

## Уратснижающая терапия и функция почек

Елисеев М.С.

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

*Хроническая гиперурикемия (ГУ) и подагра являются независимыми факторами риска снижения функции почек. В последнее десятилетие накапливаются данные о том, что уратснижающая терапия может быть эффективным методом замедления прогрессирования почечной недостаточности, опосредованной ГУ и подагрой. При этом основной целью терапии подагры является полное растворение кристаллов уратов, что приводит к излечению болезни, но невозможно без длительного приема уратснижающих препаратов. Вместе с тем лечение подагры при наличии хронического заболевания почек является намного более сложным и сопряжено с необходимостью учитывать потенциальное влияние лекарственных средств на достижение целевых значений уровня мочевой кислоты сыворотки и на функцию почек, а также прогнозировать риск развития нежелательных явлений. В статье представлены практические рекомендации, касающиеся применения уратснижающих препаратов у больных подагрой с хронической болезнью почек.*

**Ключевые слова:** гиперурикемия; мочевая кислота; хроническая болезнь почек; фебуксостат; аллопуринол.

**Контакты:** Максим Сергеевич Елисеев; [elicmax@yandex.ru](mailto:elicmax@yandex.ru)

**Для ссылки:** Елисеев МС. Уратснижающая терапия и функция почек. Современная ревматология. 2023;17(2):109–115.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115

### *Urate-lowering therapy and kidney function*

*Eliseev M.S.*

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

*Chronic hyperuricemia (CH) and gout are independent risk factors for decreased kidney function. In the last decade, evidence was accumulating that urate-lowering therapy may be an effective method of slowing down the progression of CH and gout-mediated renal failure. At the same time, the main goal of gout therapy is the complete resorption of urate crystals, which leads to resolution of the disease, but is impossible without long-term use of urate-lowering drugs. However, the treatment of gout in the presence of chronic kidney disease is much more complex and requires consideration of the potential impact of drugs on targeted serum uric acid level and on renal function, as well as predicting the risk of adverse events.*

*The article presents practical recommendations regarding the use of urate-lowering drugs in gout patients with chronic kidney disease.*

**Keywords:** hyperuricemia; uric acid; chronic kidney disease; febuxostat; allopurinol.

**Contact:** Maxim Sergeevich Eliseev; [elicmax@yandex.ru](mailto:elicmax@yandex.ru)

**For reference:** Eliseev MS. Urate-lowering therapy and kidney function. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):109–115. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115

Основным клиническим результатом хронической гиперурикемии (ГУ) является подагра – воспалительный артрит, характеризующийся образованием кристаллов моноурата натрия в суставах и иных органах и тканях, что приводит к развитию местного и системного воспаления, связанного с активацией аутоиммунитета и синтезом различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ18 и др. [1, 2]. По данным исследования глобального бремени болезней (Global burden of disease) 2017 г., в мире насчитывается более 41 млн взрослых больных подагрой, что более чем в 2 раза больше, чем больных ревматоидным артритом. Менее чем за три десятилетия распространенность подагры удвоилась: с 20,2 млн в 1990 г. до 41,2 млн в 2017 г. Заболеваемость также возросла вдвое: с 3,6 млн до 7,4 млн человек [3]. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) еще более весома: она выявляется у каждого 7-го взрослого в США (примерно 30 млн человек), а среди лиц

пожилого возраста (65–74 лет) – у каждого 5-го мужчины и у каждой 4-й женщины [4], в общей популяции, по данным метаанализов крупных когортных исследований, распространенность ХБП составляет 13,4% и сопоставима в разных странах мира [5]. При этом в США расходы на лечение почечной недостаточности менее чем у 1% населения составляют почти 7% от общего бюджета национальной программы медицинского страхования (Medicare) [4]. Сегодня вклад ХБП в структуру общей смертности благодаря эффективному лечению таких больных не столь велик [6], что связано с широким использованием диализной терапии и успехами трансплантологии. Однако следует учитывать, что наиболее распространенной непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, а ХБП признана фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. По-

этому в официальной статистике случаи смерти пациентов с нарушенной функцией почек могут учитываться как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами.

### Подагра, ГУ и ХБП

В настоящее время становится все более очевидным, что с повышением уровня мочевой кислоты (МК) связано не только возникновение подагры, но и риск развития множества иных метаболических нарушений и заболеваний, в том числе ХБП [8]. Систематический обзор и метаанализ эпидемиологических и наблюдательных исследований продемонстрировал, что общая распространенность ХБП (III стадии и выше, соответствующей значениям скорости клубочковой фильтрации – СКФ –  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у больных подагрой составляет 24% по сравнению с 8% у больных без подагры [9]. Среди обсуждаемых патогенетических механизмов влияния ГУ на почечную функцию – индуцированное кристаллами уратов и собственно высокими концентрациями МК иммунное воспаление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с исходом в гломерулосклероз, интерстициальный почечный фиброз, дисфункция эндотелия [8, 10]. Интересно, что тофусные массы в мозговом веществе почек у пациентов с подагрой были описаны по данным аутопсии еще в XIX в. [11].

Результаты систематических обзоров и метаанализов наблюдательных исследований показывают, что ГУ связана с развитием как начальных, так и клинически значимых стадий (III и выше) ХБП, вплоть до терминальной, и в целом с прогрессированием почечной дисфункции, наличием альбуминурии и повышением сывороточного уровня креатинина [12, 13]. Наконец, на ключевой вопрос, увеличивает ли подагра риск развития ХБП, и если да, то зависит ли этот риск от других демографических и клинических характеристик, обусловленных подагрой и ХБП (артериальная гипертензия – АГ, – болезни сердечно-сосудистой системы, ожирение и др.), был получен однозначный ответ в крупнейшем исследовании, включавшем 1 699 613 лиц в возрасте 65 лет и старше, из которых у 168 065 развилась ХБП (у 17 903 из них имелась подагра). Подагра, независимо от других переменных, была ассоциирована с более высоким риском возникновения ХБП: отношение рисков (ОР) составило 3,05 (95% доверительный интервал, ДИ 2,99–3,10), а использование более объемных моделей практически не влияло на итоговый результат [14]. Важно, что у таких больных сочетание подагры с ХБП ожидаемо ухудшает прогноз, причем вне связи с возрастом. Так, 5-летняя выживаемость больных подагрой с ХБП и без нее существенно различалась как в группе пациентов 55 лет и старше (ОР 1,50; 95% ДИ 1,37–1,65), так и в группе пациентов моложе 55 лет (ОР 1,65; 95% ДИ 1,01–2,71) [15]. В обеих возрастных группах с ХБП обращаемость в органы здравоохранения была большей, а госпитализация отмечалась по крайней мере в 3 раза чаще у пациентов моложе 55 лет и в 1,5 раза чаще у больных 55 лет и старше.

### Цель терапии подагры

Основная цель медикаментозного лечения подагры заключается в полном растворении имеющихся отложений уратов и предотвращении образования новых, что позволяет минимизировать риск повторных приступов артрита, повреждения суставов и периартикулярных тканей [16]. В целом

вероятность полного контроля над подагрой максимально высока, а единственным способом достичь этого является длительный прием уратснижающих препаратов, прежде всего ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат), а также урикозуриков либо комбинаций указанных групп препаратов [17].

R.J. Johnson и соавт. [18] приводят три аргумента в пользу того, что снижение уровня МК у пациентов с подагрой может быть особенно полезным при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях. Первый заключается в том, что кристаллы уратов, откладываются не только в суставах, но и в других тканях, преимущественно в собирательных канальцах почек, где они прикрепляются к эпителию и могут вызывать местное воспаление, которое приводит к разрыву стенки канальцев и выходу кристаллов в *интерстиций* с развитием выраженного локального воспаления. Второй – наличие веских доказательств вовлечения кристаллов уратов в атеросклеротический процесс. И третий – указания на возможность участия кристаллов уратов не только в локальном, но и в системном воспалении, способствующем прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению авторов, эти аргументы достаточно весомы, чтобы рекомендовать всем больным подагрой снижение уровня уратов  $<360$  мкмоль/л, независимо от тяжести клинических проявлений, таких как частота приступов артрита или исходный уровень МК сыворотки. Данное мнение, учитывающее негативное влияние ГУ и депонирования кристаллов МК на риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, а также на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, отражено в недавних рекомендациях Французской ассоциации ревматологов, предлагающих назначать уратснижающие препараты всем без исключения пациентам с подагрой сразу после установления диагноза [19].

Несмотря на некоторые несоответствия, в рекомендациях и ACR (American College of Rheumatology), и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), а также в большинстве национальных рекомендаций за максимальный уровень МК сыворотки крови принято значение 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Достижение и поддержание этого уровня практически гарантирует рассасывание кристаллов уратов и, следовательно, развитие стойкой ремиссии у пациентов с подагрой [17, 20]. Как показывает реальная практика, строгое соблюдение алгоритма назначения уратснижающих препаратов позволяет добиться желаемого снижения уровня МК в подавляющем большинстве случаев (92%), причем у большей части пациентов (85%) с исходной неэффективностью аллопуринола и/или наличием противопоказаний к его применению может быть успешным назначение фебуксостата [21].

### Роль уратснижающей терапии в профилактике ХБП

Многочисленные данные о связи между ГУ и ХБП позволяют предполагать, что лекарственная коррекция ГУ может быть действенной стратегией для предотвращения развития и/или прогрессирования ХБП. Анализ результатов эпидемиологических, экспериментальных и пилотных клинических исследований в целом подтверждает данную гипотезу [22–28]. Однако в когортном исследовании исходов у пациентов с ХБП (KNOW-CKD), в котором 2042 участника были разделены на квартили на основе уровня МК в сыворотке крови, распространенность прогрессирующей ХБП ожидаемо была выше при высоком уровне МК (ОР 3,590; 95% ДИ 2,546–

5,063 для наивысшего квартиля МК), а уратснижающая терапия не влияла на исход заболевания [29]. Первичная конечная точка (исход) определялась как один или несколько из следующих клинических признаков: начало диализа или трансплантация почки; двукратное повышение исходного уровня креатинина в сыворотке крови или снижение расчетной СКФ на 50% в течение периода наблюдения. В рандомизированном контролируемом исследовании пациенты с ХБП III–IV стадии и высоким риском прогрессирования почечной недостаточности (показатель альбумин/креатинин в моче  $\geq 265$  или снижение расчетной СКФ не менее чем на 3,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за прошедший год) без подагры в анамнезе получали аллопуринол (от 100 до 300 мг/сут) или плацебо в течение 104 нед, при этом прием аллопуринола не влиял на прогрессирование заболевания [30]. Подобные результаты приводят и авторы двойного слепого исследования, в котором у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и диабетической болезнью почек начальной/умеренной степени использовался аллопуринол [31].

Неоднозначность результатов может иметь разные причины. Так, S.V. Badve и соавт. [30] и A. Doria и соавт. [31] изучали значимость медикаментозного снижения уровня МК сыворотки как такового, вне связи с ГУ, у большого числа пациентов с нормальным уровнем МК. Оценивалась не столько эффективность терапии, сколько запланированное, а не фактическое лекарственное вмешательство. Так, анализировались все пациенты, которым назначался аллопуринол, без учета тех, кто прекратил терапию из-за развития нежелательных явлений (НЯ) либо плохой приверженности лечению (30% больных). При отборе данных для заключительного мнения об эффективности уратснижающей терапии при ХБП, например при разработке рекомендаций по лечению почечной недостаточности в Австралии и Новой Зеландии [32], акцент делался в том числе на результатах исследований, в которых обсуждалась эффективность уратснижающей терапии у пациентов с исходно нормальной функцией почек. Кроме того, в метаанализе Q. Chen и соавт. [33] обращается внимание на отсутствие влияния терапии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП, но в то же время игнорируются полученные данные о замедлении уменьшения СКФ и снижении АД под влиянием лечения.

Существует несколько возможных объяснений наблюдаемой вариабельности эффективности уратснижающей терапии при ХБП в отдельных клинических исследованиях. Одно из них заключается в том, что уратснижающая терапия не дает постоянного преимущества у всех пациентов с ХБП. Так, если при подагре цель лечения заключается в растворении кристаллов уратов и, как предполагается, в устранении почечных тофусов, которые выявляются в мозговом веществе у 90% пациентов [34] (как это происходит с тофусами в других местах), то при асимптоматической ГУ вероятность наличия кристаллов уратов в почках может быть намного меньшей [18]. Другое объяснение – крайняя неоднородность исследований в отношении изучаемых популяций: разные этнические группы, возраст, стадии ХБП, профиль сопутствующих заболеваний и состояний (включая АГ, СД, ожирение), длительность терапии и дозы препаратов. Кроме того, отличается дизайн исследований, многие из них не являются рандомизированными, а проведение плацебо-контролируемых испытаний при подагре может противоречить этическим нормам.

Имеет значение и конкретное лекарственное средство. Некоторые метаанализы демонстрируют преимущество отдельно взятого препарата, в частности фебуксостата [35, 36]. По данным недавнего метаанализа, ренопротективный эффект был лучшим именно у фебуксостата, а у аллопуринола и пеглотиказы он вовсе отсутствовал [37]. В исследовании T. Tsuji и соавт. [38], наблюдавших пациентов с ГУ и ХБП IIIb–V стадии на протяжении 2 лет, переход с терапии аллопуринолом на фебуксостат позволял стабилизировать значения СКФ, тогда как в группе продолживших принимать аллопуринол падение СКФ продолжалось. При этом в подавляющем большинстве исследований изучались или сравнивались аллопуринол и фебуксостат, оба препарата доступны в Российской Федерации для лечения подагры.

### Аллопуринол

Аллопуринол, появившийся около полувека назад, вплоть до последних двух десятилетий являлся основным, а в большинстве стран мира – единственным доступным препаратом для лечения подагры. Будучи пурином, под действием ксантиноксидазы в организме он метаболизируется до оксипуринола, который, как и аллопуринол, конкурентно ингибирует ту же ксантиноксидазу, блокируя превращение ксантина в гипоксантин и гипоксантина в МК. Период полувыведения аллопуринола – всего 1–2 ч, но у оксипуринола, который выводится преимущественно почками в неизменном виде, он намного больше и зависит от функции почек. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет менее 30 ч, но при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до недели, а при терминальной стадии ХБП (при СКФ <10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) элиминация практически полностью прекращается [39]. При нормальной функции почек аллопуринол можно применять в дозе до 800–900 мг/сут (в зависимости от национального законодательства, в Российской Федерации – 900 мг/сут), тогда как вопрос о максимальной дозе препарата у пациентов с почечной недостаточностью остается открытым. В целом стандартной дозой аллопуринола считается 300 мг/сут. В более высокой дозе препарат в клинической практике назначается редко, но при соблюдении режима постепенной эскалации дозы применение больших доз не ведет к существенному нарастанию числа НЯ, увеличивая вероятность достижения целевого уровня МК [40].

В 1984 г. для снижения риска возможных НЯ было предложено корректировать дозу аллопуринола в соответствии клиренсом креатинина, рассчитанным по формуле Кокрофта–Голта (см. таблицу) [41]. Показано, что представленные в таблице дозы аллопуринола не позволяют достичь целевого уровня МК сыворотки у основной части больных: строгое следование представленной в таблице схеме давало возможность поддерживать сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л у 19% пациентов [42], тогда как использование более высокой дозы – у 38% [43]. В целом титрование дозы до максимально возможной (900 мг/сут) позволяет добиться целевых значений МК сыворотки в 86% случаев.

Принципиальная позиция противников коррекции дозы препарата при почечной недостаточности основана прежде всего на выводах рандомизированного контролируемого исследования. В этом исследовании пациенты в течение года принимали аллопуринол в стандартной дозе, рассчитанной

**Поддерживающая доза аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина [41]**  
**Maintenance dose of allopurinol depending on creatinine clearance [41]**

| Клиренс креатинина | Доза аллопуринола, мг/сут |
|--------------------|---------------------------|
| 140                | 400                       |
| 120                | 350                       |
| 100                | 300                       |
| 80                 | 250                       |
| 60                 | 200                       |
| 40                 | 150                       |
| 20                 | 100                       |
| 10                 | 100 каждые 2 дня          |
| 0                  | 100 каждые 3 дня          |

в соответствии с сывороточным уровнем креатинина, а далее доза постепенно увеличивалась вплоть до достижения сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л. Это привело к 2-кратному возрастанию числа пациентов (с 32 до 69%) с уровнем МК <360 мкмоль/л [44]. Частота НЯ при этом не зависела от суточной дозы аллопуринола. Однако в это исследование было включено небольшое число пациентов с подагрой (n=183), что явно недостаточно для безапелляционных выводов. Кроме того, именно ХБП ассоциируется с риском развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу даже при постепенном титровании дозы [45]. Важно, что вероятность возникновения синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу многократно выше в случае стартового назначения высоких доз в сравнении с постепенным титрованием, но в любом случае начинать лечение надо с дозы 50–100 мг/сут, удваивая ее не быстрее, чем каждые 2 нед [17].

Эту проблему можно решить, если использовать фебуксостат, который, как было показано выше, может иметь преимущества в сравнении с аллопуринолом в отношении влияния как на функцию почек, так и на уровень урикемии.

### Фебуксостат

Фебуксостат – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который представлен в нашей стране в виде таблеток и капсул по 80 мг и 120 мг. Преимуществом фебуксостата является преобладание печеночного метаболизма (около 70%) над почечной элиминацией, что позволило, основываясь на выводах исследований III фазы, активно использовать его у пациентов с подагрой и ХБП сразу после регистрации. У пациентов с исходным уровнем МК в сыворотке >8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и умеренно сниженной функцией почек целевой уровень МК через 3 мес при назначении фебуксостата по 80 мг/сут был достигнут в 44% случаев, по 120 мг/сут – в 45% и по 240 мг/сут – в 60%, тогда как прием низких доз аллопуринола не позволял достичь данной конечной точки ни у одного из испытуемых [46]. Этот результат для разных доз фебуксостата в отношении как эффективности, так и частоты НЯ был сопоставим с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Обобщение данных отдельных работ в рамках систематического обзора

и метаанализа, включавшего 11 исследований и 1137 пациентов, показало, что прием фебуксостата не только ассоциировался со значительным снижением уровня МК в сыворотке, но и позитивно влиял на функцию почек [36]. В целом Δ расчетной СКФ (разница средневзвешенных значений) для применения фебуксостата по сравнению с плацебо составила 2,36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ -1,62–6,33), и для пациентов с ХБП III–IV стадии разница была статистически значимой (3,66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 95% ДИ 0,76–6,55). Аналогичные различия в пользу фебуксостата были получены для сывороточного уровня креатинина: разница средневзвешенных значений равнялась -0,14 мкмоль/л (95% ДИ от -0,24 до -0,04) для исследований длительностью 6 мес и более. Таким образом, был сделан вывод о ренопротективном действии фебуксостата у пациентов с ХБП. При этом различий в частоте НЯ, в том числе тяжелых и фатальных, между группами фебуксостата и контроля не было. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании FREED участвовали пожилые больные с риском церебрального, сердечно-сосудистого или почечного заболевания. В это исследование вошло 1070 пациентов с ГУ, которые наблюдались на протяжении 36 мес, 537 из них получали фебуксостат. За первичную конечную точку было принято развитие церебральных, сердечно-сосудистых и почечных событий [47]. Суммарная частота этих исходов в группе фебуксостата оказалась значительно меньше, чем при отсутствии такого лечения (ОР 0,750; 95% ДИ 0,592–0,950), а наиболее частым событием было нарушение функции почек (развитие микроальбуминурии, прогрессирование до явной протеинурии или ухудшение явной протеинурии до ≥300 мг/л), которое отмечалось соответственно в 16,2 и 20,5% случаев (ОР 0,745; 95% ДИ 0,562–0,987).

В большинстве сравнительных исследований различных уратснижающих препаратов у пациентов с подагрой и ГУ со сниженной функцией почек также отмечены преимущества фебуксостата по влиянию на уровень урикемии и показатели почечной функции [36, 48, 49]. Недавнее крупное наблюдательное исследование (n=6057) показало, что у пациентов с преддиализной ХБП V стадии с сопутствующей подагрой или ГУ риск прогрессирования до диализа при использовании фебуксостата был ниже, чем при назначении аллопуринола: 42,01 и 69,57% соответственно (p<0,0001) [50].

Есть данные, что эффективность и безопасность фебуксостата сохраняются и при значительном снижении СКФ (до 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), т. е. вплоть до терминальной стадии ХБП [51–53]. Недавнее исследование, в котором была проведена стратификация пациентов с подагрой в зависимости от исходной функции почек, продемонстрировало сопоставимую вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при назначении фебуксостата по 80–120 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек и разными стадиями ХБП, вплоть до терминальной. Так, при 0–I стадии целевой уровень МК сыворотки зафиксирован у 83%, при II стадии – у 89%, при III стадии – у 82% и при IV стадии – у 81% [54]. Средние значения СКФ относительно исходных к концу исследования увеличились во всех группах, но значимые различия зарегистрированы лишь у пациентов с 0–I стадией ХБП (101,3±18,1 и 102,8±28,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) после 6 мес терапии (p=0,002). Наличие СД 2-го типа не влияло на эффективность терапии фебуксостатом, а частота НЯ в группах не различалась и не нарастала при увеличении дозы препарата с 80 до 120 мг/сут.

Таким образом, представляется обоснованным назначение препарата в стартовой дозе 80 мг/сут, а при необходимости для достижения целевого уровня МК можно увеличивать суточную дозу до 120 мг/сут [21]. Использование фебуксостата также целесообразно в случаях возникновения тяжелых нежелательных реакций на аллопуринол, прежде всего токсико-аллергических, так как вероятность перекрестной аллергической реакции при его приеме невысока [55], а также при недостаточной эффективности аллопуринола, когда терапия аллопуринолом не приводит к достижению целевого уровня МК. В небольшом исследовании установлено, что у молодых и пожилых пациентов фебуксостат имеет одинаковый профиль безопасности, не зависящий от сопутствующих заболеваний [56].

В Российской Федерации фебуксостат представлен в виде таблеток и капсул по 80 мг и 120 мг. Капсулированная форма фебуксостата (Подагрель) полностью биоэквивалентна оригинальному препарату и имеет высокий профиль безопасности, что делает ее ожидаемо эффективной при практическом применении [57]. Отсутствие вспомогательных веществ, отличные органолептические свойства, легкость проглатывания способствуют хорошей биодоступности и

лучшей приверженности лечению. Очень часто применение в повседневной практике новых эффективных препаратов ограничено из-за их высокой стоимости. На сегодня самым доступным препаратом фебуксостата в России является Подагрель, благодаря чему открываются широкие возможности для его использования в терапии подагры [58].

#### Закключение

Таким образом, уратснижающую терапию у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек следует рассматривать не только как возможность полного избавления от мучительных приступов артрита, но и как действенный способ замедлить прогрессирование ХБП. Важно помнить, что наличие ХБП диктует необходимость выбора препарата, позволяющего с высокой долей вероятности одновременно решить и первую, и вторую задачу. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что наиболее эффективным в замедлении прогрессирования ХБП уратснижающим препаратом является фебуксостат, дозу которого не нужно адаптировать к значению СКФ, при этом безопасность и эффективность терапии сохраняются вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov;13(11):639-47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155.
2. Рамеев ВВ, Елисеев МС, Моисеев СВ. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):28-33. [Rameev VV, Eliseev MS, Moiseev SV. The concept of auto-inflammation in the genesis of gout and hyperuricemia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019;28(2):28-33. (In Russ.)].
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
4. World Kidney Day: Chronic Kidney Disease. 2015; <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. eCollection 2016.
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
8. 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
9. Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Oct;42(2):166-78. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.013.
10. Xiao J, Zhang XL, Fu C, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med*. 2015 May;35(5):1347-54. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148.
11. Talbot JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960 Dec;39:405-67.
12. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122.
13. Li YL, Wang L, Li J, et al. The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011 Jul;50(7):555-61.
14. Singh JA, Cleveland JD. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. *BMC Nephrol*. 2019 Mar 15;20(1):93. doi: 10.1186/s12882-019-1274-5.
15. Jaffe DH, Klein AB, Benis A, et al. Incident gout and chronic Kidney Disease: healthcare utilization and survival. *BMC Rheumatol*. 2019 Mar 19;3:11. doi: 10.1186/s41927-019-0060-0. eCollection 2019.
16. Dalbeth N, Stamp LK, Taylor WJ. What is remission in gout and how should we measure it? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1007-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa853.
17. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-9. [Eliseev MS. Updated EULAR recommendations for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):600-9. (In Russ.)].
18. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspas MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec 5;8(2):229-39. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.016.
19. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, et al. 2020 recommendations from the French So-

- ciety of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):395-404. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002. Epub 2020 May 15.
20. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129-33. [Eliseev MS. Recommendations of the American College of Rheumatology (2020) on the management of patients with gout: what's new and what's controversial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(2):129-33. (In Russ.)].
21. 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.
22. Sato Y, Feig DI, Stack AG, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):767-75. doi: 10.1038/s41581-019-0174-z. Epub 2019 Jul 11.
23. Bonino B, Leoncini G, Russo E, et al. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol*. 2020 Aug;33(4):715-24. doi: 10.1007/s40620-020-00702-7. Epub 2020 Jan 13.
24. Trevino-Becerra A. Uric acid: the unknown uremic toxin. *Contrib Nephrol*. 2018; 192:25-33. doi: 10.1159/000484275. Epub 2018 Jan 23.
25. Zhu P, Liu Y, Han L, et al. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100801. doi: 10.1371/journal.pone.0100801.
26. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2221-8. doi: 10.1093/ndt/gft029.
27. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2888-97. doi: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f4.
28. Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, et al. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Aug;297(2):F481-8. doi: 10.1152/ajprenal.00092.2009.
29. Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep*. 2019 Apr 30;9(1):6681. doi: 10.1038/s41598-019-43241-3.
30. Badve SV, Pascoe EM, Tikou A, et al; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25; 382(26):2504-13. doi: 10.1056/NEJMoa1915833.
31. Doria A, Galecki AT, Spino et al; PERL Study Group. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2493-503. doi: 10.1056/NEJMoa1916624.
32. Stanley IK, Phoon RKS, Toussaint ND, et al; CARI Guidelines Steering Committee. Caring for Australians and New Zealanders With Kidney Impairment Guidelines: Rapid Development of Urate Lowering Therapy Guidelines for People With CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Oct 5;7(12):2563-74. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.024.
33. Chen Q, Wang Z, Zhou J, et al. Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov 6;15(11):1576-86. doi: 10.2215/CJN.05190420. Epub 2020 Oct 14.
34. Brown J, Mallory GK. Renal changes in gout. *N Engl J Med*. 1950 Aug 31;243(9):325-9. doi: 10.1056/NEJM195008312430901.
35. Zheng Y, Sun J. Febuxostat Improves Uric Acid Levels and Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia: A Meta-Analysis. *Appl Bionics Biomech*. 2022 Jul 8;2022:9704862. doi: 10.1155/2022/9704862.
36. Lin TC, Hung LY, Chen YC, et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.00000000000016311.
37. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):911-9. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5.
38. Tsuji T, Ohishi K, Takeda A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1300-8. doi: 10.1007/s10157-018-1580-4. Epub 2018 Apr 26.
39. Murrell GA, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet*. 1986 Sep-Oct;11(5):343-53. doi: 10.2165/00003088-198611050-00001.
40. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005. Epub 2015 May 21.
41. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47-56. doi: 10.1016/0002-9343(84)90743-5.
42. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». Русский медицинский журнал. 2022;(6):17-22. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. An open 6-month study of the effectiveness of titration of the dose of allopurinol in patients with gout as part of the "treatment to goal" strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;(6):17-22. (In Russ.)].
43. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1646-50.
44. 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 Dec;76(12):2065-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873.
45. Yokose C, Lu N, Xie H, et al. Heart disease and the risk of allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a general population-based cohort study. *CMAJ*. 2019 Sep 30; 191(39):E1070-E1077. doi: 10.1503/cmaj.190339.
46. 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.
47. 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.
48. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Oct 31;22(12):102. doi: 10.1007/s11906-020-01116-3.
49. Елисеев МС. Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(17):16-20. [Eliseev MS. Effect of allopurinol and febuxostat on renal function in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(17):16-20. (In Russ.)].
50. Hsu YO, Wu IW, Chang SH, et al. Comparative Renoprotective Effect of Febuxostat and Allopurinol in Predialysis Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients: A Nationwide Database Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May; 107(5):1159-69. doi: 10.1002/cpt.1697.
51. Quilis N, Andrijs M, Gil S, et al. Febuxostat for Patients With Gout and Severe Chro-

- nic Kidney Disease: Which Is the Appropriate Dosage? *Arthritis Rheumatol.* 2016 Oct;68(10):2563-4. doi: 10.1002/art.39769.
52. 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.
53. Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68(8):2035-43. doi: 10.1002/art.39654.
54. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-7. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2022;6(3):140-7. (In Russ.)].
55. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1957-9. doi: 10.3899/jrheum.110092.
56. Becker MA, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011 Dec;30(12):1011-7. doi: 10.1080/15257770.2011.603715.
57. Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. Современная ревматология. 2022;16(3):85-90. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(3):85-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90
58. Cole G. Evaluating development and production costs: tablets versus capsules. *Pharmaceutical technology Europe.* 1998;(5):17-26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2023/03.03.2023/05.03.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и multimorbidity (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» №1021051403074-2.

Статья спонсируется компанией АО «АКРИХИН». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article has been conducted within fundamental scientific topic “Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)” №1021051403074-2.

The article is sponsored by AKRIKHIN. The conflict of interests did not affect the results of the study. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

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