



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

# Возможности уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек

И.С. Дыдыкина, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.В. Арутюнова<sup>2</sup>, П.С. Коваленко, к.м.н.<sup>1</sup>, К.М. Михайлов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Михайлов К.М. Возможности уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-34-39

*Подагра – хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание суставов, в основе которого лежит нарушение обмена мочевой кислоты. Данная патология часто сочетается с заболеваниями почек. Подагра и гиперурикемия рассматриваются как независимые нефротоксические факторы. Получены доказательства, что уратснижающая терапия при подагре способна нивелировать негативное воздействие мочевой кислоты, предотвращать развитие и замедлять прогрессирование хронической болезни почек. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о тактике ведения пациентов, страдающих подагрой и имеющих сниженную функцию почек. Вызывают определенные сложности как выбор конкретного уратснижающего препарата и оптимального режима его дозирования, так и определение цели и методов оценки эффективности терапии.*

*В статье особое внимание уделено современному уратснижающему препарату фебуксостату, механизм действия которого связан с селективным ингибированием ксантиноксидазы/ксантиндегидрогеназы. Прием препарата сопровождается выраженным, достаточно быстрым, дозозависимым снижением мочевой кислоты в сыворотке крови, улучшением общего самочувствия пациентов, уменьшением частоты обострений и приступов подагры, количества и размеров тофусов.*

**Ключевые слова:** подагра, хроническая болезнь почек, фебуксостат, аллопуринол

**П**одагра – наиболее часто встречающееся заболевание взрослых, сопровождающееся воспалительным хроническим артритом. При этом распространенность патологии продолжает увеличиваться, о чем свидетельствуют данные последних десятилетий. Заболевание характеризуется отложением в различных тканях, прежде всего суставов, кристаллов моноурата натрия, формированием тофусов

и проявляется рецидивирующими приступами артрита, острой интенсивной суставной болью, затрудняющей функционирование пораженного сустава, локальной гипертермией, нередко лихорадкой. Приступы подагры могут возникать через непредсказуемые промежутки времени. Подагра негативно влияет на качество жизни пациентов, что связано не только с выраженным болевым синдромом во время приступов, но и по-



ражением других органов и систем – в первую очередь сердечно-сосудистой и выделительной. Пациенты с подагрой, как правило, имеют несколько сопутствующих или коморбидных заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются метаболический синдром и хроническая болезнь почек, которые в свою очередь определяют тяжесть течения подагры и ограничения при выборе лечения [1, 2].

Ключевым в развитии подагры фактором считается повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови. Пороговым уровнем гиперурикемии, согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению подагры, является 420 мкмоль/л. Необходимо иметь в виду, что формирование уратных кристаллов возможно и при более низких показателях гиперурикемии [3].

Гиперурикемия усугубляет течение сопутствующих и коморбидных заболеваний, является причиной поражения внутренних органов и развития осложнений.

На протяжении многих лет объектом пристального внимания было поражение почек при подагре. Известно, что МК оказывает аутокринное, паракринное и эндокринное воздействие.

Патогенез подагры и функциональное состояние почек тесно взаимосвязаны. Выделение уратов из организма на две трети обеспечивается именно почками, поэтому нарушение их функции приводит к гиперурикемии и ухудшению течения подагры [4]. В то же время накапливаются данные о том, что даже асимптомная гиперурикемия обуславливает ренальное повреждение. Так, М. Mazzali и соавт. изучили влияние повышенного уровня МК в крови на артериальное давление и морфологию почек у крыс. Через три недели у крыс с индуцированной гиперурикемией отмечалась гипертензия – при повышении уровня МК на каждые 0,03 ммоль/л артериальное давление увеличивалось на 10 мм рт. ст. В отличие от основной группы в группе контроля не зафиксировано значимых изменений артериального давления ( $p < 0,05$ ). Морфологическое исследование почек крыс не показало отложения кристаллов уратов. Однако при иммуногистохимическом окрашивании выявлен ишемический тип ренального повреждения с макрофагальной инфильтрацией и депозитами коллагена. Аналогичные находки обнаруживали и в аутопсийных материалах пациентов с подагрой, причем картина интерстициального воспаления, фиброза и тубулярной атрофии наблюдалась независимо от наличия отложения кристаллов МК [5]. Предполагается, что подобные изменения опосредованы стимулирующим воздействием гиперурикемии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и ингибированием нейрональной NO-синтазы [6]. В экспериментах с использованием культуры мышинных мезангиальных кле-

ток продемонстрировано, что МК индуцирует пролиферацию этих клеток, что, по-видимому, связано с активацией простагландин Е-синтазы и NADPH-оксидазы и, следовательно, увеличением синтеза простагландина  $E_2$ , а также активных форм кислорода [7, 8].

Кроме того, ураты обладают прямым провоспалительным эффектом. Они увеличивают экспрессию в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов таких цитокинов и хемокинов, как С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 8, моноцитарный хемотаксический фактор 1. В урат-индуцированных воспалительных процессах, происходящих в эндотелии и интимае сосудов, задействованы сигнальные пути MAPK, NF- $\kappa$ B, TLR2 и TLR4 [5]. Получены также данные о снижении пролиферации и увеличении макрофагальной адгезии при воздействии МК на клетки эндотелия *in vitro* за счет увеличения экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [9–11].

Как было отмечено ранее, подагра ассоциирована с риском формирования уратных камней. По данным нескольких когортных исследований и метаанализов, нефролитиаз у больных подагрой встречается в два раза чаще, чем в контроле [12–15]. Это объясняется повышенным уровнем моноурата натрия в сыворотке крови и его выделением с мочой, а также сниженным рН мочи, что усиливает отложение кристаллов МК [16, 17]. Мочекаменная болезнь в свою очередь способствует развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [18].

Приведенные выше данные свидетельствуют о значительном негативном влиянии гиперурикемии на состояние почек и подтверждены результатами многочисленных исследований. Так, в национальное британское когортное исследование было включено 68 897 пациентов с подагрой и 554 964 без подагры. Распространенность тяжелой ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 10$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> либо удвоение уровня креатинина относительно исходного) при подагре была повышена более чем в два раза (8,54 и 4,08 на 1000 пациенто-лет в группе с подагрой и группе сравнения) [19]. Аналогичная работа, построенная по принципу «случай – контроль» и включавшая 41 446 пациентов с подагрой и столько же без подагры, также продемонстрировала более частое развитие ХБП третьей стадии и более у первых (28,6 и 15,8 на 10 тыс. пациенто-лет в группе с подагрой и группе контроля) [20]. Даже в отсутствие подагры риск развития ХБП повышался в два раза при умеренной (7,0–8,9 мг/дл) и в три раза при значительной ( $\geq 9,0$  мг/дл) гиперурикемии, что было показано в австрийском исследовании с участием 21 475 здоровых испытуемых [21].

Профилактическое снижение «неподагрической» гиперурикемии остается предметом споров



и на данный момент либо не рекомендуется [3, 22, 23], либо ограничивается нефармакологическими вмешательствами (диета, физические упражнения) [24, 25]. При этом необходимость контроля уровня МК у пациентов с подагрой не вызывает ни у кого сомнений.

Основной целью лечения подагры является достижение и длительное поддержание целевого уровня МК путем назначения уратснижающих препаратов. Американская коллегия ревматологов настоятельно рекомендует назначать уратснижающую терапию при наличии одного тофуса и более, радиографических признаков повреждения суставов подагрического генеза или более двух приступов подагры в год, причем у пациентов моложе 40 лет, пациентов с сопутствующими и коморбидными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек) или с очень высоким уровнем МК ( $> 480$  ммоль/л) уратснижающая терапия должна проводиться сразу после постановки диагноза «подагра» [22]. Эксперты Европейской антиревматической лиги отмечают, что уратснижающие препараты показаны всем пациентам с повторяющимися приступами подагры, тофусами, уратной артропатией или мочекаменной болезнью [26]. Уратснижающая терапия в Российской Федерации назначается в соответствии с национальными рекомендациями, разработанными экспертами Ассоциации ревматологов России, согласно которым препаратом выбора является аллопуринол, в случае его неэффективности и/или развития неблагоприятных реакций следует использовать фебуксостат [3]. Титрация доз обоих препаратов проводится до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови.

Аллопуринол и фебуксостат снижают уровень МК за счет уменьшения ее образования.

Оба препарата относятся к группе ингибиторов ксантиноксидазы.

Ксантиноксидаза – фермент, катализирующий превращение пуринового метаболита гипоксантина в ксантин, а затем в МК. В процессе этих реакций в качестве побочных продуктов образуются активные формы кислорода, такие как пероксид водорода и супероксидный радикал [27]. Примечательно, что аллопуринол способен ингибировать лишь восстановленную изоформу ксантиноксидазы, тогда как фебуксостат действует на восстановленную и окисленную формы, что приводит к более эффективному снижению синтеза активных форм кислорода [25].

Аллопуринол является хорошо изученным и длительно применяемым средством, поэтому рекомендован в качестве первой линии терапии [3, 22, 26]. Тем не менее он обладает рядом недостатков. Так, при назначении стандартной дозы препарата 300 мг/сут целевой уровень МК

не достигается у 30–50% пациентов. В то же время в связи с тем, что аллопуринол метаболизируется в основном в мочевыделительной системе, для пациентов с нарушением функции почек показана коррекция дозы в зависимости от СКФ, и зачастую необходимая для достижения терапевтического эффекта концентрация препарата не достигается [26, 28, 29]. Фебуксостат выводится преимущественно через печень. Коррекции его дозы не требуется ни при сниженной СКФ, ни при наличии печеночной патологии [29, 30].

При приеме аллопуринола возможно развитие нежелательных эффектов, как несерьезных, не угрожающих жизни (тошнота, диарея, кожная сыпь), так и жизнеугрожающих (синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), причем риск подобных явлений выше у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [31, 32]. Кроме того, описаны случаи резистентности к аллопуринолу, не связанные с недостаточной дозой препарата или низкой приверженностью лечению [33, 34]. Поскольку фебуксостат обладает отличной от аллопуринола химической структурой и принадлежит к другой группе веществ, развитие кросс-реактивности между двумя препаратами сомнительно, и фебуксостат может использоваться в качестве терапии второй линии при невозможности приема аллопуринола или его неэффективности. Получены данные, что фебуксостат по сравнению с аллопуринолом реже вызывает побочные эффекты [35, 36].

Результаты крупных исследований и метаанализов свидетельствуют, что фебуксостат обладает сопоставимой или большей эффективностью, чем аллопуринол. Так, в 52-недельном двойном слепом исследовании FACT сравнивали группы пациентов, ежедневно получавших 80 мг фебуксостата ( $n = 256$ ), 120 мг фебуксостата ( $n = 251$ ) и 300 мг аллопуринола ( $n = 253$ ). Целевое значение уровня МК 360 ммоль/л было достигнуто у 53% в группе фебуксостата 80 мг, у 62% в группе фебуксостата 120 мг и лишь у 21% в группе аллопуринола 300 мг ( $p < 0,001$  при сравнении групп фебуксостата с группой аллопуринола) [37]. В более крупном, но менее длительном исследовании APREX 1072 пациента с подагрой и гиперурикемией (МК  $\geq 8$  мг/дл) ежедневно в течение 28 недель принимали аллопуринол (300 мг при уровне креатинина крови  $\leq 1,5$  мг/дл или 100 мг при уровне креатинина 1,5–2,0 мг/дл), либо фебуксостат (80, 120 или 240 мг независимо от ренальной функции), либо плацебо. Значительно большее число больных достигли целевого значения МК ( $< 6,0$  мг/дл) в группах фебуксостата. Среди пациентов с нормальным значением креатинина, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг, целевого уровня достигли 48%, фебуксостат



120 мг – 65%, фебуксостат 240 мг – 69%, аллопуринол 300 мг – 22%, плацебо – 0% ( $p \leq 0,05$ ). Для лиц со сниженной функцией почек аналогичный показатель составил 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно ( $p < 0,05$ ) [38]. Исследование CONFIRMS, включавшее 2269 пациентов с нормальной (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренно сниженной (СКФ – 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и значительно сниженной (СКФ – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной функцией, показало большую эффективность фебуксостата в дозе 80 мг, чем фебуксостата в дозе 40 мг и аллопуринола в дозе 300 мг (200 мг при значительно сниженной СКФ) [39]. Эти данные согласуются с результатами других рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, часть из которых также свидетельствует о возможном ренопротективном действии фебуксостата (увеличение СКФ, снижение альбуминурии) [40–42].

В недавно опубликованном проспективном когортном исследовании с участием пациентов с ХБП третьей – пятой стадий оценивалась эффективность уратснижающей терапии. Критерием эффективности было достижение уровня МК  $< 360$  мкмоль/л. Кроме того, в исследовании оценивалась функция почек. 112 пациентов с подагрой получали фебуксостат, 96 – аллопуринол. Целевой уровень МК через шесть месяцев был достигнут у 96,4% в группе фебуксостата и 37,5% в группе аллопуринола. При этом СКФ увеличилась с 28,45 до 30,65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе фебуксостата и снизилась с 28,06 до 24,39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе аллопуринола. Линейный регрессионный анализ показал, что снижение уровня МК было в значительной степени связано с увеличением СКФ и снижением протеинурии [43].

Назначение фебуксостата не требует коррекции дозы даже у пациентов с выраженным нарушением функции почек, ХБП третьей стадии и более, так же как у пациентов с нормальным клиренсом креатинина. Оптимальная стартовая доза – 80 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня МК в среднем через две недели дозу препарата целесообразно увеличить до максимальной – 120 мг/сут. Как и с аллопуринолом, вся суточная доза фебуксостата назначается одновременно.

Применение фебуксостата у пациентов с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> пока ограничено

в силу недостаточной изученности эффекта препарата в данной когорте.

Фебуксостат не уступает аллопуринолу и в способности предотвращать сердечно-сосудистые события, такие как инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт и сердечно-сосудистая смерть, что было установлено в проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 6128 пациентов с подагрой, 2046 из которых имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез [44].

В России фебуксостат представлен четырьмя торговыми марками, среди которых за рубежом, а также в России наиболее длительно применяется Аденоурик (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия).

Таким образом, в настоящее время основными препаратами для лечения подагры являются ингибиторы ксантиноксидазы. Достаточно давно известно, что они могут оказывать положительное влияние на функцию почек, что непосредственно связано со снижением сывороточного уровня МК. Накапливаются данные и о других, опосредованных механизмах нефропротективного эффекта, которые включают снижение оксидативного стресса, уменьшение воспаления, профилактику гломерулярной гипертензии и утолщения стенок артериол.

Фебуксостат, действие которого связано с селективным ингибированием ксантиноксидазы/ксантиндегидрогеназы, представляется наиболее перспективным средством с доказанной эффективностью, играющим критически важную роль в уратснижающей терапии подагры, особенно когда дальнейшее применение аллопуринола невозможно. Прием препарата сопровождается выраженным, достаточно быстрым, дозозависимым снижением уровня мочевой кислоты в сыровотке крови, улучшением общего самочувствия пациентов, снижением частоты обострений и приступов подагры, уменьшением количества и размеров тофусов.

Дополнительные исследования свойств препарата могут открыть новые возможности для его использования, например у пациентов с тяжелым течением ХБП, значительным снижением СКФ ( $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или асимптомной гиперурикемией. 🍷

## Литература

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности // РМЖ. 2003. Т. 11. № 23. С. 12–20.
2. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 1. С. 60–65.
3. Подагра. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России. М., 2018.
4. Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD // Am. J. Kidney Dis. 2017. Vol. 70. № 3. P. 422–439.



5. Jung S.W., Kim S.M., Kim Y.G. et al. Uric acid and inflammation in kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020. Vol. 318. № 6. P. F1327–F1340.
6. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1101–1106.
7. Li S., Sun Z., Zhang Y. et al. COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 6. P. 10185–10198.
8. Zhuang Y., Feng Q., Ding G. et al. Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014. Vol. 307. № 4. P. F396–F406.
9. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 12. P. 3553–3562.
10. Liang W.Y., Zhu X.Y., Zhang J.W. et al. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25. № 2. P. 187–194.
11. Cai W., Duan X.M., Liu Y. et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. ID 4391920.
12. Kramer H.J., Choi H.K., Atkinson K. The association between gout and nephrolithiasis in men: the Health Professionals' Follow-Up Study // *Kidney International*. 2003. Vol. 64. № 3. P. 1022–1026.
13. Hoff L.S., Goldenstein-Schainberg C., Fuller R. Nephrolithiasis in gout: prevalence and characteristics of Brazilian patients // *Adv. Rheumatol.* 2019. Vol. 60. № 1. P. 2.
14. Shekarriz B., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 1. P. 1307–1314.
15. Marchini G.S., Sarkissian C., Tian D. et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study // *J. Urol.* 2013. Vol. 189. № 4. P. 1334–1339.
16. Yü T., Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors // *Ann. Intern. Med.* 1967. Vol. 67. № 6. P. 1133–1148.
17. Ferraro P.M., Curhan G.C. Serum uric acid and risk of kidney stones // *Am. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 70. № 2. P. 158–159.
18. Keddiss M.T., Rule A.D. Nephrolithiasis and loss of kidney function // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 390–396.
19. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. № 8. P. e031550.
20. Roughley M., Sultan A.A., Clarson L. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study // *Arthritis Res. Ther.* 2018. Vol. 20. № 1. P. 243.
21. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 12. P. 2407–2413.
22. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020. Vol. 72. № 6. P. 744–760.
23. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal // *Eur. J. Intern. Med.* 2020. Vol. 74. P. 8–17.
24. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 93–100.
25. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014. Vol. 10. № 11. P. 654–661.
26. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
27. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. Vol. 2016. ID 3527579.
28. El-Zawawy H., Mandell B.F. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? // *Cleve. Clin. J. Med.* 2010. Vol. 77. № 12. P. 919–928.
29. Chen L.X., Schumacher H.R.Jr. Febuxostat treatment for gout: what the clinician needs to know // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2009. Vol. 1. № 2. P. 67–69.
30. Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике // *Современная ревматология*. 2017. Т. 11. № 4. С. 83–88.
31. Ramasamy S.N., Korb-Wells C.S., Kannangara D.R. et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012 // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 953–980.



32. Yang C.Y., Chen C.H., Deng S.T. et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 9. P. 1550–1557.
33. Uh M., Reid G. Febuxostat efficacy in allopurinol-resistant tophaceous gout // J. Clin. Rheumatol. 2011. Vol. 17. № 4. P. 204–206.
34. Gibson T., Simmonds H.A., Rodgers A.V. et al. Gout with apparent resistance to allopurinol // Ann. Rheum. Dis. 1983. Vol. 42. Suppl. 1. P. 93–94.
35. Li S., Yang H., Guo Y. et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 33082.
36. Tayar J.H., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Febuxostat for treating chronic gout // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 11. № 11. CD008653.
37. Becker M.A., Schumacher H.R.Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
38. 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. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
39. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. 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. Vol. 12. № 2. P. R63.
40. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A. et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 6. P. 1273–1282.
41. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C. et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98. № 29. P. e16311.
42. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis // Kidney Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 36. № 3. P. 274–281.
43. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5 // Clin. Exp. Nephrol. 2019. Vol. 23. № 3. P. 362–370.
44. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial // Lancet. 2020. Vol. 396. № 10264. P. 1745–1757.

### Possibilities of Urate-Lowering Therapy in Patients with Gout and Reduced Renal Function

I.S. Dydykina, PhD<sup>1</sup>, Ye.V. Arutyunova<sup>2</sup>, P.S. Kovalenko, PhD<sup>1</sup>, K.M. Mikhaylov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina\_is@mail.ru

*Gout is a chronic inflammatory recurrent disease of the joints, based on a violation of the metabolism of uric acid. This pathology is often combined with kidney diseases. Gout and hyperuricemia are considered as independent nephrotoxic factors. Evidence has been obtained that urate-lowering therapy for gout can neutralize the negative effects of uric acid, prevent the development and slow the progression of chronic kidney disease. However, until now, the question remains open about the tactics of managing patients suffering from gout and having reduced kidney function. There are certain difficulties in choosing both a specific urate-lowering drug and the optimal dosage regimen, determining the aim and methods for evaluating the therapy effectiveness.*

*The article pays special attention to the modern urate-lowering drug named febuxostat, which action mechanism is associated with the selective inhibition of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. The drug taking is accompanied by a pronounced, fairly rapid, dose-dependent decrease in uric acid in the blood serum, the improvement in the general well-being of patients, the decrease in the frequency of exacerbations and attacks of gout, the decrease in the number and size of tofuses.*

**Key words:** gout, chronic kidney disease, febuxostat, allopurinol