CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-154-162

Клинический случай / Clinical case

Клинический разбор: терапия подагры у коморбидного пациента

М.С. Елисеев✉, ORCID: 0000-0003-1191-5831, e-mail: elicmax@yandex.ru
А.М. Новикова, ORCID: 0000-0002-3667-722X, e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что крайне редкой представляется ситуация, когда у пациента с подагрой есть только его основное заболевание и нет сопутствующей патологии. Одна из частых ситуаций – сочетание с другим микрокристаллическим артритом – болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Кроме того, заболевания почек (в том числе хроническая почечная недостаточность), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также метаболические нарушения, напрямую ассоциированные с подагрой или опосредованно связанные с приемом лекарственных препаратов, необходимых для контроля заболевания, не только оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациента, но и создают сложности для его курации.

Назначение лекарственной терапии, как симптоматической, так и патогенетической, в таких случаях предполагает оценку всех сопутствующих рисков, а выбор препаратов, помимо эффективности, должен основываться на профиле их безопасности в зависимости от коморбидной патологии.

В настоящей статье разобраны основные принципы и подходы к терапии подагры и болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, дислипидемия и др.) на примере 50-летнего пациента. Показаны возможности комбинированной симптоматической терапии, включающей колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Также обсуждена необходимость и тактика выбора превентивной профилактической терапии приступов артрита и применение фебуксостата при наличии противопоказаний к назначению или неэффективности аллопуринола.

Ключевые слова: подагра, болезнь депонирования пирофосфата кальция, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, фебуксостат, нимесулид, колхицин

Благодарности. Описание клинического случая выполнено в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» №АААА-А19-119021190150-6.

Для цитирования: Елисеев М.С., Новикова А.М. Клинический разбор: терапия подагры у коморбидного пациента. *Медицинский совет*. 2020;(11):154–162. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-154-162.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical discussion: gout therapy in a comorbid patient

Maxim S. Eliseev✉, ORCID: 0000-0003-1191-5831, e-mail: elicmax@yandex.ru
Aleksandra M. Novikova, ORCID: 0000-0002-3667-722X, e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The data accumulated to date suggests that it is extremely rare for a gout patient to have only his or her main disease and no accompanying pathology. One of the frequent situations is a combination with another microcrystal arthritis, a disease of calcium pyrophosphate crystals deposition. In addition, diseases of the kidneys (including chronic renal failure), cardiovascular system, gastrointestinal tract, as well as metabolic disorders directly associated with gout or indirectly related to taking medications necessary to control the disease, not only affect the quality and longevity of life of the patient, but also create difficulties for its curation.

The prescription of drug therapy, both symptomatic and pathogenetic, in such cases involves an assessment of all the associated risks, and the choice of drugs, in addition to efficiency, should be based on their safety profile in relation to comorbid pathology.

This article analyzes the main principles and approaches to the treatment of gout and the disease of calcium pyrophosphate crystals deposition in the presence of concomitant diseases (arterial hypertension, chronic kidney disease, chronic heart failure, obesity, dyslipidemia, etc.) on the example of a 50-year-old patient. The possibilities of combined symptomatic therapy including colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids are shown. The necessity and tactics of choice of preventive prophylactic therapy for arthritis attacks and use of phebuxostat in the presence of contraindications for prescription or ineffectiveness of allopurinol are also discussed.

Keywords: gout, calcium pyrophosphate deposition disease, comorbidity, cardiovascular disease, febuxostat, nimesulide, colchicine

Acknowledgments. The description of the clinical case was made within the framework of the fundamental scientific subject "Development of methods of complex therapy of diseases of musculoskeletal system" №AAA-A19-119021190150-6.

For citation: Eliseev M.S., Novikova A.M. Clinical discussion: gout therapy in a comorbid patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):154–162. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-154-162.

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

© Елисеев М.С., Новикова А.М., 2020

ВВЕДЕНИЕ

Подагра без сочетания с коморбидной патологией скорее исключение, чем правило, но наличие сопутствующих заболеваний не отменяет необходимости достижения цели лечения, заключающейся как непосредственно в купировании развившегося острого приступа артрита, так и в подборе адекватной уратснижающей терапии, направленной на профилактику рецидивирования подобных эпизодов в будущем. Однако именно наличие сопутствующих подагре заболеваний затрудняет подбор и ограничивает возможности назначения как противовоспалительной, так и уратснижающей терапии, рациональное и своевременное применение которой – залог достижения полного контроля над болезнью.

Говоря о редкости подагры, протекающей вне других соматических заболеваний, стоит понимать масштабы. По данным кластерного анализа, выполненного во Франции на основании исследования 2 763 пациентов с подагрой, было получено, что только 12% пациентов не имели серьезной коморбидной патологии, среди остальных с разной частотой были распространены сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ожирение и дислипидемия, то есть все компоненты метаболического синдрома [1]. Значительная часть пациентов также имела сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и нарушенную функцию почек.

Параллельно росту заболеваемости подагрой увеличивается распространенность у них сопутствующих заболеваний. По результатам многолетнего проспективного наблюдения за жителями округа Олмстед, штат Миннесота, в рамках популяционного исследования оказалось, что если за 1989–1992 гг. подагра была впервые диагностирована 158 жителям округа, то в течение 2009–2010 гг. таковых было уже 271 человек, и скорректированные по возрасту и полу показатели заболеваемости увеличились более чем в два раза, составив 66,6 на 100 000 населения (95% доверительный интервал (ДИ): 55,9–77,4) в 1989–1992 гг. и 136,7 на 100 000 населения (95% ДИ: 120,4–153,1) в 2009–2010 гг. По сравнению с 1989–1992 гг. увеличилась вероятность наличия у пациентов с впервые выявленной подагрой АГ (69% *vs* 54%), СД (25% *vs* 6%), заболеваний почек (28% *vs* 11%), гиперлипидемии (61% *vs* 21%) и патологического ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м^2; 29% *vs* 10%) [2]. Нередко подагра сочетается и с другим, столь же часто встречающимся в популяции микрокристаллическим артритом – болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) [3].

Еще более сложно обстоит ситуация с пациентами с хронической тофусной подагрой, поскольку среди них частота коморбидной патологии еще выше, а достижение контроля над заболеванием осложнено наличием массивных депозитов МК и зачастую хроническим течением артрита [4–6]. Наличие большого числа сопутствующих подагре расстройств не только утяжеляет течение болезни, снижает качество жизни пациентов, но и создает существенные препятствия при подборе терапии [7, 8].

В статье на примере конкретного клинического случая будут обсуждены вопросы, которые приходится решать в рутинной практике при назначении лекарственной терапии пациентам с подагрой с наличием коморбидной патологии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент А., 50 лет (1969 г.р.). Диагноз: Подагра, хроническое течение, хронический артрит, тофусная форма (подкожные, внутрикостные тофусы). Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Артериальная гипертензия 2-й степени, 2-й стадии, риск ССО 3. Гипертрофия левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А ФК 2 по NYHA. Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма трепетания предсердий. Хроническая венозная недостаточность, острый тромбоз суральных вен правой голени (от июня 2019 г.). Дислипидемия. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й стадии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Ожирение 2-й стенени.

Дебют подагры – в 2012 г. в возрасте 42 лет, с типичных острых артритов суставов стоп, которые рецидивировали в среднем каждые 2 мес., успешно купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Спустя год выявлено повышение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки до 743 мкмоль/л, выставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут, который был отменен в связи с развитием лекарственного дерматита, и в течение длительного времени пациент не получал уратснижающую терапию. К 49 годам (2019 г.) артрит хронизировал, пациент практически постоянно принимал НПВП (диклофенак – до 200 мг/сут и/или кетопрофен – 200 мг/сут), кроме того, дополнительно проводились внутрисуставные введения глюкокортикоидов (ГК), с частотой каждый 7–14 дней, суммарно с января по июнь 2019 г. выполнено около 40 инъекций, однако их эффект был кратковременный, не более недели, нередко отмечалось развитие синдрома «рикошета».

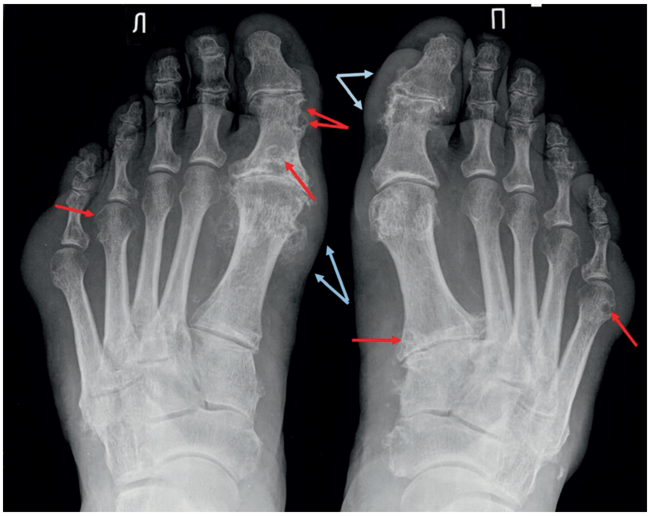
Тогда же, в январе 2019 г., на третий день после геморроидэктомии развилась острая почечная недостаточность (ОПН) с транзиторным повышением креатинина до 600 мкмоль/л, что было расценено как осложнение от назначения высоких доз НПВП (кеторолак 40 мг/сут) и наркотических анальгетиков.

С 39 лет отмечает повышение артериального давления (АД), максимально до 160/90 мм рт. ст., гипотензивную терапию до 2018 г. не получал, с этого времени принимает бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки. В возрасте 48 лет впервые диагностирована пароксизмальная форма трепетания предсердий, тогда же по данным эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса левого желудочка и его дилатация, диагностирована ХСН.

В июне 2019 г. (в возрасте 49 лет) впервые консультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре: рост – 170 см, вес – 112 кг, ИМТ – 38,75 кг/м^2, артриты

Рисунок 1. Пациент А. Артриты суставов обеих стоп
Figure 1. Patient A. Arthritis of both feet

Рисунок 2. Пациент А. Рентгенограмма стоп в прямой проекции
Figure 2. Patient A. Foot radiograph, anteroposterior view

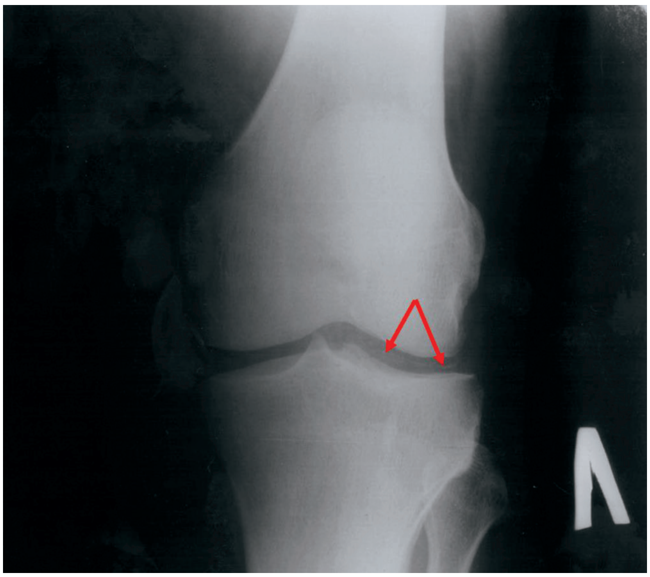


коленного сустава слева, I и V плюснефаланговых суставов с двух сторон, суставов тыла стопы справа, в области I межфалангового сустава справа, I проксимального межфалангового сустава слева, пятых плюснефаланговых суставов с двух сторон, тыла стопы справа, ахиллова сухожилия и пяточной области слева – подкожные тофусы *(рис. 1)*.

По данным рентгенографии стоп – внутрикостные тофусы *(рис. 2)*.

По данным поляризационной микроскопии, помимо кристаллов моноурата натрия, выявлены кристаллы пирофосфата кальция, что в совокупности с наличием хондрокальциноза на рентгенограммах коленных суставов *(рис. 3)* послужило основанием для постановки диагноза «БДПК».

Рисунок 3. Пациент А. Хондрокальциноз латерального мениска левого коленного сустава (отмечен стрелками)
Figure 3. Patient A. Chondrocalcinosis of the lateral meniscus of the left knee joint (marked with arrows)



Тогда же при лабораторном обследовании отмечалось повышение сывороточного уровня МК до 496 мкмоль/л; креатинина до 148 мкмоль/л и СРБ – 121 мг/л. Сывороточный уровень глюкозы составил 6,3 ммоль/л, холестерина (ХС) – 7,17 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 5,2 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности – 0,9 ммоль/л, триглицеридов – 2,43 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD, – 44 мл/мин/1,73 м^2.

На рентгенограмме стоп в прямой проекции видно увеличение мягких тканей (тофусные массы) в области I межфалангового сустава справа, I плюснефалангового сустава слева (голубые стрелки). Множественные крупные кистовидные просветления, часть из которых с формированием склеротического ободка, единичные с эрозированием в головках плюсневых костей, в предплюсневых костях (красные стрелки)

Далее будут обсуждены ключевые вопросы назначения лекарственной терапии подагры, которые было необходимо решить у нашего пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как купировать артрит?

Первой задачей, которую необходимо было решить у данного пациента, – купирование артрита.

В настоящий момент, согласно международным и национальным рекомендациям по лечению подагры, в том числе принятым в Российской Федерации, с целью купирования артрита могут применяться колхицин, НПВП, различные формы ГК. В случае неэффективности применения этих препаратов в качестве монотерапии предлагается использовать их комбинации, если же имеются абсолютные противопоказания к ним и/или нет эффекта, рассматривается возможность назначения ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-1 [9–11].

Исходно пациенту нами был назначен колхицин в дозе 1 мг/сут; в первый день – 1 мг и 0,5 мг через час, что позволяет быстрее достичь стойкой концентрации препарата.

Значение СКФ у нашего пациента позволило назначить препарат в стандартной дозе, однако надо помнить, что снижение функции почек при длительном применении может быть ассоциировано с увеличением токсичности препарата, и у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза препарата должна быть уменьшена или увеличен интервал между приемами[1] [12]. Однако назначение колхицина в дозе 1 мг/сут в течение 3 дней не привело к значимому уменьшению боли и купированию артритов.

Учитывая наличие у нашего пациента патологии почек, кажется логичным назначение ГК. Но на догоспитальном этапе подобная терапия (инъекции бетаметазона 7 мг каждые 7–14 дней внутрисуставно или внутримышечно) уже проводилась, но была малоэффективна и сопровождалась рецидивами артрита (синдром «рикошета») [13]. Столь частое введение высоких доз ГК чревато большим количеством нежелательных эффектов, таких как развитие СД, вторичная надпочечниковая недостаточность, развитие синдрома «рикошета», а также задержка жидкости и повышение АД, что важно с учетом наличия ХСН у нашего пациента, помимо этого, ГК способны приводить к развитию дислипидемии или усугублять существующую [14, 15]. Однако во избежание синдрома отмены мы были вынуждены продолжить нашему пациенту терапию пероральными ГК в метаболически безопасных дозах (метилпреднизолон перорально 6 мг/сут) [16].

Применение комбинации колхицина и ГК также не привело к достижению желаемого эффекта – артриты, интенсивные боли в суставах сохранялись.

Казалось бы, у нашего пациента нарушение функции почек вкупе с наличием сердечно-сосудистой патологии ограничивало возможность назначения НПВП, поскольку препараты этой группы могут приводить к прогрессии и усилению симптомов ХБП, а также повышают риск развития острого почечного повреждения (ОПП) [17, 18]. Также применительно к нашему случаю опосредованно, через нарушение функции почек длительный прием НПВП является фактором риска прогрессирования и декомпенсации ХСН, что связано преимущественно с задержкой в организме воды и натрия [19]. Однако стоит учитывать, что разные препараты имеют разный уровень нефротоксичности [20].

При умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации СКФ (>30 мл/мин/м^2) сохраняется возможность применения отдельных НПВП, в том числе хорошо зарекомендовавших себя при терапии подагры[2] [21]. В нашем случае препаратом выбора стал нимесулид, назначенный в суточной дозе 100 мг, исходя из возможности применения его при ХБП и хорошем профиле безопасности как в целом, так и в частности у пациентов с подагрой [22, 23].

Спустя 14 дней после приема комбинированной трехкомпонентной терапии у пациента отмечалось значительное уменьшение болей, припухлости в суставах, увеличение объема движений, что позволило отказаться от регулярного приема НПВП.

Ждать ли купирования обострения, чтобы назначить уратснижающую терапию?

После того как противовоспалительная терапия была подобрана, необходимо решить, когда можно начинать подбор уратснижающей терапии.

Учитывая, как и в нашем случае, наличие у многих пациентов с подагрой хронического артрита, ожидание его полного купирования перед назначением уратснижающих препаратов неправильно. Более того, согласно обновленным рекомендациям American College of Rheumatology (ACR), уратснижающая терапия при наличии показаний должна быть назначена как можно раньше, независимо от того, купирован ли артрит [10]. По данным ретроспективного исследования X. Feng et al., инициация приема уратснижающих препаратов в период обострения не приводила к значимому ухудшению состояния пациентов в первые дни приема (хотя риск развития обострения в ближайшие 12 нед. существенно возрастал), тогда как время, необходимое для подбора дозы уратснижающих препаратов с целью достижения целевого уровня МК, сокращалось [24]. Анализ подобной информации пациентами способствует тому, что они согласны пойти на риск, сопряженный с более ранним назначением уратснижающих препаратов, рассчитывая на быстрое снижение уровня урикемии [10].

Нашему пациенту уратснижающая терапия была успешно инициирована уже спустя 5 дней от поступления в стационар, как только была подобрана симптоматическая терапия, в последующие 10 дней стационарного наблюдения ухудшения состояния опорно-двигательного аппарата, усиления болей отмечено не было.

Еще один аргумент в пользу раннего начала уратснижающей терапии – возможность снизить риск обострений артрита путем профилактического приема противовоспалительных препаратов. Наш пациент уже принимал колхицин, метилпреднизолон и нимесулид, оставалось выбрать препарат для длительного применения.

Выбор профилактической противовоспалительной терапии

Известно, что в начале терапии уратснижающими препаратами риск обострения артрита существенно возрастает, причем независимо от того, какой препарат назначен [25]. Помимо того, что приступ артрита, как известно, характеризуется сильнейшей болью, может приводить к временной нетрудоспособности, снижать качество жизни, именно во время острого приступа артрита увеличивается вероятность развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, возрастает риск сердечно-сосудистой смерти [26].

Наконец, по данным недавно проведенного крупного мультицентрового международного исследования, максимальное число приступов, которое рассматривается как допустимое самим больным с подагрой и расценивается как успех лечения, составляет не более одного в год [27].

Все это в совокупности предопределяет необходимость профилактического приема противовоспалительных препаратов с целью снижения риска обострений на

[1] Food and Drug Adminitration. Colcrys Full Prescribing Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022352s022lbl.pdf.
[2] I bid.

протяжении первых 3–6 мес. от начала уратснижающей терапии, необходимость такого подхода регламентирована действующими рекомендациями по лечению подагры [9–11].

Нами был предложена и апробирована схема профилактики приступов артрита, представляющая собой алгоритм выбора конкретного препарата в зависимости от противопоказаний к его применению и предполагающая одновременный старт уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии. Согласно этому алгоритму для профилактики артрита в качестве 1-й линии терапии целесообразно применение колхицина в низкой дозе (0,5–1 мг/сут) как препарата, имеющего максимальную доказательную базу и безопасного (использование данной дозировки возможно и при умеренном снижении функции почек, как и в рассматриваемом клиническом случае) [28]. При наличии противопоказаний или плохой переносимости обсуждается возможность использования низких доз НПВП, при отсутствии таковой – ГК, также в низких дозах (не более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон).

Регулярный прием низких доз колхицина может снижать риск неблагоприятных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что было продемонстрировано J.C. Tardif et al. [29]. В популяционное исследование были включены 4 745 пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда, 2 366 пациентам была назначена терапия колхицином в дозе 0,5 мг/сут, остальные получали плацебо. Было получено, что вероятность достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, остановка сердца, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу стенокардии, приведшей к коронарной реваскуляризации) была значимо ниже у пациентов, принимавших колхицин (отношение рисков (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,61–0,96; p = 0,02). Логично предполагать, что для пациентов с подагрой кардиопротективные эффекты колхицина могут быть реализованы в большей степени ввиду наличия точки приложения для колхицина – хронического микрокристаллического воспаления, ассоциированного с выработкой ИЛ-1, поскольку одним из свойств препарата является ингибирование ИЛ-1 [30]. Также в когортном исследовании D.H. Solomon et al., проведенном среди пациентов с подагрой, оценивалось достижение первичной точки (инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака) среди равного числа пациентов с подагрой, принимавших и не принимавших колхицин. У пациентов, получавших колхицин, сердечно-сосудистые события развивались почти в 3 раза реже, чем среди тех, кто препарат не принимал: 28 и 82 случая соответственно [31].

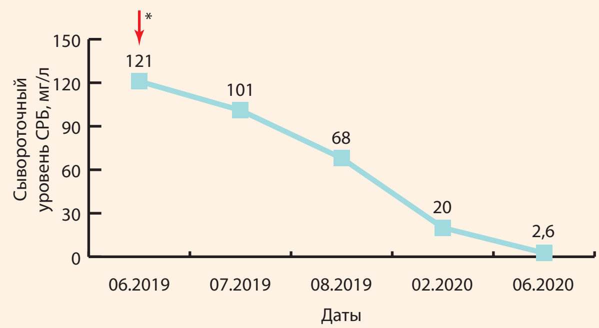
Еще одним аргументом в пользу назначения колхицина в качестве профилактической противовоспалительной терапии для нашего пациента было наличие у него БДПК. Как и в случае с сердечно-сосудистой патологией, нарушениями углеводного и липидного обменов, подобное сочетание встречается достаточно часто и подагра рассматривается как один из возможных факторов риска развития БДПК [32]. У нашего пациента назначение колхицина полностью оправданно как в рамках профилактики приступа подагрического артрита, так и его эффективностью при обострениях артрита при БДПК, которая также была показана в нескольких исследованиях [33–35].

Терапия низкими дозами ГК (метилпреднизолон 6 мг/сут) также была продолжена, при этом доза постепенно снижалась вплоть до полной отмены спустя 3 мес. от ее начала.

Применение нами данной тактики позволило максимально снизить частоту приступов артрита: в течение 6 мес., на протяжении которых пациент принимал колхицин в дозе 0,5 мг/сут и метилпреднизолон (в первые 3 мес.), развились три приступа, два из которых в первые 2 мес. лечения, последний – спустя 3 мес. Продолжительность приступов не превышала двух суток, на протяжении которых в дополнение к проводимой терапии пациент принимал нимесулид в суточной дозе 100 мг.

В течение 6-месячного периода наблюдения постепенно уменьшалась интенсивность боли в суставах, восстанавливалась функция, параллельно отмечалось постепенное снижение сывороточного уровня СРБ до нормальных значений (*рис. 4*). Спустя 6 мес. терапии колхицин был полностью отменен.

Рисунок 4. Динамика сывороточного уровня СРБ с момента начала приема уратснижающей и противовоспалительной терапии (июнь 2019 г.) у пациента А.
Figure 4. Dynamics of serum level of CRP since the start of urate-lowering and anti-inflammatory therapy (June 2019) in patient A.



*С 06.2019 инициирована терапия фебуксостатом 80 мг/сут, комбинированная противовоспалительная терапия (колхицин 1 мг/сут, метилпреднизолон 6 мг/сут)

Подбор уратснижающей терапии

Несмотря на кажущиеся успехи, определяющей в судьбе нашего пациента могла быть только адекватная, длительная лекарственная терапия, направленная на коррекцию уровня урикемии.

Подход к выбору препарата не так сложен: в качестве препарата первой линии используется аллопуринол, в случае же его неэффективности или непереносимости подобной терапии – фебуксостат [9–11]. При этом если в целом частота нежелательных явлений при применении указанных лекарственных средств сопоставима, то к достижению целевого уровня МК чаще приводит назначение фебуксостата [36, 37].

В нашем случае при назначении уратснижающей терапии мы были лишены выбора, учитывая наличие у пациента исходной аллергической реакции на аллопуринол. Следует помнить, что при применении аллопуринола кожные реакции, в том числе тяжелые, не редкость, особенно если стартовая доза препарата высока [38]. Снизить их риск возможно максимально медленным титрованием дозы препарата: начинать следует с 50–100 мг/сут, с постепенным ее повышением, не быстрее чем каждые 2–4 нед. также на 50–100 мг/сут, вплоть до достижения целевого уровня МК (360 мкмоль/л для всех, а для пациентов с тяжелой подагрой – 300 мкмоль/л) [39].

Недавно нами был проведен анализ возможности достижения целевого уровня МК сыворотки при назначении терапии фебуксостатом пациентам с наличием исходной неэффективности или непереносимости аллопуринола, применяемого в максимально допустимых дозировках (до 900 мг/сут) [40]. В рамках исследования 39 пациентов получали терапию фебуксостатом в дозе 80–120 мг/сут и только у 4 пациентов препарат был отменен в связи с развитием нежелательных явлений, при этом целевой уровень МК был достигнут у 33 из них (85%). Таким образом, назначение фебуксостата позволило достичь целевого уровня МК более чем у 4/5 пациентов с исходной неэффективностью аллопуринола, при этом у 21 (54%) пациента целевой уровень МК был определен как < 300 мкмоль/л.

Сходные результаты были получены M.A. Bekker et al. [41]. В случае исходной неэффективности аллопуринола назначение фебуксостата в дозе 80–120 мг/сут приводило к достоверному снижению МК сыворотки и достижению ее целевых значений более чем у 80% пациентов через 1 мес. наблюдения, в то время как целевой уровень был достигнут только у 46% пациентов, получавших аллопуринол.

Еще одним фактором, который мог бы послужить основанием для выбора фебуксостата является наличие у нашего больного почечной недостаточности. Во-первых, у пациентов с ХБП фебуксостат может быть эффективнее аллопуринола в отношении сывороточного уровня МК [42, 43]. Так, по результатам одной из последних работ, куда были включены и наблюдались в течение 4 лет пациенты с ХБП 3-й стадии и гиперурикемией, средний уровень МК был ниже в группе пациентов, получавших фебуксостат в дозе 40–80 мг/сут (n = 30) в сравнении с пациентами, которые принимали аллопуринол 100–300 мг/сут (n = 40), и группой контроля (n = 71): 5,7 ± 1,0 мг/дл vs 7,1 ± 1,2 мг/дл vs 8,0 ± 0,8 мг/дл соответственно (p < 0,001 между группами фебуксостата и аллопуринола и между группой фебуксостата и контрольной группой). Было также отмечено, что прогрессирование ХБП – снижение рассчетной СКФ (рСКФ) происходило значительно медленнее при приеме фебуксостата, чем аллопуринола (p < 0,001 между группами фебуксостата и аллопуринола) [44].

На сегодняшний день есть данные о безопасности и эффективности применения фебуксостата не только у пациентов с начальным и умеренным нарушением функции почек, но даже в терминальной стадии ХБП [45]. При этом нефропротективный эффект фебуксостата, как и в цитированной выше работе, нередко превосходил таковой у аллопуринола [46, 47].

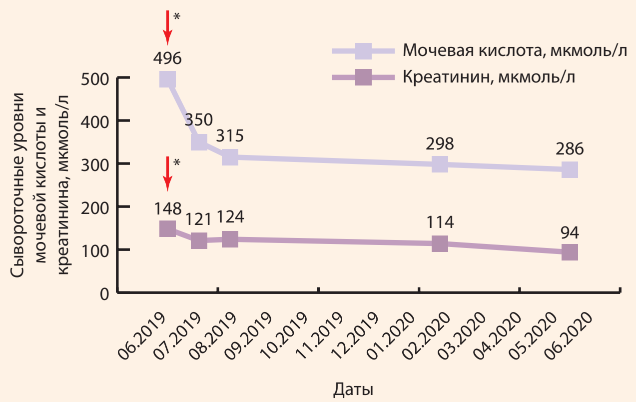
Также, несмотря на неоднозначность мнений, часть работ свидетельствует в пользу сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата. Так, в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в Японии, оценивался риск развития сердечно-сосудистых осложнений и патологии почек у пациентов с гиперурикемией при применении фебуксостата в сравнении с аллопуринолом [48]. Фебуксостат назначался в максимальной дозе 40 мг/сут, аллопуринол – 100 мг/сут, часть пациентов не получали медикаментозную терапию, гиперурикемия корректировалась изменениями образа жизни. Пациенты наблюдались в течение 36 мес., и в конечной точке уровень МК сыворотки у пациентов, получавших фебуксостат, составил 4,50 ± 1,52 мг/дл, что было значимо меньше, чем в группе сравнения (получавшие аллопуринол и пациенты без терапии – 6,76 ± 1,45 мг/дл) (p < 0,001). При этом частота развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП среди пациентов, которые получали фебуксостат, была существенно ниже в сравнении с теми, кто получал аллопуринол или не получал уратснижающую терапию. Так, при приеме фебуксостата почечная недостаточность к концу исследования была зафиксирована у 16,2% пациентов, у не получавших пациентов – 20,5% (отношение рисков (ОР) 0,745; 95% ДИ: 0,562–0,987, p = 0,041). Схожие данные были получены для сердечно-сосудистых заболеваний: среди пациентов, получавших фебуксостат, их развитие отмечалось у 23,3%, среди не получавших данный препарат – у 28,7% (ОР 0,750; 95% ДИ: 0,592–0,950, p = 0,017).

В 2019 г. C. Ju et al. были опубликованы результаты ретроспективного исследования, включившего 13 997 пациентов с подагрой, 3607 пациентов получали терапию ингибиторами ксантиноксидазы – 1/4 часть пациентов принимала фебуксостат и 3/4 – аллопуринол [49]. Риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов, принимавших фебуксостат, был сопоставим с таковым при приеме аллопуринола (ОР = 0,672, 95% ДИ, 0,416, 1,085; p = 0,104), кроме того, среди пациентов, получавших терапию фебуксостатом, была ниже частота госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности (ОР = 0,529, 95% ДИ 0,272, 1,029; p = 0,061).

В нашем случае мы можем констатировать, что теория не разнится с практикой: параллельно снижению сывороточного уровня МК происходила нормализация уровня креатинина сыворотки. Длительный прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут позволил достичь стойкого уровня МК сыворотки (*рис. 5*). Помимо этого, после назначения препарата снизился сывороточный уровень креатинина (со 148 мкмоль/л до 94 мкмоль/л) (*рис. 5),* а значение СКФ, напротив, возросло (с 47,19 до 81,69 мл/мин/м^2).

Рисунок 5. Динамика уровня МК и креатинина сыворотки с начала приема уратснижающей терапии на фоне ее применения у пациента А.

Figure 5. Dynamics of serum UA and creatinine levels since the beginning of urate-lowering therapy in patient A.



*С 06.2019 инициирована терапия фебуксостатом 80 мг/сут

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ступенчатый подход к курации пациентов с микрокристаллическими артритами (подагрой и БДПК) и сопутствующей патологией представляется оптимальным, при этом основным ориентиром должны служить наиболее тяжелые коморбидные состояния. Выбор препаратов необходимо осуществлять на основании тщательного анализа возможных рисков и с учетом ожидаемого эффекта от терапии, что и предполагает использованный нами алгоритм. Такой подход позволяет с минимальными рисками для пациента добиться контроля над заболеванием.

Безусловно, предложенный алгоритм во многом индивидуален, однако основные принципы, лежащие в основе выбора терапии, как было показано на примере пациента А., могут с успехом использоваться даже при сочетании подагры с другими тяжелыми заболеваниями. В частности, назначение с профилактической целью противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии, возможность применения при неэффективности монотерапии комбинированного симптоматического лечения, а также назначение фебуксостата в качестве альтернативы аллопуринолу при недостаточной эффективности последнего должно стать рутинным и использоваться в ежедневной клинической практике.

Поступила / Received 10.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2020
Принята в печать / Accepted 28.06.2020

Список литературы

1. Richette P., Clerson P., Périssin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
2. Elfishawi M.M., Zleik N., Kvrgic Z., Michet C.J. Jr., Crowson C.S., Matteson E.L., Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018;45(4):574–579. doi: 10.3899/jrheum.170806.
3. Елисеев М.С., Владимиров С.А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):375–378. doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378.
4. Robinson P.C. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018;118:67–73. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.012.
5. Pascual E., Andrés M., Vázquez-Mellado J., Dalbeth N. Severe gout: Strategies and innovations for effective management. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):541–546. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.10.004.
6. López López C.O., Lugo E.F., Alvarez-Hernández E., Peláez-Ballestas I., Burgos-Vargas R., Vázquez-Mellado J. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):199–204. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z.
7. Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):422–439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.055.
8. Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):45–50. doi: 10.14412/1995-4484-2015-45-50.
9. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
10. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
11. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильиных Е.В., Марусенко И.М., Чичасова Н.В., Якупова С.П. *Подагра. Клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B0.pdf.
12. Wason S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig*. 2014;34(12):845–855. doi: 10.1007/s40261-014-0238-6.
13. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть 1 – предикторы эффективности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2008(3):62–67. doi: 10.14412/1995-4484-2008-661.
14. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743.
15. Stout A., Friedly J., Standaert C.J. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM&R*. 2019;11(4):409–419. doi: 10.1002/pmrj.1204.
16. Deandrade J.R., McCormick J.N., Hill A.G. Small doses of prednisolone in the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964;23(2):158–162. doi: 10.1136/ard.23.2.158.
17. Nash D.M., Markle-Reid M., Brimble K.S., McArthur E., Roshanov P.S., Fink J.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1145–1154. doi: 10.1093/ndt/gfz062.
18. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(5):488–496. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010234.
19. Cheng H.F., Harris R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):525–530. doi: 10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea.
20. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
21. Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger P.M., Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):718–723. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
22. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.
23. Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите *Терапевтический архив*. 2007;79(5):35–40. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9564188.
24. Feng X., Li Y., Gao W. Significance of the initiation time of urate lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):428–431. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.021.

25. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении урат-снижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760–766. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766.
26. Liu K.L., Lee H.F., Chou S.H., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L. et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):91–98. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
27. Taylor W., Dalbeth N., Singh J.A., Rahn E.J., Mudano A.S., Chen Y.H. et al. Flare rate thresholds for patient assessment of gout disease activity states. *J Rheumatol*. 2020;jrheum.191242. doi: 10.3899/jrheum.191242.
28. Chikina M., Eliseev M. AB0921 Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):1761–1762. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
29. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
30. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183–190. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190.
31. Solomon D.H., Liu C.C., Kuo I.H., Zak A., Kim S.C. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984.
32. 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;125(7):679–687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
33. Елисеев М.С., Владимиров С.А., Насонов Е.Л. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196–201. doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201.
34. Tabatabai M.R., Cummings N.A. Intravenous colchicine in the treatment of acute pseudogout. *Arthritis Rheum*. 1980;23(3):370–374. doi: 10.1002/art.1780230320.
35. Alvarellos A., Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986;13(4):804–805. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3772928/.
36. Xu S., Liu X., Ming J., Chen S., Wang Y., Liu X. et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):669–678. doi: 10.1111/1756-185X.12648.
37. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. 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. doi: 10.1002/art.24209.
38. Chen C.H., Chen C.B., Chang C.J., Lin Y.J., Wang C.W., Chi C.C. et al. Hypersensitivity and Cardiovascular Risks Related to Allopurinol and Febuxostat Therapy in Asians: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2):391–401. doi: 10.1002/cpt.1377.
39. Gupta S.S., Sabharwal N., Patti R., Kupfer Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Med Sci*. 2019;357(4):348–351. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.018.
40. Chikina M., Eliseev M., Sheliabina O. AB0920 Application of the eular 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:1761. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5171.
41. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A., Lloyd E., Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273–1282. doi: 10.3899/jrheum.080814.
42. Peng Y.L., Tain Y.L., Lee C.T., Yang Y.H., Huang Y.B., Wen Y.H., Hsu C.N. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):10734. doi: 10.1038/s41598-020-67026-1.
43. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):998–1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423.
44. 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;51(3):467–473. doi: 10.1007/s11255-018-2051-2.
45. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
46. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W., Ting I.W., Yeh H.C., Huang H.C., Kuo C.C. 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;1;33(9):1620–1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
47. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C., Lo W.C., Lin C.H., Tam K.W., Wu M.Y. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.0000000000016311.
48. Kojima S., Matsui K., Hiramitsu S., Hisatome I., Waki M., Uchiyama K. et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
49. Ju C., Lai R.W.C., Li K.H.C., Hung J.K.F., Lai J.C.L., Ho J. at al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;24:kez576. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

References

1. Richette P., Clerson P., Périssin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
2. Elfishawi M.M., Zleik N., Kvrgic Z., Michet C.J. Jr., Crowson C.S., Matteson E.L., Bongartz T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018;45(4):574–579. doi: 10.3899/jrheum.170806.
3. Eliseev M.S., Vladimirov S.A. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):375–378. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-375-378.
4. Robinson P.C. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018;118:67–73. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.012.
5. Pascual E., Andrés M., Vázquez-Mellado J., Dalbeth N. Severe gout: Strategies and innovations for effective management. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):541–546. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.10.004.
6. López López C.O., Lugo E.F., Alvarez-Hernández E., Peláez-Ballestas I., Burgos-Vargas R., Vázquez-Mellado J. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):199–204. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z.
7. Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):422–439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.055.
8. Eliseev M.S., Mukagova M.V., Glukhova S.I. Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):45–50. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-45-50
9. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
10. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
11. Vladimirov S.A., Eliseyev M.S., Ilinykh E.V., Marusenko I.M., Chichasova N.V., Yakupova S.P. *Gout. Clinical Guidelines.* Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9F%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B0.pdf.
12. Wason S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig*. 2014;34(12):845–855. doi: 10.1007/s40261-014-0238-6.
13. Fedorova A.A., Barskova V.G., Yakunina I.A., Nasonova V.A. Short course of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part I: predictors of therapy efficacy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):62–67. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-661.
14. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743.
15. Stout A., Friedly J., Standaert C.J. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM&R*. 2019;11(4):409–419. doi: 10.1002/pmrj.1204.
16. Deandrade J.R., McCormick J.N., Hill A.G. Small doses of prednisolone in the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964;23(2):158–162. doi: 10.1136/ard.23.2.158.
17. Nash D.M., Markle-Reid M., Brimble K.S., McArthur E., Roshanov P.S., Fink J.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1145–1154. doi: 10.1093/ndt/gfz062.

18. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(5):488–496. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010234.
19. Cheng H.F., Harris R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):525–530. doi: 10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea.
20. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
21. Möller B., Pruijm M., Adler S., Scherer A., Villiger P.M., Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):718–723. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
22. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.
23. Kudaeva F.M., Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of the time to analgetic and anti-inflammatory effect in the treatment of gouty arthritis with nimesulide and sodium diclofenac. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2007;79(5):35–40. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9564188.
24. Feng X., Li Y., Gao W. Significance of the initiation time of urate lowering therapy in gout patients: a retrospective research. *Joint Bone Spine*. 2015;82(6):428–431. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.021.
25. Chikina M.N. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760–766. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766.
26. Liu K.L., Lee H.F., Chou S.H., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L. et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):91–98. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
27. Taylor W., Dalbeth N., Singh J.A., Rahn E.J., Mudano A.S., Chen Y.H. et al. Flare rate thresholds for patient assessment of gout disease activity states. *J Rheumatol*. 2020;jrheum.191242. doi: 10.3899/jrheum.191242.
28. Chikina M., Eliseev M. AB0921 Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1):1761–1762. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164.
29. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
30. Alekberova Z.S., Nasonov E.L. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183–190. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190.
31. Solomon D.H., Liu C.C., Kuo I.H., Zak A., Kim S.C. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984.
32. 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;125(7):679–687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
33. Eliseev M.S., Vladimirov S.A., Nasonov E.L. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196–201. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201.
34. Tabatabai M.R., Cummings N.A. Intravenous colchicine in the treatment of acute pseudogout. *Arthritis Rheum*. 1980;23(3):370–374. doi: 10.1002/art.1780230320.
35. Alvarellos A., Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986;13(4):804–805. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3772928/.
36. Xu S., Liu X., Ming J., Chen S., Wang Y., Liu X. et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):669–678. doi: 10.1111/1756-185X.12648.
37. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. 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. doi: 10.1002/art.24209.
38. Chen C.H., Chen C.B., Chang C.J., Lin Y.J., Wang C.W., Chi C.C. et al. Hypersensitivity and Cardiovascular Risks Related to Allopurinol and Febuxostat Therapy in Asians: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2):391–401. doi: 10.1002/cpt.1377.
39. Gupta S.S., Sabharwal N., Patti R., Kupfer Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Med Sci*. 2019;357(4):348–351. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.018.
40. Chikina M., Eliseev M., Sheliabina O. AB0920 Application of the eular 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:1761. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5171.
41. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A., Lloyd E., Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273–1282. doi: 10.3899/jrheum.080814.
42. Peng Y.L., Tain Y.L., Lee C.T., Yang Y.H., Huang Y.B., Wen Y.H., Hsu C.N. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):10734. doi: 10.1038/s41598-020-67026-1.
43. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):998–1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423.
44. 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;51(3):467–473. doi: 10.1007/s11255-018-2051-2.
45. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
46. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W., Ting I.W., Yeh H.C., Huang H.C., Kuo C.C. 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;1;33(9):1620–1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
47. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C., Lo W.C., Lin C.H., Tam K.W., Wu M.Y. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.0000000000016311.
48. Kojima S., Matsui K., Hiramitsu S., Hisatome I., Waki M., Uchiyama K. et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
49. Ju C., Lai R.W.C., Li K.H.C., Hung J.K.F., Lai J.C.L., Ho J. at al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;24:kez576. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: elicmax@yandex.ru

Новикова Александра Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

Information about the authors:

Maxim S. Eliseev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystal Arthritis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: elicmax@yandex.ru

Aleksandra M. Novikova, Junior Researcher at the Laboratory of Microcrystal Arthritis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru