые нуждаются в УСТ [44].

Бензбромарон — урикозурический препарат, который считается более эффективным, чем пробенецид. Он ингибирует транспорт МК посредством *URAT1* (*SLC22A12*) и *GLUT-9* (*SLC2A9*) *in vitro*, хотя в терапевтических дозах его действие на *GLUT-9* может быть минимальным [45]. *In vitro* он также препятствует захвату МК *OAT1* (*SLC22A6*) [46]. Метаболизм бензбромарона в печени позволяет его назначать пациентам с легкой и умеренной ХБП, поскольку при длительном применении он, по-видимому, задерживает развитие терминальной стадии почечной недостаточности гораздо эффективнее, чем аллопуринол [47]. Однако его следует избегать при СКФ < 30 мл/мин из-за риска гепатотоксичности [48]. Более того, он противопоказан пациентам с мочекаменной болезнью и болезнями крови [46]. Из-за потенциальной гепатотоксичности бензбромарон был снят с продажи в США и на некоторых европейских рынках. Однако, несмотря на это обстоятельство, его по-прежнему назначают в некоторых странах Южной Америки и Азии [49].

Сульфинпиразон является метаболитом аналога фенилбутазона (*G25671 Cl*), который быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и связывается главным образом с белками плазмы. Сульфинпиразон первоначально использовался как урикозурическое средство для лечения подагры в начале 50-х гг. XX века. Таким образом, ранние исследования взаимосвязи между фармакологическими свойствами и биологическими эффектами были ориентированы на его способность снижать концентрацию МК в плазме крови. Эти исследования проводились как на людях, так и на животных и продемонстрировали, что 48–54% введенного препарата выводилось в виде неизмененного сульфинпиразона, 10–13% метаболизировалось до метаболитов гидроксисульфипиразона и 28–38% конъюгировалось с С-глюкуроновой кислотой. Неизмененный сульфипиразон оказался самым мощным мочегонным агентом. В середине 1960-х годов Н.А. Smythe и соавт. сообщили, что сульфипиразон оказывает влияние на функцию тромбоцитов, являясь мощным антиагрегантом, что служит ограничением для его применения в качестве урикозурика [50]. Считается, что сульфипиразон является обратимым ингибитором активности оксигеназы цикла тромбоцитов [51].

Интересные данные получены R. Fleischmann и соавт., которые изучали эффективность селективного ингибитора реабсорбции МК лезинурада в сочетании с фебуксостатом. Работа представляла собой многоцентровое исследование, в которое включались больные подагрой с ГУ >8 мг/дл после отмены УСТ. Фебуксостат в дозе 40 или 80 мг/сут. назначали с 1-го по 21-й день, лезинурад по 400 мг/сут. добавляли на 8–14-й день, а на 15–21-й день его дозу увеличивали до 600 мг/сут. Концентрация МК в крови и параметры фармакокинетики препаратов оценивались в конце каждой недели. На фоне монотерапии фебуксостатом в указанных дозах 67% и 56% пациентов соответственно достигли уровня МК <6 мг/дл. При назначении фебуксостата в сочетании с лезинурадом данный уровень был достигнут в 100% случаев. Комбинированная терапия не сопровождалась клинически значимыми изменениями фармакокинетики обоих препаратов, и больные ее хорошо переносили [52]. В ходе III фазы клинического исследования, объединяющего данные больных подагрой с историей непереносимости или имеющих противопоказания к назначению ингибиторов ксантиноксидазы, была обнаружена высокая частота повышения уровня креатинина в сыворотке и неблагоприятных реакций, связанных с почками, при использовании монотерапии лезинурадом в дозе 400 мг/сут. по сравнению с плацебо [53]. По этой причине лезинурад не следует применять в качестве монотерапии. Вместе с тем метаанализ, объединяющий данные пяти РКИ, подтвердил, что лезинурад имеет приемлемый профиль безопасности, при этом инфекции верхних дыхательных путей и АГ встречаются наиболее часто, а временные явления, связанные с ХПН, выявляются реже [54].

Большие надежды в отношении контроля ГУ, особенно у лиц с непереносимостью аллопуринола и/или фебуксостата или недостаточной их эффективностью, возлагаются на новое лекарственное средство — агонист активатора фактора транскрипции *PPAR-γ* архалофенат. Это урикозурический препарат, который блокирует реабсорбцию МК и подавляет воспаление, вызванное кристаллами МУН

и семейством группы белков *NALP-3*. А. Abhishek [55] было показано, что архалофенат в дозе 600 и 800 мг/сут. предотвращает атаки подагрического артрита при одновременном снижении уровня уратов в сыворотке крови на 19% и 24% соответственно. А. Steinberg и соавт. [56] показали, что комбинация архалофената в дозе 800 мг/сут. и фебуксостата в дозе 80 мг/сут. снижает уровень МК в крови в большей степени, чем монотерапия фебуксостатом. При этом достигается целевой уровень МК в крови <360 мкмоль/л. В целом архалофенат оказался безопасным, он не вызывал каких-либо серьезных неблагоприятных реакций и не изменял почечную функцию.

Интересные данные получены при исследовании препарата веринурад. Он является высокоаффинным и селективным ингибитором транспортера *URAT1*, и в настоящее время изучается возможность его использования для лечения подагры и бессимптомной ГУ. Это соединение является одним из наиболее эффективных ингибиторов *URAT1*, которые были выделены к настоящему времени. *In vivo* однократная доза веринурада 40 мг вызывала снижение сывороточного уровня МК на 62%. Многократное применение веринурада в дозе 10 мг обеспечивало снижение сывороточного уровня МК на 61%. При этом отмечались хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных неблагоприятных реакций [57]. Более того, одновременное применение аллопуринола в дозе 300 мг и веринурада в дозах 2,5–20 мг сопровождалось дозозависимым снижением концентрации МК без повышения уровня креатинина в сыворотке [58]. Эффективность и безопасность веринурада недавно оценивались в двух плацебо-контролируемых клинических испытаниях II фазы с участием пациентов с подагрой или бессимптомной ГУ. Несмотря на то, что монотерапия веринурадом привела к стойкому снижению уровня МК, возникло несколько нежелательных реакций со стороны почек. В исследование было включено 204 пациента. У 6 (2,4%) больных в группе веринурада отмечалось повышение уровня креатинина плазмы, и у 5 из них диагностировано острое почечное повреждение. Однако ни в одном из этих эпизодов указанные нарушения не приводили к необходимости применения заместительной почечной терапии. Учитывая эти данные, авторы пришли к выводу, что веринурад не может быть рекомендован в качестве монотерапии у пациентов с подагрой [59].

Новый перспективный препарат дотинурад, являющийся селективным ингибитором реабсорбции МК, был разработан в Японии в 2018 г. Он может применяться у пациентов с ГУ/подагрой, поскольку у них часто наблюдается недостаточная экскреция МК, что требует ингибирования *URAT-1* для выведения ее избытка почками. Более 300 пациентов были включены в многоцентровое открытое исследование с увеличением дозы, проведенное в 26 медицинских учреждениях для оценки долгосрочной эффективности и безопасности дотинурада. Результаты показали, что снижение уровня МК было значительным даже на раннем этапе (2 недели), и эффективность сохранялась в течение всего периода наблюдения (58 недель) [60]. При назначении дотинурада в дозе 0,5 мг уровень МК в сыворотке после 2-й недели снизился примерно на 20% и на протяжении всего периода исследования оставался низким, составляя 40–60% от исходного. При использовании поддерживающей дозы 2 мг после 10-й недели терапии

у 90% пациентов сывороточный уровень МК составлял менее 6 мг/дл. Данный эффект оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Незначительное увеличение уровня γ -глутамилтранспептидазы наблюдалось после 34 недель применения дотинурада в дозе 2 и 4 мг. Однако такое увеличение было временным, и никаких дополнительных отклонений не наблюдалось до 58-й недели. Новое обострение подагрического артрита в период с 34-й по 58-ю неделю наблюдалось менее чем у 1% пациентов, и сывороточный уровень МК оставался ниже 6,0 мг/дл у 90% пациентов. Эти данные демонстрируют, что дотинурад может подавлять развитие подагрического артрита, снижая риск его обострений.

Согласно последней версии рекомендаций ACR (2020) по лечению подагры, у пациентов с изнуряющей, тяжелой хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых невозможно достичь целевого сывороточного уровня МК при назначении любых других доступных лекарственных средств в максимальной терапевтической дозе (включая комбинации), возможно использование пеглотиказы [10, 61, 62]. Пеглотиказа является продуктом пегилированной уриказы, синтезируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и стимулирующим окисление МК в аллантоин. Этот препарат может быть рассмотрен как альтернатива аллопуринолу и фебуксостату при рефрактерности к ингибиторам ксантиноксидазы. Препарат позволил достичь целевого уровня МК у 42% больных подагрой [63], что является неплохим результатом и позволяет надеяться, что он поможет пациентам с данным заболеванием при непереносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к назначению аллопуринола и фебуксостата.

ГУ является проявлением ряда заболеваний и требует соответствующего и часто раннего лечения из-за тяжелых последствий, которые она может вызвать. Быстрое и выраженное повышение уровня МК при синдроме лизиса опухоли (TLS, tumor lysis syndrome), а также хроническая ГУ с более низкими уровнями МК, соответствующими таковым при подагре, в основном повреждают почечную ткань. Для предотвращения или лечения этих последствий предложен новый терапевтический вариант воздействия — препарат расбуриказы, являющийся рекомбинантной формой фермента уратоксидазы [64]. Этот фермент превращает гипоксантин и ксантин в аллантоин, более растворимую молекулу, легко экскретируемую почками. Ограничением использования расбуриказы остается ее стоимость, что диктует выбор данного препарата только для предотвращения TLS у пациентов с высоким риском рака и в случае аллергии или невозможности принимать аллопуринол перорально как при TLS, так и при подагре. Было проведено исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности двух вариантов экспериментального применения расбуриказы в дозе 0,2 мг/кг у пациентов с подагрой, не поддающейся лечению аллопуринолом [65]. Пять пациентов получали 6 ежемесячных инфузий расбуриказы (группа 1) и еще пять — 5 ежедневных инфузий (группа 2). В группе 1 уровень МК в сыворотке крови после 6 инфузий значительно снизился — с $612,6 \pm 162,4$ до $341,2 \pm 91,8$ мкмоль/л ($p=0,001$). Уменьшение тофусов наблюдалось у двух

пациентов. Во 2-й группе ежедневные инфузии приводили к быстрому, заметному снижению уровня МК во время лечения. Тем не менее, через 1 и 2 месяца концентрация МК была незначительно ниже, чем до лечения (соответственно $511,5 \pm 128,4$, $572,0 \pm 96,2$ и $573,6 \pm 48,2$ мкмоль/л). Ни у одного пациента группы 2 не наблюдалось уменьшения размеров тофусов. У 8 из 10 пациентов наблюдались неблагоприятные события, наиболее распространенным из которых было обострение подагры, возникавшее несмотря на профилактическое лечение колхицином. Авторы считают, что ежемесячные вливания расбуриказы, по-видимому, могут быть использованы для лечения тяжелой подагры при неэффективности других средств. Таким образом, в дополнение к аллопуринолу, гидратации и подщелачиванию мочи расбуриказа является новой альтернативой для лечения и профилактики ГУ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Быстрое начало действия и способность снижать повышенный уровень МК являются преимуществами расбуриказы по сравнению с аллопуринолом. Это может позволить пациенту без промедления пройти курс химиотерапии.

Заключение

Подагрический артрит как одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов требует оптимизированной тактики немедикаментозной и лекарственной терапии. Существуют значительные резервы оптимизации противовоспалительной терапии путем расширенного использования колхицина вместо НПВП при атаках артрита и инициации лечения уратснижающими препаратами. Определенные надежды при лечении обострений подагры возлагаются на эффективные новые противовоспалительные средства — ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра, рилонасепт) и АКТГ. Утверждение FDA о том, что назначение фебуксостата ассоциируется с более высокими показателями смертности от ССЗ и других причин, в сравнении с аллопуринолом, противоречит результатам новейшего РКИ FAST, которые позволяют рассматривать фебуксостат как полноценный препарат для УСТ подагры, в том числе и у пациентов, имеющих сопутствующие ССЗ и ХБП. Новые уратснижающие препараты — топироксостат, архалофенат, лезинурад, веринурад, дотинурад, пеглотиказа и расбуриказа — показывают высокую эффективность, отражают направления поиска новых фармакологических мишеней и ждут клинической оценки не только как монопрепараты, но и в сочетании с основными средствами УСТ в перспективе.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-39. [Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46(1):32-39 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media;2017. (In Russ.)].
3. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. [Gout. Clinical recommendations. 2018. (In Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>. (Дата доступа: 20.09.2021).
4. Аронов ПВ, Бельская ГН, Никифоров ИА. Современные подходы к диагностике и лечению тревожных расстройств, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. *Медицинский совет*. 2021;(10):66-79. [Aronov PV, Belskaya GN, Nikiforov IA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of anxiety disorders associated with a new coronavirus infection. *Medical Council*. 2021;(10):66-79. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-10-66-79
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, 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
6. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА, Недогода СВ, Подзолков ВИ, Ощепкова ЕВ, и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):8-21. [Chazova IE, Zhernakova JV, Kisliak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI, Oshchepkova EV, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;4(16):8-21. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
7. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: A three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129-2137. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4310
8. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
9. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ, Насонов ЕЛ. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakov MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):110-118. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
10. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180
11. Yu J, Qiu Q, Liang L, Yang X, Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339-344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467
12. Oh YJ, Moon KW. Combined use of febuxostat and colchicine does not increase acute hepatotoxicity in patients with gout: A retrospective study. *J Clin Med*. 2020;9(5):1488. doi: 10.3390/jcm9051488
13. Novartis. New biological therapy Ilaris approved in US to treat children and adults with CAPS, a serious life-long auto-inflammatory disease: Press release. 2009.
14. U.S. Food and Drug Administration (FDA) FDA approves first treatment for adult onset Still's disease, a severe and rare disease. 2020. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-adult-onset-stills-disease-severe-and-rare-disease> (Accessed: 20th September 2021).
15. European Medicines Agency (EMA). URL: <https://www.ema.europa.eu/en>. (Accessed: 20th September 2021).
16. Schlesinger N. Canakinumab in gout. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(9):1265-1275. doi: 10.1517/14712598.2012.705825
17. Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Опыт применения канакинумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией. *Современная ревматология*. 2019;13(3):71-75. [Ilyinykh EV, Eliseev MS. Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):71-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-71-75
18. Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:41-48. [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:41-48. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
19. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Владимиров СА, Корсакова ЮО, и 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, Novikova DS, Vladimirov SA, Korsakova YuO, et al. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
20. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(8):1344-1352. doi: 10.1093/rheumatology/key402
21. Tran TH, Pham JT, Shafeeq H, Manigault KR, Arya V. Role of interleukin-1 inhibitors in the management of gout. *Pharmacotherapy*. 2013;33(7):744-753. doi: 10.1002/phar.1265
22. Hench PS, Slocumb CH, Polley HF, Kendal EC. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. *J Am Med Assoc*. 1950;144(16):1327-1335. doi: 10.1001/jama.1950.02920160001001
23. Nisar MK. Crystallising the role of adrenocorticotrophic hormone in the management of acute gout: A review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):137-145.
24. Daoussis D, Bogdanos DP, Dimitroulas T, Sakkas L, Andonopoulos AP. Adrenocorticotrophic hormone: an effective "natural" biologic therapy for acute gout? *Rheumatol Int*. 2020;40(12):1941-1947. doi: 10.1007/s00296-020-04659-5
25. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677
26. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
27. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various

- anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56
28. Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL, Lloyd E, MacDonald PA, Joseph-Ridge N. The FOCUS trial 48-month interim analysis: Long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):S319-S320.
 29. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, Degli Esposti D, Borghi C. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019;14(6):949-956. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y
 30. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
 31. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al.; Members of the FAST Study Group. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354
 32. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):58. doi: 10.3390/medicina57010058
 33. Nakamura T, Murase T, Nampei M, Morimoto N, Ashizawa N, Iwanaga T, et al. Effects of topiroxostat and febuxostat on urinary albumin excretion and plasma xanthine oxidoreductase activity in db/db mice. *Eur J Pharmacol*. 2016;780:224-231. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.03.055
 34. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(6):876-884. doi: 10.1007/s10157-014-0935-8
 35. Nagaoka Y, Tanaka Y, Yoshimoto H, Suzuki R, Ryu K, Ueda M, et al. The effect of small dose of topiroxostat on serum uric acid in patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int*. 2018;22(3):388-393. doi: 10.1111/hdi.12620
 36. Kato S, Ando M, Mizukoshi T, Nagata T, Katsuno T, Kosugi T, et al. Randomized control trial for the assessment of the anti-albuminuric effects of topiroxostat in hyperuricemic patients with diabetic nephropathy (the ETUDE study). *Nagoya J Med Sci*. 2016;78(2):135-142.
 37. Silverman W, Locovei S, Dahl G. Probenecid, a gout remedy, inhibits pannexin 1 channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:761-767. doi: 10.1152/ajpcell.00227.2008
 38. Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: The once and future therapy for hyperuricemia? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:169-175. doi: 10.1097/BOR.0000000000000035
 39. Chung Y, Stocker SL, Graham GG, Day RO. Optimizing therapy with allopurinol: Factors limiting hypouricemic efficacy. *Am J Med Sci*. 2008;335(3):219-226. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31815ac6b10
 40. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-2246. doi: 10.1111/jgs.13702
 41. Kim SC, Neogi T, Kang EH, Liu J, Desai RJ, Zhang M, et al. Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):994-1004. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.052
 42. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of uric acid-lowering agents on endothelial function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2017;69(2):243-248. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08488
 43. Marlex Pharmaceuticals, Inc. Probenecid oral tablets. 2012.
 44. Rising Pharmaceuticals, Inc. Probenecid and Colchicine tablets. 2011.
 45. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*. 2008;31(8):643-665. doi: 10.2165/00002018-200831080-00002
 46. Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, Takeda M, Utsunomiya Y, Hosoya T, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int*. 2003;63(1):143-155. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00710.x
 47. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, Ting IY, Yeh HC, Huang HC, et al.; CMUH Kidney Research Group. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: A 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1620-1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313
 48. Zhang MY, Niu JQ, Wen XY, Jin QL. Liver failure associated with benzbromarone: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(13):1717-1725. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1717
 49. Robinson PC, Dalbeth N. Lesinurad for the treatment of hyperuricaemia in people with gout. *Expert Opin Pharm*. 2017;18:1875-1881. doi: 10.1080/14656566.2017.1401609
 50. Smythe HA, Ogryzlo MA, Murphy EA, Mustard JF. The effect of sulfinpyrazone (anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Can Med Assoc J*. 1965;92(15):818-821.
 51. Buchanan MR. Sulfinpyrazone: relationship between dose, kinetics, plasma concentrations and biological effects. *Thromb Res Suppl*. 1983;4:89-92. doi: 10.1016/0049-3848(83)90363-8
 52. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, Suster M, Shen Z, Polvent E, et al.; RDEA594-111 Study Group. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2167-2174. doi: 10.1093/rheumatology/ket487
 53. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Fung M, Adler S, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: A 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2170-2178. doi: 10.1093/rheumatology/kex350
 54. Haber SL, Fente G, Fenton SN, Walker EP, Weaver BM, Cano AJ, et al. Lesinurad: A novel agent for management of chronic gout. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):690-696. doi: 10.1177/1060028018762103
 55. Abhishek A. Managing gout flares in the elderly: Practical considerations. *Drugs Aging*. 2017;34(12):873-880. doi: 10.1007/s40266-017-0512-4
 56. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374-379. doi: 10.3899/jrheum.161062
 57. Shen Z, Gillen M, Miner JN, Bucci G, Wilson DM, Hall JW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077-2086. doi: 10.2147/DDDT.S140658
 58. Fleischmann R, Winkle P, Miner JN, Yan X, Hicks L, Valdez S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: A phase IIa, open-label study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000584. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000584
 59. Fitz-Patrick D, Roberson K, Niwa K, Fujimura T, Mori K, Hall J, et al. Safety and efficacy of verinurad, a selective URAT1 inhibitor, for the treatment of patients with gout and/or asymptomatic hyperuricemia in the United States and Japan: Findings from two phase II trials. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):1042-1052. doi: 10.1080/14397595.2018.1538003

60. Kuriyama S, Dotinurad: A novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(Suppl 1):1-5. doi: 10.1007/s10157-019-01811-9
61. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология*. 2020;14(3):117-124. [Eliseev MS. Comments on the updated recommendations of the American College of Rheumatology on the treatment of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):117-124. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124
62. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. Recommendations of the American College of Rheumatology (2020) on the management of patients with gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
63. Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, et al.; Pegloticase Phase 2 Study Investigators. 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(9):2882-2891. doi: 10.1002/art.23810
64. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther*. 2017;10:597-605. doi: 10.2147/OTT.S103864
65. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: An exploratory study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2093-2098.

Гаранин А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>

Новичкова Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0077-7982>

Лебедев П.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>