

Место фебуксостата в терапии подагры

Новикова А.М., Елисеев М.С.

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

Курация пациентов с подагрой предполагает обязательное назначение патогенетической терапии — уратснижающих препаратов, среди которых наиболее широко применяются ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат. Согласно различным национальным и международным рекомендациям, аллопуринол является препаратом первой линии лечения подагры. Однако существует большая когорта пациентов, у которых применение фебуксостата не только оправданно, но и предпочтительно. В первую очередь это пациенты с непереносимостью аллопуринола и высоким риском развития тяжелых кожных реакций. Высокий риск летальности и низкая вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты при назначении аллопуринола наблюдаются у больных со сниженной функцией почек. Учитывая, что фебуксостат обладает выраженным нефропротективным действием, назначение его таким больным будет более эффективным способом достижения нормоурикемии. В то же время наличие патологии сердечно-сосудистой системы, хотя и требует дополнительной осторожности при выборе терапии, не должно стать причиной отказа от применения фебуксостата, поскольку результаты многих работ не только не подтвердили увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии этим препаратом, но и показали, что он обладает кардиопротективными свойствами.

Ключевые слова: подагра; фебуксостат; гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания; почечная недостаточность; кожные реакции.

Контакты: Александра Михайловна Новикова; aleksandra.novicova@yandex.ru

Для ссылки: Новикова АМ, Елисеев МС. Место фебуксостата в терапии подагры. Современная ревматология. 2020;14(3):150–155. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155

The place of febuxostat in the treatment of gout

Novikova A.M., Eliseev M.S.

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

The curation of patients with gout involves the mandatory prescription of pathogenetic therapy with urate-lowering drugs, among which xanthine oxidase inhibitors, such as allopurinol and febuxostat, are most widely used. According to various national and international guidelines, allopurinol is the first line drug for gout. However, there is a large cohort of patients, in whom the use of febuxostat is not only justified, but is also preferable. First of all, these are patients who are intolerant to allopurinol and at a high risk of severe skin reactions. There is a high risk of mortality and a low probability of achieving the target uric acid level when allopurinol is prescribed for patients with diminished renal function. Taking into account the fact that febuxostat has a pronounced nephroprotective effect, prescribing the drug in these patients will be a more effective way to achieve normouricemia. At the same time, the presence of cardiovascular diseases, although this requires additional caution when choosing therapy, should not be a reason for refusal to take febuxostat, since the results of many studies not only have failed to confirm a higher risk for cardiovascular events during therapy with this drug, but also have shown that it has cardioprotective properties.

Keywords: gout; febuxostat; hyperuricemia; cardiovascular diseases; renal failure; skin reactions.

Contact: Aleksandra Mikhailovna Novikova; aleksandra.novicova@yandex.ru

For reference: Novikova AM, Eliseev MS. The place of febuxostat in the treatment of gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):150–155. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, основной целью терапии подагры является снижение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки до целевого значения, которое составляет <360 мкмоль/л для всех пациентов с подагрой и <300 мкмоль/л для пациентов с тяжелым течением болезни и наличием тофусов, что позволяет растворить кристаллы МУН и предотвратить развитие артрита в будущем [3]. Помимо коррекции образа жизни и соблюдения диеты, для снижения уровня

МК сыворотки наиболее часто применяются лекарственные препараты с урикостатическим механизмом действия, которые блокируют фермент ксантиноксидазу, препятствуя выработке МК [4].

До 2009 г. единственным препаратом, который подавлял синтез ксантиноксидазы, был аллопуринол, не отличающийся селективностью. В 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение нового лекарственного средства — фебуксостата [5, 6]. В 2016 г. он был зарегистрирован в Российской Федерации [7]. На сегодняшний день других уратснижающих препаратов для лечения подагры в России нет. На основа-

нии имеющейся доказательной базы аллопуринол рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии подагры. Накопленные знания и опыт применения фебуксостата позволяют в ряде случаев рассматривать его как альтернативу аллопуринолу.

Хотя оба препарата относятся к одной фармакологической группе, фебуксостат имеет ряд весьма существенных отличий. Так, если активный метаболит аллопуринола — оксипуринол — конкурентно ингибирует только восстановленную форму ксантиноксидазы, то фебуксостат обладает более мощным действием и блокирует обе изоформы фермента [5, 8]. Аллопуринол и фебуксостат характеризуются высокой биодоступностью и большим периодом полувыведения, что позволяет применять их один раз в сутки [9], но, в отличие от аллопуринола, 80% которого выводится с мочой преимущественно в виде оксипуринола, фебуксостат экскретируется не только почками. Более 45% препарата и его метаболитов удаляются через кишечник, что существенно снижает риск развития нежелательных реакций (НР), в первую очередь кожных, и позволяет широко применять фебуксостат при почечной недостаточности.

Помимо особенностей метаболизма, в качестве причин неэффективности аллопуринола рассматривают мутацию гена *ABCG2* [10]. Для фебуксостата подобных взаимосвязей не выявлено [11]. В настоящее время отсутствуют данные, которые могли бы объяснить причины невосприимчивости к одному препарату и адекватный ответ на другой. Предполагают, что различия связаны как с молекулярной структурой препаратов, так и с механизмом ингибирования ксантиноксидазы [12].

Не только генетические факторы влияют на эффективность аллопуринола. Наиболее часто отсутствие положительного действия препарата связывают со снижением функции почек и невозможностью назначения адекватной дозы. Однако результаты популяционного исследования показали, что, помимо хронической болезни почек (ХБП), существенное влияние на эффективность аллопуринола, а также потребность в назначении его более высоких доз оказывали прием диуретиков и избыточная масса тела [13]. При этом избыточная масса тела и прием диуретиков имели более выраженную ассоциацию с недостаточным ответом на терапию аллопуринолом и потребностью в повышении его дозы, чем ХБП. Так, клиренс креатинина незначительно влиял на изменение дозы препарата с целью достижения целевого уровня МК сыворотки, в то же время прием диуретиков, как и наличие ожирения, требовали ее повышения в 1,5–2 раза.

К проблемам, связанным с лечением аллопуринолом, можно отнести не только недостаточную эффективность, но и высокий риск развития НР, наиболее частыми из которых являются кожные (2–8% случаев). При приеме аллопуринола существенно выше частота возникновения тяжелых кожных реакций, таких как эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, синдром Стивенса–Джонсона, летальность от которых, по некоторым данным, может достигать 10–30%, многократно превышая таковую при использовании фебуксостата [14–17].

Имеются данные о связи между степенью тяжести кожных реакций при приеме аллопуринола и носительством гена *HLA-B*5801*, в то время как для фебуксостата таких данных не получено, также отсутствуют указания на вероят-

ность перекрестных реакций на оба препарата [18, 19]. Таким образом, фебуксостат может быть назначен пациентам, у которых ранее отмечалось развитие кожных реакций на аллопуринол.

Существенному снижению риска НР при приеме аллопуринола способствуют назначение его в низкой стартовой дозе (50–100 мг/сут) и медленное ее титрование (повышение на 50–100 мг/сут каждые 2–4 нед) [3, 20, 21]. Однако титрование дозы препарата имеет свои недостатки, поскольку достижение целевого уровня МК сыворотки, особенно у пациентов с тяжелым течением болезни и крайне высоким уровнем МК, занимает значительное время, а отсутствие заметного эффекта на протяжении длительного срока может приводить к снижению комплаенса и отказу от приема препарата [22]. Фебуксостат лишен этого недостатка, так как имеет более низкий риск развития тяжелых НР, не требует титрования дозы, а целевой уровень МК сыворотки при его назначении достигается существенно быстрее.

Наряду с более высокой безопасностью фебуксостат обладает достоверно большей эффективностью, чем аллопуринол. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в который было включено 7968 пациентов с подагрой и ГУ [23], продемонстрировал существенное преимущество фебуксостата перед аллопуринолом в достижении целевого уровня МК сыворотки.

R. Lertnawarap и соавт. [24] провели сравнительный анализ эффективности и переносимости аллопуринола и фебуксостата у тайских пациентов с подагрой. Как показали данные многовариантного регрессионного анализа, применение фебуксостата в дозах 40 и 80 мг/сут достоверно чаще приводило к достижению целевого уровня МК (отношение шансов, ОШ 10,96; 95% доверительный интервал, ДИ 4,32–27,80 и ОШ — 9,54; 95% ДИ 3,91–23,28 соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут.

В исследовании Y. Tsuruta и соавт. [25] установлено, что назначение фебуксостата, в том числе в низких дозах (10–40 мг/сут), позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой, даже если ранее они получали терапию аллопуринолом и эффект был недостаточным.

Другим серьезным преимуществом фебуксостата является отсутствие необходимости в коррекции дозы в зависимости от функции почек. Это крайне важно, поскольку распространенность ХБП при подагре весьма высока (39–70%) [26, 27], кроме того, риск тяжелых кожных реакций, вызванных аллопуринолом, о которых говорилось ранее, достоверно возрастает при снижении функции почек [28].

Применение фебуксостата в терапевтических дозах одобрено при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — до 30 мл/мин/1,73 м² [29]. В то же время результаты ряда исследований демонстрируют, что фебуксостат не только эффективен и безопасен при ХБП IV–V стадии, но и обладает нефропротективными свойствами [30–32].

Многоцентровое ретроспективное исследование P.A. Juge и соавт. [30] включало 73 пациента с подагрой и ХБП, которых наблюдали в течение 12–260 нед. ХБП IV стадии была у 60 (82,2%) пациентов, V стадии — у 13 (17,8%), при этом исходно средний уровень СКФ составлял $21,6 \pm 6,2$ мл/мин/1,73 м², а минимальный — 6 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам был назначен фебуксостат в дозе 40–120 мг/сут,

которую подбирали в зависимости от достижения целевого уровня МК сыворотки. При этом 47 пациентов, включенных в исследование, ранее получали аллопуринол: у 45 из них он был неэффективен, а у 2 вызвал тяжелые кожные реакции. Анализ полученных данных показал, что в среднем через 68 нед терапии фебуксостатом у 56,6% пациентов удалось стабилизировать показатели расчетной СКФ (рСКФ), кроме того, у 24,7% из них отмечалось увеличение средних значений СКФ: с $20,6 \pm 7,0$ до $27,7 \pm 11,2$ мл/мин/1,73 м². Данный результат коррелировал с достижением целевого уровня МК: почти в 70% случаев уровень МК снизился до <360 мкмоль/л. Назначение фебуксостата в терапевтических дозах, в том числе в максимально допустимых, не повлияло на частоту развития НР, которые привели к отмене препарата только в 1 случае.

У пациентов с нарушением функции почек препарат может быть эффективен и в низких дозах. В проспективное открытое неконтролируемое исследование Y. Shibagaki и соавт. [33] было включено 70 пациентов с ХБП (из них с III стадией – 19, с IV – 32 и с V – 19) и ГУ >9 мг/дл, которых наблюдали в течение 24 нед. Все пациенты получали фебуксостат в дозах от 10 до 60 мг/сут. На 12-й неделе исследования 74% пациентов достигли целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л), также была отмечена стабилизация рСКФ, среднее значение которой у пациентов с ХБП III стадии возросло на 7,4% ($p=0,026$).

Метаанализ 2018 г. X.X. Zeng и соавт. [34] охватывал 5 РКИ, проведенных у пациентов с ХБП (СКФ 20–50 мл/мин/1,73 м²) и ГУ. Доза фебуксостата колебалась от 40 до 240 мг/сут. Показано, что назначение фебуксостата во всех случаях сопровождалось положительной динамикой и повышением уровня СКФ (стандартизированная разность средних, СРС 0,24; 95% ДИ 0,17–0,43), причем применение высоких доз препарата (240 мг/сут) усиливало нефропротективный эффект ($p=0,01$).

Таким образом, можно предположить, что применение фебуксостата у пациентов с высоким уровнем МК сыворотки и ХБП, в том числе с выраженным снижением функции почек, является обоснованным. Помимо коррекции ГУ, препарат оказывает благоприятное действие на показатели, отражающие прогрессирование ХБП, замедляя ее развитие. Тактика титрования дозы фебуксостата от исходно малых доз (10–40 мг/сут) до более высоких представляется оправданной, особенно у пациентов с подагрой, что позволяет использовать препарат в минимально эффективных дозах, а также снизить частоту развития обострений артрита и сократить прием симптоматических противовоспалительных средств.

В исследовании FORTUNE-1 пациенты были рандомизированы в три группы: А – 96 пациентов, которым проводилось титрование дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут; В – 95 пациентов, получавших фебуксостат в дозе 40 мг/сут в комбинации с колхицином 0,5 мг/сут; С – 50 пациентов, которые принимали фебуксостат 40 мг/сут в виде монотерапии [35]. Оказалось, что при постепенном титровании дозы препарата снижается риск обострения артрита, сопоставимый с таковым при профилактическом приеме колхицина. Частота обострения артрита в группе С составила 18 (36%) случаев, что было достоверно больше, чем в группах А и В – 20 (20,8%; $p=0,047$) и 18 (18,9%; $p=0,024$) случаев соответственно, при этом группы А и В статистически не различались.

Развитие острого артрита при подагре, в том числе в период инициации уратснижающей терапии, наряду с ухудшением качества жизни пациентов может снизить приверженность лечению, что само по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [36]. Развитие обострения сопряжено с необходимостью принимать противовоспалительные препараты, к которым у большинства пациентов с подагрой имеются относительные или абсолютные противопоказания [37]. Кроме того, по данным F. Nyberg и соавт. [38], пациенты с подагрой вынуждены принимать в среднем четыре разных препарата; при этом выбор безопасного средства для купирования артрита осложняется необходимостью оценки лекарственных взаимодействий.

Особую группу составляют пациенты, у которых ХБП сочетается с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Как известно, у пациентов с подагрой распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и так высока: в исследовании Y. Zhu и соавт. [27] частота инфаркта миокарда составила 14%, а инсульта – 10%, при этом наличие ХБП еще более повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [39].

J. Foody и соавт. [40] провели ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 2426 пациентов: 370 из них получали фебуксостат и 2056 – аллопуринол, большинство (63%) составили мужчины, средний возраст – 73 года. Только у 3,8% пациентов, леченных фебуксостатом, возникли различные сердечно-сосудистые события, что было достоверно меньше по сравнению с группой пациентов, получавших аллопуринол (7,2%; $p=0,015$). Частота развития сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет в группе фебуксостата достигала 51,8 (95% ДИ 28–87), тогда как в группе аллопуринола – 99,3 (95% ДИ, 84–117). Таким образом, у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП и отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе ХСН, которые получали фебуксостат, серьезные ССО регистрировались существенно реже, чем у больных, принимавших аллопуринол.

По данным когортного исследования M. Zhang и соавт. [41], применение фебуксостата ассоциировалось с несколько меньшим риском прогрессирования ХСН, чем терапия аллопуринолом.

В группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) находятся не только пациенты с ХБП. Давно известно, что ГУ сама по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе ХСН [42]. В обсервационном исследовании A.F.G. Cicero и соавт. [43] у пациентов старше 60 лет с ГУ и ХСН снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата ассоциировалось с более низкой смертностью, чем у пациентов, леченных аллопуринолом. Так через 5,1 года наблюдения у получавших фебуксостат совокупная выживаемость составила 0,96 (95% ДИ 0,93–0,99), а у принимавших аллопуринол – 0,89 (95% ДИ 0,84–0,93), $p=0,04$.

Сегодня существует настороженность в отношении применения фебуксостата у пациентов с ХСН и другими ССЗ, что связано с результатами исследования CARES, опубликованными в 2018 г. [44]. Вопрос о назначении фебуксостата пациентам с повышенным ССР неоднократно обсуждался в литературе. Был проведен детальный анализ

данных CARES и других работ, в том числе метаанализов, опубликованных после его завершения, которые показали, что веских оснований для подобных опасений нет. Так, наиболее полным можно считать метаанализ C.W. Liu, вышедший в 2019 г. [45], в который было включено 13 РКИ и в целом 13 539 пациентов как с подагрой, так и с асимптоматической ГУ. Конечной точкой являлись: смертность от всех причин, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, любые нежелательные явления, тяжелые НР, в том числе кожные, а также общая частота смерти от ССО и тяжелых кожных реакций. Установлено, что при исключении из анализа данных, полученных в исследовании CARES, статистически значимых различий между фебуксостатом и аллопуринолом в отношении как увеличения ССР (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,24–2,13; $p=0,55$), так и риска смерти от других причин (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,31–2,0; $p=0,60$) нет.

Это подтверждают и опубликованные в 2019 г. результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования FREED, в котором была проанализирована частота возникновения церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов старше 65 лет с ГУ, получавших фебуксостат, и у пациентов с ГУ, которую корректировали путем изменения образа жизни и диеты, а в случае стойкой ГУ — с помощью аллопуринола в дозе 100 мг/сут [46]. Было включено 1070 пациентов, уровень МК сыворотки составлял >7 и <9 мг/дл, все участники исследования получали терапию по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета или ХБП, при этом максимальная СКФ колебалась от 30 до 60 мл/мин/1,73м². Начальная доза фебуксостата составила 10 мг/сут, далее проводилось ее титрование до 40 мг/сут, после чего пациентов наблюдали в течение 36 мес. Уровень МК сыворотки крови после окончания исследования составил $4,50 \pm 1,52$ мг/дл в группе фебуксостата и $6,76 \pm 1,45$ мг/дл в группе сравнения ($p<0,001$). Частота достижения первичной точки (смерть от сердечно-сосудистых или церебральных событий, впервые

развившийся или рецидивирующий нефатальный инфаркт или инсульт, нестабильная стенокардия, ХСН, ишемическая болезнь сердца, требующая госпитализации, прогрессирование ХБП и впервые развившаяся мерцательная аритмия) была значимо ниже в группе фебуксостата, чем в группе сравнения (отношение рисков, ОР 0,750; 95% ДИ 0,592–0,950; $p=0,017$), при этом наиболее часто отмечалось прогрессирование ХБП, которое также наблюдалось достоверно реже в группе фебуксостата (ОР 0,745; 95% ДИ 0,562–0,987; $p=0,041$).

Еще одно ретроспективное исследование продемонстрировало сравнимую безопасность фебуксостата и аллопуринола в отношении ССР, а также потенциальные кардиопротективные свойства фебуксостата [47]. В эту работу было включено 13 997 пациентов с подагрой, из которых 3607 принимали ингибиторы ксантиноксидазы: четверть пациентов получали фебуксостат, а остальные — аллопуринол. Частота ССО (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при приеме фебуксостата была сопоставима с таковой при лечении аллопуринолом (ОР 0,672; 95% ДИ 0,416–1,085; $p=0,104$), кроме того, в группе фебуксостата отмечалась тенденция к снижению риска госпитализаций из-за сердечной недостаточности (ОР 0,529; 95% ДИ 0,272–1,029; $p=0,061$).

Таким образом, сегодня было бы неправильно отрицать необходимость применения аллопуринола в качестве препарата первой линии у пациентов с подагрой. В то же время рассматривать фебуксостат исключительно как препарат резерва можно лишь условно, учитывая неэффективность аллопуринола, в том числе при назначении в максимальных дозах, и необходимость минимизации его дозы в случаях нарушения функции почек [48, 49]. В такой ситуации у пациентов с наличием неэффективности или аллергическими реакциями (в том числе тяжелыми кожными) на аллопуринол в анамнезе, частота которых довольно высока, целесообразность применения фебуксостата не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7.
[Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374.]
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1):60-77.
[Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(1):60-77. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.]
3. Владимиров СА, Елисеев МС, Ильиных ЕВ и др. Подагра. Клинические рекомендации.
[Vladimirov SA, Eliseev MS, Il'inykh EV, et al. Gout. Clinical guidelines.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/174>
4. Ankli B, Krähenbühl S. Gout management: an update. *Ther Umsch*. 2016;73(3): 115-24. doi: 10.1024/0040-5930/a000766..
5. Murrell GA, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet*. Sep-Oct 1986;11(5):343-53. doi: 10.2165/00003088-198611050-00001.
6. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm
7. Государственный реестр лекарственных средств.
[State register of medicinal products] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.asp
8. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*. 2015 Mar;75(4): 427-38. doi: 10.1007/s40265-015-0360-7.
9. Kamel B, Graham GG, Williams KM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):459-75. doi: 10.1007/s40262-016-0466-4.
10. Wen C, Yee S, Liang X, et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;97(5):518-25. doi: 10.1002/cpt.89. Epub 2015 Apr 6.
11. Stamp LK, Topless R, Miner JN, et al. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):

- 547-48. doi: 10.1093/rheumatology/key423.
12. Miyata H, Takada T, Toyoda Y, et al. Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol*. 2016 Dec 27;7:518. doi: 10.3389/fphar.2016.00518. eCollection 2016.
13. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;81(2):277-89. doi: 10.1111/bcp.12799. Epub 2015 Dec 29.
14. Ryu HJ, Song R, Kim HW, et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol*. 2013 Feb;53(2):211-6. doi: 10.1177/0091270012439715.
15. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Apr;65(4):578-84. doi: 10.1002/acr.21817.
16. Lu N, Rai SK, Terkeltaub R, et al. Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):253-58. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.014. Epub 2016 Mar 31.
17. Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.
18. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4134-9. doi: 10.1073/pnas.0409500102. Epub 2005 Mar 2.
19. Bardin T, Chales G, Pascart T, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):314-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011. Epub 2015 Dec 18.
20. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
21. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
22. Kim A, Kim Y, Kim GT, et al. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020 May 26. doi: 10.1007/s10067-020-05161-w. Online ahead of print.
23. Fan M, Liu J, Zhao B, et al. Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul 11. doi: 10.1007/s10067-020-05272-4. Online ahead of print.
24. Lertnawapan R, Jatuworapruk K. Efficacy of febuxostat versus allopurinol and the predictors of achieving target serum urate in a cohort of Thai people with gout. *Clin Rheumatol*. 2020 Jun 30. doi: 10.1007/s10067-020-05262-6. Online ahead of print.
25. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1643-8. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5. Epub 2014 Jul 22.
26. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, et al. Chronic kidney disease in goutin a managed care setting. *BMC Nephrol*. 2011 Aug 3;12:36. doi: 10.1186/1471-2369-12-36.
27. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-8. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):679-687. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033. Epub 2012 May 23.
28. Ng CY, Yeh YT, Wang CW, et al. Impact of the HLA-B(*)5801 Allele and Renal Impairment on Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *J Invest Dermatol*. 2016 Jul;136(7):1373-81. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.808. Epub 2016 Mar 18.
29. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology*. 2015;96(1-2):90-8. doi: 10.1159/000434633. Epub 2015 Jul 11.
30. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
31. Lim DH, Oh JS, Ahn SM, et al. Febuxostat in Hyperuricemic Patients With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):819-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.001. Epub 2016 Aug 5.
32. Liu X, Liu K, Sun Q, et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 Sep;16(3):1859-65. doi: 10.3892/etm.2018.6367. Epub 2018 Jun 28.
33. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
34. Zeng XX, Tang Y, Hu K, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0161. doi: 10.1097/MD.00000000000010161.
35. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):270-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574. Epub 2017 Nov 4.
36. Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):91-8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
37. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
38. Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: A Retrospective Analysis. *Adv Ther*. 2016 Jul;33(7):1180-98. doi: 10.1007/s12325-016-0346-1. Epub 2016 May 26.
39. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
40. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017 Nov;10(8):393-401.
41. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
42. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132. Epub 2013 Dec 3.
43. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on

cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Sep; 14(6):949-56. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. Epub 2019 Mar 12.

44. 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/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.

45. Liu CW, Chang WC, Lee CC, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia — A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;29(10):1011-22. doi: 10.1016/j.numecd.2019.06.016. Epub 2019 Jun 24.

46. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1778-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.

47. Ju C, Lai RW, Li KH, et al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2340-49. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

48. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized

controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 21;19(1):283. doi: 10.1186/s13075-017-1491-x.

49. 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). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2020/13.08.2020/18.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

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