



Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата

В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф., И.Б. Беляева, д.м.н., проф.,
М.С. Петрова, к.м.н., Р.А. Башкинов

Адрес для переписки: Вадим Иванович Мазуров, maz.nwgm@yandex.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (38): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-38-16-22

Рассмотрены возможности современной патогенетической терапии подагры. Так, применение фебуксостата (препарата Адениурик) обеспечивает не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость лечения. Несомненным преимуществом фебуксостата перед аллопуринолом является возможность применения у лиц пожилого возраста без коррекции дозы, а также у страдающих хронической болезнью почек.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат, хроническая болезнь почек

Введение

Согласно современным представлениям, подагрой считается хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекишечного обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1–11].

В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [2, 3].

Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития подагры, ее терапия не всегда бывает успешной. Большую проблему представляет высокая частота коморбидных состояний, среди которых наиболее значимыми являются патологии сердечно-сосудистой системы и почек [12–24].

Доказано, что высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом (СД) 2 типа и метаболическим синдромом (МС) [20, 25–30]. Согласно данным рандомизированных исследований, частота артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а при сочетании с МС увеличивается до 72% [30]. Установлена ассоциация

подагры с ожирением и дислипидемией [19], причинами которой в большинстве случаев являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [17]. Установлено, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) или цереброваскулярной болезни у больных АГ и гиперурикемией (ГУ) повышен в три – пять раз по сравнению с пациентами с АГ и нормоурикемией [21]. Увеличение уровня МК у лиц с сердечной недостаточностью (СН) рассматривается как показатель плохого прогноза и необходимости трансплантации сердца [22, 23].

Доказано, что ГУ вызывает констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвует в развитии дисфункции эндотелия [24]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность ксантиноксидазы могут способствовать повреждению сосудов, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа [25].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что коррекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Жизнеугрожающим осложнением подагры признана уратная нефропатия, которая обусловлена снижени-



ем экскреции МК, индуцированной кристаллизацией уратов в почках на фоне повышенного их выделения (более 800 мг/сут).

При подагрической нефропатии развиваются моче-кислая блокада канальцев почек, мочекислый нефролитиаз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.

У некоторых пациентов ГУ дебютирует клинически-ми проявлениями мочекаменной болезни [1].

Представленные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный жизненный прогноз у больных подагрой связан с более ранним развитием и тяжелым течением атеросклероза, ИБС, АГ, сердечно-сосудистых катастроф и хронической болезни почек (ХБП).

Уратснижающая терапия у пациентов с коморбидной патологией способна существенно улучшить течение этих жизнеугрожающих состояний.

Современная стратегия патогенетической терапии подагры

Общие принципы

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях Ассоциации ревматологов России 2017 г., Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016–2018 гг., Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2020 г. [7]. Она предполагает купирование острого приступа подагры, применение уратснижающей терапии, а также рекомендации по изменению образа жизни и лекарственной терапии коморбидных заболеваний [26–35].

Каждый пациент с подагрой должен быть информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже 360 мкмоль/л. Кроме того, каждый страдающий подагрой должен получить рекомендации относительно образа жизни: снижение массы тела при необходимости, отказ от приема алкоголя (пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов, регулярные физические упражнения. Кроме того, каждый больной подагрой систематически должен проходить скрининг на коморбидные состояния и факторы сердечно-сосудистого риска: ХБП, ИБС, СН, острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД 2 типа, курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.

Как было отмечено ранее, ведение пациентов с подагрой включает купирование приступа подагрического артрита и терапию в межприступный период

(профилактика повторных обострений суставного синдрома, лечение внесуставных проявлений подагры – подагрических тендинитов, подагрической нефропатии и др.).

Немедикаментозная коррекция

При подагре назначается лечебное питание с исключением продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничением соли и жиров. Последние обладают гиперурикемическим воздействием. В рацион включаются щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиления выведения из организма уратов. Общее количество потребляемой в сутки свободной жидкости следует увеличить до 2,5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы.

При сочетании подагры с ожирением назначается гипокалорийное питание. В рационе сокращается количество хлебобулочных изделий, каш, легко всасывающихся углеводов, жиров.

Больным не рекомендуется полное голодание, так как оно уже в первые дни увеличивает урикемию.

Медикаментозное лечение

Препаратами первой линии для купирования острой подагрической атаки являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин [1, 7].

Колхицин – ингибитор фосфатазы, тормозящий процессы деления клеток. Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией pH тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК [1, 2].

Колхицин можно назначать по следующим схемам:

- 0,5 мг каждый час до купирования артрита или достижения максимально допустимой дозы 6 мг;
- 1,0 мг через каждые три часа до максимально допустимой дозы 8 мг;
- первый день – по 1 мг три раза в сутки после еды, во второй – по 1 мг утром и вечером, в дальнейшем – по 1 мг в сутки.

Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности.

С целью купирования проявлений острого подагрического артрита широко применяются НПВП. Среди НПВП с учетом риска развития побочных эффектов НПВП, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы 2, например нимесулиду.

В случае неэффективности или наличия противопоказаний для применения колхицина и НПВП используют глюкокортикоиды (ГК):

- преднизолон перорально 0,5 мг/кг в первые сутки с последующим снижением дозы по 5 мг через день;
- дексаметазон внутримышечно 8 мг, при необходимости введение повторяют через 24–48 часов;



- дипроспан периартикулярно, его доза определяется размером сустава;
- метилпреднизолон внутривенно капельно по 250–500 мг, при необходимости введение повторяют через 24 часа.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (перорально и периартикулярно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1), в частности канакинумаба в дозе 150 мг подкожно.

В соответствии с рекомендациями экспертов EULAR 2016 г. [31], показаниями к началу уратснижающей терапии являются:

- ✓ приступы подагрического артрита не менее двух раз в год;
- ✓ наличие тофусов;
- ✓ уратная артропатия и/или наличие камней в почках;
- ✓ пациенты молодого возраста с уровнем МК в сыворотке крови более 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (ХБП, АГ, ИБС, СН).

Препаратом первой линии считается аллопуринол.

Терапию аллопуринолом необходимо начинать с низких доз (100 мг/сут) и увеличивать их при необходимости на 100 мг через каждые две – четыре недели для достижения целевого уровня МК 360 мкмоль/л. Длительность лечения составляет шесть месяцев. В последующем назначается поддерживающая доза аллопуринола – 100 мг/сут.

При недостаточности функции почек доза аллопуринола определяется в соответствии с величиной клиренса креатинина. При клиренсе креатинина более 60 мл/мин аллопуринол показан в дозе 200 мг/сут, менее 40 мл/мин – в дозе 100 мг/сут. При снижении клиренса креатинина менее 10 мл/мин прием аллопуринола ограничивается – 100 мг в три дня. Применение более высоких доз может усугубить течение ХБП.

Противопоказаниями для применения аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ).

У пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания для его назначения, согласно рекомендациям EULAR и ACR, необходимо использовать фебуксостат [31].

Фебуксостат

Особенности структуры и механизма действия

Фебуксостат – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота – непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, являющийся производным арилтиазола. Его терапевтическое действие связано со снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем селективного подавления ксантиноксидазы.

Молекулярная структура фебуксостата существенно отличается от молекулярной структуры аллопуринола. Поэтому фебуксостат в терапевтиче-

ских концентрациях не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, пуриннуклеозидфосфорилаза.

Фебуксостат – мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования в условиях *in vitro* составляет менее 1 нМ. Показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. Кроме того, вещество ингибирует данный фермент благодаря образованию высокоаффинных связей. В отличие от фебуксостата аллопуринол связывается только с одной формой фермента и эта связь гораздо слабее. Важно также отметить, что фебуксостат практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма [36]. Следует также отметить, что в отличие от аллопуринола при применении фебуксостата у пациентов с нарушенной функцией почек нет необходимости в подборе дозы [37].

Клинические исследования эффективности и профиля безопасности

Эффективность фебуксостата оценена в ходе большого количества клинических исследований, в том числе наивысшего уровня доказательности. В этих исследованиях эффективность фебуксостата сравнивали как с плацебо, так и с аллопуринолом.

Так, в плацебо-контролируемом исследовании фазы I, в котором принимали участие 154 здоровых добровольца [38], оценивали эффективность фебуксостата в зависимости от дозы. Доза фебуксостата титровалась в пределах 10–120 мг/сут в течение двух недель, при этом снижение концентрации МК составило 25–70% в зависимости от дозы. Таким образом был доказан дозозависимый эффект применения фебуксостата.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в течение 28 дней оценивали эффективность и профиль безопасности фебуксостата в дозах 40, 80 и 120 мг/сут у пациентов с подагрой и ГУ [39]. Количество больных с уровнем МК менее 360 мкмоль/л и степень ее снижения достоверно выше были у принимавших фебуксостат в любой дозе по сравнению с получавшими плацебо. Так, в группе фебуксостата в дозе 120 мг/сут целевого уровня МК достигли 94% больных, в группе фебуксостата в дозе 80 мг/сут – 76%, в группе фебуксостата в дозе 40 мг/сут – 54%, в группе плацебо – 0% пациентов. Это исследование было продолжено и получило название FOCUS, а его результаты опубликованы после четырех лет наблюдения [40]. Доля пациентов, у которых сохранялся целевой уровень МК, была значительной и составила 78% по итогам первого года применения фебуксостата, 76% – по итогам второго года, 84 и 90% – по итогам третьего и четвертого годов.



Кроме того, снижение уровня МК ассоциировалось с уменьшением вероятности развития обострений и появления тофусов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, патология желудочно-кишечного тракта, повышение содержания печеночных ферментов, головная боль, гиперлипидемия.

Значительное внимание в ходе исследований фебуксостата было уделено сравнению его эффективности и профиля безопасности с таковыми аллопуринола. Так, проведено рандомизированное двойное слепое 52-недельное многоцентровое исследование фазы III FАСТ [41]. В исследовании приняли участие 760 пациентов с подагрой. Уровень МК до начала лечения составлял 583–589 мкмоль/л. Целевой уровень МК менее 360 мкмоль/л был достигнут у 53% получавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут, у 62% – фебуксостат в дозе 120 мг/сут, у 21% – аллопуринол в дозе 300 мг/сут. При этом частота нежелательных явлений была сопоставимой во всех группах. Чаще отмечали повышение уровня печеночных ферментов, диарею, головную боль. Таким образом, в данном исследовании была продемонстрирована более высокая эффективность фебуксостата в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом при сопоставимых профилях безопасности.

В другом крупном плацебо-контролируемом исследовании фазы III APЕХ [42] также сравнивали эффективность фебуксостата и аллопуринола. Кроме того, в ходе исследования эффективность лечения оценивали у пациентов с поражением почек. В исследовании приняли участие более 1 тыс. пациентов с подагрой и уровнем МК более 480 мкмоль/л. Участники были рандомизированы в группы, в течение 28 дней получавшие плацебо, фебуксостат (80, 120 и 240 мг/сут) или аллопуринол.

Количество пациентов, у которых удалось достичь целевого уровня МК, в группах фебуксостата в дозах 80, 120 и 240 мг/сут, аллопуринола в дозе 300/100 мг/сут и плацебо составило 48, 65, 69, 22 и 0% соответственно. Частота и спектр нежелательных явлений между группами не различались. Наиболее частыми были нарушения печеночных ферментов, головная боль, расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов с нарушением функции почек применение фебуксостата в дозе 240 мг/сут не приводило к повышению частоты побочных эффектов. Таким образом, фебуксостат продемонстрировал более высокую эффективность в отношении снижения и последующего поддержания уровня мочевой кислоты по сравнению с аллопуринолом и плацебо, а также хорошую переносимость в любой дозе.

Особого внимания заслуживают результаты открытого исследования EXCEL [43], в ходе которого анализировали связь между поддержанием целевого уровня МК и снижением частоты атак

артрита и тофусов. В нем участвовали более 1 тыс. пациентов, 75% из которых завершили исследование. Длительность предварительного применения составила 492 дня для фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 428 дней – в дозе 120 мг/сут и 271 день для аллопуринола в дозе 300/100 мг/сут (в зависимости от почечной функции). Частота подагрических атак среди пациентов, применявших фебуксостат в дозах 80 и 120 мг/сут или аллопуринол в дозе 300/100 мг/сут, в первый год в среднем составила 1,40, 1,72 и 1,49 соответственно. За второй год приема она снизилась до 0,19, 0,0 и 0,11 соответственно. Среди нежелательных явлений в группах фебуксостата наиболее частыми были нарушение функции печени, головная боль, диарея, артериальная гипертензия, артралгия, в группах аллопуринола – нарушение функции печени и сыпь.

Аналогичные результаты получены в ходе 28-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III CONFIRMS. В нем сравнивали эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой. В исследовании приняли участие более 2,2 тыс. пациентов, которые были рандомизированы на группы фебуксостата в дозе 40 мг/сут, фебуксостата в дозе 80 мг/сут или аллопуринола в дозе 200/300 мг/сут (в зависимости от почечной функции) [44]. У 1483 больных диагностировано нарушение функции почек. У 45% пациентов, применявших аллопуринол в дозе 300 мг/сут, уровень МК достиг целевого (< 6,0 мг/дл). Аналогичный результат получен у принимавших фебуксостат в дозе 40 мг/сут. У получающих фебуксостат в дозе 80 мг/сут результат статистически достоверно превышал таковой в двух вышеуказанных группах и составил 67%.

Аналогичные данные получены в отношении пациентов с различной степенью почечной недостаточности. Так, 72% пациентов, получающих фебуксостат в дозе 80 мг/сут, достигли целевого уровня МК. Таковых среди применявших фебуксостат в дозе 40 мг/сут или аллопуринол в дозе 200/300 мг/сут было 50 и 42% соответственно. Не получено статистически достоверных различий между группами по частоте развития неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф.

Кроме того, изучено взаимодействие фебуксостата с препаратами, которые применяют для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [45]. Взаимного влияния на фармакокинетику не установлено.

На основании результатов клинических исследований фебуксостат (препарат Аденирикс®) был одобрен экспертами Европейского агентства лекарственных средств.

Препарат показан для лечения пациентов с хронической ГУ при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии



тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе.

Первоначальная доза препарата Аденирик® составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация МК в крови не снижается менее 360 мкмоль/л, дозу увеличивают до 120 мг/сут.

Прием препарата не зависит от приема пищи.

Противопоказаниями для приема фебуксостата являются индивидуальная непереносимость активного вещества, а также хроническая СН. С особой осторожностью следует использовать фебуксостат при развитии ГУ на фоне химиотерапии.

Терапевтический эффект препарата Аденирик® отмечается через четыре-пять недель, полное исчезновение симптомов подагры – через три-четыре месяца. Важно отметить, что в случае поражения почек прием фебуксостата не приводит к прогрессированию ХБП в отличие от применения аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек.

Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [45].

Следует подчеркнуть, что фебуксостат отличается от аллопуринола меньшей токсичностью, более высокими биодоступностью и длительностью действия. Доза 80 мг фебуксостата соответствует дозе 300 мг аллопуринола.

Согласно рекомендациям экспертов ACR, решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола.

Важным является тот факт, что при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Кроме того, его применение не противопоказано лицам с ХБП. Научные и клинические данные позволяют рекомендовать Аденирик® для широкого применения при подагрическом артрите.

Урикозурические препараты

Показаниями для назначения урикозурических препаратов являются:

- ✓ гипокскреторный тип подагры в отсутствие подагрической нефропатии;
- ✓ смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг;
- ✓ непереносимость аллопуринола.

К урикозурическим препаратам относятся пробенецид (0,5 г до четырех таблеток в день), сульфинпиразон (Антуран) (0,1 г, не более 0,6 г в день), этионамид (Этамид) (0,7 г три-четыре раза в день), бензбромарон (Дезурик) (0,08–0,10 г один раз в день, до 0,6 г). Комбинированным препаратом является Алломарон, содержащий

в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона.

Перспективными представляются новые урикозурические, точкой приложения которых являются уратные транспортеры – транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках. К таковым относятся лезинурад и веринурад.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями для назначения колхицина, НПВП и ГК показано применение ингибиторов ИЛ-1, в частности канакинумаба. Препарат назначается в дозе 150 мг подкожно. При необходимости повторного введения канакинумаба интервал между инъекциями должен быть не менее 12 недель. В отсутствие эффекта после первой инфузии повторные проводить нецелесообразно.

Пациентам с тяжелой хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни при невозможности достичь целевых уровней МК при применении других лекарственных средств в максимальной дозе (включая комбинации) средством последней надежды является пеглотиказа [46]. Это препарат пегилированной уриказы, катализирующий окисление МК в аллантоин.

Терапия коморбидных состояний

Коморбидным пациентам с подагрой необходимы коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Получающим петлевые или тиазидные диуретики рекомендуется заменить их на ингибиторы альдостерона. При АГ рассматривают вопрос о применении лозартана и блокаторов кальциевых каналов, так как эти препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом. При гиперлипидемии предпочтительно назначение статинов или фенофибратов. Отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты (для пациентов, принимающих этот препарат по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется независимо от активности подагры [47].

Заключение

Современные достижения в лечении пациентов с подагрой позволяют управлять коморбидными состояниями при достижении целевого уровня МК в сыворотке крови, соблюдении диетических рекомендаций и коррекции этих состояний с помощью соответствующих препаратов.

Фебуксостат (препарат Аденирик®) является эффективным средством для снижения уровня МК.

Фебуксостат в дозе 80 мг/сут по эффективности превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/сут, при этом обладает лучшим профилем безопасности и переносимости.

Кроме того, при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Его применение не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью. ☺



Литература

1. Клиническая ревматология / под ред. В.И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11 (11): 649–662.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.
4. Liu H., Zhang X.M., Wang Y.L., Liu B.C. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling. *J. Nephrol.* 2014; 27 (6): 653–658.
5. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (6): 991–999.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (1): 153–159.
7. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
8. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am. J. Med.* 1987; 82 (3): 421–426.
9. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 1501–1505.
10. Dalbeth N., House M.E., Aati O., et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (5): 908–911.
11. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C., et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71 (1): 157–158.
12. Roddy E., Doherty M. Gout and osteoarthritis: a pathogenetic link? *Joint Bone Spine.* 2012; 79 (5): 425–427.
13. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2014; 21 (4): 235–242.
14. Huang H., Huang B., Li Y., et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (1): 15–24.
15. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010; 62 (2): 170–180.
16. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013; 106 (7): 647–658.
17. Lv Q., Meng X.F., He F.F., et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56864.
18. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1972; 54 (2): 357–372.
19. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57 (9): 509–510.
20. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S., et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89 (1): 12–17.
21. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998; 29 (3): 635–639.
22. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359 (9311): 995–1003.
23. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (3): 431–440.
24. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283 (5): F1105–F1110.
25. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 511 // https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular_bed.
26. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 74: 8–17.
27. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31.
28. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104.
29. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol. J.* 2018; 25 (5): 545–563.



30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21.
31. Richette P, Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (1): 29–42.
32. Richette P, Doherty M., Pascual E., et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (1): 31–38.
33. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. Ann. Intern. Med. 2014; 161 (9): 617–626.
34. Nomura J., Busso N., Ives A., et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. Sci. Rep. 2014; 4: 4554.
35. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (13): 1200–1210.
36. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. Drugs. 2015; 75 (4): 427–438.11.
37. Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R., et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2004; 23 (8–9): 1111–1116.
38. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L., 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; 52 (3): 916–923.
39. Schumacher H., Becker M., Wortmann R., et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. EULAR, 2006. Abstr. OP0130.
40. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (23): 2450–2461.
41. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., 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; 59 (11): 1540–1548.
42. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R., et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. Arthritis Rheum. 2006; 54 (9): 642.
43. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L., et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout. ACR, 2008. Abstr. L11: 57.
44. Tausche A.K., 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.
45. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Научно-практическая ревматология. 2011; 49 (2): 58–65.
46. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (7): 32–38.
47. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии. Медицинский совет. 2020; 19: 78–88.

Pathogenetic Therapy of Gout in Comorbid Patients: the Advantage of Febuxostat

V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof., I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., M.S. Petrova, PhD, R.A. Bashkinov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Vadim I. Mazurov, maz.nwgm@yandex.ru

Considered the possibilities of modern pathogenetic therapy of gout. Thus, the use of febuxostat (Adenuric drug) provides not only higher efficiency in reducing and maintaining uric acid levels, but also better tolerability of treatment. The undoubted advantage of febuxostat over allopurinol is the possibility of use in elderly people without dose adjustment, as well as in patients with chronic kidney disease.

Key words: gout, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat, chronic kidney disease