



Терапия подагры при сниженной функции почек

А.М. Новикова, М.С. Елисеев, к.м.н.

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elimax@yandex.ru

Для цитирования: Новикова А.М., Елисеев М.С. Терапия подагры при сниженной функции почек // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-24-29

Подагра часто сочетается с заболеваниями почек. При этом сама патология и сопутствующая ей гиперурикемия рассматриваются в качестве независимых нефротоксических факторов.

Уратснижающая терапия подагры способна нивелировать патогенное действие мочевой кислоты, предотвращая развитие и прогрессирование хронической болезни почек. Однако у пациентов со сниженной функцией почек ее выбор должен быть более тщательным. Важно подобрать не только оптимальный уратснижающий препарат, но и режим его дозирования. В данной популяции определенные сложности вызывает также установление целей лечения и методов оценки его эффективности. При наличии патологии почек наиболее перспективными представляются ингибиторы ксантиноксидазы.

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

Связь между подагрой и патологией почек установлена давно и общепризнана. В крупных исследованиях последних лет доказана роль подагры и гиперурикемии в качестве независимых факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП) [1–5]. В то же время известно, что по мере снижения функции почек экскреция мочевой кислоты (МК) с мочой уменьшается, что способствует гиперурикемии и тем самым увеличению вероятности возникновения подагры, а также препятствует достижению целевых уровней МК при уже развившемся заболевании. Парадигмой подагры считается воспаление, возникающее в местах отложения кристаллов натриевой соли МК и проявляющееся острыми приступами артрита [6]. Образование кристаллов возможно только в условиях гиперурикемии.

При нормализации уровня МК кристаллы растворяются [7], что позволяет рассматривать подагру как потенциально излечимое заболевание [8].

Механизм развития микрокристаллического воспаления при подагре универсален вне зависимости от места его локализации, в том числе в случае отложения кристаллов МК в почках [9]. Клинические проявления и последствия острых приступов артрита и хронического воспаления при подагре напрямую связаны со стимуляцией кристаллами моноурата натрия инфламмосомы NLR3 с последующей секрецией путем активации каспазы 1 и высвобождением провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , являющегося триггером воспалительного каскада [10, 11]. Этот механизм непрерывен, стоек и приводит к хроническому

субклиническому воспалению, сохраняющемуся в суставах и других местах отложения кристаллов моноурата натрия в период ремиссии [11, 12]. Рецидивы острых приступов подагрического артрита, характеризующиеся сильнейшей болью, локальной гипертермией, нередко лихорадкой, непредсказуемостью, свидетельствуют о наличии в организме кристаллов [13].

В растворенном виде МК обладает достаточным провоспалительным потенциалом, чтобы индуцировать воспалительный процесс в почках [14–17].

МК оказывает аутокринное, паракринное и эндокринное воздействие. Высокая внутриклеточная концентрация уратов помимо транскрипционного фактора NF- κ B стимулирует сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и факторы роста, вазоконстрикторы (ангиотензин II, тромбоксан, эндотелин), хемокины, способствует развитию митохондриальной дисфункции [17–20]. Гиперурикемия влияет на функцию эндотелиальных клеток за счет ингибции их пролиферации и миграции, уменьшения биодоступности оксида азота в эндотелии [19, 21–23].

Подобный механизм развития воспаления при подагре приводит к развитию острого и хронического заболевания почек с повреждением почечных канальцев и формированием тубулоинтерстициального фиброза [9, 14].

Недавний метаанализ, включавший восемь исследований, продемонстрировал, что ХБП третьей стадии и более развивается у 24% (95%-ный



доверительный интервал (ДИ) 19–28) пациентов с подагрой [24]. Согласно результатам ретроспективного когортного исследования A.G. Stack и соавт., в котором приняло участие 68 897 пациентов с подагрой и 554 964 человека из группы контроля, ХБП при подагре развивалась существенно чаще – 8,54 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 8,26–8,83) против 4,08 (95% ДИ 4,00–4,16) [2].

Необходимо отметить, что в общей популяции распространенность ХБП значительна и непрерывно увеличивается с возрастом. По данным глобального метаанализа, включавшего около сотни исследований, ХБП страдают от 11 до 13% населения, наиболее часто встречается ХБП третьей стадии – до 7,6% (более половины всех больных ХБП). При этом женщины болеют чаще, чем мужчины, – 14,6 против 12,8%. С возрастом распространенность ХБП возрастает, однако соотношение стадий не изменяется [25]. Частота встречаемости ХБП у пациентов с подагрой значительно выше. Таковая может достигать 20% [26]. При этом существенно повышается риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии [1, 27].

Как было отмечено ранее, вероятность развития подагры при ХБП возрастает из-за уменьшения выведения МК. Распространенность подагры в когорте пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² составляет 16%, с расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – 35,6%, то есть почти в два раза больше [28]. E. Mohammed и соавт. установили, что частота встречаемости подагры увеличивается по мере повышения стадии ХБП – с 7,5% при ХБП первой и второй стадий до 22,8% при ХБП четвертой и пятой стадий ($p < 0,005$) [29].

Хроническая болезнь почек оказывает существенное влияние на курацию пациентов с подагрой. Необходимо учитывать ограничения при выборе препарата и подборе дозы, а также потенциальное влияние такой терапии на прогрессирование и прогноз ХБП [30, 31]. Лечение подагры предполагает использование препаратов для купиро-

вания острого приступа артрита (нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-1) и уратснижающих препаратов для поддержания сывороточного уровня МК, при котором приступы становятся маловероятными, а отложения кристаллов МК постепенно растворяются [8]. Поддерживать целевой уровень МК в крови следует пожизненно. Курсового лечения уратснижающими препаратами для этого будет недостаточно.

Каковы особенности назначения уратснижающей терапии пациентам с подагрой при ХБП?

В настоящий момент времени уратснижающая терапия представлена ингибиторами ксантинооксидазы, урикозуриками и препаратами пегилированной уриказы [32]. Наиболее часто используются ингибиторы ксантинооксидазы: аллопуринол и фебуксостат, которые снижают уровень МК за счет подавления ее образования.

Урикозурические препараты, такие как пробенецид, бензбромарон, сульфинпиразон и лезинурад, влияют на реабсорбцию МК и увеличивают ее выведение почками. Однако применение большей части урикозурических препаратов противопоказано или неэффективно при значительном снижении функции почек – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Лезинурад нельзя применять при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Только бензбромарон имеет ограничение по СКФ 20 мл/мин/1,73 м² [30]. Однако ни лезинурад, ни бензбромарон в Российской Федерации не зарегистрированы. Препараты данного класса, как правило, назначают в комбинации с ингибиторами ксантинооксидазы при их недостаточной эффективности.

Препараты пегилированной уриказы (пеглотиказы) превращают МК в аллантоин, резко снижая ее уровень в крови. Пеглотиказы, которые можно применять у пациентов с ХБП вне зависимости от ее стадии и которые не снижают СКФ [33], зарегистрированы к применению не во всех странах и также имеют ряд ограничений [34]. Возможность их использования ограничена из-за

высокой стоимости и плохой переносимости.

Таким образом, основными препаратами для лечения подагры остаются ингибиторы ксантинооксидазы. Они способны оказывать положительное влияние на функцию почек за счет снижения сывороточного уровня МК [35, 36]. Потенциальный нефропротективный эффект также может быть связан со снижением окислительного стресса, воспаления, профилактикой развития гломерулярной гипертензии и утолщения стенок артериол [37, 38].

Согласно данным метаанализа, проведенного A. Pisano и соавт., в группе ингибиторов ксантинооксидазы существенно снижался риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии по сравнению с контрольной группой (относительный риск (ОР) 0,42 (95% ДИ 0,22–0,80)) [39].

Препаратом первой линии терапии признан аллопуринол. Для лечения подагры его применяют более 50 лет. В организме аллопуринол превращается в активный метаболит – оксипуринол, который конкурентно ингибирует ксантинооксидазу, в результате чего снижается уровень ксантина и гипоксантина, а также выработка МК. Оксипуринол выводится почками преимущественно в неизменном виде. При нормальной их функции период полувыведения составляет до 30 часов. При тяжелой ХБП время его выведения снижается параллельно с уменьшением СКФ и может увеличиваться до недели [40].

Максимальная доза аллопуринола при сохранной функции почек может составлять 900 мг/сут, но это небезопасно при выраженном снижении клиренса креатинина [41]. Основные риски при назначении аллопуринола связаны с развитием синдрома гиперчувствительности и тяжелых кожных реакций. Чаще это происходит при стартовой дозе 400 мг/сут и более, чем при дозе 100 мг/сут. В первом случае риск повышается в 23 раза [42].

У больных ХБП назначение аллопуринола сопряжено с более высокой частотой развития реакции гиперчувствительности, особенно если при инициации терапии доза



не откорректирована в соответствии с СКФ [43]. В ряде исследований было продемонстрировано, что даже применение стандартных доз аллопуринола (200–400 мг/сут) у пациентов с ХБП повышает риск тяжелых кожных реакций. Таковые обусловлены накоплением оксипуринола и наиболее часто отмечаются в первые 60 дней лечения [41]. Таким образом, стартовая доза аллопуринола не должна превышать 100 мг/сут, дальнейшая ее эскалация проводится постепенно (50–100 мг/сут каждые две-четыре недели). Доза препарата должна лимитироваться в соответствии с показателями клиренса креатинина (таблица). Дозы аллопуринола представлены исходя из средней суточной дозы (300 мг/сут), максимально допустимая доза составляет 800–900 мг/сут (в зависимости от национальных рекомендаций). Терапия аллопуринолом способна снизить риск развития ХБП. А.В. Vargas-Santos и соавт. доказали, что применение аллопуринола не менее 300 мг/сут ассоциировано с более низким риском прогрессирования ХБП до третьей стадии и более (ОР 0,87 (95% ДИ 0,77–0,97)) [44]. S. Golmohammadi и соавт. в плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий установили, что назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут в течение 12 месяцев достоверно снижало уровень МК ($p = 0,004$) [45]. Среди пациентов с более выраженным снижением

расчетной СКФ не отмечалось прогрессирования ХБП. При умеренном нарушении функции почек уровень креатинина даже снижался и расчетная СКФ увеличивалась ($p < 0,001$). В группе плацебо аналогичного эффекта не наблюдалось.

Однако результаты других исследований не столь однозначны. Так, данные метаанализа восьми крупнейших исследований эффективности и безопасности аллопуринола при ХБП, в которые были включены пациенты с нарушением функции почек и гиперурикемией, не подтвердили выраженного влияния аллопуринола на функцию почек [46]. В пяти исследованиях из восьми динамика прогрессирования ХБП в группах аллопуринола и контроля достоверно не различалась ($p = 0,1$). Важно подчеркнуть, что доза аллопуринола, назначенная исходя из клиренса креатинина, будет безопасна для пациентов, но зачастую не будет решать основную задачу – достижение целевого уровня МК. Так, при соблюдении данной стратегии дозирования вероятность достижения целевого уровня МК не превышает 50% [47]. В случае назначения аллопуринола пациентам с исходно сниженной СКФ, даже при ХБП менее третьей стадии, в связи с лимитированием дозы (часто в пределах 100–200 мг/сут) уровень МК снижается недостаточно, целевого уровня достигают менее 30% [48]. У пациентов с ХБП при высоком риске развития тяжелых кожных реакций, недостижении целевого уровня МК на фоне максимально допустимых доз аллопуринола возникает необходимость в назначении других уратснижающих препаратов, в частности фебуксостата (рисунок). Фебуксостат, во-первых, чаще позволяет достигать целевого уровня МК, в том числе у большей части больных с неэффективностью аллопуринола, особенно при наличии сниженной функции почек [49], во-вторых, имеет преимущество перед аллопуринолом в отношении динамики СКФ в условиях почечной недостаточности [50, 51].

Среди возможных причин, обуславливающих большую эффективность фебуксостата у пациентов с ХБП, –

преобладание метаболизма в печени (до 70%), то есть отсутствие зависимости от клиренса креатинина, а также ингибирование двух изоформ ксантиноксидазы [52].

Фебуксостат может применяться у пациентов с подагрой и ХБП в дозах 80 и 120 мг/сут без коррекции в зависимости от СКФ. Получены также данные об успешности применения в данной популяции фебуксостата в дозе 240 мг/сут, что превышает максимально рекомендованную суточную дозу. В исследовании H.R. Schumacher и соавт. пациенты, получавшие фебуксостат в любой дозе (80, 120 или 240 мг/сут), достоверно чаще достигали целевого уровня МК, чем принимавшие аллопуринол в дозах 100 или 300 мг/сут (корректировались в зависимости от функции почек) ($p < 0,05$) [53].

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования CONFIRM, включавшего более двух тысяч пациентов с подагрой, показали, что при применении фебуксостата в дозе 80 мг/сут целевого уровня МК достигали 71,6% пациентов, тогда как при назначении аллопуринола в дозе 300 или 200 мг/сут при расчетной СКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м² таковых было только 42,3% [50].

Согласно данным X. Zhang и соавт., у пациентов с подагрой и ХБП, получавших фебуксостат, уровень МК был достоверно ниже, чем у применявших аллопуринол ($p = 0,02$). При этом риск снижения СКФ более чем на 10% от исходной был существенно меньше – 17,9 против 34,1% ($p = 0,025$) [51].

В когортном исследовании, проведенном H.W. Chou и соавт., 874 пациента были разделены на три группы: первая ($n = 337$) получала аллопуринол, вторая ($n = 138$) – фебуксостат, третья ($n = 399$) – бензбромарон [54]. В ходе исследования было показано, что фебуксостат эффективнее снижал уровень МК, чем аллопуринол и бензбромарон. Кроме того, применение фебуксостата и бензбромарона ассоциировалось с более низким риском развития терминальной почечной недостаточности, чем прием аллопуринола.

Подбор дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
140	400
120	350
100	300
80	250
60	200
40	150
20	100
10	100 каждые два дня
0	100 каждые три дня



J.W. Lee и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое был включен 141 пациент с ХБП третьей стадии и гиперурикемией [55], 30 из них получали фебуксостат, 40 – аллопуринол, 71 пациент не принимал уратснижающей терапии (контрольная группа). За период наблюдения (55,9 ± 31,8 месяца) средний уровень МК был значительно ниже в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола и контрольной группе, – 5,7 ± 1,0, 7,1 ± 1,2 и 8,0 ± 0,8 мг/дл соответственно (p < 0,001). Данный показатель очень важен в отношении прогрессирования ХБП. Так, в группе фебуксостата время без прогрессирования оказалось более длительным – 87,7 месяца (95% ДИ 71,2–104,2). Оно было достоверно больше, чем на фоне применения аллопуринола и в отсутствие уратснижающей терапии, – 77,6 месяца (95% ДИ 60,2–94,9; p < 0,001) и 48,7 месяца (95% ДИ 39,3–58,1; p < 0,001). Метаанализ 11 исследований с участием 1317 пациентов показал, что расчетная СКФ была достоверно выше среди пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий, получавших фебуксостат [56]. В исследовании EXCEL назначение фебуксостата по сравнению с назначением аллопуринола приводило к более стойкому снижению МК, что в свою очередь ассоциировалось с улучшением функции почек (p = 0,001) [57].

В 2019 г. X. Liu и соавт. опубликовали результаты одноцентрового проспективного исследования, в котором приняли участие пациенты с ХБП третьей – пятой стадий [58]. 112 больных получали терапию фебуксостатом, 96 – аллопуринолом. Критерием эффективности лечения выбрано достижение уровня МК < 360 мкмоль/л. Оценивалась также функция почек. Целевого уровня МК через шесть месяцев удалось достичь 96,4% в группе фебуксостата и 37,5% в группе аллопуринола. Расчетная СКФ в группе фебуксостата увеличилась с 28,45 до 30,65 мл/мин/1,73 м², в группе аллопуринола снизилась с 28,06 до 24,39 мл/мин/1,73 м². Линейный регрессионный анализ продемонстрировал, что снижение уровня МК было в значительной степени связано с увеличением расчетной СКФ и снижением протеинурии. Коррекции дозы фебуксостата не требуется даже у пациентов с выраженным нарушением функции почек (ХБП третьей стадии и более). На старте терапии 80 мг/сут является оптимальной дозой. В случае недостижения целевого уровня МК в среднем через две недели ее целесообразно увеличить до максимальной – 120 мг/сут. Суточная доза фебуксостата, так же как суточная доза аллопуринола, назначается одномоментно.



* Доза аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина представлена в таблице.

Алгоритм назначения уратснижающей терапии пациентам с подагрой и ХБП

Таким образом, несмотря на определенные сложности при подборе уратснижающей терапии пациентам с подагрой и ограниченной функцией почек, достижение целевого уровня МК и контроля над заболеванием возможно в большинстве случаев. Залог успеха терапии заключается в соблюдении правил назначения препаратов. ☺

Литература

1. Roughley M., Sultan A.A., Clarkson 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.
2. 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.
3. 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.
4. Toyama T., Furuichi K., Shimizu M. et al. Relationship between serum uric acid levels and chronic kidney disease in a Japanese cohort with normal or mildly reduced kidney function // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 9. P. e0137449.
5. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 56. № 2. P. 264–272.
6. Барскова В.Г., Насонова В.А. Современная дефиниция подагры // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 4. С. 1–6.
7. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 8. P. 1056–1058.
8. 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.
9. Finn W.F. Kidney disease and gout: the role of the innate immune system // *The Open Urology & Nephrology Journal.* 2016. Vol. 9. Suppl. 1: M3. P. 12.



10. *Martinon F, Pettrilli V, Mayor A. et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature*. 2006. Vol. 440. № 7081. P. 237–241.
11. *Pascual E.* Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout // *Arthritis Rheum*. 1991. Vol. 34. № 2. P. 141–145.
12. *Pascual E., Castellano J.A.* Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals // *J. Rheumatol*. 1992. Vol. 19. № 4. P. 600–603.
13. *Елиусев М.С.* Алгоритм диагностики и лечения подагры // *PMЖ*. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–415.
14. *Johnson R.J., Bakris G.L., 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. Vol. 71. № 6. P. 851–865.
15. *Roncal C.A., Mu W., Croker B. et al.* Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2007. Vol. 292. № 1. P. F116–122.
16. *Barberi S., Menè P.* Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease // *G. Ital. Nefrol*. 2006. Vol. 23. № 1. P. 4–11.
17. *Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al.* A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. № 12. P. 2888–2897.
18. *Lanaspa M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.J. et al.* Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver // *J. Biol. Chem*. 2012. Vol. 287. № 48. P. 40732–40744.
19. *Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J.* Uric acid-induced 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.
20. *Xiao J., Zhang X.L., Fu C. et al.* Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1beta expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway // *Int. J. Mol. Med*. 2015. Vol. 35. № 5. P. 1347–1354.
21. *Zharikov S., Krotova K., Hu H. et al.* Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2008. Vol. 295. № 5. P. C1183–1190.
22. *Gersch C., Pali S.P., Kim K.M. et al.* Inactivation of nitric oxide by uric acid // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008. Vol. 27. № 8. P. 967–978.
23. *Sanchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristobal-Garcia M. et al.* Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron. Exp. Nephrol*. 2012. Vol. 121. № 3–4. P. e71–78.
24. *Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D. et al.* Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies // *Arthritis Res. Ther*. 2015. Vol. 17. ID 90.
25. *Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al.* Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 7. P. e0158765.
26. *Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K.* Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 // *Am. J. Med*. 2012. Vol. 125. № 7. P. 679–687.e1.
27. *Yu K.H., Kuo C.F., Luo S.F. et al.* Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study // *Arthritis Res. Ther*. 2012. Vol. 14. № 2. P. R83.
28. *Jing J., Kielstein J.T., Schultheiss U.T. et al.* Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015. Vol. 30. № 4. P. 613–621.
29. *Mohammed E., Browne L.D., Kumar A.U. et al.* Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: a national study // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0210487.
30. *Vargas-Santos A.B., Neogi T.* Management of gout and hyperuricemia in CKD // *Am. J. Kidney Dis*. 2017. Vol. 70. № 3. P. 422–439.
31. *Елиусев М.С.* Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // *Современная ревматология*. 2018. Т. 12. № 1. С. 60–65.
32. *Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T. et al.* Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis // *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*. 2017. Vol. 51. № 6. P. 703–710.
33. *Yood R.A., Ottery F.D., Irish W., Wolfson M.* Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials // *BMC Res. Notes*. 2014. Vol. 7. ID 54.
34. *Guttman A., Krasnokutsky S., Pillinger M.H., Berhanu A.* Pegloticase in gout treatment – safety issues, latest evidence and clinical considerations // *Ther. Adv. Drug. Saf*. 2017. Vol. 8. № 12. P. 379–388.
35. *Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D. et al.* Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013. Vol. 28. № 9. P. 2221–2228.
36. *Thurston M.M., Phillips B.B., Bourg C.A.* Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease // *Ann. Pharmacother*. 2013. Vol. 47. № 11. P. 1507–1516.
37. *Kabul S., Shepler B.* A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther*. 2012. Vol. 34. № 12. P. 2293–2296.
38. *Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V. et al.* Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia // *Nephron. Physiol*. 2008. Vol. 108. № 4. P. p69–78.



39. Pisano A., Cernaro V., Gembillo G. et al. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. № 11. P. E2283.
40. Murrell G., Rapeport W. Clinical pharmacokinetics of allopurinol // Clin. Pharmacokinet. 1986. Vol. 11. № 5. P. 343–353.
41. Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // Am. J. Med. 1984. Vol. 76. № 1. P. 47–56.
42. Stamp L.K., Taylor W.J., Jones P.B. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 8. P. 2529–2536.
43. Ramasamy S.N., Korb-Wells C.S., Kannangara D.R.W. et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases 1950–2012 // Drug Safety. 2013. Vol. 36. № 10. P. 953–980.
44. Vargas-Santos A.B., Peloquin C.E., Zhang Y., Neogi T. Association of chronic kidney disease with allopurinol use in gout treatment // JAMA Intern. Med. 2018. Vol. 178. № 11. P. 1526–1533.
45. Golmohammadi S., Almasi A., Manouchehri M. et al. Allopurinol against progression of chronic kidney disease // Iran J. Kidney Dis. 2017. Vol. 11. № 4. P. 286–293.
46. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 29. № 2. P. 406–413.
47. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // J. Rheumatol. 2006. Vol. 33. № 8. P. 1646–1650.
48. Fuldeore M.J., Riedel A.A., Zarotsky V. et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting // BMC Nephrol. 2011. Vol. 12. ID 36.
49. Kwak C.H., Sohn M., Han N. et al. Effectiveness of febuxostat in patients with allopurinol-refractory hyperuricemic chronic kidney disease // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 56. № 7. P. 321–327.
50. 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.
51. Zhang X., Wan D., Yang G. et al. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51. № 12. P. 2273–2283.
52. Kamel B., Graham G.G., Williams K.M. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat // Clin. Pharmacokinet. 2017. Vol. 56. № 5. P. 459–475.
53. 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.
54. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. 2018. Vol. 33. № 9. P. 1620–1627.
55. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51. № 3. P. 467–473.
56. 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.
57. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study // Postgrad. Med. 2013. Vol. 125. № 1. P. 106–114.
58. 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.

Treatment of Gout with Reduced Kidney Function

A.M. Novikova, M.S. Yeliseyev, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Maksim S. Yeliseyev, elicmax@rambler.ru

Gout is often combined with kidney disease. At the same time, the pathology by itself and accompanying hyperuricemia are considered as independent nephrotoxic factors.

Urate-lowering therapy for gout can neutralize the pathogenic effect of uric acid, thus preventing the development and progression of chronic kidney disease. However, in patients with reduced kidney function, its selection should be more careful. It is important to select not only the optimal urate-lowering drug, but also the dosage regimen.

In this population, certain difficulties also exist in establishing treatment goals and methods for evaluating its effectiveness.

In the presence of kidney pathology, xanthine oxidase inhibitors are the most promising.

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