ОБЗОРЫ

Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES

Елисеев М.С.

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

Подагра ассоциируется с высокой частотой сопутствующих заболеваний, среди которых выделяют сердечно-сосудистую патологию и болезни почек. При этом сердечно-сосудистая смертность находится на первом месте среди причин смерти у пациентов с подагрой и превышает популяционную. Возможно, это связано с главными признаками подагры – высоким сывороточным уровнем мочевой кислоты (МК) и обусловленным им хроническим воспалением. Медикаментозная коррекция гиперурикемии – основа терапии подагры и, как предполагается, способна нивелировать негативное влияние МК на риск связанных с ней неблагоприятных событий. Препаратами первой линии урат-снижающей терапии являются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат). Их действие на уровень МК, сопутствующие заболевания, отдаленные исходы (в том числе общую и сердечно-сосудистую смертность, развитие и прогрессирование хронической болезни почек), а также возникновение неблагоприятных реакций изучается в крупных исследованиях, результаты которых могут повлиять на стратегию такой терапии.

*В статье обсуждаются достоинства и недостатки исследования CARES (Gout and **Car**diovascular Morbidit**ies**), в котором сравнивалась сердечно-сосудистая безопасность аллопуринола и фебуксостата. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола, но в то же время демонстрируют больший риск сердечно-сосудистой и общей смертности в группе фебуксостата. Анализ этой работы не позволяет сделать вывод о повышении сердечно-сосудистого риска при терапии фебуксостатом, однако показывает, что при сопоставлении с аллопуринолом этот риск может быть выше. Необходимо более детальное изучение данного вопроса после получения результатов уже начавшихся и планируемых исследований, посвященных сравнению влияния на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аллопуринола и фебуксостата у пациентов с асимптоматической гиперурикемией.*

Ключевые слова: *сердечно-сосудистая смертность; фебуксостат; аллопуринол; гиперурикемия.*
Контакты: *Максим Сергеевич Елисеев;* ***elicmax@rambler.ru***
Для ссылки: *Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42–46.*

Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study

Eliseev M.S.

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

Gout is associated with the high frequency of comorbidities, among which there are cardiovascular disease and kidney diseases. In this case, cardiovascular mortality rates are in the first place among the causes of death in patients with gout and exceed the death rates in the population. This may be associated with the main signs of gout, such as a high serum uric acid (UA) level and its related chronic inflammation. Drug correction of hyperuricemia is the mainstay of gout therapy and it is supposed to be able to neutralize the negative effect of UA on the risk of its associated adverse events. Xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) are first-line urate-lowering agents. Their effect on UA levels, comorbidities, long-term outcomes (including overall and cardiovascular mortality, development and progression of chronic kidney disease), and occurrence of adverse reactions is studied in large-scale studies, the results of which may affect the strategy of such therapy.

The paper discusses the advantages and disadvantages of the CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) study that has compared the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat. The findings suggest that there is no substantial difference in the frequency of cardiovascular events with febuxostat and allopurinol, but at the same time these demonstrate a high risk for cardiovascular and overall mortality in the febuxostat group. Analysis of this paper cannot conclude that there is a greater cardiovascular risk with therapy with febuxostat; however, it shows that when compared with allopurinol, this risk may be higher. A more detailed study of this issue is required after obtaining the results of already started and planned investigations comparing the effects of allopurinol and febuxostat on the risk of adverse cardiovascular events in patients with asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: *cardiovascular mortality; febuxostat; allopurinol; hyperuricemia.*
Contact: *Maksim Sergeevich Eliseev;* ***elicmax@rambler.ru***
For reference: *Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):42–46.*
DOI*: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46*

В конце 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (**F**ood and **D**rug **A**dministration, FDA) опубликовало следующую рекомендацию: «Настоятельно призываем медицинских работников и пациентов сообщать о побочных эффектах, связанных с фебуксостатом...» [1]. Причиной этого послужили предварительные результаты исследования CARES (Gout and **Car**diovascular Morbidit**ies**), в котором проводилось сравнение сердечно-сосудистой безопасности двух урат-снижающих препаратов – аллопуринола и фебуксостата [2].

В основе действия фебуксостата, как и аллопуринола, лежит способность ингибировать ксантиноксидазу, и именно препараты с данным механизмом действия показаны в качестве первой линии терапии подагры в большинстве международных и национальных рекомендаций [3–6]. В клинической практике предлагается начинать терапию с назначения аллопуринола, а в случае неэффективности максимальных доз, определяемых исходя из скорости клубочковой фильтрации, т. е. при недостижении целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки, а также в случае развития нежелательных реакций и плохой переносимости препарата заменять его на фебуксостат [4–6]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (**A**merican **C**ollege of **R**heumatology, ACR) решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально. Препараты с иным механизмом действия назначают лишь в том случае, когда не удается достичь целевого уровня МК сыворотки при использовании ингибиторов ксантиноксидазы или комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы [3]. Данная тактика замены одного препарата на другой клинически и экономически оправданна и позволяет добиться оптимального контроля заболевания у большинства пациентов [5–9]. Более того, именно с ингибированием ксантиноксидазы, а не только с коррекцией уровня уремии, возможно, связаны потенциальные нефро- и кардиопротективные эффекты этих препаратов [10–13]. Например, назначение фебуксостата ингибирует экспериментальный атерогенез у мышей *in vivo* [13]. Ксантиноксидредуктаза, обладающая выраженной тканевой экспрессией, способностью высвобождаться в циркуляцию и связывать поверхность эндотелиальных клеток, может оказывать негативное действие на сосуды и другие ткани, являясь наряду с гиперурикемией основной мишенью для ингибиторов ксантиноксидазы [13–16]. Эти препараты уменьшают выработку супероксида путем длительного изменения состояния фермента, ограничивают окислительный стресс, нормализуют окислительно-восстановительный азотистый баланс, подавляют активацию эндотелиальных клеток и мононуклеарных фагоцитов, воспаление *in vitro* и *in vivo* [13–16]. Это тем более важно, поскольку при подагре крайне высок сердечно-сосудистый риск, связанный не только с традиционными факторами, но и с гиперурикемией и хроническим воспалением, опосредованным кристаллами моноурата натрия [17–19]. И любая возможность снижения этого риска у пациентов с подагрой должна быть реализована, при этом необходимо тщательно оценивать сердечно-сосудистую безопасность применяемых препаратов [3–6].

В марте этого года опубликованы предварительные данные исследования CARES, посвященного проблеме сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола, которые широко обсуждаются [2]. Например, независимая некоммерческая адвокатская группа Public Citizen, основываясь на результатах CARES, предложила полностью изъять фебуксостат с рынка, так как, по мнению ее представителей, существует «веское доказательство того, что серьезный сердечно-сосудистый вред фебуксостата перевешивает любую предполагаемую клиническую выгоду» [20]. Попытаемся объективно проанализировать достоинства и недостатки этого исследования, а также то, насколько полученные в нем результаты однозначны и какое практическое значение они могут иметь для клинической практики.

Проведение крупного контролируемого исследования было основным условием для одобрения FDA фебуксостата (препарат был зарегистрирован и одобрен для лечения подагры в 2009 г.), причем более ранние попытки регистрации были отклонены из-за опасения риска развития сердечно-сосудистых событий, которые наблюдались на стадии клинических исследований. Настороженность в отношении сердечно-сосудистой безопасности фубуксостата возникла после публикаций результатов четырех сравнительных работ, две из которых были проведены в рамках II фазы клинических исследований [7, 21–23]. Однако частота оцениваемых сердечно-сосудистых событий оказалась крайне мала, что не позволило сделать конкретные выводы. Невелики были и длительность некоторых исследований, число включенных в них пациентов, особенно в группах контроля (принимающие аллопуринол); не прослежены отдельно влияние разных доз препаратов и ответ на терапию (достижение целевого уровня МК), а сами случаи сердечно-сосудистых событий регистрировались ретроспективно. Таким образом, имеющаяся информация была недостаточной для объективной оценки сердечно-сосудистой безопасности исследуемых препаратов. Наконец, в 6-месячном рандомизированном контролируемом исследовании CONFIRMS, включавшем 2269 пациентов с подагрой, в котором тяжелые сердечно-сосудистые события оценивались при проспективном наблюдении, при применении фебуксостата в дозе 40 мг/сут не было ни одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, а при использовании дозы 80 мг/сут они регистрировались в 0,4% случаев, что совпадает с показателем при приеме аллопуринола, а оба случая сердечно-сосудистой смерти имели место у пациентов, получавших аллопуринол [24].

В связи с этим крупное проспективное (n=6190, средняя длительность наблюдения 32 мес) мультицентровое двойное слепое рандомизированное по подтверждению не худшего результата лечения исследование CARES должно было стать определяющим. Основными критериями включения пациентов в это испытание были диагноз подагры, соответствующий критериям ACR, и наличие сердечно-сосудистых заболеваний до рандомизации, в частности инфаркта миокарда, госпитализации по причине нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки, инсульта, заболеваний периферических сосудов, а также сахарного диабета с признаками микро- или макрососудистых осложнений. После рандомизации пациентам исходно назначали либо фебуксостат 40 мг/сут, либо аллопуринол, стартовая доза которого была стратифицирована, исходя из показателей почечной функции. В дальнейшем эскалация дозы проводилась в зависимости от того, был ли достигнут целевой сывороточный уровень МК (<360 мкмоль/л): дозу фебуксостата увеличивали при необходимости до 80 мг/сут через 2 нед, дозу аллопуринола постепенно титровали по 100 мг/сут до максимальной

600 мг/сут, а при снижении клиренса креатинина до 30–60 мл/мин – до 400 мг/сут. Доза фебуксостата у 61% больных составляла 80 мг/сут, наиболее часто назначаемая доза аллопуринола (у 44,6% больных) – 300 мг/сут. Хотя вероятность достижения уровня МК <360 мкмоль/л в группах была одинаковой, более строгий контроль уремии (МК сыворотки <300 мкмоль/л), рекомендуемый у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, достигался чаще при приеме фебуксостата.

С целью снижения частоты приступов артрита, уменьшения системного воспаления на протяжении 6 мес назначали низкие дозы колхицина, либо (намного реже) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или глюкокортикоидов. В итоге частота приступов в группах оказалась сопоставимой (0,68 приступа в год при приеме фебуксостата и 0,63 приступа в год при приеме аллопуринола). Однако, учитывая, что приступ артрита потенциирует протромботический статус, стрессовые реакции, связанные с острой болью, как и использование НПВП, могут повлиять на сердечно-сосудистый риск, который во время острого приступа подагрического артрита существенно возрастает [25]. Но в CARES не уточнялись интенсивность и продолжительность приступов артрита и неизвестно, имелись ли различия по этим показателям в сравниваемых группах.

На первой конечной точке регистрировались следующие исходы: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, нестабильная ишемия миокарда с необходимостью неотложной реваскуляризации. К концу исследования было задокументировано 656 конечных точек, и если оценивать их суммарно, то относительный риск (ОР) для фебуксостата не отличался от такового для аллопуринола: 1,03 (95% доверительный интервал, ДИ 0,87–1,23). Однако риск сердечно-сосудистой смерти для фебуксостата был выше (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73), как и риск смерти от любых причин (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47), причем смертность от всех причин в основном была обусловлена смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Внезапная коронарная смерть (наиболее распространенная причина смерти в обеих группах) констатирована у 2,7% больных при приеме фебуксостата и у 1,8% при использовании аллопуринола.

При всей кажущейся объективности исследование имело один весьма серьезный недостаток: 56,6% пациентов досрочно прекратили прием препаратов (57,3% в группе фебуксостата и 55,9% в группе аллопуринола, т. е. отказ от терапии наблюдался с одинаковой частотой), а почти половина пациентов (45%) выпали из-под динамического наблюдения, независимо от того, принимали они препараты или нет. И если учитывать этих «потерянных» пациентов, то для показателя общей смертности различия нивелировались: ОР для фебуксостата был уже не 1,22 (95% ДИ 1,01–1,47), а 1,09 (95% ДИ 0,94–1,28). Кроме того, необъяснимо, почему многие пациенты умерли вне приема препаратов либо в 30-дневний срок после завершения CARES [26]. Эти факты, не ставя под сомнение результаты исследования, существенно снижают их достоверность.

Интерпретацию осложняет и отсутствие данных о частоте общей и сердечно-сосудистой смертности при естественном течении подагры, возможно, разница в результатах в группах объясняется всего лишь более благоприятными эффектами аллопуринола. Например, в исследовании A. Noman и соавт. [27] было показано антиишемическое действие высоких доз аллопуринола (600 мг/сут) по сравнению с плацебо у пациентов с нестабильной стенокардией. Очевидно, однако, и то, что регистрация и проведение плацебоконтролируемого исследования, аналогичного CARES, невозможны по этическим соображениям. По-видимому, преимущества аллопуринола реализуются благодаря его неселективности [28]. Наконец, к непонятным особенностям дизайна CARES относится включение в исследование только пациентов с подагрой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время нет доказательств того, что прием фебуксостата приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, но и игнорировать результаты CARES не следует. Определяющими, по-видимому, будут данные стартовавших исследований, посвященных сравнению влияния на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аллопуринола и фебуксостата у пожилых пациентов с асимптоматической гиперурикемией [29, 30]. Не менее важными могут быть результаты другого многоцентрового проспективного рандомизированного слепого исследования у 200 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, цель которого – определить, возможно ли благоприятное влияние фебуксостата на клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гиперурикемией по сравнению с традиционным лечением [31]. Помимо ингибирования ксантиноксидазы, которое, как и непосредственное снижение уровня уремии, может быть потенциально важным для реализации позитивного влияния фебуксостата на сердечно-сосудистый риск, есть данные о стойком снижении под действием препарата инсулинорезистентности и экспрессии высокочувствительного СРБ [32]. Подтверждение возможности снижения сердечно-сосудистого риска с помощью медикаментозной коррекции гипеурикемии у пациентов с подагрой получено в недавней работе F. Perez-Ruiz [33]. Проведенный автором анализ динамического наблюдения за когортой из 1193 пациентов с подагрой показал, что при достижении целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) вероятность смерти в 2,39 раза ниже. Интересно, что этот уровень был достигнут лишь у каждого 6-го (16,3%) пациента.

Итак, с одной стороны, основным требованием должна быть максимальная осторожность при назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, что обозначено в инструкции по его применению (использование препарата не рекомендуется у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью), а также в упомянутой выше директиве FDA [1]. С другой стороны, нет оснований считать, что применение препарата может быть опасным у таких пациентов, так как плацебоконтролируемых исследований, касающихся этой проблемы, не проводилось, а имеющиеся данные, напротив, показывают возможность уменьшения смертности при снижении уровня МК ниже целевого [33]. Наконец, остается открытым вопрос о возможной альтернативе фебуксостату, особенно при неэффективности или плохой переносимости аллопуринола, а также наличии противопоказаний для его использования. Это особенно важно, так как применение аллопуринола в низких, максимально допустимых, исходя из значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), дозах позволя-

ет достичь целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) менее чем в половине случаев [34]. И даже при игнорировании рекомендации по ограничению дозы аллопуринола в зависимости от СКФ у трети пациентов целевой уровень МК сыворотки остается выше целевого [35]. В то же время при неэффективности аллопуринола назначение фебуксостата у 2/3 пациентов с подагрой позволяет снизить сывороточный уровень МК ниже целевого [7]. В этих случаях фебуксостат остается безальтернативным препаратом, в том числе в Российской Федерации, где нет зарегистрированных препаратов с другим механизмом действия (урикозурики, препараты уриказы).

ЛИТЕРАТУРА

1. U.S. Food and Drug Administartion. Safety Alerts for Human Medical Products. https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm584702.htm
2. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; American College of Rheumatology. 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.
4. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):328-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18.
5. 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.
6. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: Nasovnov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
7. 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.
8. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 4;161(9):617-26. doi: 10.7326/M14-0227.
9. 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.
10. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012 Aug; 30(4):217-26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x. Epub 2011 Jun 12.
11. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Feb; 29(2):406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378. Epub 2013 Sep 15.
12. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol.* 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
13. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep.* 2014 Apr 1;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
14. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep.* 2015 Aug; 67(4):669-74. doi: 10.1016/j.pharep.2015.05.004. Epub 2015 May 23.
15. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164. Epub 2016 Dec 14.
16. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun; 71(6):851-865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Epub 2018 Feb 27.
17. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008 May 26;168(10):1104-10. doi: 10.1001/archinte.168.10.1104.
18. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421. Epub 2013 Jan 12.
19. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2017;89(5):10-9. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(5):10-9. (In Russ.)].
20. Public Citizen Calls on FDA to Withdraw Takeda Gout Drug. https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/6/public-citizen-calls-on-fda-to-withdraw-takeda-gou.
21. 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.
22. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):916-23.
23. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
24. 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.
25. Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol.* 2014 Jan;33(1):91-8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2. Epub 2013 Aug 30.
26. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.

27. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1. Epub 2010 Jun 9.
28. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. Life Sci. 2005 Mar 4;76(16): 1835-47. Epub 2005 Jan 18.
29. Kojima S, Matsui K, Ogawa H, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiorenovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol.* 2017 Jan;69(1):169-175. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015. Epub 2016 Apr 20.
30. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
31. Yokota T, Fukushima A, Kinugawa S, et al. Randomized Trial of Effect of Urate-Lowering Agent Febuxostat in Chronic Heart Failure Patients with Hyperuricemia (LEAF-CHF). *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5):976-982. doi: 10.1536/ihj.17-560. Epub 2018 Aug 11.
32. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int.* 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296- 016-3612-2.
33. Perez-Ruiz F. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arthritis Rreum*. 2018; 70(Suppl 9):954-5.
34. 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.
35. 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.

Поступила 13.07.2018

Исследование поддержано АО «ФП Оболенское». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.