

Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные)

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В.

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

Национальные рекомендации по лечению подагры 2018 г. предусматривают последовательную схему применения уратснижающих препаратов, однако возможность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) при ее использовании не изучалась.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности алгоритма уратснижающей терапии, представленного в национальных рекомендациях по лечению подагры.

Пациенты и методы. Данное исследование является проспективным одноцентровым. В настоящее время в него включено 54 пациента с подагрой (91% мужчин). Период наблюдения — не менее чем 12 нед непрерывного применения препаратов аллопуринол или фебуксостат (Азурикс) в окончательной дозе.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол по 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня МК, который определяли как <360 мкмоль/л либо <300 мкмоль/л у больных с тяжелой тофусной подагрой. Максимальная доза — 900 мг/сут, при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м² — 300 мг/сут.

Пациентам с неэффективностью аллопуринола и/или наличием связанных с ним неблагоприятных реакций (НР) назначался фебуксостат 80 мг/сут, при необходимости дозу увеличивали до 120 мг/сут.

Все пациенты для профилактики приступов острого артрита получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) в минимальных терапевтических дозах или колхицин 0,5 мг/сут, а при противопоказаниях к их применению — глюкокортикоид (ГК) по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Оценивали вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л или 300 мкмоль/л у пациентов с хронической тофусной подагрой).

Результаты и обсуждение. Через 12 нед после начала терапии целевого уровня МК удалось достичь у 39 (79%) из 50 пациентов. У 15 (71%) из 21 пациента зафиксирован целевой уровень МК <360 мкмоль/л, у 24 (73%) из 33 — <300 мкмоль/л. Всего снижение уровня МК <360 мкмоль/л отмечено в 92% случаев.

Фебуксостат принимал 41 пациент: 27 (66%) из-за неэффективности аллопуринола и 14 (34%) — из-за НР к нему. В результате целевой уровень МК достигнут у 30 (73%) пациентов, а снижение уровня МК <360 мкмоль/л — у 35 (85%).

НР отмечались только у 3 пациентов, получавших фебуксостат, в том числе у 2 с наличием предшествующих НР на аллопуринол. Для профилактики приступов артрита НПВП получали 10 (19%) пациентов, колхицин — 41 (75%), ГК — 3 (6%). Отказов от уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии не было.

Заключение. Применение предложенной схемы лечения позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у 79% пациентов, а его снижения <360 мкмоль/л — у 92%. Лечение фебуксостатом (Азурикс) ассоциируется с хорошей переносимостью, в том числе у тех пациентов, у которых применение аллопуринола невозможно из-за НР. Назначение профилактической противовоспалительной терапии, вероятно, улучшает приверженность уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; лечение; уратснижающие препараты; национальные клинические рекомендации.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103

Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data)

Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

The 2018 national guidelines for the management of gout provide a consistent scheme for urate-lowering drugs; however, the possibility of achieving uric acid (UA) targets in its use has not been studied.

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of the urate-lowering therapy algorithm presented in the national guidelines for the management of gout.

Patients and methods. This investigation was a prospective single-center study. It has been currently included 54 patients (91% males) with gout. The follow-up period is not less than 12 weeks of continuous use of allopurinol or febuxostat (Azurix) at the final dose.

After the initiation of urate-lowering therapy, allopurinol 100 mg/day was prescribed, followed by dose titration to achieve the UA target that was defined as <360 or <300 $\mu\text{mol/L}$ in patients with severe tophaceous gout. The maximum dose was 900 mg/day; it was 300 mg/day when the glomerular filtration rate was <60 ml/min/1.73 m².

Patients with the inefficacy of allopurinol and/or the presence of its associated adverse reactions (ARs) were prescribed febuxostat 80 mg/day; the dose was increased to 120 mg/day as needed.

For the prevention of acute arthritis attacks, all the patients received a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) at the minimum therapeutic doses or colchicine 0.5 mg/day, and if these drugs were contraindicated, a glucocorticoid (GC) 7.5 mg/day, as calculated with reference to prednisone, was taken.

The probability of achieving the serum UA target (<360 or 300 $\mu\text{mol/L}$) was assessed in patients with chronic tophaceous gout.

Results and discussion. 12 weeks after therapy initiation, the UA target could be achieved in 39/50 (79%) patients. The target levels <360 and 360 $\mu\text{mol/L}$ were recorded in 15/21 (71%) and 24/33 (73%), respectively. The UA level <360 $\mu\text{mol/L}$ was noted to decrease in a total of 92% of cases. Febuxostat was given to 41 patients: to 27 (66%) due to the inefficacy of allopurinol and to 14 (34%) due to its ARs. As a result, the UA target was achieved in 30 (73%) patients, and there was a decrease in the UA level <360 $\mu\text{mol/L}$ in 35 (85%).

ARs were seen only in 3 febuxostat-treated patients, including 2 patients with previous allopurinol-induced ARs.

For the prevention of arthritis attacks, 10 (19%) patients took NSAIDs, 41 (75%) received colchicine, and 3 (6%) used GC. There were no refusals to receive urate-lowering and preventive anti-inflammatory therapies.

Conclusion. The proposed treatment regimen allows for achieving the serum UA target in 79% of patients and its decrease <360 $\mu\text{mol/L}$ in 92%. Treatment with febuxostat (Azurix) is associated with its good tolerance, including in the patients who could not use allopurinol because of AR. Preventive anti-inflammatory therapy is likely to improve adherence to urate-lowering therapy.

Keywords: gout; treatment; urate-lowering drugs; national clinical guidelines.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97–103. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103

Начиная с 2018 г. терапия подагры в Российской Федерации проводится в соответствии с национальными рекомендациями, разработанными при содействии Ассоциации ревматологов России (АРР). Они предусматривают назначение уратснижающих препаратов практически всем пациентам с доказанным диагнозом подагры [1]. Лечение должно проводиться с учетом алгоритма, согласно которому препаратом выбора является аллопуринол, а в случае его неэффективности и/или развития неблагоприятных реакций (НР) – фебуксостат, при этом предусмотрено титрование доз обоих препаратов до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке (рис. 1) [2].

Схожие алгоритмы лечения используются и в других странах – Италии, Португалии, Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и др. [3–6]. Данные схемы на сегодняшний день считаются наиболее оправданными как для контроля над заболеванием, так и с экономической точки зрения [7–9].

Тем не менее возможность практической реализации подобных схем терапии изучена плохо, мнение о жизнеспособности рекомендаций основано либо на работах, в которых проводился ретроспективный анализ, либо на данных клинических исследований, недостатками которых являлись высокая частота самостоятельной отмены пациентами уратснижающих препаратов, отсутствие строгого контроля за назначением профилактической противовоспалительной терапии, нередко чрезмерно строгие критерии включения, отдаляющие полученные результаты от реальности, игнорирование назначения высоких, а порой даже средних доз аллопуринола [10–12].

Цель исследования – оценка возможности достижения целевого уровня МК сыворотки в клинической практике при назначении уратснижающей терапии строго в соответствии с национальными рекомендациями по лечению подагры в последней редакции [13].

В статье проанализированы предварительные результаты уратснижающей терапии, назначаемой по описанной выше схеме (см. рис. 1), при параллельном приеме симптоматических средств, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикоиды (ГК), с целью профилактики приступов артрита.

Пациенты и методы. Данное исследование является проспективным одноцентровым. В него включено 54 пациента с подагрой: 49 (91%) мужчин и 5 (9%) женщин, обследованных на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и соответствующих перечисленным ниже критериям.

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом подагры (классификационные критерии American College of Rheumatology, ACR / European League Against Rheumatism, EULAR 2015 г.); пациенты, не получающие лечения, а также принимающие аллопуринол, но не достигшие целевого уровня МК (<360 мкмоль/л; для больных с тяжелой тофусной подагрой <300 мкмоль/л); подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [14] и аллопуринола [15]; некорригированная артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) \geq III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин (формула СКД-ЕП); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) более двух норм; некомпенсированный сахарный диабет – СД (сывороточный уровень гликированного гемоглобина $<7\%$); наличие

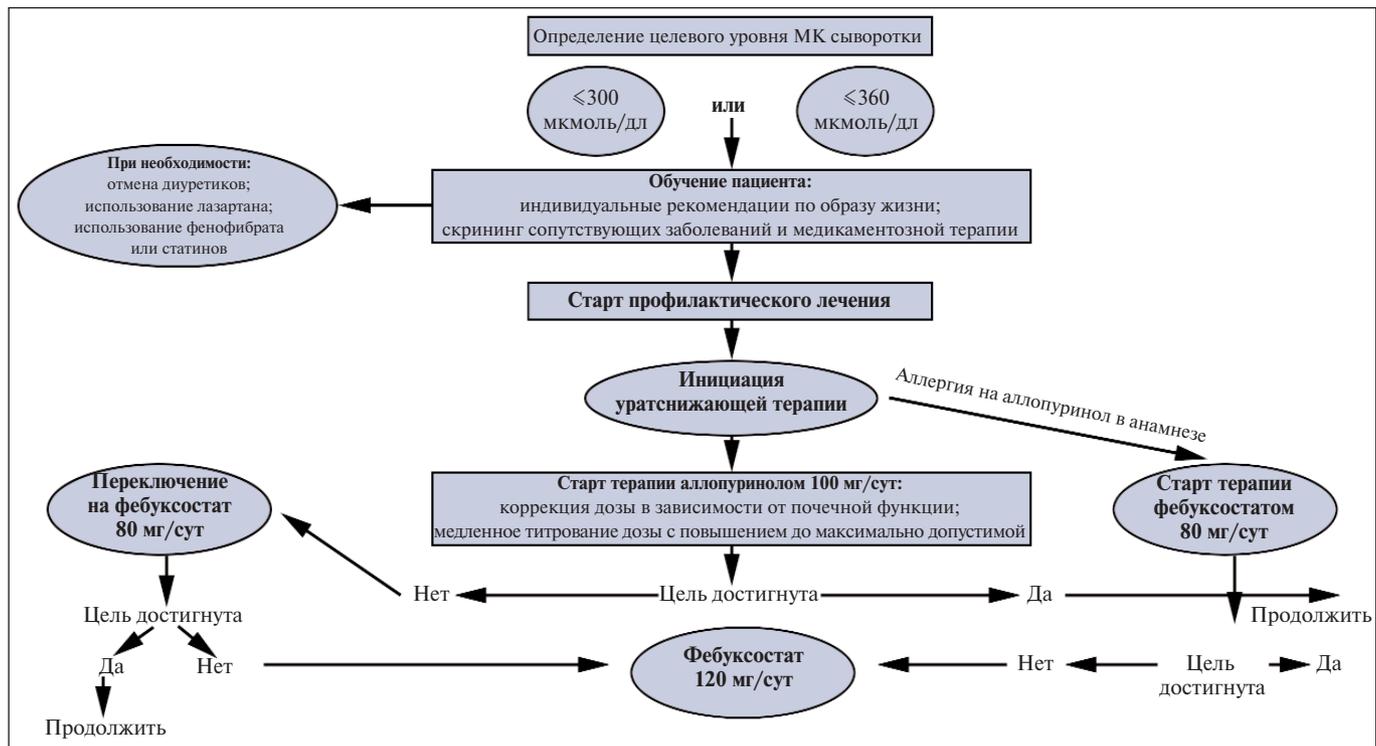


Рис. 1. Рекомендации APP (2017). Уратснижающая терапия [2]
 Fig. 1. The guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia (2017). Urate-lowering therapy [2]

соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании.

Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 12 нед непрерывного применения препаратов аллопуринол или фебуксостат в окончательной дозе. Планируемая дальнейшая продолжительность наблюдения – 180 дней.

При инициации уратснижающей терапии использовали аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК, который определяли как <360 мкмоль/л либо <300 мкмоль/л у больных с тяжелой тофусной подагрой. Максимально возможная доза аллопуринола – 900 мг/сут; у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – 300 мг/сут.

Пациентам, у которых были зарегистрированы неэффективность (не достигнут целевой уровень МК) при использовании максимально возможных доз аллопуринола и/или наличие связанных с ним НР (в том числе по данным анамнеза), назначали фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Для профилактики приступов острого артрита проводили стандартную противовоспалительную терапию одним из НПВП в минимальных терапевтических дозах или колхицином 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний к назначению НПВП и колхицина применяли ГК по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбор конкретного препарата осуществлялся врачом индивидуально.

При каждом визите пациенту предлагалось оценить степень выраженности боли и общее состояние здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). У пациентов, полу-

чающих фебуксостат, оценивали сердечно-сосудистую безопасность путем мониторинга возникновения и/или эволюции соответствующих жалоб по аналогии с рекомендациями Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA).

Лечащий врач собирал данные каждого пациента и вносил их в индивидуальную регистрационную карту при первом визите, а также на 14-й и 90-й день после завершения подбора дозы аллопуринола (фебуксостата). Для пациентов, получавших аллопуринол, были запланированы дополнительные визиты для титрования дозы препарата. Во время визитов для оценки эффективности и переносимости терапии выполнялись обязательные лабораторные исследования, включая общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и СРБ.

В качестве показателя эффективности рассматривали достижение целевого уровня МК сыворотки.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений (M±SD) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни. Оценку качественных показателей в группах проводили путем анализа таблиц сопряженности методом χ². Различия считали значимыми при p<0,05.

Характеристика пациентов с подагрой (n=54)
Characteristics of gout patients (n=54)

Параметр	Значение
Возраст, годы, M±σ	53,8±14,7
Мужчины/женщины, n (%)	49 (91)/5 (9)
Рост, см, M±σ	178,5±8,9
Масса тела, кг, M±σ	99,3±21,2
ИМТ, кг/м ² , M±σ	31,2±6,4
МК, мкмоль/л, M±σ	536,8±100,8
Креатинин, мкмоль/л, M±σ	101,4±22,7
АСТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	19,8 [14,4; 23,4]
АЛТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [19,0; 33,2]
КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	103 [82; 162]
Глюкоза, ммоль/л, M±σ	6,0±2,2
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,1; 7,6]
Сывороточный уровень HbA1c, %, M±σ	5,6±0,5
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M±σ	76,4±20,5
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5,5; 15,8]
Число пораженных суставов (анамнез), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 10]
Наличие тофусов, n (%)	33 (61)
Боль по ВАШ, мм, M±σ	69,0±15,8
СД, n (%)	7 (13)
АГ, n (%)	34 (63)
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	27 (50)
ХСН I–II стадии по NYHA, n (%)	1 (2)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	15 (28)

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице.

Сывороточный уровень креатинина был выше нормы у 21 (39%) пациента, а значения расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлены у 28%.

Более чем у половины пациентов (63%) имелась АГ, у половины – ожирение (ИМТ >30 кг/м²). У 13% больных был СД II типа, однако средний уровень гликированного гемоглобина у них составил 5,6±0,5%, что соответствует стадии компенсации заболевания.

После 3 мес наблюдения при использовании предложенной схемы терапии целевой уровень МК зарегистрирован у 39 (79%) из 50 пациентов. Цель терапии была достигнута у 15 (71%) из 21 пациента с целевым уровнем МК <360 мкмоль/л и у 24 (73%) из 33 пациентов с целевым уровнем МК <300 мкмоль/л. Стоит отметить, что у 7 из 9 пациентов, которые не достигли целевого уровня МК <300 мкмоль/л, тем не менее он был <360 мкмоль/л. Таким образом, если считать уровень МК <360 мкмоль/л це-

левым для всех пациентов, то цель терапии могла быть достигнута в 92% случаев.

Титрование дозы аллопуринола в рамках исследования проведено у 13 пациентов, 9 (69%) из которых достигли целевого уровня МК, 6 (64%) из них получали препарат по 100–300 мг/сут, 3 (36%) – по 400–600 мг/сут. У 4 (31%) из 13 пациентов была зарегистрирована СКФ <60 мл/мин/1,73м², целевой уровень МК был достигнут у 3 из них при использовании аллопуринола по 100–200 мг/сут. Оставшимся 3 пациентам, у которых не достигнут целевой уровень МК при приеме аллопуринола, а также 38 больным, имевшим в анамнезе указания либо на неэффективность аллопуринола в максимальных дозах, либо на его плохую переносимость (в 5 случаях – зуд кожных покровов, в 6 – крапивница, а в 3 – более чем 2-кратное увеличение уровня АЛТ и АСТ), назначали фебуксостат.

Прием 80 мг/сут фебуксостата (Азурикс®) обеспечил достижение целевого уровня МК у 14 (42%), а 120 мг/сут – у 16 (58%) пациентов. Таким образом, целевой уровень МК на фоне лечения фебуксостатом зафиксирован у 30 (73%) пациентов, снижение уровня МК <360 мкмоль/л – у 35 (85%). Возможность достижения целевого уровня МК при использовании фебуксостата у пациентов с плохой переносимостью и неэффективностью аллопуринола существенно не различалась.

За время 3-месячного наблюдения у 1 пациента, получавшего аллопуринол, наблюдалось развитие НР в виде

увеличения сывороточного уровня креатинина до 160 мкмоль/л и снижения СКФ до 36,7 мл/мин/1,73 м²; фебуксостат в данном случае не использовался по причине дальнейшего нарастания сывороточного уровня креатинина и снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м². НР также отмечались у 3 пациентов, получавших фебуксостат (у 2 из них ранее возникали НР на аллопуринол): в 1 случае зарегистрировано развитие крапивницы, в 1 – 5-кратное превышение уровня АЛТ и АСТ и еще в 1 – нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л (этот пациент для профилактики приступов артрита принимал НПВП, терапия колхицином не назначалась). Пациенты с НР были выведены из исследования. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Для профилактики приступов артрита НПВП использовали 10 (19%) пациентов, колхицин – 41 (75%), ГК – 3 (6%).

Таким образом, всем пациентам проводилась уратнижающая и профилактическая противовоспалительная терапия, отказов от лечения не было.

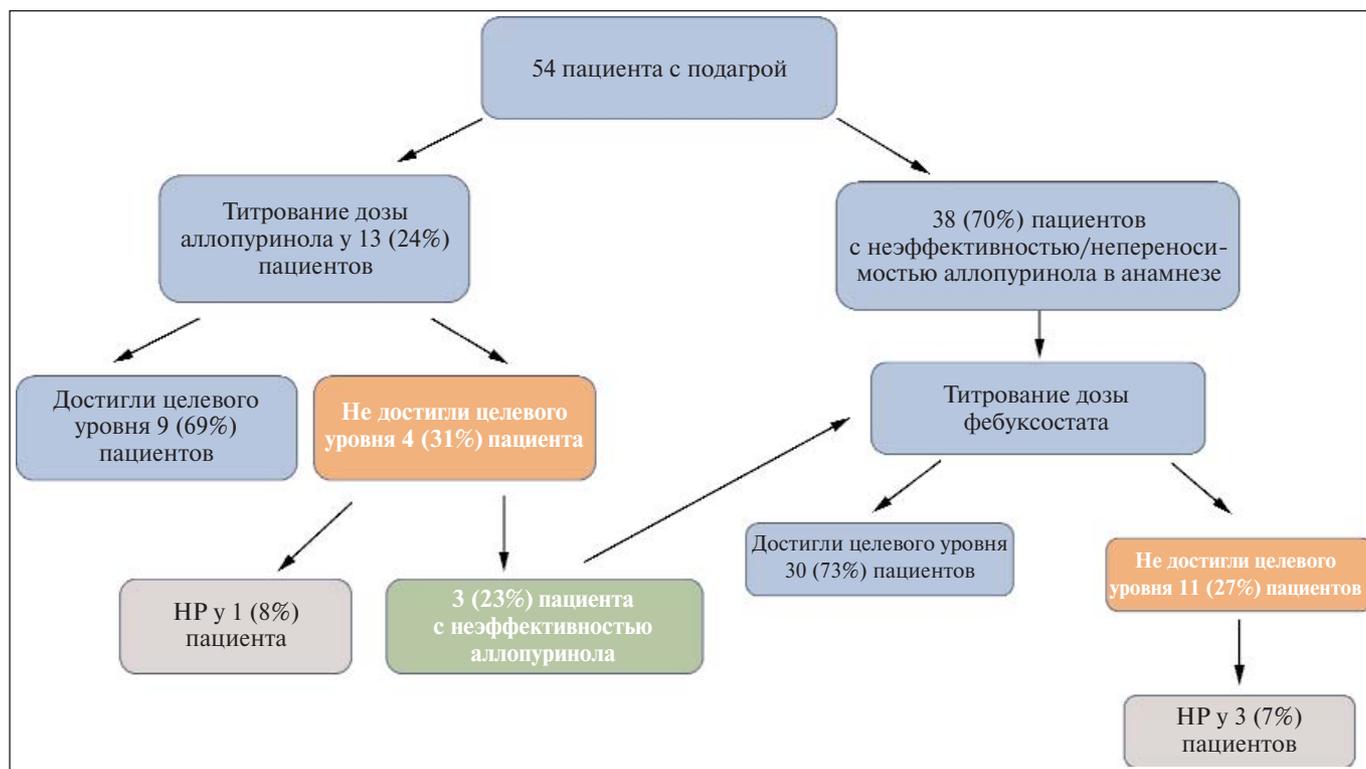


Рис. 2. Возможность достижения целевого уровня МК при использовании национальных рекомендаций по лечению подагры
Fig. 2. The possibility of achieving the UA target when applying national guidelines for the management of gout

Обсуждение. Настоящий анализ предварительных результатов предпринят не столько для сравнения их уже на этом этапе с данными других авторов (что оправданно, скорее, после завершения работы, так как срок наблюдения пока довольно мал), сколько для того, чтобы продемонстрировать возможность практического применения принятых в России национальных рекомендаций по использованию уратснижающей терапии при подагре [1]. Так, в случае выявления низкой приверженности подобной терапии уже в столь короткие сроки, плохой ее переносимости, невозможности добиться желаемого результата следовало бы ставить вопрос как о целесообразности продолжения самого исследования, так и о наличии объективной пользы от применения рекомендаций. Например, рекомендации Американской коллегии врачей общей практики минимизируют показания к уратснижающей терапии при подагре и придают основное значение симптоматическому лечению [16].

В связи с этим хотелось бы остановиться на особенностях настоящей работы, которую характеризует максимальная приближенность к реальной практике за счет сужения критериев невключения (ограничивающихся, по сути, противопоказаниями к применению аллопуринола и фебуксостата). В настоящем исследовании строго соблюдались правила назначения указанных препаратов, включая титрование дозы. Для минимизации риска обострений артрита, частота которых увеличивается при назначении любого уратснижающего средства [17], использовалось профилактическое лечение НПВП, колхицином или ГК. Следует также отметить проспективный характер нашего исследования, тогда как другие подобные работы основаны, как правило, на ретроспективном изучении соблюдения основополагающих принципов терапии, изложенных в тех или иных

рекомендациях, и не анализируют возможность достижения важнейших целей лечения [18–20].

На данном этапе работы заслуживают внимания три важных промежуточных результата. *Во-первых*, это возможность достижения целевого уровня МК в большинстве случаев (79%), причем если унифицированно использовать в качестве целевого сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л, то эта цифра увеличится до 92%. Данные значения полностью согласуются с результатами других авторов. Так, по данным L.K. Stamp и соавт. [21], при последовательной эскалации доз аллопуринола целевой уровень МК сыворотки был достигнут в 69% случаев, тогда как при использовании низких доз препарата – менее чем у каждого третьего пациента с подагрой. Если же терапия аллопуринолом невозможна или неэффективна, целевой уровень МК достигим почти в 2/3 случаев [9], что также соответствует нашим результатам (79%, а при выборе целевого уровня <360 мкмоль/л для всех пациентов – 92%).

Во-вторых, это отсутствие пациентов, отказавшихся от продолжения приема препаратов, хотя низкая приверженность терапии у больных подагрой давно известна и показана для совершенно разных популяций во многих странах [22–25]. Так, по данным итальянских авторов, уже через 1 мес после начала терапии аллопуринолом лишь 45,9% из 3727 пациентов продолжали принимать препарат [23]. Хорошая комплаентность наших больных может быть связана с назначением в 100% случаев профилактической симптоматической терапии, которая обеспечивает снижение числа рецидивов, тем самым повышая удовлетворенность лечением [26]. Кроме того, более 2/3 больных изначально принимали фебуксостат, титрование дозы которого либо не требуется, либо ограничивается однократным ее повышением с 80 до

120 мг/сут, а, как известно, одной из причин плохой приверженности терапии у пациентов с подагрой является необходимость повышения дозы. При этом приверженность при использовании одной таблетки выше, чем нескольких [27]. Принимая во внимание повышение риска НР при увеличении дозы уратснижающих препаратов, полученный результат можно рассматривать как весьма оптимистичный.

И, в-третьих, наши данные позволяют говорить о хорошей переносимости фебуксостата (Азурик), в том числе

у тех пациентов, для которых предшествующий прием аллопуринола был невозможен из-за НР.

Заключение. Таким образом, предварительные данные подтверждают эффективность национальных рекомендаций по лечению подагры и предполагают необходимость дальнейшего изучения возможности достижения целевого уровня МК при использовании предложенной схемы уратснижающей и профилактической симптоматической терапии.

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

1. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64.
[Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
3. Ughi N, Prevete I, Ramonda R, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout. *Reumatismo*. 2019 Sep 23;71(S1):50-79. doi: 10.4081/reumatismo.2019.1176
4. Araujo F, Cordeiro I, Teixeira F, et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port*. 2014 Apr-Jun;39(2):158-71.
5. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1246. doi: 10.1093/rheumatology/kex250
6. Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD, et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *Int J Rheum Dis*. 2015 Mar;18(3):341-51. doi: 10.1111/1756-185X.12557. Epub 2015 Apr 17.
7. Gandhi PK. Cost-Effectiveness Analysis of Allopurinol Versus Febuxostat in Chronic Gout Patients: A U.S. Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Feb;21(2):165-75.
8. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, et al. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):617-26. doi: 10.7326/M14-0227
9. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
10. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-10. doi: 10.1056/NEJMoal710895. Epub 2018 Mar 12.
11. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. 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 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354
12. Цурко ВВ, Громова МА, Елисева МЕ. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Трудный пациент*. 2017;15(3):24-6. [Tsurko VV, Gromova MA, Eliseeva ME. Urate-lowering therapy for gout, emphasis on febuxostat (based on the recommendations of the EULAR). *Trudnyi patsient*. 2017;15(3):24-6. (In Russ.)].
13. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. *Русский медицинский журнал*. 2019;11(2):90-5. [Eliseev MS, Chikina MN. A single-center open prospective study of the effect of combined urate-lowering and anti-inflammatory therapy on the course of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;11(2):90-5. (In Russ.)].
14. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mnn>
15. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&m=mnn>
16. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570. Epub 2016 Nov 1.
17. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients. In: Kurose R, editor. *Recent Advances in Gout*. 2019. P. 57-70.
18. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):243-53. doi: 10.1007/s40744-017-0091-1. Epub 2017 Dec 4.
19. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, et al. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/kex521
20. Slot O. Gout in a rheumatology clinic: results of EULAR/ACR guidelines-compliant treatment. *Scand J Rheumatol*. 2018 May;47(3):194-7. doi: 10.1080/03009742.2017.1350746. Epub 2017 Sep 11.
21. 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 Sep;76(9):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872. Epub 2017 Mar 17.
22. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
23. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract*. 2015 Jul;69(7):757-65. doi: 10.1111/ijcp.12604. Epub 2015 Feb 16.
24. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 17;19(1):6. doi: 10.1186/s13075-016-1211-y.
25. 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 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10-5. (In Russ.)].
26. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks

in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6. (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
27. Perez-Ruiz F, Desideri G. Improving adherence to gout therapy: an expert review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 May 3;14:

793-802. doi: 10.2147/TCRM.S162956.
eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.03.2020/15.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФП «Оболенское» (OBL Pharm). Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Obolenskoe (OBL Pharm). The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

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

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