

Подагра:

ЦЕЛЬ, ПОКАЗАНИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В.В. ЦУРКО^{1,2}, Т. Е. МОРОЗОВА¹, М.А. ГРОМОВА², К.М. КРЫХИВСКАЯ¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (903) 134-65-50; e-mail: vvturko@mail.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 434-1422

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Громова Маргарита Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Крыхивская Кристина Михайловна – ординатор кафедры общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

Подагра – хроническое системное воспалительное тофусное заболевание с рецидивирующим артритом периферических суставов у лиц с гиперурикемией и отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях. Только 50% и менее пациентов получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови до целевого уровня. Уратснижающую терапию начинают всем пациентам с высоким уровнем МК в сыворотке крови при наличии почечной патологии, а также при таких коморбидных заболеваниях, как АГ, сердечная недостаточность, ИБС, с низкой дозы и последующим ее титрованием.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, кристаллы моноурата натрия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Цурко В.В., Морозова Т. Е., Громова М.А., Крыхивская К.М. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии. *Медицинский совет*. 2019; 1: 72-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-72-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gout:

OBJECTIVE, INDICATIONS AND ADHERENCE TO URATE-LOWERING THERAPY

Vladimir V. TSURKO^{1,2}, Tatyana E. MOROZOVA¹, Margarita A. GROMOVA², Kristina M. KRYKHIVSKAYA¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Tsurko Vladimir Viktorovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of General Medical Practice, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (903) 134-65-50; e-mail: vvturko@mail.ru

Morozova Tatyana Yevgenyevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of

General Medical Practice, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Gromova Margarita Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National

Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 434-1422

Krykhivskaya Kristina Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Resident Physician, Chair of General Medical Practice, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Gout is a chronic systemic inflammatory tophus disease with recurrent arthritis of the peripheral joints in patients with hyperuricemia and the deposition of monosodium urate crystals in various tissues. Only 50% or less of patients receive therapy lowering serum uric acid levels to the target level. The lowering therapy is started with a low dose and subsequent titration in all patients with high UA serum levels in the presence of renal pathology, and in such comorbid diseases as hypertension, heart failure, coronary artery disease.

Keywords: gout, hyperuricemia, monosodium urate crystals, allopurinol, febuxostat

For citing: Tsurko V.V., Morozova T.E., Gromova M.A., Krykhivskaya K.M. GOUT: objective, indications and adherence to urate-lowering therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 72-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-72-75>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Подагра – системное тофусное заболевание вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой (МК) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешними средовыми и/или генетическими факторами и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях, вызывающих мощное воспаление, включающее рецидивирующий артрит периферических суставов. ГУ – нередкая находка в клинической практике и, по данным разных исследований, наблюдается у 22,5% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании [1, 2].

О распространенности ГУ в российской популяции у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, позволяет судить проведенный анализ результатов наблюдательной программы, которая проводилась в 2017 г. с участием 880 врачей в 395 лечебно-профилактических учреждениях. В исследование включено 9 617 пациентов (возраст 30–80 лет, 4 176 (43,42%) мужчин, 5 441 (56,58%) женщина).

В результате проведенного анализа данных ГУ выявлена у 37% мужчин и 63% женщин, повышенный уровень МК, ассоциированной с МС, – преимущественно у пациентов пожилого возраста (60–69 лет) с АГ, сахарным диабетом и суставным синдромом. Индекс массы тела у мужчин составил в среднем 29,44, у женщин – 30,16, что в обоих случаях превышает норму. Среди пациентов с ГУ и сопутствующей АГ в 70,51% отмечался суставной синдром, в 49,9% – МС, в 33,41% – сахарный диабет [3].

Высокая степень распространенности ГУ связана преимущественно с факторами образа жизни, такими как обильный прием богатой пуринами пищи (мяса, гусиных потрохов, морепродуктов), фруктозы, злоупотребление алкоголем, прием небольших доз аспирина и мочегонных тиазидового ряда. Нарушение метаболизма является фактором риска для ГУ более чем у 50% пациентов с подагрой и исходно – с общим симптомом МС. Подагра тесно связана не только с АГ и заболеваниями сосудов, но и с диабетом, ожирением [4–6].

Врачи общей практики, в большинстве своем врачебной деятельности, оказывают первую помощь и играют ведущую роль в ведении пациентов с подагрой, которая является излечимой болезнью, но ее лечение у большин-

ства пациентов по-прежнему является далеко не оптимальным, особенно у лиц пожилого возраста. Только 50% и менее пациентов с подагрой получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови, и даже в этом случае дозы препаратов недостаточны для эффективного снижения ее до целевого уровня [7]. В многочисленных исследованиях доказано, что подагрическое воспаление не прекращается даже во время межприступного периода, т. е. при отсутствии суставного синдрома, когда пациент не предъявляет жалоб и объективная картина признаков артрита отсутствует [8].

Одной из основных задач в алгоритме ведения пациентов с подагрой является рационализация терапии с основным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и метаболическую безопасность препаратов. В большинстве случаев мы ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Избыточное потребление алкоголя издавна ассоциировалось с ГУ и подагрой. Было неоднократно показано, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в два раза выше, чем в контрольной группе такого же пола, веса и возраста. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем применение высокопуриновой диеты. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение концентрации МК. Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК. Таким же эффектом обладает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол оказывает стимулирующее действие на образование пуринов. И наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола растет, а уратснижающий эффект падает [9]. Недавно было показано, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и

калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра рекомендаций по диете для больных подагрой [10].

Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных подагрой. Под этим понятием желательно понимать не только влияние на липидный и углеводный обмен, но и влияние на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и инсулинорезистентности, могут заведомо считаться как не вызывающие ГУ. Это более всего относится к ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов AT₁, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает ХСН у больных подагрой. С одной стороны, немногие больные с сердечной недостаточностью могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение НПВС в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты. Помимо этого, доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты вызывают ГУ и снижение функции почек, особенно у пожилых больных, в течение первой недели применения [11].

В свете современных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена МК, что еще раз доказывает важную роль ГУ как независимого фактора риска атеросклероза и фатальных сердечно-сосудистых катастроф. А общепринятое более 30 лет назад положение о том, что ГУ является следствием, а не самостоятельной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности от них, может быть подвергнуто сомнению, что особенно актуально для пациентов как с подагрой, так и с бессимптомной ГУ. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, в т. ч. и асимптоматической гиперурикемии, липидного и углеводного обмена, профилактику развития кардиоваскулярных осложнений [12, 13].

Назначение уратснижающей терапии должно обсуждаться с каждым пациентом. Эта терапия показана всем лицам начиная с первого обострения заболевания, тем более при наличии тофусов, уратной нефропатии. Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же после установления диагноза у пациентов до 40 лет и/или у пациентов с высоким уровнем МК в сыворотке крови (более 8 мг/дл (480 мкмоль/л)), а также с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, АГ, ИБС, ХСН и др. Целевым уровнем МК следует считать менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), т. е. ниже точки супернасыщения сыворотки крови солями МУН, и его необходимо поддерживать на протяжении всей жизни.

С целью растворения имеющихся подагрических тофусов, профилактики обострений хронической подагрической артропатии необходимо стремиться к концентрации МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [14, 15]. Но при этом не рекомендуется поддерживать уровень МК 3 мг/дл и ниже в долгосрочной перспективе.

Уратснижающую терапию следует начинать всем пациентам с высоким уровнем МК в сыворотке крови, хроническим и рецидивирующим подагрическим артритом, при наличии почечной патологии, а также при таких коморбидных заболеваниях, как АГ, ХСН, ИБС, с низких доз и их последующим титрованием. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как препарат первой линии. Стартовая доза 100 мг в день с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2–4 недели в максимальной дозе 900 мг/сут до достижения целевого уровня МК в крови. Предполагается, что каждые 100 мг аллопуринола снизят концентрацию МК на 1 мг/дл. Благоприятный терапевтический эффект может быть достигнут, когда начальная доза препарата будет равняться приблизительно 100–200 мг, поддерживающая доза – 300–600 мг и максимальная – 700–900 мг/сут. Эффективная уратснижающая терапия предупреждает повторное появление тофусов после растворения всех кристаллов. Если не удастся достичь нужного уровня МК, следует заменить аллопуринол на фебуксостат или урикозурические препараты (пробенецид или бензбромарон) или комбинировать аллопуринол и урикозурик. Если отмечается непереносимость аллопуринола, то начинать терапию можно с фебуксостата (в России зарегистрирован под торговой маркой Адениурик®) или урикозурических препаратов [16, 17].

Фебуксостат – сильнодействующий непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, применяемый в суточных дозах 80 и 120 мг, не так давно ставший доступным для российского здравоохранения. Препарат метаболизируется преимущественно в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В ходе трех крупных сравнительных рандомизированных клинических исследований показана более высокая уратснижающая эффективность фебуксостата (80 или 120 мг) по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг [18–20].

Фебуксостат более эффективен при лечении пациентов с хронической болезнью почек, чем аллопуринол, при приеме в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина, поэтому у данной группы пациентов рекомендуется применять фебуксостат [21]. Несмотря на сведения о нежелательных кожных реакциях у пациентов, принимающих фебуксостат, недавно полученные данные не подтвердили перекрестную реактивность аллопуринола и фебуксостата. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата, но одновременно подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за такими пациентами [22–25].

Пациентам с почечной недостаточностью дозу аллопуринола подбирают под контролем клиренса креатинина. Если не удается достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, больному назначают фебуксостат или бензбромарон в комбинации с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мл. Рекомендуется регулярно определять расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровень МК в крови. В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно сменить мочегонный препарат. У больных подагрой с АГ следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, у больных с гиперлипидемией – статины или фенофибрат [26].

У пациентов с тяжелым микрокристаллическим артритом с наличием тофусов, приводящим к инвалидизации и

низкому качеству жизни, при невозможности достичь требуемого уровня мочевой кислоты любыми доступными препаратами или их комбинациями в максимальной дозе показана пеглотиказа.

Ведение пациента должно включать скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного обмена, предотвращение кардиоваскулярных осложнений. Дальнейшее изучение теоретических аспектов МК при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемий на течение болезни, изучение метаболической безопасности препаратов различных классов для лечения собственно подагры и сопутствующей патологии – все это необычайно важно в практическом плане и полностью отражает положения последних европейских рекомендаций. А применение современного уратснижающего препарата фебуксостат значительно расширит возможности врача при лечении подагры.



Поступила/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol.* 2016;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109, indexed in Pubmed: 26316329.
- Gaffo A.L., Lawrence E.N., Saag K.G. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res. Therapy.* 2009;11(Issue 4):240-249.
- Компания «ЭГИС» собрала статистику о распространенности гиперурикемии в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями среди российских пациентов. *Поликлиника. Спецвыпуск.* 2017;4:16. [EGIS collected statistics on the prevalence of hyperuricemia in combination with arterial hypertension and comorbidities among Russian patients. *Poliklinika. Spetsvyvusk.* 2017;4:16.] (In Russ).
- Norvik J.V., Storhaug H.M., Ytrefhus K. et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromso Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16:85-98.
- Perlstein T.S., Gumieniak O., Williams G.H. et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension.* 2006;48(6):1031-1036. doi: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c; indexed in Pubmed: 17060508.
- Syamala S., Li J., Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J. Hypertens.* 2007;25(8):1583-1589. doi: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c; indexed in Pubmed: 17620953.
- Воробьев П.А., Цурко В.В., Елисеева М.Е. Подагра в гериатрической практике. Методические рекомендации. Ч. I. *Клин. геронтол.* 2016;3-4(22):3-9. [Vorobiev P.A., Tsurko V.V., Eliseeva M.E. Gout in geriatric practice. Guidelines. Part I. *Klin. Gerontol.* 2016;3-4(22):3-9.] (In Russ).
- Елисеев М.С. Уратснижающая терапия подагры: основные принципы и реальные возможности. *Медицинский совет.* 2017;20:144-150. [Yeliseev M.S. Urate-lowering therapy: basic principles and real opportunities. *Meditsinsky Sovet.* 2017;20:144-150.] (In Russ).
- Janssens H.J., van de Lisdonk E.H., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascularsign
- nal? A study from primary care. *Fam. Pract.* 2003;20:413-416.
- Bhansing K.J., Bon L., Janssen M. et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed. *Nether. J. Med.* 2010;68(9):352-359.
- Janssens H.J., van de Lisdonk E.H., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(8):1080-1083.
- Akkineni R., Tapp S., Tosteson A.N.A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J. Rheumatol.* 2014;41(4):739-748. doi:10.3899/jrheum.l21231; indexed in Pubmed: 24584921.
- Widecka K., Szymanski F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardio-vascular risk – experts opinion. *Arterial. Hypertens.* 2017;21(1):10-17. doi: 10.5603/AH.2017.0002.
- Цурко В.В., Громова М.А., Елисеева М.Е. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Трудный пациент.* 2017;15(3):24-26. [Tsurko V.V., Gromova M.A., Yeliseyeva M.E. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat (based on the recommendations of the European Antirheumatic League). *Trudny Patient.* 2017;15(3):24-26.] (In Russ).
- Цурко В.В., Громова М.А. Рационально обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016). *Терапевт. архив.* 2017;12(вып. 2):233-237. [Tsurko V.V., Gromova M.A. A rational approach to the treatment of gout, taking into account the onset, course and combined pathology, based on the recommendations of the European Antirheumatic League (EULAR, 2016). *Terapevt. Arkhiv.* 2017;12(issue 2):233-237.] (In Russ).
- Akkineni R., Tapp S., Tosteson A.N.A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J. Rheumatol.* 2014;41(4):739-748. doi:10.3899/jrheum.l21231; indexed in Pubmed: 24584921.
- Seth R., Kydd A., Buchbinder R. et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. doi:10.1002/14651858.cd006077.pub3; indexed in Pubmed:25314636.
- 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;59:1540-1548.
- 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;353:2450-2461.
- 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;12:R63.
- Hira D., Chisaki Y., Noda S. et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology.* 2015;96:90-8.
- Abeles A.M. Febuxostat hypersensitivity. *J. Rheumatol.* 2012;39:659.
- Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J. Rheumatol.* 2011;38:1957-1959.
- Bardin T., Chalès G., Pascart T. et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine.* 2016;83:314-317.
- 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;59:1540-1548.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa050373; indexed in Pubmed: 16339094.