

Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой

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

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

Подагра может оказывать значительное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов.

Цель исследования — оценка динамики показателей КЖ и возможности достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) у больных подагрой с неэффективностью и/или наличием противопоказаний к назначению аллопуринола, получающих фебуксостат.

Пациенты и методы. В проспективное одноцентровое исследование было включено 80 пациентов с диагнозом подагры. Период наблюдения составил не менее 6 мес применения аллопуринола или фебуксостата (Азурикс®) в дозах, необходимых для достижения целевого уровня МК.

При инициации уратснижающей терапии назначался аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы (максимально до 900 мг/сут) до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л). Пациентов с неэффективностью аллопуринола и/или наличием неблагоприятных реакций (НР) переводили на фебуксостат 80–120 мг/сут.

Все больные для профилактики приступов артрита получали низкие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или колхицин 0,5 мг/сут либо глюкокортикоиды 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

При первом и последнем визитах пациенты, которым проводилась терапия фебуксостатом, заполняли опросник SF-36.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес наблюдения уратснижающую терапию получали 70 (88%) пациентов, из них 51 (73%) достиг целевого уровня МК. Титрование дозы аллопуринола потребовалось 26 больным, из которых 14 (54%) достигли цели лечения.

В связи с неэффективностью аллопуринола 32 пациента были переключены на фебуксостат, что в 69% случаев позволило достичь нормоурикемии. У 15 (68%) из 22 пациентов, которым была иницирована терапия фебуксостатом в связи с наличием НР на аллопуринол, также зафиксирован целевой уровень МК.

У пациентов, получавших фебуксостат и достигших целевого уровня МК, улучшились показатели КЖ: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность и общее физическое благополучие ($p < 0,05$ во всех случаях). У пациентов, не достигших при приеме фебуксостата целевого уровня МК, улучшились такие показатели, как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и интенсивность боли ($p < 0,05$ во всех случаях). Высокая приверженность терапии отмечалась у 63% пациентов, получавших фебуксостат, и у 36% — аллопуринол.

Заключение. У пациентов с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола прием фебуксостата в 69% случаев позволяет достигнуть целевого уровня МК, а также улучшить показатели КЖ и приверженность терапии.

Ключевые слова: подагра; качество жизни; уратснижающая терапия; фебуксостат.

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

Для ссылки: Чикина МН, Желябина ОВ, Елисеев МС. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. Современная ревматология. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68

Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout

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

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

Gout can have a significant impact on the quality of life (QoL) of patients.

Objective: to assess the dynamics of QoL indicators and the possibility of achieving the target level of uric acid (UA) in patients with gout on febuxostat therapy, with ineffectiveness and / or contraindications to the allopurinol administration.

Patients and methods. The prospective, single-center study included 80 patients with gout. The follow-up period was at least 6 months of allopurinol or febuxostat (Azurix®) therapy in doses required to achieve the target UA level.

When urate-lowering therapy was initiated, allopurinol 100 mg per day was prescribed, followed by dose titration (up to maximum of 900 mg per day) until the target UA level was reached (<360 μ mol/L). Patients with ineffectiveness of allopurinol and / or adverse reactions (ADRs) were transferred to febuxostat 80–120 mg per day.

To prevent arthritis attacks, all patients received low doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs or colchicine 0.5 mg per day or glucocorticoids 7.5 mg per day (in prednisolone equivalent).

At the first and last visits, patients on febuxostat completed the SF-36 questionnaire.

Results and discussion. After 6 months of follow-up, 70 (88%) patients received urate-lowering therapy, of whom 51 (73%) reached the target UA level. Allopurinol dosage titration required 26 patients, of whom 14 (54%) achieved the treatment goal. Due to the ineffectiveness of allopurinol,

32 patients were switched to febuxostat, which allowed to achieve normouricemia in 69% of cases. Fifteen (68%) of 22 patients who were initiated with febuxostat due to ADRs to allopurinol also achieved the target UA level.

Patients who received febuxostat and reached the target UA level improved QoL indicators: role-physical functioning, bodily pain, general health, vitality and general physical well-being ($p < 0.05$ in all cases). Patients who did not reach the target UA level on febuxostat therapy improved such indicators as physical functioning, role-physical functioning, and bodily pain ($p < 0.05$ in all cases). High compliance was observed in 63% of patients, treated with febuxostat and in 36% of patients, treated with allopurinol.

Conclusion. In patients with ineffectiveness or intolerance to allopurinol, in 69% of cases febuxostat allows to achieve the target UA level and improving QoL and compliance.

Key words: gout; quality of life; urate-lowering therapy; febuxostat.

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

For reference: Chikina MN, Zhelyabina OV, Eliseev MS. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68

Подагра — наиболее часто встречающаяся форма артрита, значительно ухудшающая функцию суставов и качество жизни (КЖ) пациентов [1]. Ухудшение КЖ при подагре связывают как с особенностями ее клинических проявлений (острыми мучительно болезненными приступами артрита, формированием костных деструкций, подкожных и внутритканевых тофусов, сопутствующими заболеваниями, включая поражение сердечно-сосудистой системы и почек, метаболический синдром и его компоненты) [2–5], так и с социально-демографическими факторами (возраст, пол, индекс массы тела — ИМТ — и др.) [6]. Подагра затрагивает многие аспекты жизни больного, ограничивая во время приступов его повседневную и профессиональную деятельность, вызывая значительную стигматизацию и чувство вины за развитие обострений, что приводит к маскировке боли и сокрытию симптомов и последствий болезни [7], а также к депрессии, распространенность которой у таких пациентов колеблется от 13,5 до 20% [8]. Поскольку подагра часто связана с коморбидными состояниями, не всегда ясно, что является основной причиной ухудшения КЖ [9]. Кроме того, важно понимать, каково влияние лечения на КЖ. Несмотря на доступность уратснижающих препаратов, у многих пациентов не удается достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, в том числе из-за плохой приверженности терапии [10–12]. По данным большинства исследований, высокая комплаентность и удовлетворенность лечением положительно коррелировали с КЖ [13, 14]. В то же время имеются противоположные результаты, свидетельствующие о том, что аллопуринол не улучшал показатели КЖ, связанные с физическим здоровьем [5, 15]. Одним из способов повышения приверженности терапии при подагре и уменьшения страха обострения являются строгий врачебный контроль, обучение пациентов, использование наиболее эффективных методов лечения, включая уратснижающие и противовоспалительные препараты, имеющие удобный режим приема [14].

Подагру можно полностью контролировать, если достигается и поддерживается целевой уровень МК в сыворотке крови, который должен быть < 360 мкмоль/л [16]. Несмотря на внедрение стратегии «Лечение до достижения цели» [17], у части пациентов результаты терапии до сих пор остаются неудовлетворительными. Так, во французской когорте больных подагрой, в первый год лечения целевой уровень МК в сыворотке крови был достигнут примерно у четверти пациентов [18], а в США за этот же период — только у трети [19]. Установлено, что при отсутствии контроля подагры КЖ у больных становится хуже, чем в популяции [20]. При

этом неясно, можно ли улучшить показатели КЖ у пациентов, полностью или частично резистентных к уратснижающей терапии, у которых сывороточный уровень МК превышает целевой даже при использовании максимальных доз препаратов.

Цель исследования — оценка динамики показателей КЖ и возможности достижения целевого уровня МК у больных подагрой с неэффективностью и/или наличием противопоказаний к назначению аллопуринола, получающих фебуксостат.

Пациенты и методы. Данная работа проведена в рамках «Одноцентрового открытого проспективного исследования влияния комбинированной уратснижающей (фебуксостат — Азурикс® — в сравнении с аллопуринолом) и противовоспалительной терапии на КЖ, риск развития приступов артрита и уровень урикемии у пациентов с подагрой в клинической практике» [21].

В исследование включали пациентов с подагрой, обследованных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: пациенты обоего пола старше 18 лет с установленным диагнозом подагры (классификационные критерии American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, ACR/EULAR 2015 г.); пациенты как в отсутствие, так и на фоне лечения аллопуринолом, не достигшие целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л; для больных тяжелой тофусной подагрой < 300 мкмоль/л); подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению Азурикса (фебуксостат) [22] и аллопуринола [23]; неконтролируемая 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-EPI); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) > 2 норм; некомпенсированный сахарный диабет (СД; сывороточный уровень гликированного гемоглобина — HbA1c $> 7\%$); наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; одновременное уча-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Общая характеристика больных подагрой (n=80)
General characteristics of patients with gout (n=80)

Параметр	Значение
Общая характеристика:	
возраст, годы, $M \pm \sigma$	51,1 $\pm$ 10,8
пол (мужчины/женщины), n (%)	74 (93)/6 (7)
рост, см, $M \pm \sigma$	178,1 $\pm$ 8,4
масса тела, кг, $M \pm \sigma$	97,9 $\pm$ 20,3
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	30,9 $\pm$ 6
Лабораторные данные (сывороточный уровень):	
МК, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	531,4 $\pm$ 90,5
креатинин, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	98,8 $\pm$ 21,4
АСТ, ед/л, $M \pm \sigma$	22,7 $\pm$ 7,5
АЛТ, ед/л, $M \pm \sigma$	30,5 $\pm$ 14,9
КФК, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	102,85 [79; 140,1]
глюкоза, ммоль/л, $M \pm \sigma$	5,9 $\pm$ 1,2
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,1 [0,9; 7,35]
HbA1c, %, $M \pm \sigma$, в том числе	
у пациентов без СД II типа	5,5 $\pm$ 0,5
у пациентов с СД II типа	5,8 $\pm$ 0,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , $M \pm \sigma$	79,1 $\pm$ 20,3
Клинические данные:	
длительность подагры, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 8]
число пораженных суставов (анамнез), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]
частота приступов артрита в год, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [6; 20]
пациенты с хроническим течением подагры, n (%)	42 (53)
пациенты с интермиттирующим течением подагры, n (%)	38 (47)
наличие тофусов, n (%)	38 (47)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД	9 (11)
АГ	43 (54)
ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	40 (50)
ХБП $\geq$ III стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)	18 (23)
Профилактическая противовоспалительная терапия, n (%):	
НПВП	13 (16)
колхицин	58 (73)
ГК	9 (11)

стие пациента в любом другом клиническом исследовании.

При инициации уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л), максимально до 900 мг/сут, а у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — до 300 мг/сут.

Пациентам, у которых не произошло снижения уровня МК при использовании максимально возможных доз аллопуринола и/или имелись связанные с ним нежелательные реакции (НР), в том числе по данным анамнеза, назначали Азурикс (фебуксостат) в начальной дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут.

Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 6 мес непрерывного применения фебуксостата. После скрининга и включения в исследование плановые визиты проходили на 14-й день, через 3 и 6 мес после начала уратснижающей терапии. Пациенты, получавшие аллопуринол, каждые 2 нед дополнительно посещали врача с целью титрования дозы препарата.

Для профилактики приступов острого артрита назначали стандартную противовоспалительную терапию,

включавшую один из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в минимальных терапевтических дозах или колхицин 0,5 мг/сут, а при их непереносимости или наличии противопоказаний — глюкокортикоиды (ГК) по 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Выбор конкретного препарата осуществлялся индивидуально.

Во время первого и последнего (через 6 мес) визитов все пациенты, в том числе получавшие фебуксостат, с целью оценки показателей КЖ заполняли опросник SF-36, содержащий 36 вопросов о состоянии здоровья, сгруппированных в 8 шкал, которые формируют два показателя — «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» [24]. Приверженность терапии оценивали с помощью опросника Мориски—Грина [25].

Артрит выявлялся либо врачом в ходе визита, либо самим больным с помощью валидированного опросника определения обострения у пациентов с установленной подагрой, включающего четыре критерия: наличие артрита по мнению пациента; боль в покое >3 баллов по шкале числовой оценки (0–10 баллов); наличие 1 припухшего сустава; наличие 1 теплого сустава. Приступ артрита регистрировали при наличии ≥ 3 критериев [26].

Оценка сердечно-сосудистой безопасности на фоне лечения фебуксостатом проводилась путем мониторинга возникновения и/или эволюции жалоб в соответствии с рекомендациями Food and Drug Administration.

Во время визитов для оценки эффективности и переносимости терапии выполнялись обязательные лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК). Исследование HbA1c и СРБ проводили при первом и последнем визитах.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку — критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (n=80), представлены в таблице.

Через 6 мес наблюдения уратснижающую терапию получали 70 (88%) из 80 пациентов, из них у 51 (73%) зафиксирован целевой уровень МК.

Титрование дозы аллопуринола было выполнено 26 пациентам, из которых 14 (54%) достигли целевого уровня МК. За время наблюдения у 2 больных, получавших аллопуринол, было зарегистрировано развитие НР: у одного — увеличение сывороточного уровня креатинина до 160 мкмоль/л и снижение СКФ до 36,7 мл/мин/1,73м² и в дальнейшем до <30 мл/мин/1,73м², у другого — трехкратное нарастание сывороточных уровней АЛТ и АСТ. Двое (2,5%) пациентов не явились на итоговые визиты, обратной связи с ними установить не удалось.

На момент включения в исследование у 32 больных отмечалась неэффективность аллопуринола в максимально допустимых дозах, в связи с чем им был назначен Азурикс (фебуксостат). Из них 22 (69%) пациента достигли целевого уровня МК. НР в виде крапивницы отмечена в 1 случае.

По данным анамнеза, у 22 пациентов наблюдалась плохая переносимость аллопуринола: зуд кожных покровов — у 10, крапивница — у 9 и более чем двукратное увеличение уровня печеночных трансаминаз — у 3. Им также была инициирована терапия Азуриksom (фебуксостат), на фоне которой у 15 (68%) больных зафиксирован целевой уровень МК. НР развились у 3 больных: у 2 — более чем двукратное повышение уровня АЛТ и АСТ, у 1 — нарастание сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л (этот пациент для профилактики приступов артрита получал НПВП). Среди пациентов, использовавших фебуксостат, только 2 отказались от приема препарата. Из 48 пациентов, закончивших исследование, 21 принимал фебуксостат в дозе 80 мг/сут, а 27 — в дозе 120 мг/сут.

Всем пациентам была назначена профилактическая противовоспалительная терапия: НПВП — 13 (16%), колхицин — 58 (73%), ГК — 9 (11%; см. таблицу). В 49% случаев обострений артрита не отмечено.

Из 38 пациентов, имевших подкожные тофусы, у 21 (55%) наблюдалось статистически значимое их уменьшение ($p < 0,05$), 19 из этих пациентов получали фебуксостат и 2 — аллопуринол; еще у 2 (5%) больных на фоне терапии фебуксостатом отмечен полный регресс тофусов.

КЖ оценено с помощью опросника SF-36 у 48 пациентов, из них через 6 мес приема фебуксостата 37 достигли и 11 не достигли целевого уровня МК.

Через 6 мес лечения Азуриksom (фебуксостат) у пациентов, имевших целевой уровень МК, наблюдалось улучшение КЖ по следующим шкалам (рис. 1): «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «интенсивность боли», «общее состояние здоровья», «жизненная активность и общее физическое благополучие» по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$ во всех случаях).

У больных группы фебуксостата, не достигших целевого уровня МК (рис. 2), также было выявлено улучшение КЖ по шкалам: «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», и «интенсивность боли» ($p < 0,05$).

По данным динамического наблюдения, через 6 мес терапии показатель общего состояния здоровья был статистически значимо выше у достигших целевого уровня МК, чем у не достигших цели лечения ($p < 0,01$).

Во время последнего визита 70 пациентам было предложено пройти тест Мориски—Грина для оценки приверженности терапии. Результаты тестирования показали, что приверженность терапии была статистически значимо выше ($p = 0,04$) у больных, получавших фебуксостат, по сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол: 30 (63%) из 48 против 8 (36%) из 22.

При анализе безопасности фебуксостата у наших пациентов не обнаружено ни одного случая жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы (боль в грудной клетке, чувство нехватки воздуха, одышка при небольшой физической нагрузке или в покое, частое или неритмичное сердцебиение, онемение или слабость в одной половине тела или конечности, головокружение).

Обсуждение. Ранее установлено, что показатели КЖ у пациентов с подагрой значительно уступают популяционным. При этом ухудшение касается преимущественно физического здоровья и в меньшей мере — психологического состояния (снижение социальной адаптации) [20].

Хотя ни один из инструментов, используемых для оценки КЖ, не охватывает все клинические проявления подагры, именно опросник SF-36 был предложен для характеристики КЖ в динамике при проведении клинических исследований у таких больных [27]. Одним из аргументов в пользу применения этого опросника при подагре стала возможность раздельной оценки физического и психического компонентов КЖ, так как у пациентов с подагрой в большей степени страдает физическое здоровье [28]. Кроме того, SF-36 имеет преимущество в случаях сочетания нескольких соматических заболеваний, что при подагре особенно актуально [29].

Приверженность терапии и количество больных, продолжающих прием фебуксостата (Азурикс) в нашем исследовании были высокими: через 6 мес наблюдения 88% пациентов получали уратснижающую терапию, целевого уровня МК достигли 73%, что выше, чем в ранее опубликованных работах. Так, по данным ряда европейских и американских исследований, лишь 50% пациентов не пропускали запланированные контрольные визиты, только 25–50% достигли целевого уровня МК [18, 19, 30]. Полученные различия, вероятно, связаны с более строгим контролем и постоянным наблюдением за больными в нашем исследовании. Так, В. Anklі и соавт. [30] показали, что участие ревматолога в лечении пациентов с подагрой увеличивает частоту достижения целевого уровня МК и повышает приверженность терапии. В проведенном нами ранее исследовании, в котором была изучена приверженность лечению при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, высокая комплаентность выявлена в 49% случаев. При этом в группе фебуксостата соблюдали рекомендации врача более половины больных, тогда как в группе аллопуринола — только 40% [12]. В настоящей работе высокую приверженность терапии продемонстрировали 63% пациентов, получавших фебуксостат, и лишь 36% — аллопуринол.

Важно, что причина переключения больных с аллопуринола на фебуксостат не повлияла на достижение целевого уровня МК: у 69 и 68% пациентов соответственно с неэффективностью и непереносимостью аллопуринола достигнута цель терапии. Прием фебуксостата (Азурикс) способствовал снижению уровня МК до целевого почти в 70% случаев, что согласуется с результатами ранее опубликованных клинических исследований [31].

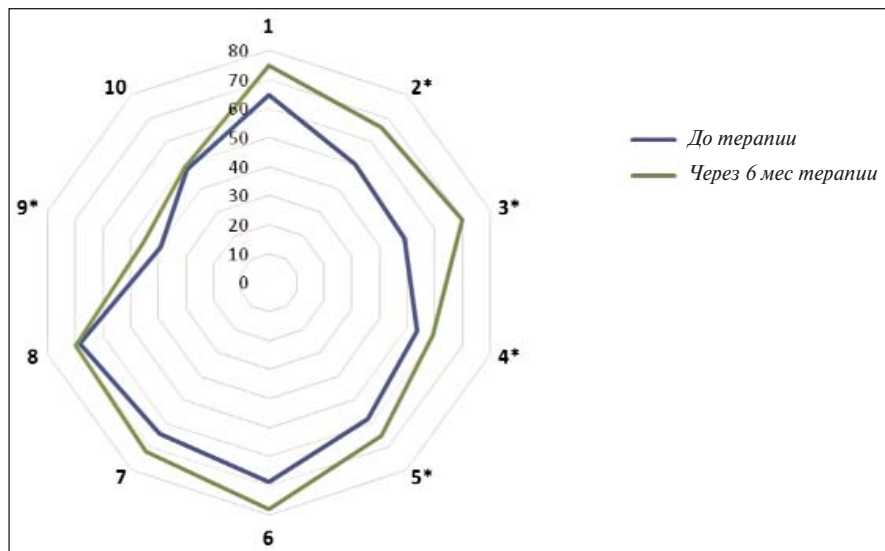


Рис. 1. Динамика показателей КЖ у пациентов ($n=37$), достигших целевого уровня МК через 6 мес терапии фебуксостатом. Здесь и на рис. 2: 1 – физическое функционирование; 2 – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; 3 – интенсивность боли; 4 – общее состояние здоровья; 5 – жизненная активность; 6 – социальное функционирование; 7 – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; 8 – психическое здоровье; 9 – общее физическое благополучие; 10 – общее душевное благополучие; * – $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of QoL indicators in patients ($n=37$) who reached the target UA level after 6 months of therapy with febuxostat. Here and in Fig. 2: 1 – physical functioning; 2 – role-physical functioning; 3 – bodily pain; 4 – general health; 5 – vitality; 6 – social functioning; 7 – role-emotional functioning; 8 – mental health; 9 – general physical well-being; 10 – general mental well-being. * – $p < 0.05$

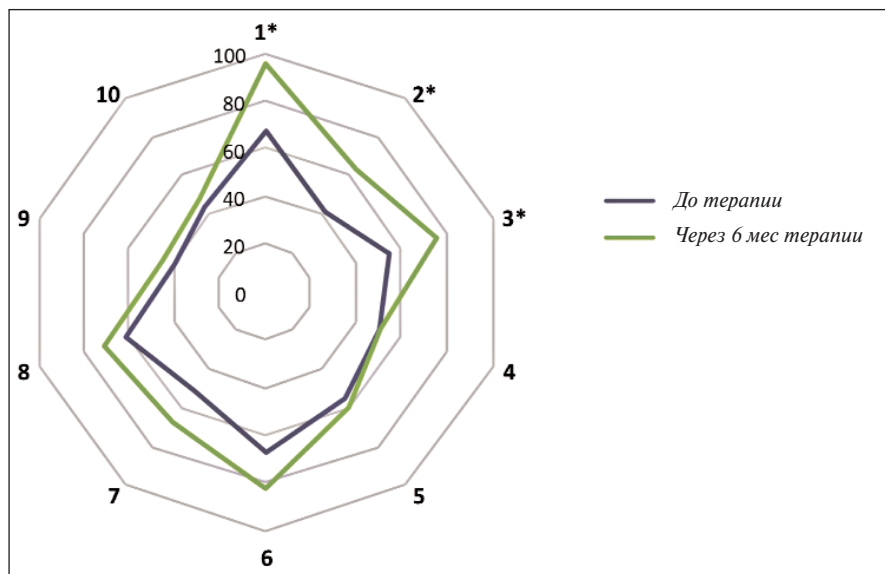


Рис. 2. Динамика показателей КЖ у пациентов ($n=11$), не достигших целевого уровня МК через 6 мес терапии фебуксостатом

Fig. 2. Dynamics of QoL indicators in patients ($n=11$) who did not reach the target UA level after 6 months of therapy with febuxostat

Данные сравнительного исследования EXCEL, в котором пациенты с подагрой в течение 40 мес получали фебуксостат или аллопуринол, показали, что в группе аллопуринола было проведено наибольшее число изменений в

лечении, поскольку не был достигнут уровень МК < 360 мкмоль/л. Интересно, что среди больных, переключенных с аллопуринола на фебуксостат, более 60% достигли целевого уровня МК. Напротив, только 4 (16,7%) из 24 пациентов, которые были переведены с фебуксостата на аллопуринол, достигли цели лечения [32].

Как показано в многоцентровом проспективном исследовании, основными причинами назначения фебуксостата были недостаточная эффективность предыдущей уратснижающей терапии (у 75,1% пациентов), несоблюдение режима приема препаратов (у 26,4%), НР, в том числе вследствие неблагоприятных лекарственных взаимодействий (у 10,5%). В дальнейшем применение фебуксостата в дозе 80 мг/сут в 70% случаев привело к нормализации уровня МК [33]. В рандомизированном двойном слепом исследовании APREX, включавшем 1072 больных подагрой, фебуксостат превосходил по эффективности аллопуринол (300 или 100 мг) и плацебо [34].

Результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы CONFIRMS, в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой ($n=2269$), также продемонстрировали статистически значимо более частое достижение нормоурикемии при назначении фебуксостата [35]. Сходный результат был получен и у пациентов с почечной недостаточностью: на фоне лечения фебуксостатом 80 мг/сут целевой уровень МК был достигнут у 72%, на фоне приема аллопуринола – у 42% [36].

Улучшение КЖ, особенно показателей физического здоровья, после прекращения острых приступов подагры является важным аспектом долгосрочного управления заболеванием [37], что было показано и в нашем исследовании: снижение частоты и прекращения острых приступов подагры, а также уменьшение размеров тофусов на фоне 6-месячного приема фебуксостата сопровождалось статистически значимым улучшением КЖ.

В то же время большее число обострений и наличие тофусов, связанных с более высоким уровнем МК в сыворотке крови, снижают показатели КЖ [38]. Так, в работе М.А. Becker и соавт. [39] пациенты, не получавшие

уратснижающую терапию и отмечавшие увеличение частоты обострений артрита между посещениями врача, сообщали о значительном ухудшении физических и психических показателей КЖ.

Единственными параметрами КЖ, которые, несмотря на достижения целевого уровня МК, остались неизменными, были ролевое функционирование и психическое здоровье. В предыдущих исследованиях установлено, что в целом показатели психического здоровья у пациентов с подагрой сходны с общепопуляционными, однако при тяжелой подагре они ниже, чем у больных, имеющих целевой уровень МК [20].

Интересно, что в нашем исследовании улучшение ряда показателей КЖ отмечалось и у пациентов, у которых не произошло снижение уровня МК: как и у больных, достиг-

ших цели терапии, у них уменьшалась интенсивность боли ($p=0,02$). Учитывая, что зависимость между уровнем МК и частотой приступов подагры носит почти линейный характер [40], можно предположить, что снижение уровня МК даже при отсутствии достижения целевого уровня будет сопровождаться уменьшением частоты обострений артрита, а следовательно, и улучшением КЖ. А. Shoji и соавт. [40] установили, что при средней концентрации МК в сыворотке крови <360 мкмоль/л в 86% случаев в течение 3 лет после первой консультации врача повторных приступов подагры не наблюдалось.

Таким образом, у пациентов с неэффективностью или непереносимостью аллопуринола прием фебуксостата способствует достижению и удержанию целевого уровня МК, улучшению показателей КЖ и приверженности терапии.

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

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
2. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):582-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep047. Epub 2009 Mar 23.
3. Dalbeth N, Petrie KJ, House M, et al. Illness perceptions in patients with gout and the relationship with progression of musculoskeletal disability. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63(11):1605-12. doi: 10.1002/acr.20570.
4. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Sep 22;10:117. doi: 10.1186/1477-7525-10-117.
5. Alvarez-Nemegyei J, Cen-Piste JC, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S. Factors associated with musculoskeletal disability and chronic renal failure in clinically diagnosed primary gout. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1923-7.
6. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):155-75. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001. Epub 2014 Feb 19.
7. Lindsay K, Gow P, Vanderpyl J, et al. The experience and impact of living with gout: a study of men with chronic gout using a qualitative grounded theory approach. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;17(1):1-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e318204a8f9.
8. Mak A, Tang CS, Chan MF, et al. Damage accrual, cumulative glucocorticoid dose and depression predict anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2011 Jun;30(6):795-803. doi: 10.1007/s10067-010-1651-8. Epub 2011 Jan 11.
9. Елисеев МС, Мукагова МВ, Барскова ВГ. Качество жизни больных подагрой. Современная ревматология. 2011;5(4):35-8. [Eliseev MS, Mukagova MV, Barskova VG. Quality of life in gouty patients. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):35-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-695.
10. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher B, et al. The dynamics of chronic gout treatment: medication gaps and return to therapy. *Am J Med*. 2010 Jan;123(1):54-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.026.
11. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R46. doi: 10.1186/ar2659. Epub 2009 Mar 27.
12. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(4):70-5. [Chikina MN, Il'nykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75
13. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48. doi: 10.2147/PPA.S24752. Epub 2012 Jan 13.
14. Delestras S, Roustit M, Bedouch P, et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. *PLoS One*. 2013;8(2):e56247. doi: 10.1371/journal.pone.0056247. Epub 2013 Feb 20.
15. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem150. Epub 2007 Jun 24.
16. Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48 Suppl 2:ii9-ii14. doi: 10.1093/rheumatology/kep087.
17. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):632-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467. Epub 2016 Sep 22.
18. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, et al. Patients With Early-Onset Gout and Development of Earlier Severe Joint Involvement and Metabolic Comorbid Conditions: Results From a Cross-Sectional Epidemiologic Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul;71(7):986-92. doi: 10.1002/acr.23706. Epub 2019 Jun 12.
19. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-9. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
20. Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Качество жизни больных подагрой мужчин: есть ли отличия от популяции? Результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):300-3. [Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Quality of life of men with gout: are there any differences from the population? Results of the comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):300-3. (In Russ.)].
21. Елисеев МС, Чикина МН. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. Русский медицинский журнал. 2019;11(II):90-5. [Eliseev MS, Chikina MN. A single-center open-label prospective study of the effect of

- combined urate-lowering and anti-inflammatory therapy on the course of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;11(II):90-5. (In Russ.).
22. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mn>.
23. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&m=mn>.
24. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
25. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
26. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheum*. 2018 Mar;70(3):462-7. doi: 10.1002/art.40381. Epub 2018 Feb 6.
27. Chandratne P, Roddy E, Clarson L, et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):2031-40. doi: 10.1093/rheumatology/ket265. Epub 2013 Aug 11.
28. Lee W, Teng GG, Kok JC, et al. Validity and reliability of the Gout Impact Scale in a multi-ethnic Asian population. *Int J Rheum Dis*. 2019 Aug;22(8):1427-34. doi: 10.1111/1756-185X.13595. Epub 2019 May 6.
29. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15-8.
- [Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS, et al. The frequency of metabolic syndrome and concomitant diseases in patients with gout. Data from a multicenter study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):15-8. (In Russ.).]
30. Ankli B, Berger CT, Haeni N, et al. The target uric acid level in multimorbid patients with gout is difficult to achieve: data from a longitudinal Swiss single-centre cohort. *Swiss Med Wkly*. 2019 Sep 2;149:w20121. doi: 10.4414/sm.w.2019.20121. eCollection 2019 Aug 26.
31. 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
32. 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.
33. Tausche AK, Reuss-Borst M, Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice—a multicentre, open-label, prospective observational study. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:123105. doi: 10.1155/2014/123105. Epub 2014 Sep 3.
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 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
35. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
36. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
37. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312-24. doi: 10.1136/ard.2006.055269. Epub 2006 May 17.
38. Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, et al. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009 Feb;15(1):3-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181945d2c.
39. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):1041-8. doi: 10.3899/jrheum.071229. Epub 2009 Mar 30.
40. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):321-5. doi: 10.1002/art.20405.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.03.2021/25.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «АЛИУМ». 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 Alium. 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>

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

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