



# Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования

М.С. Елисеев, к.м.н., М.Н. Чикина, О.В. Желябина

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

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-16-21

**Цель** – оценить влияние терапии фебуксостатом на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и функцию почек у пациентов с подагрой.

**Материал и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включали пациентов старше 18 лет с диагнозом «подагра», негативным опытом приема аллопуринола и уровнем МК в сыворотке крови более 360 мкмоль/л. Всем больным назначали фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Согласно рекомендациям экспертов Ассоциации ревматологов России (АРР), в случае недостижения целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/л или 300 мкмоль/л) дозу фебуксостата увеличивали до 120 мг/сут при отсутствии противопоказаний, в частности профилактического приема противовоспалительных препаратов.

Определяли сывороточные уровни креатинина, МК, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, а также показатели, предусмотренные общим анализом крови. Оценивалась также динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Период наблюдения составил 26 недель.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 80 пациентов, 75 (94%) из которых завершили исследование. У 40 (50%) больных в качестве целевого был выбран уровень МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, у оставшихся 40 (50%) – менее 300 мкмоль/л. Целевой уровень МК был достигнут у 54 (72%) пациентов из 75 завершивших исследование. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут получали 28 (52%) пациентов, в дозе 120 мг/сут – 26 (48%). Сывороточный уровень креатинина снизился с  $103,6 \pm 24,9$  до  $100,1 \pm 23,9$  мкмоль/л, однако различия не были статистически значимыми ( $p = 0,25$ ). При этом отмечено статистически значимое возрастание среднего значения рСКФ – с  $74,10 \pm 21,00$  до  $77,6 \pm 20,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,033$ ).

**Вывод.** Терапия фебуксостатом при строгом соответствии клиническим рекомендациям по лечению подагры АРР позволяет достичь целевого уровня МК в сыворотке крови у 72% больных и сопровождается улучшением почечной функции.

**Ключевые слова:** подагра, фебуксостат, целевой уровень мочевой кислоты, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек



**П**одагра – хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развитием воспаления у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Это наиболее часто встречающееся воспалительное ревматическое заболевание у взрослых [3], распространенность которого в последние десятилетия продолжает неуклонно увеличиваться [4].

Основной целью лечения подагры является достижение и длительное поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) с помощью уратснижающих препаратов. В Российской Федерации уратснижающая терапия должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями, разработанными экспертами Ассоциации ревматологов России (АРР) [5]. Так, препаратом первой линии терапии признан аллопуринол, в случае его неэффективности и/или развития нежелательных реакций (НР) следует назначать фебуксостат. Одна из возможных причин лимитации применения аллопуринола – сниженная функция почек. При таковой применение аллопуринола в высоких дозах небезопасно. Однако низкие дозы препарата довольно редко приводят к достижению целевых показателей МК в сыворотке крови, особенно по сравнению с фебуксостатом [6]. При этом у пациентов с подагрой и гиперурикемией фебуксостат в отличие от аллопуринола может положительно влиять на почечную функцию [7–10].

На сегодняшний день безапелляционных ответов на принципиальные вопросы: могут ли уратснижающие препараты предотвратить развитие хронической болезни почек (ХБП), снизить скорость ее прогрессирования, есть ли различия между отдельными препаратами в отношении почечной функции, каков должен быть режим дозирования для каждого из них исходя из скорости клубочковой фильтрации (СКФ), должна ли быть лимитация при их назначении в зависимости от значений определенных показателей и т.д., пока нет, так же как и достаточного количества исследований [11, 12]. Так, данные об эффективности фебуксостата в отношении достижения целевых уровней МК в сыворотке крови при безукоризненном соблюдении рекомендаций по лечению подагры весьма ограничены [13]. Именно поэтому необходимо проведение новых исследований механизмов влияния подагры на функцию почек и реальных возможностей лекарственной интервенции.

Целью настоящей работы стало получение данных о влиянии фебуксостата на функцию почек у пациентов с исходной неэффективностью или непереносимостью аллопуринола при проведении терапии подагры строго в соответствии с рекомендациями АРР.

## Материал и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование, выполненное на базе Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насо-

новой, включали пациентов с установленным диагнозом «подагра».

Критерии включения:

- диагноз, установленный по совместным критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской ассоциации ревматологов 2015 г.;
- возраст старше 18 лет;
- сывороточный уровень МК более 360 мкмоль/л;
- анамнестические данные о неэффективности аллопуринола и/или развитии НР при его применении;
- неиспользование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование и как минимум на протяжении двух недель до начала исследования;
- не менее двух приступов артрита за год до начала исследования;
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- наличие других ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным артритом;
- наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования;
- расчетная СКФ (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- наличие абсолютных противопоказаний к назначению фебуксостата;
- анамнестические данные о приеме фебуксостата;
- отказ от приема профилактической противовоспалительной или уратснижающей терапии.

Фебуксостат в дозе 80 мг/сут назначался всем больным. У пациентов с наличием подкожных тофусов и/или хроническим артритом при недостижении целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 или 300 мкмоль/л) через две-три недели от начала приема препарата его доза увеличивалась до 120 мг/сут.

Лабораторные исследования включали определение сывороточного уровня креатинина, МК, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), проведение клинического анализа крови. У всех пациентов также оценивалась динамика рСКФ по формуле СКД-EP1 до начала приема фебуксостата и через 26 недель лечения. Период наблюдения составил 26 недель (шесть месяцев).

Для профилактики приступов артрита в качестве препарата выбора был выбран колхицин в дозе 0,5 мг/сут. В случае противопоказаний к назначению колхицина и/или плохой его переносимости использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в минимально эффективной противовоспалительной дозе. При их непереносимости или наличии противопоказаний для применения – глюкокортикостероид преднизолон в дозе 7,5 мг/сут. Длительность профилактической противовоспалительной терапии также составляла 26 недель, препараты назначались одновременно с фебуксостатом. Коррекция гипотензивной и сахароснижающей терапии на протяжении исследования не проводилась. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием методов параметрической и непар-



**Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов, которые получали лечение фебуксостатом**

Параметр	Значение
<i>Общая характеристика</i>	
Возраст, лет (М ± δ)	52,0 ± 10,8
Пол мужской/женский, абс. (%)	75 (94)/5 (6)
Рост, см (М ± δ)	177,6 ± 7,8
Вес, кг (М ± δ)	98,9 ± 20,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (М ± δ)	31,3 ± 6,2
<i>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</i>	
МК, мкмоль/л (М ± δ)	537,1 ± 104,4
Креатинин, мкмоль/л (М ± δ)	103,6 ± 24,9
АСТ, ед/л (М ± δ)	22,1 (17,4; 26,1)
АЛТ, ед/л (Ме (25-й; 75-й перцентили))	25,1 (17,6; 37,2)
КФК, ед/л (Ме (25-й; 75-й перцентили))	103 (82; 145)
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (М ± δ)	73,9 ± 20,5
<i>Клинические данные</i>	
Длительность заболевания, лет (Ме (25-й; 75-й перцентили))	12,5 (6,7; 17,1)
Число пораженных суставов, абс. (Ме (25-й; 75-й перцентили))	7 (5; 10)
Частота приступов артрита в год, абс. (Ме (25-й; 75-й перцентили))	10 (6; 18)
Наличие тофусов, абс. (%)	40 (50)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Сахарный диабет, абс. (%)	12 (15)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	46 (57,5)
Ожирение, ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	35 (43,7)
ХБП С3 и более, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	24 (30)

**Таблица 2. Динамика сывороточного уровня креатинина и рСКФ у пациентов с подагрой до и через 26 недель терапии фебуксостатом**

Показатель	До начала терапии	Через 6 месяцев терапии	р
Креатинин, мкмоль/л (М ± δ)	103,6 ± 24,9	100,1 ± 23,9	0,25
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (М ± δ)	74,1 ± 21,0	77,6 ± 20,9	0,033*

\* Различия статистически значимые (р < 0,05).

раметрической статистики. Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана (М), 25-й и 75-й перцентили, М ± стандартное отклонение. При сравнении зависимых групп использовали критерий Вилкоксона.

Различия считались статистически значимыми при р < 0,05.

## Результаты

Фебуксостат был назначен 80 пациентам, соответствующим критериям включения.

У 40 (50%) больных в качестве целевого был выбран уровень МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, у остальных 40 (50%) – менее 300 мкмоль/л. Общая исходная характеристика группы представлена в табл. 1. Из 80 пациентов мужчин было 75 (94%), женщин – 5 (6%). Средний возраст больных составил 52,0 ± 10,8 года (от 29 до 73 лет). Общая длительность заболевания – 12,5 (6,7; 17,1) года (от трех месяцев до 35 лет). Среднее количество пораженных суставов за все время заболевания – 7 (5; 10) (от одного до 31). Частота приступов артрита в год – 10 (6; 18) (от одного до 36). Подкожные тофусы зафиксированы у 47,6% пациентов. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 15% пациентов, артериальная гипертензия – у 57,5%. Индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> имел место у 43,7% больных. Одновременно с фебуксостатом принимали колхицин в дозе 0,5 мг/сут 50 (62%) пациентов, НПВП в низких дозах – 14 (18%), преднизолон в дозе 7,5 мг/сут – 9 (11%) больных. Профилактическую терапию не получали 7 (9%) пациентов.

Исследование завершили 75 (94%) пациентов из 80. У четырех больных были зарегистрированы НР, послужившие причиной отмены препарата и завершения исследования: у одного – развитие лекарственного дерматита, у двух – более чем двукратное превышение уровня АЛТ и АСТ, еще у одного – увеличение сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л при приеме фебуксостата в дозе 120 мг/сут. Необходимо отметить, что последний пациент помимо фебуксостата получал НПВП в целях профилактики приступов артрита. Один пациент отказался от динамического наблюдения в процессе исследования.

Через 26 недель наблюдения из 75 закончивших исследование 54 (72%) достигли и удержали целевой уровень МК, из них 28 (52%) получали фебуксостат в дозе 80 мг/сут, 26 (48%) – в дозе 120 мг/сут.

По окончании исследования отмечалось снижение сывороточного уровня креатинина с 103,6 ± 24,9 до 100,1 ± 23,9 мкмоль/л, которое, однако, не достигло статистически значимых различий. При этом зафиксировано статистически значимое увеличение среднего значения рСКФ (табл. 2).

## Обсуждение

Несмотря на наличие некоторых ограничений (небольшой период наблюдения, небольшое количество участников и отсутствие их стратификации в зави-



симости от исходных значений рСКФ), особенностью данной работы стали максимально возможная приближенность к реальной клинической практике и полное соответствие требованиям рекомендаций АРР к назначению лекарственной терапии больным подагрой [5]. Так, вышеупомянутые рекомендации предполагают назначение фебуксостата в качестве второй линии терапии при неэффективности и/или наличии противопоказаний к приему аллопуринола, параллельный прием противовоспалительных препаратов с целью профилактики приступов артрита, а также градицию целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 или 300 мкмоль/л) в зависимости от тяжести процесса.

Основной целью исследования стала оценка динамики почечной функции. Однако прежде всего необходимо отметить эффективность терапии фебуксостатом: почти у  $\frac{3}{4}$  пациентов, завершивших исследование, сывороточный уровень МК сохранялся ниже целевого, причем у половины его значения были менее 300 мкмоль/л. В единственном аналогичном исследовании, проведенном А.К. Tausche и соавт. и оценивающим последовательное назначение аллопуринола и фебуксостата в клинической практике, целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/л) на фоне терапии фебуксостатом достигли только 50% пациентов. При этом в нашем исследовании 48% пациентов принимали фебуксостат в дозе 120 мг/сут, в цитируемой работе – только 12%, таким образом, стратегия лечения до достижения цели не была реализована [14]. Важно, что только 43,1% пациентов получали сопутствующую терапию для профилактики обострений. В нашем исследовании таких было 91,0%. Крайне редкая вероятность развития НР (2,6%), продемонстрированная в работе А.К. Tausche и соавт., была зафиксирована и в нашем исследовании.

Во многом схожим по дизайну с нашим исследованием было исследование А. Becker и соавт. В нем фебуксостат назначался пациентам с предшествующей неэффективностью аллопуринола. Через 52 недели от начала терапии фебуксостатом в дозах 80–120 мг/сут уровень МК менее 360 мкмоль/л сохранялся у 67% [15].

В недавно проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой исследовании, задачей которого был анализ практического применения федеральных клинических рекомендаций по лечению подагры, показано, что при последовательном назначении максимальных доз аллопуринола и фебуксостата достичь уровня МК сыворотки менее 360 мкмоль/л возможно у 92% пациентов, а при дифференциации по целевому уровню МК – у 79% [13]. Однако эффективность терапии оценивалась всего через 12 недель от ее начала. Таким образом, в случае выбора целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л для всех участников данные были бы более впечатляющими, а сравнение результатов с иными работами более простым, однако, как

было подчеркнуто выше, исходная градиция цели терапии (достижение искомого уровня МК) полностью согласуется с большинством современных рекомендаций по лечению подагры [5, 16–18].

Еще один важный результат исследования – статистически значимое увеличение рСКФ по завершении 26-недельного периода наблюдения. Данный факт принципиально важен с учетом сосуществования концептуально разных подходов к назначению уратснижающих препаратов: от неприятия [19] до неукоснительного требования назначать сразу после постановки диагноза, не оценивая частоту приступов артрита, сывороточный уровень МК и наличие сопутствующих заболеваний [17].

Если исходить из риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также развития и прогрессирования ХБП, то при подагре он опосредован не столько наличием сопутствующей патологии, сколько наличием локального (сосудистая стенка, тубулоинтерстициальный аппарат почек) и системного воспаления, связанного с отложением кристаллов уратов и гиперурикемией [12]. Так, в исследовании J.A. Singh и соавт. было проанализировано влияние подагры на риск развития ХБП у 1 699 613 лиц старше 65 лет [20]. Общие показатели заболеваемости ХБП при установленном диагнозе «подагра» или отсутствии такового составили 78,1 и 15,6 на 1000 человеко-лет соответственно. Даже при использовании наиболее строгой модели, включающей коррекцию по индексу коморбидности Charlson – Romano, наличие определенных заболеваний (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, ожирение и т.д.), отношение рисков (ОР) развития ХБП при подагре составило 2,59 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,54–2,63) [20].

Согласно результатам ретроспективного когортного исследования D.H. Jaffe и соавт., смертность среди пациентов с подагрой в возрасте как младше 55 лет, так и старше 55 лет была значительно выше при наличии ХБП. Так, пятилетняя смертность от всех причин оказалась выше среди пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП. Для популяции моложе 55 лет ОР составило 1,65 (95% ДИ 1,01–2,71), 55-летних и старше – 1,50 (95% ДИ 1,37–1,65) [21].

По нашему мнению, важен и факт безуспешного предшествующего приема аллопуринола, что не повлияло на положительную динамику СКФ.

Различия в динамике рСКФ на фоне приема низких доз аллопуринола и фебуксостата прослеживаются только через шесть месяцев от начала лечения, при этом фебуксостат демонстрирует более выраженный ренопротективный эффект [10]. Динамика СКФ до начала и по завершении терапии аллопуринолом нам не была доступна. Однако благоприятное влияние на функцию почек могла оказать замена аллопуринола на фебуксостат. Согласно данным, представленным T. Tsuji и соавт., двухлетний прием аллопуринола ассоциировался с постепенным снижением рСКФ, как и в случае замены аллопуринола на фебуксостат, при этом



исходное назначение фебуксостата позволяло сохранять средние значения рСКФ на прежнем уровне [8]. Можно также предположить, что ренопротективный эффект фебуксостата в большей степени реализуется у пациентов с исходно нормальной или умеренно сниженной функцией почек, тогда как при наличии клинически значимого снижения рСКФ он может быть меньшим. Так, стратификация в зависимости от стадии ХБП показала, что применение фебуксостата в течение полугодия пациентами с нормальной или слегка сниженной рСКФ способствовало достоверному увеличению данного показателя [22]. У страдающих ХБП С2–4 он оставался стабильным [22]. Возможно, что реализация ренопротективного эффекта ингибиторов ксантиноксидазы в целом зависит от того, насколько проводимая терапия эффективна в отношении сыровоточного уровня МК – как минимум достижения такого уровня МК, при котором образование кристаллов уратов маловероятно, а уже имеющиеся кристаллы могут полностью раствориться. Так, первый успешный опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой и НР на фоне терапии аллопуринолом был получен вскоре после регистрации препарата в Российской Федерации. Установлено, что даже относительно непродолжительное по времени применение фебуксостата способно почти полностью редуцировать подкожные тофусы огромных размеров [23]. Насколько это применимо по отношению к кристаллам уратов в почках, пока неясно, однако вероятность их формирования в мозговом веществе почек довольно высока, что подтверждают данные исследования Т. Bardin и соавт. Исследователи

убедительно доказали, что сонографические признаки отложения кристаллов уратов имеют место у 36% лиц с нелеченой подагрой. По мнению ученых, это подтверждает гипотезу о микрокристаллической природе нефропатии при подагре, преимущественно наблюдаемой у нелеченых пациентов, которую следует рассматривать в качестве важной мишени уратснижающей терапии независимо от клинических проявлений [24].

## Выводы

Можно предположить, что своевременное назначение уратснижающих препаратов, в частности фебуксостата, адекватное лечение, направленное на поддержание уровня МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, а также менее 300 мкмоль/л, могут быть важнейшими условиями не только достижения стойкой ремиссии заболевания, но и предотвращения развития и замедления прогрессирования почечной недостаточности при ее наличии. В этой связи определяющими могут быть крупные, тщательно продуманные исследования, направленные на анализ реальных возможностей такой терапии в отношении почечной функции. ☼

## Конфликт интересов

*Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный № 123041800013-3.*

*Все авторы принимали участие в разработке концепции исследования, обследовании пациентов и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## Литература

1. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (2): 186–191.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 1: 5–7.
3. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020; 50 (3S): S11–S16.
4. Pisaniello H.L., Lester S., Gonzalez-Chica D., et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 143.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2017.
6. 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.
7. Liu X., Qiu Y., Li D., et al. Effectiveness of drug treatments for lowering uric acid on renal function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 690557.
8. Tsuji T., Ohishi K., Takeda A., et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018; 22 (6): 1300–1308.
9. Hsu Y.O., Wu I.W., Chang S.H., et al. Comparative renoprotective effect of febuxostat and allopurinol in predialysis stage 5 chronic kidney disease patients: a nationwide database analysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 107 (5): 1159–1169.
10. Yang N., Cao B. Low-dose febuxostat exhibits a superior renal-protective effect and non-inferior safety profile compared to allopurinol in chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia: a double-centre, randomized, controlled study. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2022; 47 (12): 2214–2222.
11. Stamp L.K., Farquhar H., Pisaniello H.L., et al. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17 (10): 633–641.



12. Johnson R.J., Sanchez Lozada L.G., Lanaspá M.A., et al. Uric acid and chronic kidney disease: still more to do. *Kidney Int. Rep.* 2022; 8 (2): 229–239.
13. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2020; 14 (2): 97–103.
14. 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.
15. 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; 353 (23): 2450–2461.
16. 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.
17. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M., et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine.* 2020; 87 (5): 395–404.
18. Neilson J., Bonnon A., Dickson A., Roddy E. Gout: diagnosis and management – summary of NICE guidance. *BMJ.* 2022; 378: o1754.
19. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A., et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166 (1): 58–68.
20. Singh J.A., Cleveland J.D. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 93.
21. Jaffe D.H., Klein A.B., Benis A., et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival. *BMC Rheumatol.* 2019; 3: 11.
22. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3): 140–147.
23. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. *Современная ревматология.* 2017; 11 (3): 81–84.
24. Bardin T., Nguyen Q.D., Tran K.M., et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 218–226.

### The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study

M.S. Yeliseyev, PhD, M.N. Chikina, O.V. Zhelyabina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

**Objective:** to evaluate the effect of febuxostat therapy on the probability of achieving the target serum uric acid (UA) level and kidney function in patients with gout.

**Material and methods.** A single-center prospective observational study included patients over the age of 18 with a diagnosis of gout, a negative experience of taking allopurinol and a serum UA level of more than 360 mmol/l. All patients were prescribed febuxostat at a dose of 80 mg/day. According to the recommendations of the experts of the Association of Rheumatologists of Russia (ARR), in case of failure to reach the target level of UA in the blood serum (less than 360 mmol/l or 300 mmol/l), the dose of febuxostat was increased to 120 mg/day in the absence of contraindications, in particular preventive administration of anti-inflammatory drugs.

Serum levels of creatinine, UA, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, as well as indicators provided by the general blood test were determined. The dynamics of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was also evaluated.

The follow-up period was 26 weeks.

**Results.** The study involved 80 patients, 75 (94%) of whom completed the study. In 40 (50%) patients, the serum UA level of less than 360 mmol/l was selected as the target, in the remaining 40 (50%) – less than 300 mmol/l. Febuxostat at a dose of 80 mg/day was received by 28 (52%) patients, at a dose of 120 mg/day – 26 (48%). The target level of UA was achieved in 54 (72%) patients out of 75 who completed the study. The serum creatinine level decreased from  $103.6 \pm 24.9$  to  $100.1 \pm 23.9$  mmol/l, but the differences were not statistically significant ( $p = 0.25$ ). At the same time, a statistically significant increase in the mean eGFR value was noted – from  $74.10 \pm 21.00$  to  $77.6 \pm 20.9$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.033$ ).

**Conclusion.** Therapy with febuxostat in strict compliance with clinical recommendations for the treatment of gout ARR allows to achieve the target level of UA in serum in 72% of patients and is accompanied by an improvement in renal function.

**Key words:** gout, febuxostat, uric acid target level, glomerular filtration rate, chronic kidney disease