Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1)

Елисеев М.С.

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

Появление обновленных рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению подагры может послужить предпосылкой для ревизии проекта отечественных федеральных клинических рекомендаций (ФКР). Несмотря на некоторые отличия, следует отметить сходство обеих рекомендаций по ключевым пунктам, касающимся принципов медикаментозной коррекции гиперурикемии, показаний к назначению и алгоритмов применения конкретных лекарственных средств. Близость позиций прослеживается и в вопросе о необходимости приоритетного использования ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) для уратснижающей терапии (УСТ), которая направлена на реализацию целевого принципа лечения подагры — строгого, постоянного контроля сывороточного уровня мочевой кислоты (его значение не должно превышать 6 мг/дл, или 360 мкмоль/л). Практические результаты проведения УСТ в соответствии с основными принципами, изложенными в ФКР, были опубликованы ранее.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; уратснижающая терапия; фебуксостат; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология. 2020;14(3):117–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124

Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1)

Eliseev M.S.

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

The emergence of updated American College of Rheumatology (ACR) guidelines for the management of gout may serve as a prerequisite for revising the draft Russian Federal Clinical Guidelines (FCGs). Despite some differences, it should be noted that both guidelines are similar in key points concerning the principles of drug correction of hyperuricemia, indications for prescription and algorithms for the use of specific medicaments. The proximity of positions can be also traced in the need for the priority use of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) for urate-lowering therapy (ULT), which is aimed at implementing the target principle of gout management — the strict, constant control of serum levels of uric acid (its value should not exceed 6 mg/dl, or 360 μmol/l). The practical results of ULT in accordance with the basic principles outlined in the FCG have been published earlier.

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

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):117–124.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124

Появление новых рекомендаций по лечению подагры, как международных, так и национальных, — всегда важное событие. Подобные документы представляют собой аналитический труд десятков специалистов, содержат обобщение накопленного опыта и знаний и в итоге приносят максимальную пользу в повседневной работе с больными. Не менее значимым представляется и обновление уже имеющихся рекомендаций, что происходит, с одной стороны, не так часто, а с другой — многолетние интервалы позволяют вносить изменения более взвешенно и проводить ревизию основных положений не раньше, чем в этом есть необходимость.

Задача настоящей статьи — соотнести новые положения рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению подагры [1] с проектом отечественных федеральных клинических рекомендаций (ФКР) по подагре 2018 г. [2] и обсудить ключевые позиции, а также перспективные практические выводы обновленных рекомендаций, которые могут стать предпосылкой для внесения корректив в существующий отечественный проект.

Авторы рекомендаций ACR полагают, что непрерывное развитие медицинских знаний и технологий, накопление практического опыта определяют необходимость в ревизии

любых руководящих принципов, которые, в свою очередь, не являются догмой, а служат лишь подспорьем для достижения цели лечения. В то же время решение о назначении терапии должно приниматься исключительно с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, включая экономическую составляющую. Как пример — доступность уратснижающей терапии (УСТ). В Российской Федерации в настоящий момент доступны аллопуринол и два препарата фебуксостата — Аденурик® (оригинальный) и Азурикс® (дженерик) с соответствующей оригинальному и воспроизведенному препарату ценовой политикой. Этот факт в совокупности с включением аллопуринола в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов может влиять на выбор конкретного лекарственного средства в реальной практике.

Рекомендации содержат ответы на 57 вопросов, касающихся популяции пациентов, медицинского вмешательства, сравнения методов лечения, исходов и управления подагрой (включая 5 вопросов о показаниях к УСТ, принципах ее инициации и проведения), приступов подагры, образа жизни и других стратегий лечения, а также ведения пациентов с асимптоматической гиперурикемией (АГУ). Единственный пункт рекомендаций ACR посвящен АГУ. В то же время возможности влияния терапии на сопутствующие подагре и гиперурикемии (ГУ) заболевания не рассматриваются. Маловероятно, что это может глобально поменять отношение к формированию принципов лекарственной терапии подагры, однако подобные данные необходимо принимать во внимание. Так, потенциальное влияние УСТ на отдаленные исходы, напрямую не связанные с проявлениями заболевания, такими как смерть, в том числе по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), может быть дополнительным аргументом при назначении/неназначении конкретного лечения пациенту с подагрой.

К решающим критериям для обсуждения УСТ отнесены сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), приступы подагры и наличие тофусов. Для положений, касающихся приступов артрита, такой характеристикой была боль, а для оценки влияния факторов образа жизни — развитие приступов подагрического артрита. Остальные оценочные критерии были указаны как важные.

Вопросы объединены в кластеры, ответы сформулированы в виде тезисов и подразделены на сильные, подкрепленные данными исследований, имеющих умеренный или высокий уровень доказательности в отношении превалирования потенциальной пользы над рисками, и условные, для которых доказательная база либо отсутствует, либо недостаточная и выгода от данной тактики не очевидна.

Первая часть обновленных рекомендаций ACR посвящена УСТ. Показания к ней определяются следующим образом: **«Иницирование УСТ настоятельно рекомендуется у пациентов с подагрой с любой из перечисленных характеристик: ≥1 подкожный тофус; наличие рентгенологических признаков повреждения, свойственных подагре (выявленных любым методом), или ≥2 приступов подагрического артрита ежегодно».**

Основные положения ФКР совпадают с тезисами рекомендаций ACR в отношении как частоты приступов артрита (**≥2 в год или хронический артрит**), так и наличия тофусов (**независимо от локализации и метода выявления**). Такой под-

ход — симбиоз пожеланий пациентов (по данным анкетирования, большинство из них считают, что в этом случае подagra «находится под контролем») [3] и мнения врача, который при назначении терапии должен учитывать исходный уровень МК сыворотки, наличие тофусов (возможность их контроля, а также снижения частоты приступов артрита доказана) [4, 5]. Отличием обновленной редакции рекомендаций ACR [1] от предыдущей (2012) [6] является наличие, как и в ФКР, более широкого перечня показаний к УСТ, включая необходимость медикаментозного лечения, независимо от частоты приступов артрита, при дебюте подагры в возрасте до 40 лет, а также почечной патологии и ряда ССЗ [2]. В обновленных рекомендациях ACR, однако, такие показания условны: **«Иницирование УСТ условно не рекомендуется у пациентов с подагрой, перенесших первый острый приступ артрита». «Тем не менее начало УСТ условно рекомендуется у пациентов с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени тяжести (≥III стадия), концентрацией МК сыворотки >9 мг/дл (>540 мкмоль/л) или мочекаменной болезнью (МКБ)».**

К этому уточнению не следует относиться формально. И те, и другие рекомендации посвящены подагре и не затрагивают напрямую вопросы, связанные с АГУ. Но если в отношении необходимости медикаментозной коррекции последней нет единой позиции, то применительно к подагре имеющаяся доказательная база позволяет рассматривать УСТ в качестве нефропротективной [7] и реально уменьшающей риск развития ССЗ. В исследовании F. Perez Ruiz и соавт. [8] наблюдение за когортой из 1192 больных подагрой длилось в среднем 48 мес. Целевой уровень (ЦУ) МК (<360 мкмоль/л) поддерживали только 16,3% пациентов, у которых риск общей и сердечно-сосудистой смертности был более чем в 2 раза меньше, чем у пациентов с более высоким уровнем МК сыворотки. Снижение показателей смертности не зависело от выбора УСТ (аллопуринол, фебуксостат, бензбромарон). Прием фебуксостата 40–80 мг/сут отождествлялся как со снижением сывороточного уровня МК, так и со стабилизацией скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при любой стадии ХБП [9].

В то же время **«назначение УСТ условно не рекомендуется больным с АГУ»**, что соответствует и положениям ФКР: **«В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии для поддержания у таких пациентов нормоурикемии».**

Согласно принятому определению, подагра диагностируется в случае наличия как кристаллов моноурата натрия (МУН), так и клинических симптомов заболевания. При АГУ также могут обнаруживаться повышенный сывороточный уровень МК и отложение кристаллов МУН, но, в отличие от подагры, острые приступы артрита и подкожные тофусы отсутствуют [10]. Если исходить из данных о риске подагры, то вывод об отсутствии необходимости лечения больных с АГУ представляется правильным. Вероятность развития подагры у лиц с ГУ невысока: при сывороточном уровне МК 420–480 мкмоль/л подагра возникала менее чем у 1 из 11 пациентов в течение 15 лет наблюдения [11]. При 3-летнем наблюдении за пациентами с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [12] и ХБП [13] риск развития подагры при назначении УСТ (в первом случае — аллопуринол, во втором — фебуксостат) снижался в несколько раз, но и при отсутствии УСТ подагра манифестировала очень редко — в 5% случаев (при УСТ — всего в 1%). В рандомизированном кон-

тролируемом исследовании P. Liu и соавт. [13] 219 пациентов получали фебуксостат, а 222 — плацебо, заболеваемость подагрой в группе фебуксостата (0,91%) была значительно ниже, чем в группе плацебо (5,86%), $p=0,007$. Акцентировать внимание следовало бы на том, что длительный медикаментозный контроль урикемии соотносится со снижением сывороточного уровня СРБ, резистентности к инсулину, толщины интима-медиа сонной артерии, предотвращая развитие атеросклероза у пациентов с СД 2-го типа и АГУ [12]. Тем не менее был сделан вывод, что для пациентов с АГУ, в том числе с сопутствующей патологией, преимущества УСТ не превышают потенциальные затраты на лечение и риски, с ней связанные. Таким образом, экономический аспект зачастую влияет на принятие принципиальных решений. Эта рекомендация распространяется и на пациентов с АГУ и наличием кристаллов МУН.

Рекомендации по выбору исходной УСТ у пациентов с подагрой

«Лечение аллопуринолом в качестве препарата первого ряда предпочтительнее по сравнению с другими уратснижающими препаратами, включая пациентов с ХБП средней и тяжелой степени ($\geq$ III стадия)».

Совпадение ФКР с данным пунктом лишь частичное: «Пациентам с нормальной функцией почек в качестве препарата первой линии терапии рекомендуется назначение аллопуринола».

Вопрос о том, какое место должен занять фебуксостат в терапии подагры, возник сразу после его регистрации. Мнения в Новом и Старом свете разделились. В первом случае выбор препарата оставляли на усмотрение врача и пациента [6], тогда как в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) аллопуринол рассматривался в качестве стартового лечения и доза его строго лимитировалась исходя из значения СКФ [14]. Однако в новой редакции рекомендаций ACR аллопуринол указан как основной препарат во всех ситуациях. Важно, что и в первом, и во втором случае присутствуют фармакоэкономическая целесообразность и альтернатива аллопуринолу благодаря возможности назначения препаратов фебуксостата. Это не только позволяет разнообразить выбор, но и экономически выгодно независимо от алгоритма применения препаратов.

Точки зрения на назначение высоких доз аллопуринола пациентам с ХБП также различаются. Так, в двух небольших исследованиях не показано увеличения частоты развития нежелательных явлений (НЯ), включая кожные реакции, при применении аллопуринола в высоких дозах у пациентов с умеренно повышенным уровнем креатинина сыворотки [15, 16]. Однако необходимо принять во внимание, что в связи с малочисленностью участников лица, у которых НЯ потенциально могли обнаружиться, не попали в выборку. При этом сниженная функция почек может рассматриваться как один из основных факторов риска развития наиболее тяжелых токсико-аллергических реакций на аллопуринол [17]. Наконец, терапия фебуксостатом может уменьшать уровень урикемии у пациентов с ХБП, а, по некоторым данным, и сдерживать прогрессирование почечной недостаточности [18, 19].

Бесспорной следует считать рекомендацию обязательного титрования дозы аллопуринола, что позволяет много-

кратно снизить риск развития синдрома гиперчувствительности, хотя замедляет сроки достижения ЦУ МК [20].

В связи с этим представляется обоснованным указание в ФКР на необходимость «коррекции максимальной дозы аллопуринола в зависимости от СКФ у пациентов с нарушением функции почек. В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении ЦУ МК сыворотки при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы — КСО (фебуксостат)» [21].

«Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида настоятельно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени ($\geq$ III стадия). Выбор пеглотиказы в качестве первой линии терапии настоятельно не рекомендуется».

Пробенецид и пеглотиказа не зарегистрированы в Российской Федерации, поэтому в ФКР не упоминаются. Использование пробенецида ограничено из-за меньшего уратснижающего эффекта при более частых по сравнению с другими препаратами НЯ [22], а пеглотиказы — из-за высокой цены и плохой переносимости.

«Настоятельно рекомендуется начать лечение низкими дозами аллопуринола (≤ 100 мг/сут у пациентов с ХБП $\geq$ III стадии) и фебуксостатом (≤ 40 мг/сут) с последующим титрованием дозы, начиная с более высокой дозы».

«Условно рекомендуется начинать лечение пробенецидом в низких дозах (500 мг 1–2 раза в день) с последующим титрованием дозы».

Рекомендация начинать лечение с низких доз обусловлена необходимостью снизить риск обострений артрита, так как любой уратснижающий препарат в первые месяцы применения вызывает учащение приступов [23].

Аналогичное положение, относящееся к аллопуринолу, есть и в ФКР: «Применение тактики постепенной эскалации дозы позволяет уменьшить риск кожных реакций и обострений артрита в первые месяцы терапии».

Титрование дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут столь же значительно снижало сывороточный уровень МК, как и стартовая доза 40 мг/сут, но при постепенной эскалации дозы приступов артрита было в 1,7 раза меньше [24]. Рекомендации ACR ссылаются и на мнение пациентов, согласно которому предпочтение должно отдаваться более безопасным схемам (даже если это требует частых анализов крови и посещений врача), а не исходно высоким дозам. Применительно к аллопуринолу упоминаются и меньшие стартовые дозы у пациентов с ХБП (≤ 50 мг/сут), но следует помнить, что достичь желаемого уровня МК при использовании дозы ≤ 300 мг/сут [25] и даже 600 мг/сут [26] удастся далеко не всегда, при этом снижение почечной функции оказывает умеренно негативное влияние на эффективность аллопуринола [27].

Еще один положительный момент титрования — возможность использования минимально эффективной дозы, что экономически целесообразно и предотвращает гипOURемию. Есть мнение, что чрезмерное медикаментозное снижение сывороточного уровня МК может ассоциироваться не только с временным нарастанием частоты приступов артрита, но и с неблагоприятным прогнозом, включая общую и сердечно-сосудистую смертность [28].

«Настоятельно рекомендуется применять сопутствующую противовоспалительную профилактическую терапию (например, колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, преднизон/преднизолон), кроме случаев, когда

проведение такой терапии нежелательно». Эта рекомендация ACR, касающаяся профилактики приступов артрита, практически совпадает с таковой в ФКР: «*Рекомендуется для профилактики приступов артрита всем пациентам в течение первых месяцев после начала УСТ использовать колхицин 0,5 мг/сут и/или НПВП (с гастропротекцией при показании). При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы УСТ возможно назначение канакиумаба*».

Включение глюкокортикоидов (ГК) в перечень препаратов, используемых для профилактики приступов артрита, представляется оправданным. Хотя низкие дозы преднизолона менее эффективны, чем низкие дозы колхицина, результаты недавнего исследования показали, что 3-месячный прием пациентами с подагрой преднизолона в средней дозе $7,55 \pm 1,3$ мг/сут в 2,5 раза снижал риск артрита по сравнению с плацебо (колхицин был эффективнее в 6,6 раза) [29].

«Настоятельно рекомендуется продолжать сопутствующую противовоспалительную профилактическую терапию в течение 3–6 мес, но не <3 мес, с динамической оценкой и пролонгацией профилактики при необходимости, если приступы подагры продолжаются».

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» разработан и опробован алгоритм 6-месячной профилактики приступов артрита, включающий колхицин, НПВП и ГК (метилпреднизолон) [30, 31]. В некоторых случаях используют ингибиторы интерлейкина 1 (в России это канакиумаб, однократное применение которого способно снизить частоту приступов [32]). Длительный прием препаратов обоснован данными о рецидивах артрита при быстрой отмене терапии [33, 34].

Время начала УСТ

«Когда принимается решение о назначении УСТ пациенту с подагрой и острым артритом, условно рекомендуется начать УСТ до стихания обострения».

Этот вопрос в ФКР не обсуждается и не относится к стратегическим. В любом случае, он дискуссионный. Х. Feng и соавт. [35] ретроспективно проанализировали данные о влиянии УСТ на текущий артрит и пришли к выводу, что назначение терапии не приводит к ухудшению его проявлений. Однако этот аспект нельзя обсуждать отдельно от симптоматической терапии. Если она эффективна, то можно параллельно назначить УСТ, особенно если в дальнейшем будет проводиться профилактика приступов, о которой шла речь выше. Те же авторы показали, что частота приступов после начала приема уратснижающих средств, возрастала, и это подтверждает необходимость перехода от «симптоматической» терапии к «профилактической» после стихания обострения [35]. Кроме того, при тяжелом артрите ожидание полного его купирования может существенно отодвинуть сроки начала УСТ. Наконец, рекомендации ACR ссылаются и на мнение пациентов, которые делают выбор в пользу раннего начала УСТ, тем самым предполагая сокращение сроков до достижения ЦУ МК. Однако, если для титрования дозы аллопуринола порой требуются месяцы, а для купирования артрита — дни, то данный аргумент представляется сомнительным. Более весомым следует считать мнение о том, что повторный визит к врачу после стихания приступа для получения новых назначений вряд ли состоится, а освоив навыки самостоятельного применения проти-

вовоспалительных средств во время приступа, новую встречу с врачом пациент может откладывать. Так, 117 (73%) из 160 больных подагрой игнорировали настоятельную рекомендацию о необходимости планового наблюдения у ревматолога, в результате чего вероятность достижения у них ЦУ МК была более чем в 2,5 раза ниже, чем у тех, кто продолжил посещать врача [36].

К строгим относится рекомендация, оговаривающая цель лечения: «**Для всех пациентов, получающих УСТ, настоятельно рекомендуется стратегия «Лечение до достижения цели», включающая в себя титрование дозы уратснижающих препаратов под контролем последовательного измерения сывороточного уровня МК для достижения его ЦУ по сравнению со стратегией назначения УСТ с фиксированной дозой. По сравнению с использованием тактики без определенной цели для всех получающих УСТ пациентов настоятельно рекомендуется достижение и поддержание ЦУ МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л)**».

В ФКР предполагается градация в выборе ЦУ МК: «...рекомендуется для достижения нормоурикемии и поддержания уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (<360 мкмоль/л)». Но: «Рекомендуется у больных с тяжелой тофусной подагрой поддержание сывороточного уровня МК <300 мкмоль/л».

Выбор в качестве ЦУ МК сыворотки <360 мкмоль/л не случаен. Плазма насыщается при уровне МК 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л). Однако *in vitro* показано, что снижения температуры водной среды всего на 2 °C (с 37 до 35 °C) достаточно для падения точки растворимости с 6,8 до 6,0 мг/дл (примерно 360 мкмоль/л) [37]. Градация, предложенная в ФКР, основана на том, что снижение уровня МК сыворотки <300 мкмоль/л сопровождается большей скоростью рассасывания тофусов [38]. После полного рассасывания отложенных кристаллов МУН предполагается поддерживать пороговый уровень МК 360 мкмоль/л, а оснований для пожизненного поддержания уровня <300 мкмоль/л нет.

«Предоставление для оптимизации терапии средним медицинским персоналом расширенной информации об уратснижающих препаратах может включать обучение пациентов, принятие решения о выборе препарата совместно с пациентом и стратегия «Лечение до достижения цели» и условно рекомендуется для всех пациентов».

Наш опыт обучающих мероприятий для пациентов позволяет согласиться, что подробная информация о подагре, в том числе о принципах ее лечения и самоконтроля, которую сообщает ревматолог, улучшает приверженность терапии и возможность достижения ее целей [39]. Аналогичные выводы были сделаны в ряде работ [40–42], в которых обучение пациентов проводилось медицинскими сестрами или фармакологами. Тем не менее метод получения пациентом информации имеет второстепенное значение [39], что подчеркивает условность рекомендации.

Продолжительность УСТ

«Условно рекомендуется продолжение УСТ в течение неопределенного времени по сравнению с ее прекращением».

Можно считать, что ФКР по этой позиции совпадают с положениями ACR, подчеркивая необходимость бессрочного поддержания ЦУ МК. В случае многолетней клинической ремиссии при стойко низком сывороточном уровне МК прекращение УСТ не приводило к обострению артрита при 5-летнем наблюдении только у 13% (у 27 из 211) паци-

ентов даже при уровне урикемии <7 мг/дл (<420 мкмоль/л) [43]. Чем выше был уровень МК после отмены терапии, тем быстрее и чаще возникали новые приступы артрита. Вывод авторов [43], что «... лечение в течение всей жизни должно быть направлено на достижение уровня сывороточного урата чуть ниже порога насыщения, чтобы избежать образования новых кристаллов», следует поддержать.

Рекомендации для пациентов, получающих уратснижающие препараты

Аллопуринол

«Тестирование на аллель *HLA-B*5801* до начала приема аллопуринола условно рекомендуется для пациентов юго-восточного азиатского происхождения (например, китайцев ханьского происхождения, корейцев, тайцев) и для афроамериканцев».

«Универсальное тестирование на аллель *HLA-B*5801* до начала приема аллопуринола условно не рекомендуется для пациентов другого этнического или расового происхождения».

«... настоятельно рекомендуется начинать прием аллопуринола в суточной дозе ≤ 100 мг (и более низких дозах у пациентов с ХБП) по сравнению с исходно более высокой дозой».

*HLA-B*5801* часто встречается у азиатов и афроамериканцев, ассоциируется с повышенным риском развития тяжелых токсико-аллергических реакций на аллопуринол, включая синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла [44, 45]. Учитывая, что этнический состав населения России весьма разнообразен, соответствующие генетические исследования должны быть инициированы и в нашей стране. Следует еще раз упомянуть, что риск тяжелых кожных реакций многократно возрастает при высоких стартовых дозах аллопуринола.

«Десенсибилизация аллопуринолом условно рекомендуется для пациентов с предшествующей аллергической реакцией на аллопуринол, которых нельзя лечить другими пероральными уратснижающими препаратами».

Уровень доказательств в поддержку этой рекомендации был признан очень низким, анализ собственного опыта также не позволяет рекомендовать конкретные схемы десенсибилизации.

Фебуксостат

«Переход на альтернативный пероральный уратснижающий препарат, если таковой имеется, согласуется с другими рекомендациями в этом руководстве, условно рекомендуется для пациентов, принимающих фебуксостат с анамнезом ССЗ или новым событием, связанным с ССЗ».

Проект ФКР был создан незадолго до публикации окончательных данных исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), результаты которого повлекли за собой череду последовательных решений, ограничивающих применение фебуксостата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [46]. Однако вскоре после публикации данных этого проспективного многоцентрового исследования, свидетельствующих о том, что никакой разницы между приемом фебуксостата и аллопуринола в достижении первичной конечной точки (смерть по причине ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или нестабильная стенокардия с неотложной реваскуляризацией) не было, но фебуксостат ассоциировался с более высоким риском смерти, связанной с ССЗ, и смерти от всех причин,

стали появляться статьи, основанные на детальном критическом анализе результатов этой работы [47–50]. О сложности интерпретации результатов указанного исследования упоминается и в рекомендациях ACR, что и повлияло на решение экспертов отнести рекомендацию к условным. Детально спорные моменты исследования, последовательность принятия решения о месте препарата в терапии подагры и использованная при этом аргументация обсуждены в недавно опубликованной нами работе. Мы пришли к выводу, что наличие методологических изъянов, таких как прекращение приема препарата и наблюдения за пациентами более чем в 50 и 45% случаев соответственно, изначально превалирующее количество больных с патологией сердечно-сосудистой системы в группе фебуксостата, несоответствие доз принимаемых препаратов рекомендуемым, отсутствие данных о частоте и длительности артритов и о приеме НПВП, не позволяет безапелляционно принять результаты этого исследования. Учитывая описанные недостатки и данные новых работ, можно предположить, что вывод об ассоциации приема фебуксостата с большим риском сердечно-сосудистой смерти сделан преждевременно, поэтому требуется проведение сравнительных исследований, лишенных перечисленных недостатков, в том числе с включением пациентов с АГУ, так как в данном случае возможно использование плацебо-контроля [28]. В рекомендациях ACR почти полностью повторяется вывод нашей работы, а также приводятся новые данные последних лет, в которых фебуксостат по сердечно-сосудистой безопасности был сопоставим с аллопуринолом [51] либо характеризовался меньшим риском развития любого серьезного сердечно-сосудистого события [19].

Нами проведено проспективное исследование, дизайн которого предполагал строгое соблюдение уже имеющихся рекомендаций по применению уратснижающих препаратов — аллопуринола и фебуксостата (Азурикс®) [52]. Предварительные данные демонстрируют хорошую эффективность и переносимость терапии, а также жизнеспособность предлагаемой в ФКР схемы лечения. При инициации УСТ назначался аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы (≤ 900 мг/сут, а при ХБП III стадии — 300 мг/сут) до достижения ЦУ МК, который определялся как <360 мкмоль/л и <300 мкмоль/л у больных с тяжелой подагрой. У пациентов с неэффективностью и/или непереносимостью аллопуринола использовали фебуксостат 80–120 мг/сут. Фебуксостат принимал 41 пациент: 27 (66%) с неэффективностью аллопуринола и 14 (34%) с его непереносимостью. Через 3 мес терапии уровень МК <360 мкмоль/л был достигнут у 35 (85%) из 41 пациента. Нежелательные реакции при применении препарата наблюдались крайне редко — всего у 3 пациентов, в том числе у 2 с наличием таковых при предшествующем приеме аллопуринола [53]. В целом применение предложенной схемы лечения позволяло достичь ЦУ МК сыворотки у 79% пациентов, а снижения МК <360 мкмоль/л — у 92%.

Можно предположить, что внесение в ФКР глобальных корректив относительно места фебуксостата в терапии подагры пока преждевременно.

Урикозурики

«Определение уровня МК в моче у пациентов, которым планируется назначение урикозуриков, условно не рекомендуется».

«Зашелачивание мочи у пациентов, получающих урикозурические препараты, условно не рекомендуется».

Ни первый, ни второй тезис не были одобрены по причине низкой доказательной базы, касающейся влияния кислой мочи на риск камнеобразования, а зашелачивающих мочу препаратов — на снижение риска развития МКБ при приеме урикозуриков. Поскольку урикозурики назначаются редко даже при наличии возможности, авторы рекомендаций ACR не голосовали за показания к их применению. В нашей стране урикозурики не зарегистрированы.

Когда стоит рассмотреть изменение стратегии УСТ

«Переход на второй ингибитор КСО после добавления урикозурического средства условно рекомендуется пациентам, принимающим первый ингибитор КСО, у которых стойко сохраняются высокие концентрации МК сыворотки (>6 мг/дл), несмотря на максимальную переносимую или указанную FDA (Food and Drug Administration) дозу ингибитора КСО, и продолжают частые приступы артрита (>2 в год), или пациентам с нерассасывающимися подкожными тофусами».

Хотя в доказательство эффективности такого подхода приводятся данные исследований, демонстрирующих преимущества комбинированной терапии ингибиторами КСО и новым урикозурическим препаратом — лезинурадом [54, 55], условность предлагаемой стратегии определяется отсутствием данных о ее применении на практике. Можно предположить, что такой подход ошибочен, а перспективы широкого использования лезинурада сомнительны: последние результаты постмаркетингового исследования с участием 143 пациентов с подагрой показали, что 6-месячный курс терапии лезинурадом в дозе 400 мг/сут почти в четверти случаев приводил к 1,5-кратному увеличению уровня креатинина сыворотки [56]. Регистрация препарата в России не планируется.

«Замена проводимой УСТ на пеглотиказу настоятельно рекомендуется пациентам с подагрой, у которых терапия ингибиторами КСО, урикозуриками и другими методами не помогла достичь ЦУ МК сыворотки и которые продолжают испытывать частые приступы подагрического артрита (>2 в год) или имеют нерассасывающиеся подкожные тофусы».

«Замена проводимой УСТ на пеглотиказу настоятельно не рекомендуется пациентам с подагрой, у которых терапия ингибиторами КСО, урикозуриками и другими методами не помогла достичь ЦУ МК сыворотки, но которые испытывают приступы подагрического артрита (<2 в год) и не имеют тофусов».

Массовое применение пеглотиказы, несмотря на хорошие результаты у пациентов с непереносимостью или неэффективностью аллопуринола [4, 57], сдерживается очень высокими финансовыми затратами, необходимостью частых (2 раза в месяц) инфузий, тяжелыми кожными реакциями.

Заключение

ФКР и рекомендации ACR имеют отличия, которые в большей степени связаны с доступностью препаратов, этническими особенностями пациентов (например, определение *HLA-B*5801* у представителей негроидной расы в нашей стране не столь актуально), сроками создания, методическими подходами к их составлению и др. Однако эти рекомендации максимально близки по ключевым позициям: необходимости строгого соблюдения принципа целевого лечения и использования для этого всех имеющихся средств, выбору основной цели — поддержание ЦУ МК сыворотки, широкому перечню показаний для медикаментозной коррекции ГУ, обязательной профилактике приступов артрита, приоритетному использованию ингибиторов КСО. В то же время даже рекомендации максимальной силы требуют подтверждения на практике для оценки их реальной пользы и недостатков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. doi:10.1002/acr.24180.
2. Подагра. Клинические рекомендации. [Gout. Clinical recommendations.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
3. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(3):462-7. doi:10.1002/art.40381.
4. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R137. doi:10.1186/ar4318.
5. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188-94. doi:10.1093/rheumatology/ken457.
6. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772
7. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-1-60-65.
8. Perez Ruiz F, Richette P, Stack AG et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. doi:10.1136/rmdopen-2019-001015
9. Kim SH, Lee SY, Kim JM, Son CN. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020 Jul;35(4):998-1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423. Epub 2019 Apr 8.
10. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-1600. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215933.
11. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-52. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212288
12. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. 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.
13. Liu P, Wang H, Zhang F, et al. 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):2129-37. doi:10.2169/internalmedicine.54.4310
14. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.
15. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1522-8. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210872.
16. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open – label extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2065-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873.
17. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J.* 2008;49(5):384-7.
18. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of Renal Function During Gout Treatment With Febuxostat: A Quantitative Study. *Postgrad Med.* 2013 Jan;125(1):106-14. doi: 10.3810/pgm.2013.01.2626.
19. 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.
20. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2529-36. doi: 10.1002/art.34488.
21. Новикова АМ, Елисеев МС. Терапия подагры при сниженной функции почек. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(13):24-9.
- [Novikova AM, Eliseev MS. Treatment of gout with reduced kidney function. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(13):24-9. (In Russ.)].
22. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 14; (11):CD010457. doi: 10.1002/14651858.CD010457.pub2.
23. 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.)].
24. 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;77(2):270-6. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211574.
25. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(9):545-9. doi:10.1136/ard.57.9.545
26. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):892-7. doi:10.1136/ard.2008.091462.
27. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81(2):277-89. doi:10.1111/bcp.12799.
28. Елисеев МС, Новикова АМ. По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Русский медицинский журнал. 2020; (7):39–42.
- [Eliseev MS, Novikova AM. In the wake of the CARES study: cardiovascular safety of febuxostat. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2020; (7):39–42. (In Russ.)].
29. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol.* 2018;28(2):339-44. doi:10.1080/14397595.2017.1318467.
30. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients. In: Recent Advances in Gout. 2019. P. 57-70.
31. Chikina M, Eliseev M. Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1761-2. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
32. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22.
- [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):16-22. (In Russ.)].
33. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005; 353(23):2450-61. doi:10.1056/NEJMoa050373.
34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8. doi:10.1002/art.24209.
35. Feng X, Li Y, Gao W. Significance of the initiation time of urate lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine.* 2015 Dec;82(6):428-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.021. Epub 2015 Oct 9.
36. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-15.
- [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):10-15. (In Russ.)].
37. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15(2):189-92. doi: 10.1002/art.1780150209.
38. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;47(4):356-60. doi: 10.1002/art.10511.
39. Eliseev M, Zhelyabina O, Chikina M, Vladimirov S. Assessment of therapy adherence and treatment results in gout patients who attended schools for patients and in those who did not. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(Suppl):A654. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.6520
40. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10156):1403-12. doi:10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
41. Goldfien R, Pressman A, Jacobson A, et al. A Pharmacist-Staffed, Virtual Gout Management Clinic for Achieving Target Serum Uric Acid Levels: A Randomized Clinical Trial. *Perm J.* 2016;20(3):15-234. doi:10.7812/TPP/15-234.
42. Mikuls TR, Cheetham TC, Levy GD, et al. Adherence and Outcomes with Urate-Lowering Therapy: A Site-Randomized Trial. *Am J Med.* 2019;132(3):354-61.

- doi:10.1016/j.amjmed.2018.11.011.
43. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):4002-6. doi:10.1002/art.30649.
44. 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 USA.* 2005; 102(11):4134-9. doi:10.1073/pnas.0409500102.
45. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(9):704-9. doi:10.1097/FPC.0b013e328330a3b8.
46. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-10. doi:10.1056/NEJMoa1710895.
47. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):263-5. doi:10.1007/s10067-018-4396-4.
48. Kang EH, Kim SC. Cardiovascular Safety of Urate Lowering Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Jul 24;21(9):48. doi: 10.1007/s11926-019-0843-8.
49. 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;29(10):1011-22. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.016.
50. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6.
- [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):42-6. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
51. 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;138(11):1116-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992
52. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;11(II):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. Meditsinskoe obozrenie.* 2019; 11(II):90-5. (In Russ.)].
53. Чикина МН, Елисеев МС, Желябин 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
54. Baumgartner S, Yeh LT, Shen Z, et al. The Effect of Lesinurad in Combination With Allopurinol on Serum Uric Acid Levels in Patients With Gout. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(9):1164-70. doi:10.1002/jcph.1124.
55. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1903-13. doi:10.1002/art.40159.
56. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, 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):2170-8. doi:10.1093/rheumatology/kex350.
57. Becker MA, Baraf HS, Yood RA, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1469-74. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201795.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.07.2020/20.08.2020/8.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется «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.

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