

Актуальные вопросы практического применения аллопуринола у пациентов с подагрой и гиперурикемией

Елисеев М.С.

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

Основа лечения подагры и гиперурикемии (ГУ) — прием уратснижающих препаратов, прежде всего ингибиторов ксантиноксидазы. Препаратом первой линии уратснижающей терапии (УСТ) является аллопуринол, который используется для лечения подагры на протяжении последних шести десятилетий. Однако принципы назначения УСТ в целом и аллопуринола в частности, неоднократно менялись. Аллопуринол является наиболее широко применяемым в мире высокоэффективным лекарственным средством для снижения уровня мочевой кислоты в крови, назначение которого в реальной клинической практике должно соответствовать ряду требований. В статье изложены ключевые принципы терапии аллопуринолом: показания к назначению и цели лечения, режимы дозирования, оценка эффективности, применение в старческом возрасте и у пациентов со сниженной функцией почек. Следование этим принципам позволит избежать неудач в лечении подагры и ГУ.

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

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Актуальные вопросы практического применения аллопуринола у пациентов с подагрой и гиперурикемией. Современная ревматология. 2024;18(5):116–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-116-120

Current issues in the practical use of allopurinol in patients with gout and hyperuricemia Eliseev M.S.

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

The cornerstone of the treatment of gout and hyperuricemia (HU) is the use of urate-lowering drugs, primarily xanthine oxidase inhibitors. Allopurinol, which has been used to treat gout for six decades, is the first line urate-lowering therapy (ULT). However, the principles of ULT prescription, and allopurinol in particular have changed several times. Allopurinol remains the most widely used and highly effective drug in the world for lowering serum uric acid levels, and its prescription in routine clinical practice must fulfil several criteria.

This article outlines the key principles of allopurinol therapy, including indications for use, treatment goals, dosing regimens, evaluation of efficacy, and use in elderly patients and patients with impaired renal function. Adherence to these principles will help prevent treatment failures in gout and HU.

Key words: gout; hyperuricemia; allopurinol; urate-lowering therapy; uric acid.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS. Current issues in the practical use of allopurinol in patients with gout and hyperuricaemia. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):116–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-116-120

Подагра остается одной из самых распространенных форм артрита в мире и может рассматриваться как результат длительно текущей гиперурикемии (ГУ). Подагра проявляется внезапными крайне болезненными приступами артрита, которые представляют собой иммунный ответ на отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) внутри суставов и периартикулярно. Однако сегодня подагра считается исключительно хроническим (в отсутствие адекватной терапии), непрерывно прогрессирующим заболеванием. При постоянно повышенном уровне МК в крови и, как следствие, продолжающемся отложении кристаллов МУН у многих пациентов развивается тофусная подагра, артрит приобретает хроническое течение, происходит поражение костных структур [1]. Под ГУ понимают уровень МК в сыворотке крови, превышение которого может приводить к образованию кри-

сталлов МУН в физиологических условиях и который составляет >6 мг/дл (>360 мкмоль/л) у мужчин [2]. На протяжении десятилетий МК считалась метаболически интактной молекулой, необходимой исключительно для выведения из организма азота, ее уровень в крови — лишь отражением функции почек, а ее избыток в организме — только фактором риска подагры. Однако концепция МК как инертного нейтрального метаболита была опровергнута, и в многочисленных фундаментальных и эпидемиологических исследованиях, некоторых интервенционных работах с применением уратснижающей терапии (УСТ), прежде всего аллопуринола, была показана причинная роль ГУ в развитии метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и болезни почек [3–5]. Единственным эффективным методом коррекции ГУ при подагре и одним из возможных при бес-

симптомной ГУ (БГУ) является прием уратснижающих препаратов. Из трех доступных групп препаратов с различным механизмом действия – ингибиторы ксантиноксидазы (КСО), подавляющие синтез уратов; урикозурики, увеличивающие экскрецию уратов почками; препараты пегилированной уриказы, расщепляющие МК до водорастворимого алантоина, – в большинстве случаев используются ингибиторы КСО, а среди последних – аллопуринол [6]. В статье представлены основные принципы УСТ, правила назначения аллопуринола пациентам с подагрой и БГУ.

Показания к назначению УСТ

Если рассматривать рекомендации экспертов ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению подагры хронологически: EULAR (2006) [7], ACR (2012) [8], EULAR (2016) [9] и ACR (2020) [10], то будет очевидна тенденция к максимальному расширению показаний к назначению УСТ. По нашему мнению, потребность в лекарственной терапии подагры не должна лимитироваться вовсе [11]. Тем не менее ACR (2020) рекомендует не проводить УСТ для достижения цели у пациентов с подагрой, у которых возник первый в жизни приступ артрита или наблюдаются редкие приступы (≤ 1 в год), ссылаясь на отсутствие доказательств рандомизированных контролируемых исследований [10]. Получается, что в этом отношении рекомендации противоречат сами себе, и достижение приоритетной цели – целевого уровня МК – необязательно. Хотя это крайне спорное решение частично нивелируется возможностью назначения УСТ пациентам с рецидивирующими приступами подагры (≥ 2 приступов в год), наличием тофусов, хронической болезни почек (ХБП) или мочекаменной болезни, отсутствие УСТ приведет к прогрессированию подагры (второй и последующие приступы артрита – лишь вопрос времени). И если принять во внимание собственно подагру как установленный фактор риска ССЗ, ХБП и обменных нарушений и доказанно малую эффективность при подагре немедикаментозных методов, то промедление с назначением лекарственной терапии нелогично [11]. Мы полагаем, что сам факт наличия подагры является основанием для немедленного начала УСТ сразу после установления диагноза.

В отношении БГУ тактика лечения может быть менее агрессивной, но преследует ту же цель – нормализацию уровня МК и нивелирование негативного влияния ГУ. Согласно недавно опубликованному междисциплинарному консенсусу по лечению БГУ, исходно следует максимально использовать немедикаментозные методы – диету, образ жизни, а также плейотропные эффекты некоторых гипотензивных, липидснижающих и сахароснижающих препаратов при наличии показаний к их применению. Если же после этого сывороточный уровень МК не будет снижен до целевого, рекомендуется назначить УСТ [12]. По предварительным данным, различия в пищевом рационе у пациентов с подагрой и БГУ минимальны, и у многих из них практически нет резерва для выполнения диетических рекомендаций.

Цель терапии подагры и БГУ

Основной целью терапии как подагры, так и БГУ является стойкое снижение концентрации МК в сыворотке крови ниже значений, при которых происходит формирование

кристаллов МУН и возрастает риск ассоциированных с ГУ заболеваний, включая подагру, ССЗ и патологию почек (<360 мкмоль/л) [12].

Объединенный анализ данных четырех проспективных исследований показал, что повышение уровня МК $>6,0$ мг/дл (>360 мкмоль/л) ведет к увеличению риска возникновения подагры [13]. Это крайне важно, как и теоретическое обоснование выбора значения МК <360 мкмоль/л в качестве целевого [2]. Хотя позитивное влияние снижения сывороточного уровня МК до <360 мкмоль/л на частоту обострений подагрического артрита и качество жизни продемонстрировалось только в наблюдательных исследованиях [14], это объяснимо – сознательно лишить пациента возможности приема уратснижающих препаратов в данной ситуации непозволительно с этической точки зрения. Показательны данные крупного проспективного исследования, проведенного в Великобритании [15]. В нем участвовали 517 пациентов с подагрой, которые сообщили по крайней мере об одном приступе артрита за предшествующий год. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в две группы: в основной группе лечение проводилось под строгим контролем медицинской сестры и первостепенной задачей было достижение целевого уровня МК в сыворотке крови, в контрольной оно проходило под наблюдением врача общей практики без строгого контроля за пациентом. Препаратом выбора был аллопуринол, который принимали 84% пациентов основной группы (еще 14% больных использовали фебуксостат и 2% – бензбромарон). Через 2 года уровень МК в сыворотке был <6 мг/дл (<360 мкмоль/л) у 95% участников основной группы и лишь у 30% контрольной. Второй год терапии показал, что частота приступов артрита в основной группе была в 1,6 раза меньше (в среднем 1,5 приступа против 2,4), число пациентов с наличием подкожных тофусов снизилось с 13,7 до 2,6%, тогда как в контрольной группе оно возросло с 8,8 до 9,6%. По-видимому, успех терапии аллопуринолом был бы еще большим, если бы целевой уровень МК у пациентов с тофусной подагрой был ниже (<300 мкмоль/л), как прописано, например, в рекомендациях EULAR (2016) [9] и российских рекомендациях [16], так как в этом случае скорость растворения тофусов возрастает [17]. По нашим данным, частота достижения целевого уровня МК в когорте больных подагрой, у половины из которых он равнялся 300 мкмоль/л (пациенты с хронической тофусной подагрой) и которым был назначен аллопуринол (Милурит®) 100 мг/сут с последующим титрованием, составила 86% [18].

Достижение целевого уровня МК – основа успешного лечения подагры, но без клинического улучшения оно не имеет смысла. Идеальным клиническим результатом лечения подагры была бы ремиссия заболевания, которая определяется как отсутствие обострений артрита, уровень МК <360 мкмоль/л, отсутствие тофусов, связанная с подагрой боль <2 см и общая оценка пациентом активности заболевания <2 см по визуальной аналоговой шкале 10 см [19]. Аналогичный уровень МК приводится в качестве желаемого и в «Консенсусе для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике» [12]: целевой уровень МК у пациентов с БГУ с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) составляет <360 мкмоль/л, а с высоким или очень высоким ССР и ХБП II–IV стадий – <300 мкмоль/л.

Место аллопуринола в терапии подагры и БГУ

В трех последних версиях крупнейших рекомендаций по лечению подагры: ACR [10], EULAR [9] и Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [20] препаратом первой линии является аллопуринол. Однако в рекомендациях ACR [10] аллопуринол как препарат первой линии не имеет альтернативы, в том числе у пациентов с нарушенной функцией почек; в рекомендациях EULAR [9] при сниженной функции почек доза аллопуринола лимитируется в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а в рекомендациях NICE [20] наряду с аллопуринолом в качестве препарата выбора может использоваться фебуксостат, но лишь при отсутствии у пациента серьезных ССЗ (например, перенесенного ранее инфаркта миокарда или инсульта, нестабильной стенокардии и др.). Интересно, что каждая из этих рекомендаций вполне обоснована. Так, по данным L.K. Stamp и соавт. [21], эскалация дозы аллопуринола была оправданной и при снижении СКФ, что повышало эффективность терапии и не влекло за собой увеличения частоты нежелательных лекарственных явлений. Решение экспертного комитета EULAR тоже понятно, если рассматривать метаболит оксипуринола как потенциально токсичный и накапливающийся в организме при ХБП из-за длительного периода полувыведения, прогрессивно увеличивающегося при снижении СКФ [22]. Однако в недавних исследованиях не выявлено связи между токсическим действием оксипуринола и снижением СКФ [23]. Более того, низкие дозы аллопуринола способствовали более выраженному уменьшению уровня МК в сыворотке у пациентов с подагрой и ХБП по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [24], а рекомендации были опубликованы до появления данных исследования L.K. Stamp и соавт. [21]. Наконец, приоритетное назначение аллопуринола пациентам с ССЗ (рекомендации NICE) – отражение результатов исследования CARES, на основании которых аллопуринол действительно может быть приоритетным по сравнению с фебуксостатом у больных подагрой с ССЗ [20].

Препаратом первой линии УСТ при БГУ также является аллопуринол [12]. Фебуксостат рекомендуется назначать лишь в случае непереносимости или неэффективности аллопуринола.

Режим дозирования аллопуринола

От соблюдения принципов назначения аллопуринола зависит результат лечения (вероятность достижения целевых значений МК в крови) и его безопасность.

Рекомендуется начинать прием аллопуринола с низкой дозы (100 мг/сут) [10], чтобы свести к минимуму риск редкого, но потенциально опасного для жизни синдрома гиперчувствительности (именно начальная, а не поддерживающая доза аллопуринола, необходимая для сохранения целевого уровня МК в крови, связана с возникновением этого синдрома) [25]. Затем дозу аллопуринола следует постепенно увеличивать на 50–100 мг каждые 2–4 нед вплоть до достижения целевого уровня МК. Помимо снижения риска токсико-аллергических реакций, это позволяет уменьшить и вероятность острых приступов артрита, которые чаще возникают при резком падении уровня МК [26]. Важно, что

фиксированной дозы аллопуринола, которая может гарантировать успех лечения, нет, но диапазон доз при этом очень высок (50–900 мг/сут). Главное условие – не останавливаться на фиксированной дозе, например в 200 или 300 мг/сут, а продолжать ее эскалацию, если уровень МК остается высоким. Многочисленные исследования показали, что при таком подходе целевого значения МК можно достичь у подавляющего большинства пациентов с подагрой [15, 18]. Например, в упомянутом выше исследовании M. Doherty и соавт. [15] средние дозы аллопуринола были значительно выше в группе пациентов, в которой строго следили за титрованием дозы (до достижения целевого уровня МК), по сравнению с группой, в которой такой контроль не осуществлялся (в среднем 460 и 230 мг/сут соответственно). Дозу аллопуринола можно безопасно увеличивать до достижения целевого уровня МК и у лиц с почечной недостаточностью, в том числе с СКФ <30 мл/мин [18, 21, 27]. При этом средняя суточная доза препарата при ХБП, необходимая для достижения целевого уровня МК, намного меньше, чем у пациентов с нормальной функцией почек [21]. Возможно, длительное поддержание целевого уровня МК при регулярном приеме аллопуринола способствует замедлению прогрессирования ХБП у пациентов с подагрой [28]. Ретроспективное сравнение динамики СКФ у пациентов с подагрой, принимавших аллопуринол (Милурит®) и достигших уровня МК <360 мкмоль/л (n=274), и у пациентов, не получавших УСТ (n=179), показало, что примерно через 2 года после начала наблюдения у пациентов, достигших целевого уровня МК Δ креатинина статистически значимо снизилась (p=0,001), а Δ СКФ – увеличилась (p=0,003) [29]. Средняя суточная доза аллопуринола составила $302,2 \pm 24,2$ мг.

Коррекция дозы в пожилом и старческом возрасте не требуется. Не связана с суточной дозой аллопуринола и вероятность развития нежелательных явлений [30].

Длительность приема аллопуринола

Даже длительный курсовой прием аллопуринола, как и в целом уратснижающих препаратов, у пациентов с подагрой следует считать ошибкой. После отмены препарата уровень урикемии сразу вернется к высоким значениям, что рано или поздно приведет к обострению артрита [14]. Интересны результаты ретроспективного анализа базы данных Японского регистра сердечно-сосудистых заболеваний (J-ROAD) [31]. Авторами был проанализирован 1 648 891 случай госпитализаций пациентов 20–90 лет с острым коронарным синдромом или сердечной недостаточностью с целью сравнения показателей смертности у пациентов, не получавших (n=1 292 486) УСТ, и у пациентов, принимавших ингибиторы КСО (n=315 388). После многофакторной корректировки с учетом возраста, пола, курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, ХБП и опухолевых заболеваний отношения шансов (ОШ) смертности оказалось ниже в группе ингибиторов КСО по сравнению с группой, в которой УСТ не проводилась (ОШ 0,576; 95% доверительный интервал, ДИ 0,567–0,587; p<0,001). В ходе дальнейшего анализа сравнивали уровни смертности в группе постоянного приема ингибиторов КСО (n=226 261) и в группе прекративших их прием (n=89 127). Оказалось, что смертность в группе отмены ингибиторов КСО была в 620 раз выше, чем в группе непрерывного лечения (19,8% против 0,03%; p<0,001). Воз-

можно, риск смерти при отмене ингибиторов КСО связан с резко возникающим дефицитом АТФ.

Долгое время считалось, что назначение УСТ во время приступа артрита приводит к более тяжелому его течению. Однако в последнем метаанализе шести исследований не выявлено негативного влияния на проявления артрита назначения УСТ непосредственно во время приступа [32]: различий в оценках боли пациентами, получавшими и не получавшими УСТ, не установлено ни на исходном уровне, ни на 3–4-й, 7–8-й, 10-й или 14–15-й день терапии ($p \geq 0,42$). Кроме того, не обнаружено значимой разницы во времени разрешения приступа подагры или риске рецидива приступа подагрического артрита в последующие 28–30 дней (относительный риск 1,06; 95% ДИ 0,59–1,92; $p=0,84$). Частота неблагоприятных событий в группах была схожей.

Не оправданы и опасения, связанные с увеличением риска нейродегенеративных заболеваний на фоне УСТ. По

данным недавнего метаанализа, длительный (9–14 лет) прием аллопуринола, напротив, сопровождался снижением риска деменции [33]. Гепатотоксические эффекты аллопуринола редки и в большинстве случаев оцениваются как легкой или умеренной степени тяжести [34].

Таким образом, пациенты с подагрой должны постоянно принимать аллопуринол (при должной эффективности и отсутствии нежелательных явлений), препарат не следует отменять в случае обострения артрита [8–10].

В заключение стоит отметить, что назначение аллопуринола пациентам с подагрой и БГУ в качестве первой линии УСТ будет эффективным в большинстве случаев при соблюдении двух базовых правил: постепенная эскалация дозы и длительный (при отсутствии противопоказаний – пожизненный) прием препарата, обеспечивающий поддержание целевого уровня МК в крови (как минимум <360 мкмоль/л).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 Nov;78(11):1592-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933.
- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186-91. doi: 10.1097/BOR.000000000000028.
- Gan TM, Ye YY, Mo GL, Li JY. Progress of uric acid in cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2024 Apr 12;13(2):e0300. doi: 10.1097/XCE.0000000000000300. eCollection 2024 Jun.
- Елисеев МС, Елисеева МЕ. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(8):32-40. [Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as associated conditions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(8):32-40. (In Russ.)].
- Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanasa 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.
- Son CN, Stewart S, Su I, et al. Global patterns of treat-to-serum urate target care for gout: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Aug;51(4):677-684. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.011. Epub 2021 Apr 25.
- 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312-24. doi: 10.1136/ard.2006.055269. Epub 2006 May 17.
- 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 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
- Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2024;62(1):7-12. [Eliseev MS, Nasonov EL. Treatment and diagnostics of gout: Unsolved problems in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia*. 2024;62(1):7-12 (In Russ.)].
- Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3737. [Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2024; 23(1):3737. (In Russ.)].
- 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 Jul;77(7):1048-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288. Epub 2018 Feb 20.
- 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 Dec; 63(12):4002-6. doi: 10.1002/art.30649.
- 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 Oct 20; 392(10156):1403-1412. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5.
- Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология. 2020;14(3):117-124. [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. (In Russ.)].
- 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.

18. 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. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the «treat to target» strategy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;(6):17-22. (In Russ.)].
19. de Lautour H, Taylor WJ, Adebajo A, et al. Development of Preliminary Remission Criteria for Gout Using Delphi and 1000Minds Consensus Exercises. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):667-72. doi: 10.1002/acr.22741.
20. Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2022 Aug 30;378:o1754. doi: 10.1136/bmj.o1754.
21. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 21;19(1):283. doi: 10.1186/s13075-017-1491-x.
22. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Relationships Between Allopurinol Dose, Oxypurinol Concentration and Urate-Lowering Response-In Search of a Minimum Effective Oxypurinol Concentration. *Clin Transl Sci*. 2020 Jan;13(1):110-115. doi: 10.1111/cts.12686. Epub 2019 Sep 3.
23. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Apr;12(4):235-42. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132. Epub 2015 Sep 29.
24. Toprover M, Crittenden DB, Modjinou DV, et al. Low-Dose Allopurinol Promotes Greater Serum Urate Lowering in Gout Patients with Chronic Kidney Disease Compared with Normal Kidney Function. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2019 Mar;77(2):87-91.
25. 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.
26. Stamp L, Horne A, Mihov B, et al. Is colchicine prophylaxis required with start-low go-slow allopurinol dose escalation in gout? A non-inferiority randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1626-1634. doi: 10.1136/ard-2023-224731. Epub 2023 Aug 31.
27. 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):2065-2070. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873. Epub 2017 Aug 22.
28. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1526-1533. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4463.
29. Елисеев МС, Желябина ОВ. Влияние терапии аллопуринолом на функцию почек у пациентов с подагрой (результаты ретроспективного когортного исследования). Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2024;8(2):60-65. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. Effect of allopurinol on renal function in patients with gout (retrospective cohort study results). *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2024;8(2):60-65. (In Russ.)].
30. 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.
31. Kuwabara M, Nakai M, Sumita Y, et al. Xanthine oxidase inhibitors treatment or discontinuation effects on mortality: evidence of xanthine oxidase inhibitors withdrawal syndrome. *Front Pharmacol*. 2024 Jan 8;14:1289386. doi: 10.3389/fphar.2023.1289386.
32. Tai V, Gow P, Stewart S, et al. An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of urate-lowering therapy initiation during a gout flare. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Apr;65:152367. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152367. Epub 2024 Jan 7.
33. Lai SW, Hwang BF, Kuo YH, et al. Allopurinol use and the risk of dementia: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 1;101(26):e29827. doi: 10.1097/MD.00000000000029827.
34. Dewi C, Puspita F, Puspitasari IM, Zakiyah N. Hepatic Safety of Febuxostat and Allopurinol for Gout Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Sep 18;19:731-743. doi: 10.2147/TCRM.S424598. eCollection 2023.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.07.2024/10.09.2024/13.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» № 1021051403074-2.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic “Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases” №1021051403074-2.

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