

# Актуальная стратегия лечения подагрического артрита

Петрова М.С., Мусийчук М.М., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

*Фебуксостат — непуринный селективный ингибитор изоформ ксантиноксидазы (КОР), действие которого направлено на снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Фебуксостат — более мощный ингибитор КОР, чем аллопуринол, что подтверждается достижением целевого уровня МК при лечении фебуксостатом чаще, чем при приеме аллопуринола, особенно у пациентов с высокой концентрацией уратов в сыворотке крови. Фармакокинетические свойства фебуксостата не зависят от почечного клиренса, что отличает его от аллопуринола и может быть преимуществом для пациентов с хроническими заболеваниями почек. В ряде исследований проводится дальнейшая оценка безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы и его возможного позитивного действия на сохранение функции почек. Важным является и то, что у пожилых пациентов не требуется коррекции дозы фебуксостата.*

**Ключевые слова:** подагра; гиперурикемия; фебуксостат; аллопуринол; хронические заболевания почек; сердечно-сосудистые заболевания.

**Контакты:** Марианна Семеновна Петрова; [podagra@bk.ru](mailto:podagra@bk.ru)

**Для ссылки:** Петрова МС, Мусийчук ММ, Мазуров ВИ. Актуальная стратегия лечения подагрического артрита. Современная ревматология. 2018;12(3):70–75.

## *The current treatment strategy for gouty arthritis*

*Petrova M.S., Musiychuk M.M., Mazurov V.I.*

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015*

*Febuxostat is a non-purine selective inhibitor of isoforms of xanthine oxidoreductase (XOR), the effect of which is aimed at lowering the level of serum uric acid (UA). Febuxostat is a more potent inhibitor of XOR than allopurinol, as confirmed by that target UA levels have been achieved more frequently with febuxostat than with allopurinol, particularly in patients with high serum urate concentrations. The pharmacokinetic properties of febuxostat are not dependent on renal clearance, which distinguishes it from allopurinol and may benefit patients with chronic kidney disease. A number of studies are being conducted to further evaluate the cardiovascular safety of febuxostat and its possible positive effects in preserving renal function. Of importance is the fact that febuxostat does not require dose adjustment in elderly patients.*

**Key words:** gout; hyperuricemia; febuxostat; allopurinol; chronic kidney diseases; cardiovascular diseases.

**Contact:** Marianna Semenovna Petrova; [podagra@bk.ru](mailto:podagra@bk.ru)

**For reference:** Petrova MS, Musiychuk MM, Mazurov VI. The current treatment strategy for gouty arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):70–75.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2018-3-70-75

Подагра — распространенное ревматическое заболевание. Популяционные исследования, проведенные в США, Великобритании и Германии, свидетельствуют о том, что она относится к наиболее частым причинам воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет и на ее долю приходится 1,4% в структуре общей заболеваемости [1–3]. Согласно данным Росстата (2015), в Российской Федерации подагрой страдает 0,1% взрослого населения. Значительно чаще в мире встречается гиперурикемия (ГУ) [4]. Так, в США ее распространенность достигает 22%, во Франции — 17,6%, в РФ — 7%.

Представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования А. Shiozawa и соавт. [5], в котором проанализированы 646 абстрактов и 8 статей, посвященных впервые возникшему подагрическому артриту. Оказалось, что у лиц с уровнем мочевой кислоты (МК) в крови 6 мг/дл

(на 1000 пациенто-лет) подагра возникла лишь в 0,8 случая, в то время как при уровне МК 10 мг/дл она была выявлена в 70,2 случая. Более того, при анализе 913 абстрактов и 18 статей, касавшихся изучения риска развития повторных подагрических атак, выяснено, что при концентрации МК 6 мг/дл повторные приступы подагры развивались значительно реже (12% случаев), чем при ее уровне 10 мг/дл (62%).

Одной из важных междисциплинарных проблем является коморбидность при подагре. Она напрямую связана с сердечно-сосудистой патологией, хронической болезнью почек (ХБП) и метаболическим синдромом. Все шире обсуждаются вопросы ассоциации бессимптомной ГУ с сердечно-сосудистыми и ренальными поражениями и, конечно, с метаболическим синдромом, включающим сахарный диабет/нарушение толерантности к углеводам, ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию [6].

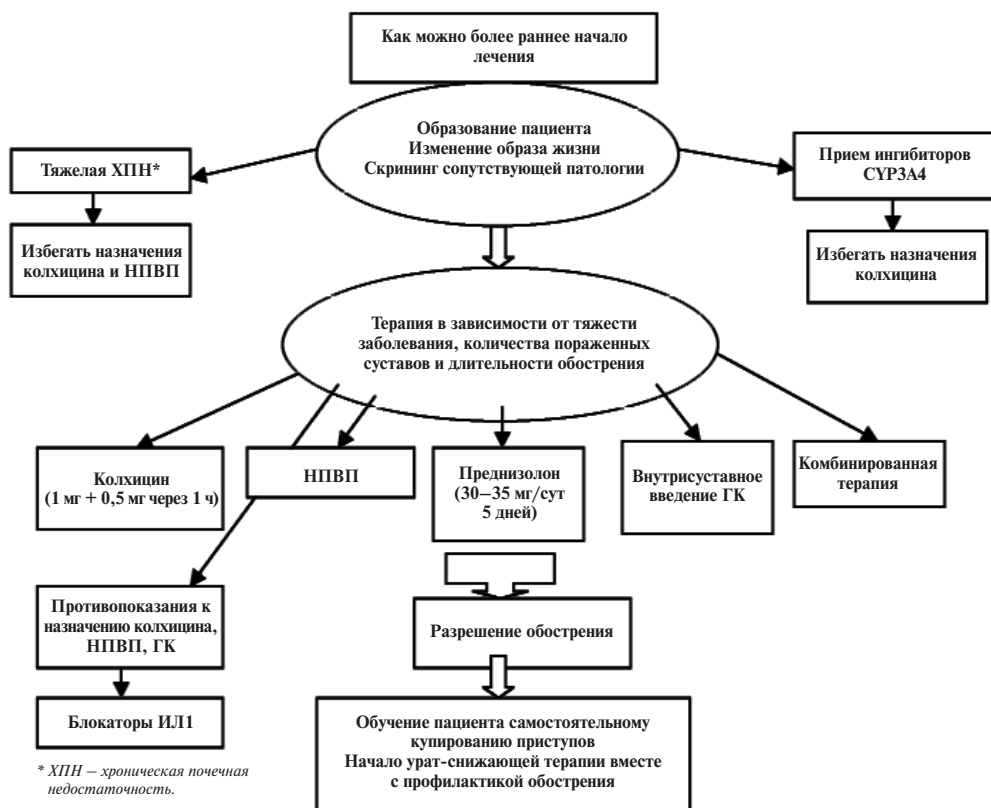


Рис. 1. Схема лечения острой подагрической атаки [7]

**Лечебная стратегия**

В современной литературе много внимания уделяется тактике ведения пациентов с бессимптомной ГУ. Необходимость назначения урат-снижающей терапии в случае верификации подагры не вызывает сомнений [7].

В лечении подагры важное место занимает образование пациентов, разъяснение значения диеты, снижения массы тела, нормализации образа жизни. Большую помощь при этом оказывает организация школ пациентов, где могут обсуждаться вопросы питания, контроля массы тела, избавления от вредных привычек, а также необходимость и задачи эффективной урат-снижающей терапии. Немедикаментозные методы полезно использовать и у пациентов с бессимптомной ГУ.

Существуют исследования, доказывающие, что нормализация массы тела (с помощью диеты или хирургическим путем) эффективна для снижения уровня МК. Кроме того, регулярная физическая активность может уменьшить уровень смертности, связанный с ГУ. Доказана связь между избыточным потреблением мяса и алкоголя и увеличением риска возникновения подагрической атаки, а также между потреблением молочных продуктов и снижением уровня уратов (особенно кисломолочной продукции, низкокалорийных йогуртов) [8]. Хотя вклад диеты и изменения образа жизни в снижение уровня МК не так уж и высок, их следует рассматривать как меры профилактики кардиоваскулярных осложнений, нередко сопутствующих подагре. В 2016 г. представлены обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры [7]. В соответствии с этими рекомендациями два основных направления в лечении пациента с подагрой – это *купирование острой подагрической атаки и коррекция ГУ*.

Для успешного купирования острого суставного синдрома основополагающим является как можно более раннее начало лечения (концепция «pill in the pocket», т. е. «таблетка в кармане»). Это подчеркивает важность образовательной программы для пациентов, которые должны уметь оказывать себе помощь при начальных признаках обострения. Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и колхицин. При тяжелых, часто рецидивирующих обострениях, а также наличии противопоказаний к традиционным противовоспалительным агентам следует рассмотреть применение блокаторов интерлейкина (ИЛ) 1 (канакинумаб, рилонацепт; рис. 1).

Противовоспалительное действие НПВП основано на ингибировании циклооксигеназы – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, тромбоксан, простаглицлин. Основной мишенью противовоспалительного действия ГК также является каскад арахидоновой кислоты – подавление активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, что также приводит к уменьшению образования провоспалительных агентов. Кроме того, ГК улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, вызывают вазоконстрикцию капилляров, уменьшают экссудацию жидкости, стабилизируют клеточные мембраны, в том числе мембраны лизосом, предотвращая выход лизосомальных ферментов и снижая их концентрацию в месте воспаления. Колхицин – ингибитор фосфатазы. Его действие обусловлено уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК [9]. При наличии у пациента противопоказаний к использованию НПВП, колхицина, ГК, а также при неэффективности этой терапии следует рассмотреть возможность применения ингибитора ИЛ1 – провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита. Синтез ИЛ1 индуцируется кристаллами МК через систему Toll-подобных рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки, путем активации цитозольного белка NLRP3. Белок NLRP3 в свою очередь активирует каспазу 1, под действием которой образуется активная форма ИЛ1β, привлекающая различные клетки, участвующие в воспалении [10].

Основа лечения подагры – коррекция уровня МК до целевого значения (рис. 2). Урат-снижающие препараты ре-

ОБЗОРЫ

комендуется назначать уже после первого приступа подагрического артрита в эффективной дозе для достижения целевого уровня МК в крови, составляющего <6 мг/дл (360 мкмоль/л). При тяжелом течении заболевания (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) в качестве целевого следует рассмотреть уровень МК <5 мг/дл (300 мкмоль/л). Нельзя забывать, что не рекомендуется длительно поддерживать низкий уровень МК (<3 мг/дл, или 180 мкмоль/л), так как имеются данные о нейропротективном ее действии в отношении болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера [11].

В настоящее время в лечении подагры используются урикодепрессоры, урикозуретики, а также препараты, включающие фермент уриказу [12–14].

У большинства пациентов с подагрой препаратом выбора при инициации урат-снижающей терапии является аллопуринол, который назначают в дозе 50–100 мг/сут, а затем дозу препарата постепенно увеличивают на 100 мг через каждые 2–4 нед до достижения целевых значений МК в крови. У 30–50% пациентов с нормальной функцией почек, получающих аллопуринол в дозе 300 мг/сут, целевого уровня МК достигнуть не удается. У ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе 900 мг/сут [15].

Возможно также назначение урикозурического препарата (бензбромарон, пробенецид) в виде монотерапии (при непереносимости аллопуринола) или в комбинации с аллопуринолом. В клиническую практику входят новые урикозуретики – лезинурад и веринурад, способствующие ингибции почечного транспортера URAT1 [16]. Следует принимать во внимание, что использование урикозуретиков при подагрической нефропатии ограничено [17, 18].

У пациентов с тяжелым течением подагрического артрита и низким качеством жизни, у которых целевое значение МК не может быть достигнуто с помощью всех доступных медикаментов в максимальных дозах (включая комбинации препаратов), используют пеглотиказу – рекомбинантную уриказу, расщепляющую МК в хорошо растворимый аллантоин.

Если целевое значение МК не может быть достигнуто при использовании максимально переносимой дозы аллопуринола, а также если у пациента имеются противопоказания к его назначению (выраженные нарушения функции

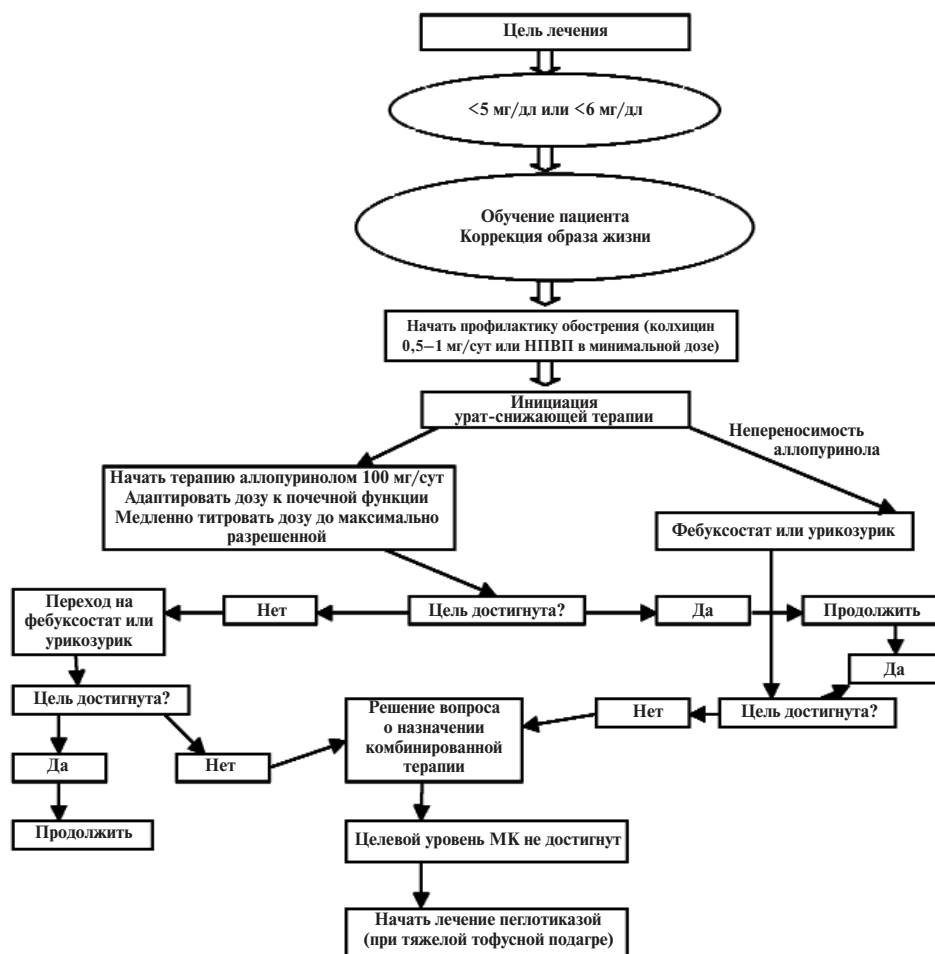


Рис. 2. Коррекция ГУ у пациентов с подагрой [7]

печени и почек, гемохроматоз, беременность, нежелательные явления – НЯ), препаратом выбора является фебуксостат [2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота] – непуриновый селективный ингибитор изоформ ксантиноксидоредуктазы (КОР), разрешенный для лечения подагры в 2008 г. [19]. Препарат ингибирует и окисленную, и восстановленную формы КОР [19, 20] в отличие от активного метаболита – аллопуринола (оксипуринола), который действует лишь на восстановленную форму фермента [20, 21]. Кроме того, препарат не оказывает негативного действия на другие ферментные пути, которые являются частью пуринового и пиримидинового метаболизма, в том числе при высоких концентрациях [19].

Метаболизм фебуксостата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой [22], 25–45% препарата выводится с мочой в конъюгированном виде и 1–6% – в неизменном виде [23–26]. У пациентов с патологией печени также не требуется коррекции дозы фебуксостата. У большинства пациентов с умеренной и даже тяжелой почечной недостаточностью фебуксостат снижал уровень уратов [27].

EMA (European Medicines Agency) рекомендует фебуксостат для лечения хронической ГУ, когда имеются отложения кристаллов, выявленные методами визуализации на доклинической стадии подагрического артрита [28, 29]. В Австралии показанием для назначения фебуксостата яв-

ляется подагра [30], в Японии – не только подагра, но и бессимптомная ГУ, считающаяся доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также одной из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности [31].

Как известно, ГУ и подагра ассоциированы с развитием ХБП. Возможность применения фебуксостата у пациентов с ХБП и значимым снижением клиренса креатинина – важное преимущество этого препарата. Повышение сывороточного уровня МК связано с нарушением функции почек и развитием артериальной гипертензии, что является независимыми факторами риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы [32]. В литературе представлены данные, демонстрирующие достоверное снижение системного артериального давления и гломерулярной гипертензии после лечения фебуксостатом, полученные на животных моделях с индуцированной ГУ [33].

В Великобритании популяционное исследование показало, что распространенность ХБП (II стадия и выше) у пациентов с бессимптомной ГУ (уровень МК >10 мг/дл, или 584,9 мкмоль/л) и подагрой составляла 86 и 53% соответственно. Таким образом, ХБП представляется одним из главных факторов риска развития подагры, в свою очередь подагра может вызывать ХБП.

Исследование FOCUS показало, что стабилизация или увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) обратно пропорционально сывороточному уровню МК: уменьшение уровня МК на 1 мг/дл вызывало увеличение расчетной СКФ на 1 мл/мин. У пациентов с наиболее выраженным снижением уровня МК можно ожидать уменьшения проявлений почечной недостаточности или даже стабилизации функции почек. Также подтверждено, что фебуксостат сравнительно эффективен и хорошо переносится у пациентов с подагрой и умеренным или выраженным снижением функции почек [34].

По данным недавно опубликованного плацебоконтролируемого исследования, у 93 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (ХБП III–IV стадии, клиренс креатинина <30 мл/мин) и бессимптомной ГУ, получавших фебуксостат, во время 6-месячного наблюдения отмечено замедление снижения СКФ [35].

Отдельного внимания заслуживает возможность комбинации фебуксостата с урикозурическими препаратами веринурадом или лезинурадом (утверждено Food and Drug Administration, FDA и ЕМА) и архалофенатом RDEA3170. Использование этих комбинаций направлено на дальнейшее уменьшение сывороточного уровня МК до достижения целевых значений. Поскольку фебуксостат не является пу-

риновым комплексом и не выводится через почки посредством транспортера URAT1, он не вступает в фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, выводящими МК, которые ингибируют URAT1, в отличие от оксипуринола (активный метаболит аллопуринола).

После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик его плазменной концентрации наступает через 1 ч. Период полувыведения является дозозависимым и составляет 4–18 ч при дозах от 10 до 120 мг [24, 36, 37]. При повторных назначениях этот период может удлиниться. Имеются данные, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [25].

При назначении 80 мг фебуксостата в течение 7 дней у небольшой когорты больных с поражением печени различной степени тяжести, изменения фармакокинетических параметров препарата или его метаболитов выявить не удалось (класс А и В по Чайлду–Пью) [38]. Таким образом, у пациентов с патологией печени не требуется коррекции дозы фебуксостата.

#### Собственные данные авторов

По нашим наблюдениям, в группе пациентов, получавших урат-снижающую терапию фебуксостатом, отмечалось быстрое и стойкое достижение целевых значений МК. В исследуемую группу вошли 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 61,3 года. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 12 лет, при этом у 11 пациентов отмечались НЯ в виде аллергической реакции, диареи, значимого повышения уровня трансаминаз на фоне приема аллопуринола, у 9 не достигнуты целевые значения МК вследствие повышения уровня трансаминаз при увеличении дозы препарата (>400 мг/сут), и у 4 назначение аллопуринола было ограничено значительным нарушением функции почек на фоне подагрической нефропатии (см. таблицу).

Подавляющее большинство пациентов (17, или 71%) получали 80 мг фебуксостата и 7 (29%) больных – 120 мг/сут.

Лечение фебуксостатом в течение 8 нед позволило статистически достоверно снизить уровень МК с  $638,0 \pm 104,6$  до  $379,0 \pm 90,2$  ммоль/л. При этом у 77% пациентов (у 7 из них доза фебуксостата составила 120 мг/сут и у 11 – 80 мг/сут) был достигнут целевой уровень МК ( $361,0 \pm 31,4$  ммоль/л). У 8 пациентов на фоне терапии фебуксостатом (у 5 из них начальная доза равнялась 120 мг/сут, у 3 – 80 мг/сут) отмечалось нарастание суставного синдрома, од-

нако у этих больных не проводилась профилактика обострений. Назначение НПВП позволило за 24–48 ч купировать артрит.

Для оценки безопасности фебуксостата мы провели сравнение основной группы пациентов с сопоставимой с ними по основным характеристикам группой из 20 пациентов, получающих аллопуринол в дозе 300–600 мг/сут (контроль). Конечными точками были: субъективная переносимость препарата, динамика

Таблица Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
Средний возраст, годы	52,41±6,7
Средняя длительность заболевания, годы	6,84±5,3
Количество пациентов, имеющих тофусы, %	7,77
Среднее количество суставных атак в год, п	2,46±1,47
Количество пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, %	82,43
Количество пациентов с заболеваниями почек, %	68,94

биохимических показателей (креатинин, мочевина, печеночные трансаминазы). Полученные нами данные подтвердили выводы, сделанные в исследовании FACT: отмены фебуксостата из-за плохой переносимости не зафиксировано, у 5 (25%) больных доза препарата была снижена после появления тошноты, сонливости [39]. В основной группе мы не отметили статистически значимого повышения биохимических показателей, в контрольной группе на фоне приема 600 мг аллопуринола у 4 (44%) из 9 пациентов выявлено повышение уровня трансаминаз более чем в 1,5 раза.

Представленные данные демонстрируют эффективность фебуксостата в снижении уровня МК. При этом профиль безопасности и переносимость препарата оказались значительно лучше, чем у аллопуринола.

### Заключение

Патогенез подагрического артрита — многокомпонентный иммуопосредованный процесс, в основе которого лежит воспалительный каскад, катализируемый обнаженной поверхностью кристаллов моноурата натрия.

Коррекция ГУ позволяет препятствовать отложению кристаллов моноурата натрия, запускающих этот воспалительный процесс. Урат-снижающая терапия должна быть достаточной для достижения целевого значения МК, при этом необходимы использование эффективных доз препаратов и учет сопутствующей патологии. Фебуксостат — урат-снижающий препарат, который недавно начал использоваться в клинической практике в России. Механизм его действия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики позволяют ожидать более значимых результатов в достижении целевых значений МК в крови у пациентов с подагрой. Нельзя исключить, что особое место препарат может занять у пациентов с ХБП и ограничением приема аллопуринола.

Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития и провоцирующих факторах подагры, ее терапия не всегда бывает успешной. Большую проблему представляет высокая частота у таких пациентов сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы, почек, что необходимо учитывать при выборе препаратов.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6): 811-27. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1305-9. doi: 10.1136/ard.2009.109884. Epub 2009 Jul 9.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
- Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):388-396. doi: 10.3899/jrheum.160452. Epub 2017 Feb 1.
- Mendez Landa CE. Renal Effects of Hyperuricemia. *Contrib Nephrol*. 2018;192:8-16. doi: 10.1159/000484273. Epub 2018 Jan 23.
- 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.
- Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123. Epub 2012 Jun 6.
- Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014 Oct 1;36(10):1465-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017. Epub 2014 Aug 21.
- Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, et al. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(9): e45907. doi: 10.1371/journal.pone.0045907. Epub 2012 Sep 21.
- Chen H, Mosley TH, Alonso A, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2009 May 1;169(9): 1064-9. doi: 10.1093/aje/kwp033. Epub 2009 Mar 18.
- 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. Epub 2006 May 17.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773.
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):318-28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7. Epub 2009 Aug 17.
- Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 14;(10): CD006077. doi: 10.1002/14651858. CD006077.pub3.
- Diaz-Torne C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):164-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000146.
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;(11): CD010457. doi: 10.1002/14651858. CD010457.pub2.
- Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, et al. Safety of allopurinol compared with other uratelowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jul;35(7):1127-37. doi: 10.1007/s00296-014-3189-6. Epub 2014 Dec 18.
- Adenuric. European Medicines Agency. Human medicines. Authorisation details. United Kingdom, 2015. [Last accessed 19 August 2015]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000777/WC500021813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000777/WC500021813.pdf)
- Uloric. *U. S. Food and Drug Administration*. Drug approval package. United States; 2009. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/021856s00toc.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s00toc.cfm).
- Uloric. Full prescribing information. *U. S. Food and Drug Administration*. United States; 2012.
- Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*.

- 2008 May;38(5):496-510. doi: 10.1080/00498250801956350.
23. 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.
24. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):821-41.
25. Khosravan R, Grabowski B, Wu JT, et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Mar;65(3):355-63. Epub 2007 Oct 22.
26. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct;23(8-9):1119-22.
27. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005 Jan-Feb;12(1):22-34.
28. Adenuric. Summary of product characteristics. European Medicines Agency. United Kingdom; 2015.
29. Perez-Ruiz F, Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(9):1549-52.
30. Adenuric. Public Summary Document. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.* Australia; 2015.
31. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Digest of Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: second edition. *Gout and Nucleic Acid Metabolism.* 2010;34(1):109-44.
32. Richette P, Frazier A, Bardin T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Mar;27(2):170-4. doi: 10.1097/BOR.000000000000149.
33. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1179-85. Epub 2007 Nov 29.
34. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol.* 2011 Jan;17(1):7-13. doi: 10.1097/RHU.0b013e318204aab4.
35. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
36. Zhang M, DI X, Xu L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):393-396. Epub 2013 Nov 19.
37. Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T, et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct;23(8-9):1117-8.
38. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol.* 2006 Jan;46(1):88-102.
39. Schumacher HR, 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.

Поступила 8.05.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.