

# Фебуксостат как эффективный препарат выбора для уратснижающей терапии при подагре (клиническое наблюдение)

**И.Б. Башкова**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**И.В. Мадьянов**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, [igo-madyanov@yandex.ru](mailto:igo-madyanov@yandex.ru)

<sup>1</sup> Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

<sup>2</sup> Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

<sup>3</sup> Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

## Резюме

Прогноз при подагре во многом определяется своевременной диагностикой и выбором препарата для эффективной уратснижающей терапии, учитывающей своеобразие течения заболевания у конкретного больного: наличие осложнений, коморбидной патологии и переносимость препарата. В работе представлен клинический случай подагры, дебютировавшей у мужчины в возрасте 30 лет с острого артрита 1-го пальца правой стопы. Диагноз подагры был верифицирован ревматологом только спустя 6 лет после первой атаки. Кроме подагры, у пациента также были диагностированы мочекаменная болезнь, ожирение, артериальная гипертензия, предиабет и дислипотеинемия. Первоначально был назначен аллопуринол, который при дозе 300 мг/сут обеспечил достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК). Однако пациент прием препарата прекратил, участвовавшие подагрические атаки купировал приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Больной повторно обратился к ревматологу через 2 года. Уровень МК в крови составил 744 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 55 мл/мин. Возобновление приема аллопуринола сопровождалось развитием дерматита, поэтому вместо аллопуринола был назначен фебуксостат, который в дозе 120 мг/сут обеспечил достижение нормального уровня МК. В этой дозе пациент принимает препарат в течение последних 3 лет. Переносимость препарата хорошая. На фоне его приема зафиксировано улучшение функции почек (СКФ – 89 мл/мин) и нормализация показателей углеводного обмена. Таким образом, фебуксостат при подагре является эффективным препаратом выбора для уратснижающей терапии. Его назначение особенно оправдано при непереносимости аллопуринола и поражении почек.

**Ключевые слова:** подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

**Для цитирования:** Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Фебуксостат как эффективный препарат выбора для уратснижающей терапии при подагре (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2022;16(14):137–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-137-144>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Febuxostat as an effective drug of choice for urate-lowering therapy for gout (case report)

**Inna B. Bashkova**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Igor V. Madyanov**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, [igo-madyanov@yandex.ru](mailto:igo-madyanov@yandex.ru)

<sup>1</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russia

<sup>2</sup> Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic, Russia

<sup>3</sup> Institute for the Improvement of Physicians; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia

## Abstract

The prognosis for gout is largely determined by its timely diagnosis and the choice of drugs for effective urate-lowering therapy which considers the peculiarity of a particular patient's disease course: the signs of complications, comorbid pathology, and drug tolerability. The report presents a clinical case of gout, which a 30-year-old man with acute arthritis of the right big toe experienced for the first time. The diagnosis of gout was verified by a rheumatologist only 6 years after the first attack. In addition to gout, the patient was also diagnosed with urolithiasis, obesity, hypertension, prediabetes and dyslipoproteinemia. Initially, allopurinol was prescribed, which at a dose of 300 mg/day ensured the achievement of the target level of uric acid. However, the patient stopped taking the drug and eased the frequent gouty attacks by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. He turned to the rheumatologist again 2 years later. The level of uric acid in the blood was 744 μmol/L, the glomerular filtration rate (GFR) was 55 ml/min. The resumption of allopurinol intake was accompanied by the development of dermatitis. Therefore, instead of allopurinol, febuxostat was prescribed, which at a dose of 120 mg/day ensured the achievement of a normal level of uric acid. At this dose, the patient has

been taking the drug for the last 2.5 years. The drug tolerability is good. An improvement in kidney function (GFR – 89 ml/min) and normalization of carbohydrate metabolism were recorded associated with medication intake. Thus, febuxostat for gout is an effective drug for urate-lowering therapy. Its prescription is especially recommended in case of intolerance to allopurinol and kidney damage.

**Keywords:** gout, uric acid, hyperuricemia, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

**For citation:** Bashkova I.B., Madyanov I.V. Febuxostat as an effective drug of choice for urate-lowering therapy for gout (case report). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-137-144>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся вследствие этого воспалением тканей с гиперурикемией (ГУ) [1]. Заболевание чаще встречается среди мужчин (в соотношении 6–7:1), но в пожилом возрасте эта разница становится менее заметной (3:1). Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40–50 лет [2], тогда как у женщин дебют подагры чаще отмечается на седьмом десятилетии жизни [3].

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости подагрой, что связывают с возрастающим «давлением» на современную популяцию жителей планеты известных факторов риска ГУ, в т. ч. повышенного потребления продуктов питания, богатых пуринами, фруктозосодержащих напитков, алкоголя, гиподинамии и ожирения [4].

Известно, что течение подагры характеризуется чрезвычайной поли- и коморбидностью. К примеру, по данным кластерного анализа, проведенного французскими исследователями, включившего оценку сопутствующих заболеваний у 2 763 пациентов с подагрой, оказалось, что только 12% пациентов имели ограниченное количество нетяжелых сопутствующих заболеваний, тогда как среди остальных больных с разной частотой выявлялись артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), выраженные нарушения липидного обмена, кардиоваскулярная патология и хроническая болезнь почек (ХБП) [5].

Доказано, что ГУ, являясь патогенетической основой подагры, вместе с тем играет немаловажную роль в формировании и прогрессировании ассоциированных с ней заболеваний. Очевидно, что чем длительнее персистирует ГУ, тем выше вероятность развития ее осложнений и формирования коморбидной патологии, поэтому прогноз при подагре во многом определяется своевременной ее диагностикой и выбором препарата для эффективной уратснижающей терапии, учитывающей своеобразие течения заболевания: наличие осложнений, коморбидной патологии и переносимость препарата у конкретного больного.

Для иллюстрации вышесказанного приведем пример из нашей клинической практики.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 42 года, наблюдается у врача-ревматолога в течение 6 лет (с 2016 г.). Считает себя больным с 2010 г., когда впервые в возрасте 30 лет на фоне полного благополучия развился острый артрит плюснефалангового сустава

1-го пальца правой стопы, который полностью купировался на фоне 5-дневного курса внутримышечных инъекций раствора мелоксикама, рекомендованного участковым терапевтом. Повторный эпизод подобных болей той же локализации повторился через год, далее их частота возросла до 3–4 раз год. Пациент к врачам не обращался, для купирования болей самостоятельно использовал «понравившийся с первого раза» мелоксикам.

В 2014 г. после переохлаждения (зимней рыбалки) у пациента появились субфебрильная температура и интенсивные боли в левом коленном суставе, сопровождавшиеся припуханием, локальной гипертермией и гиперемией кожи над пораженным суставом. Больной обратился к участковому терапевту. При обследовании в анализах крови было зафиксировано повышение острофазовых показателей: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составила 62 мм/ч, концентрация фибриногена А – 6,4 г/л, С-реактивного белка (СРБ) – 87 мг/л. В протеинограмме отмечалась диспротеинемия с повышением альфа-1- и альфа-2-глобулинов (10,3 и 16,7% соответственно). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выявило картину синовита левого коленного сустава. Учитывая относительно молодой возраст пациента (34 года) и острый моноартрит коленного сустава, было высказано предположение о вероятном реактивном артрите. Пациенту были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставно введен раствор глюкокортикостероида (ГКС) и бетаметазона в объеме 1,0 мл, проведен курс антибактериальной (АБ) терапии кларитромицином (10 дней по 1000 мг/сут). На фоне лечения отмечались разрешение синовита и нормализация лабораторных показателей, что было воспринято врачом в качестве подтверждения правильности диагноза и выбранной лечебной тактики.

На протяжении 2014–2015 гг. пациент стал обращать внимание на головные боли, которые сопровождались подъемом артериального давления (АД) с максимальными значениями до 180/110 мм рт. ст. Пациент обратился к участковому терапевту, который выставил диагноз «гипертоническая болезнь» (ГБ) и назначил лизиноприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), бисопролол (селективный β-блокатор) и индапамид (тиазидоподобный диуретик).

В 2015 г. у пациента случился приступ почечной колики, в связи с чем он был экстренно госпитализирован в урологический стационар, где при проведении бесконтрастной компьютерной томографии (КТ) почек и верхних мочевыводящих путей диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ).

В 2016 г. развился рецидив острого артрита левого коленного сустава, вновь сопровождаемый реакцией со стороны острофазовых показателей крови. На рентгенограмме коленных суставов, выполненной в двух проекциях, определялись начальные признаки остеоартрита медиального бедренно-большеберцового и пателлофemorального суставов слева. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) было выявлено скопление синовиальной жидкости в полости сустава, верхних переднем и заднем синовиальных заворотах, а также образование, расцененное как вероятное «хондромное тело». После купирования острой фазы артрита посредством НПВП и ГКС в условиях травматологического стационара пациенту была выполнена артроскопическая синовэктомия и дебридмент левого коленного сустава.

В связи с частыми рецидивами (до 3–4 раз в год) артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца правой стопы пациент был отправлен травматологом-ортопедом на консультацию к ревматологу (спустя 6 лет после первой суставной атаки).

На момент первичного осмотра врачом-ревматологом в апреле 2016 г. пациент предъявлял жалобы на интенсивные боли (по визуально-аналоговой шкале – 70 мм) в области плюснефаланговых суставов 1–2-го пальцев правой стопы, сохраняющиеся в течение последних 7 дней до обращения и сопровождающиеся выраженной припухлостью и локальными изменениями кожных покровов в виде гиперемии и гипертермии. Пациент имел повышенное питание: при росте 178 см больной имел массу тела до 107 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 33,8 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 120 см. Обращала на себя внимание припухлость в области 1–2-го пальцев правой стопы, локальная гиперемия и гипертермия, болезненная пальпация в области плюснефаланговых суставов 1–2-го пальцев слева (рис. 1). Имелась незначительная дефигура-

● **Рисунок 1.** Пациент К. Артриты суставов правой стопы  
● **Figure 1.** Patient K. Arthritis of the right foot



ция левого коленного сустава. Болезненность при пальпации, ограничение движений в области других периферических суставов не выявлены. Симптом поперечного бокового сжатия кистей был отрицательный с обеих сторон. В легких дыхание везикулярное, хрипов на момент осмотра не было. Перкуторно левая граница относительной тупости сердца была расположена снаружи от срединно-ключичной линии на 1,5 см. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот увеличен в объеме за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации безболезненный, граница печени по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При обследовании было обнаружено следующее: в гемограмме уровень лейкоцитов достигал  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , сдвига лейкоформулы не выявлено, СОЭ – 77 мм/ч. В общем анализе мочи была выявлена незначительная протеинурия (0,04 г/л). Микроскопия мочевого осадка: лейкоциты – 4–5, эритроциты – 2–3 в поле зрения. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 41 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 23 Ед/л, гликемия натощак – 6,3 ммоль/л, через 2 ч после стандартной (75 г) глюкозной нагрузки – 8,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,3%, холестерин (ХС) общий – 7,74 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 6,02 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности – 0,87 ммоль/л, триглицериды – 3,07 ммоль/л, общий белок – 75 г/л, мочевины – 6,9 ммоль/л, креатинин – 98 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – 99 мл/мин, СРБ – 199 мг/л. Сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), определенный спустя 4 нед. после купирования последнего приступа артрита НПВП, составил 784 мкмоль/л. Изменений иммунологических показателей не зафиксировано (ревматоидный фактор – 1 Ед/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – менее 7 Ед/мл), антиген HLA B27 не обнаружен, антитела к *Chlamydia trachomatis* (иммуноглобулины класса М, А и G) не выявлены. При проведении УЗИ мягких тканей стоп диагностирован синовит плюснефаланговых суставов 1–2-го пальцев правой стопы и параартикулярные отложения, предположительно, тофусных масс. На рентгенограмме дистального отдела правой стопы обнаружено уплотнение мягких тканей в области межфалангового и плюснефалангового суставов 1-го пальца правой стопы, кистовидные просветления с ободком склероза (внутрикостные тофусы) в эпифизе проксимальной фаланги 1–2-го пальцев правой стопы (рис. 2). По данным поляризационной микроскопии в пунктате синовиальной жидкости обнаружены кристаллы моноуратов натрия.

Совокупность клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных позволила выставить диагноз основного и сопутствующих заболеваний: Первичная метаболическая подагра (кристалловерифицированная) тяжелого течения, хронический подагрический артрит с преимущественным поражением суставов правой стопы, левого коленного сустава, обострение. МКБ. Хроническая

● **Рисунок 2.** Пациент К. Рентгенограмма дистального отдела правой стопы в прямой проекции

● **Figure 2.** Patient K. Right foot radiograph, anteroposterior view



болезнь почек (ХБП) 1-й стадии. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (ИМТ = 33,8 кг/м<sup>2</sup>) с абдоминальным перераспределением жира. Артериальная гипертензия (АГ), 2-я стадия, контролируемая, риск 3-й (высокий). Дислипотеидемия (ДЛП). Предибет (сочетание нарушения гликемии натощак с нарушенной толерантностью к глюкозе).

Для купирования острой фазы артрита пациенту был рекомендован прием нимесулида в гранулированной форме (саше) в суточной дозе 200 мг, распределенной на 2 приема. По мере стихания артрита пациенту в качестве уратснижающего средства был подключен аллопуринол в начальной дозе 100 мг/сут с последующим увеличением дозы до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови (<360 мкмоль/л). Также с учетом ГУ была пересмотрена антигипертензивная терапия с отменой индапамида, который пациент принимал ежедневно на протяжении 2 лет, и назначением лозартана и амлодипина. В связи с ДЛП были рекомендованы статины (розувастатин в стартовой дозе 20 мг/сут).

В последующие 2 года пациент на контрольные визиты к ревматологу не являлся. Аллопуринол принимал нерегулярно по 300 мг/сут без должного контроля уровня урикемии. Со временем аллопуринол был самостоятельно отменен. В этот период больной отмечал частые (до 4–5 раз за год) обострения хронического подагрического артрита с вовлечением новых суставов, в частности, плюснефалангового сустава 1-го пальца левой стопы, голеностопных суставов. Ввиду недостаточного эффекта от приема нимесулида и для получения более выраженного анальгетического эффекта пациент самостоятельно стал принимать в дополнение к нимесулиду комбинированный препарат, содержащий диклофенак (50 мг) и парацетамол (500 мг), до 3 таблеток в сутки.

В октябре 2018 г. пациент обратился на повторную консультацию к ревматологу. Было зафиксировано повышение МК в крови (744 мкмоль/л), мочевины (9,8 ммоль/л) и креатинина (154 мкмоль/л). СКФ по CKD-EPI составила 55 мл/мин. В связи с этим была возобновлена терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующим постепенным увеличением дозы препарата каждые 2–4 нед. на 100 мг под контролем уровня МК, общего анализа крови и биохимических показателей. Для профилактики приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии пациенту рекомендовался прием колхицина в дозе 0,5 мг/сут. При достижении дозы аллопуринола 300 мг/сут через несколько дней у пациента развился лекарственный дерматит (появились высыпания на коже туловища и конечностей), вследствие чего препарат был отменен. Уровень МК после отмены аллопуринола составил 659 мкмоль/л.

Учитывая развитие нежелательной реакции на аллопуринол, снижение СКФ, соответствующей ХБП 3А стадии, и необходимость продолжения уратснижающей терапии, в качестве препарата выбора был рассмотрен фебуксостат. С конца 2018 г. фебуксостат был назначен в дозе 80 мг/сут при исходном уровне урикемии 659 мкмоль/л. На этой дозе препарата было зафиксировано постепенное снижение уровня МК в крови, однако целевого уровня (<360 мкмоль/л) достигнуто не было: наименьшее значение урикемии составило 452 мкмоль/л. В связи с этим доза фебуксостата была увеличена до 120 мг/сут. Это позволило в течение месяца достичь целевых значений урикемии (348 мкмоль/л). Фебуксостат в этой дозе пациент регулярно получает на протяжении последних 3 лет. Переносимость препарата хорошая. Обострений хронического подагрического артрита не наблюдается. Текущий уровень МК в крови больного составляет 317 мкмоль/л. Мониторинг биохимических показателей свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на функциональное состояние печени (АЛТ – 41 Ед/л, АСТ – 38 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 80 Ед/л), об ощутимом улучшении функции почек (креатинин – 103 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 89 мл/мин) и нормализации углеводного обмена (гликемия натощак – 5,4 ммоль/л, через 2 ч после еды – 7,5 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 5,5%). На фоне антигипертензивной (лозартан, амлодипин) и гиполипидемиче-



ской (розувастатин) терапии была достигнута нормализация параметров АД и показателей липидограммы. Приверженность к лечению у пациента хорошая.

В *таблице* для лучшего восприятия истории болезни представлена хронология основных клинических событий у пациента К.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае обозначились некоторые проблемы своевременной диагностики и эффективного лечения подагры. Одна из основных проблем – поздняя диагностика подагры. В рассмотренном случае от первых клинических проявлений заболевания до верификации диагноза прошло 6 лет. Поздняя диагностика отчасти может быть объяснена тем, что дебют заболевания в данном случае пришелся на относительно молодой возраст (30 лет), тогда как укоренилось мнение, что подагра в большей мере характерна для мужчин более старшего (среднего и зрелого) возраста. Отмечено, что подагра, развивающаяся у мужчин молодого возраста, сопровождается более выраженной ГУ и отягощена коморбидной патологией, описываемой в рамках известного метаболического синдрома [6, 7]. К моменту постановки диагноза у нашего пациента имели место все основные компоненты метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, предиабет, АГ и ДЛП, не говоря уже о МКБ, которая часто является проявлением нарушенного обмена МК. Можно утверждать, что в конкретном случае имела место недостаточная настороженность врачей первого контакта в плане наличия подагры у молодого человека, имеющего острый артрит на фоне заболеваний, ассоциированных с ГУ.

Для поздней диагностики подагры, безусловно, имело значение и то, что клиническая манифестация подагры проявилась в анализируемом случае не только типичным, как принято считать, острым подагрическим артритом плюснефалангового сустава 1-го пальца стопы, а поражением другого (в конкретном случае – коленного) сустава. Действительно, как показывает клиническая практика, типичное для подагры развитие острого моноартикулярного поражения с локализацией в первом плюснефаланговом суставе встречается достаточно часто (в 50–65% случаев), оно обусловлено более ранним поражением суставного хряща в этой области, носящим дегенеративно-дистрофический характер, что, в свою очередь, предрасполагает к отложению там уратов. Однако в 15–20% случаев подагра может дебютировать поражением других суставов нижних конечностей: голеностопного, коленного, плюснефаланговых суставов 2–4-го пальцев стоп, у 5% пациентов возможно олиго- или полиартикулярное поражение суставов [8].

Другой проблемой при ведении больных подагрой, с которой мы столкнулись в анализируемом наблюдении, стал выбор рациональной уратснижающей терапии. После верификации подагры в качестве уратснижающего средства ревматологом был назначен аллопуринол. Первоначальный выбор в качестве антигиперурикемиче-

ского препарата именно этого средства представлялся вполне оправданным. Аллопуринол является препаратом первой линии для длительной терапии подагры в условиях нормальной функции почек. Препарат исходно назначается в низкой дозе (чаще 100 мг/сут) с последующим титрованием дозы под контролем сывороточного уровня МК каждые 2–4 нед. до достижения его целевого уровня (<360 мкмоль/л). Однако пациент не проявил должную приверженность к лечению: на контрольные осмотры к ревматологу не являлся, аллопуринол принимал нерегулярно, и вскоре его отменил. Приступы подагрического артрита, которые заметно участились после отмены аллопуринола, больной купировал самостоятельно применением различных НПВП, в т. ч. в комбинациях с другими препаратами и зачастую в повышенных дозах. Как результат, при повторном обращении к ревматологу через 2 года после диагностики подагры у пациента ухудшилась функция почек (СКФ снизился с первоначальных 99 мл/мин до 55 мл/мин), и имела место выраженная ГУ (МК равнялась 744 мкмоль/л).

В этой связи нужно отметить, что ухудшение функции почек в подобных условиях вполне ожидаемо. Общеизвестно, что ГУ способствует развитию и прогрессированию ХБП [9, 10]. Среди вероятных механизмов реализации негативного влияния ГУ на функцию почек обсуждаются иммунное воспаление, индуцируемое кристаллами МК [11], инициированный ГУ и высокой активностью ксантиноксидазы оксидативный стресс [12], активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и сопутствующая АГ [13], гломерулосклероз и интерстициальный фиброз в исходе пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [14], эндотелиальная дисфункция [15]. С другой стороны, бесконтрольный прием НПВП, используемый для купирования частых подагрических атак в условиях неадекватной уратснижающей терапии, может сам по себе оказывать нефротоксическое действие, вплоть до развития острого повреждения почек [16, 17].

При возобновлении приема аллопуринола у пациента на дозе 300 мг/сут возникли признаки дерматита, что обусловило его отмену. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, в случае развития нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при снижении функций почек, что имело место в нашем случае, целесообразно назначение селективного ингибитора ксантиноксидазы (фебуксостат) [1], что и определило наш выбор. Фебуксостат был назначен в стартовой дозе 80 мг/сут. Однако при этой дозе препарата МК в крови хоть и снизилась (до 452 мкмоль/л), но целевого уровня (<360 мкмоль/л) не достигла, поэтому его доза была увеличена до 120 мг/сут, что позволило в течение месяца достичь целевых значений урикемии (348 мкмоль/л). В этом плане наше наблюдение согласуется с результатами исследования М.А. Becker et al. [18], в котором было показано, что пациентам с исходно более высоким уровнем МК (более 480 мкмоль/л) требуется более высокая доза фебуксостата. В случае применения препарата в дозе 80 мг/сут целевой уровень МК достигался у 76% пациентов, тогда как повышение дозы фебуксоста-

● **Таблица.** Хронология основных клинических событий у пациента К.

● **Table.** Chronology of the main clinical events in patient K.

Временные этапы, годы	Клинические события
2010	В возрасте 30 лет возник первый приступ острого артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца правой стопы, который был купирован внутримышечными (в течение 5 дней) инъекциями раствора мелоксикама, рекомендованного участковым терапевтом.
2011	Повторный приступ артрита той же локализации. Купирован пациентом самостоятельно с помощью инъекций мелоксикама.
2011–2014	Увеличение частоты приступов артрита плюснефалангового сустава 1-го пальца правой стопы до 3–4 раз в год. К врачам не обращался, продолжил купировать приступы инъекциями мелоксикама.
2014	После переохлаждения возник острый артрит левого коленного сустава, который был расценен как реактивный. Артрит был купирован после назначения НПВП, внутрисуставных инъекций ГКС и курса АБ терапии.
2014–2015	Выставлен диагноз (ГБ), назначена терапия (ингибиторы АПФ, селективный $\beta$ -блокатор и тиазидоподобный диуретик).
2015	Приступ почечной колики. Диагностирована МКБ.
2016	Рецидив острого артрита левого коленного сустава. Травматологами была выполнена артроскопическая синовэктомия и дебридмент левого коленного сустава с последующей консультацией ревматолога.
	Ревматологом диагностирована первичная метаболическая подагра тяжелого течения, хронический подагрический артрит. Определена ГУ с уровнем МК в 784 мкмоль/л. Проведен поиск кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии. Кроме диагностированной МКБ, зафиксированы другие сопутствующие состояния: абдоминальное ожирение, предиабет, АГ, ДЛП, ХБП 1-й стадии. Назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут с последующим увеличением до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л).
2016–2018	Нерегулярный прием аллопуринола, вплоть до его отмены. Частые (до 4–5 раз в течение года) обострения подагрического артрита, самостоятельно купируемые бесконтрольным приемом НПВП в различных комбинациях (нимесулид, диклофенак, парацетамол), часто в повышенных дозах.
2018	Повторное обращение к ревматологу. Уровень МК – 744 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 55 мл/мин. Для профилактики приступов назначен колхицин, возобновлен прием аллопуринола в дозе 100 мг/сут с постепенным увеличением под контролем МК. На дозе 300 мг/сут развился дерматит, аллопуринол был отменен, назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут.
2018–2019	На фебуксостате в дозе 80 мг/сут МК в крови снизилась (с 659 до 452 мкмоль/л), но целевого уровня (<360 мкмоль/л) не достигла, поэтому доза была увеличена до 120 мг/сут, что позволило в течение месяца достичь целевых значений урикемии (348 мкмоль/л).
с 2019 г. по настоящее время	Продолжение приема фебуксостата в дозе 120 мг/сут. Достигнута стойкая нормализация содержания МК в крови (317–340 мкмоль/л). Уровень креатинина в крови снизился до 103 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI возросла с 55 до 89 мл/мин. Обострений хронического подагрического артрита не наблюдается более 3 лет. Проводится эффективный контроль коморбидной патологии (АГ, ДЛП, предиабет).

та до 120 мг/сут позволило нормализовать МК уже у 94% больных подагрой. Напомним, что исходный уровень МК в крови перед назначением фебуксостата у нашего пациента составлял 659 мкмоль/л. Фебуксостат в дозе 120 мг пациент регулярно получал на протяжении последних 3 лет. За это время обострений хронического подагрического артрита не наблюдалось, уровень урикемии на протяжении длительного периода находится в диапазоне нормальных значений, переносимость препарата хорошая.

Нужно подчеркнуть, что на фоне приема фебуксостата достигнуто не только снижение урикемии, но и улучшение функции почек (СКФ по CKD-EPI возросла с 55 до 89 мл/мин), что предполагает наличие у препарата нефропротективного эффекта.

О положительном влиянии фебуксостата на функцию почек при подагре указывают многие работы [9, 19–23]. В частности, в открытом долгосрочном исследовании FOCUS в ходе 5-летнего наблюдения за пациентами с подагрой, получавшими ежедневно фебуксостат в дозах 40/80/120 мг/сут, было показано, что уменьшение уровня МК на 1 мг/дл способствует увеличению расчетной СКФ на 1 мл/мин. Это позволило авторам сделать осторожное заключение, что долгосрочная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой в случае наибольшего снижения сывороточного уровня МК может привести к стабилизации функционального состояния почек [21]. Аналогичные результаты были получены и в ходе другого открытого долгосрочного исследования, проводимого в рамках III фазы EXCEL [22].

Не менее обнадеживающими можно считать результаты, которые сравнительно недавно были получены группой корейских исследователей [23]. Под наблюдением в течение 1 года находились 370 пациентов с подагрой, получавших терапию фебуксостатом в дозе 40/80 мг/сут. Был получен статистически значимый мощный уратснижающий эффект фебуксостата спустя 12 мес. лечения (уровень МК составил  $533,12 \pm 137,45$  мкмоль/л на «старте» терапии против  $290,36 \pm 99,96$  мкмоль/л через год,  $p < 0,01$ ). Примечательно, что у 63 пациентов с ХБП 4–5-й стадий, за исключением пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдался прирост расчетной СКФ ( $19,84 \pm 7,08$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  и  $23,49 \pm 16,67$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$

в начале приема фебуксостата и через 12 мес. терапии соответственно,  $p = 0,13$ ). Разница в частоте нежелательных явлений среди пациентов с ХБП 1–3-й стадий и пациентов с ХБП 4–5-й стадий, в т. ч. и у диализных больных, не была значимой.

Применительно к нашему клиническому случаю уместно привести также выводы метаанализа, проведенного С. Borghi, F. Perez-Ruiz [24]. Исследователями было показано, что переносимость фебуксостата у пациентов с подагрой и ГУ лучше, по сравнению с аллопуринолом, особенно при наличии ХБП.

Нельзя исключать, что фебуксостат, обеспечив нормализацию уровня МК в крови, тем самым предотвратил у нашего пациента прогрессирование предиабета в манифестную форму заболевания. В исследовании J. Meng et al. было продемонстрировано, что длительный прием (12 и 24 нед.) фебуксостата пациентами с подагрой приводит не только к снижению уровня МК и СРБ, но и к уменьшению инсулинорезистентности: отмечалось статистически значимое снижение индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [25].

Российскими исследованиями, в частности, показана тесная связь между ГУ и СД [26], а также насколько могут быть драматичны последствия сочетания подагры и манифестного СД [27]. На фоне назначения фебуксостата имевшие на момент верификации подагры у нашего больного нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак и нарушенная толерантность к глюкозе) в процессе уратснижающей терапии подверглись обратному развитию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фебуксостат при подагре является эффективным препаратом выбора для уратснижающей терапии. Его назначение особенно оправдано при непереносимости аллопуринола и при поражении почек. Есть основания предполагать, что фебуксостат способен оказывать позитивное влияние на углеводный обмен, склонность к нарушениям которого обнаруживают больные подагрой.



Поступила / Received 27.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2022

Принята в печать / Accepted 17.06.2022

## Список литературы / References

1. Елисеев М.С. Подагра. В: Насонов Е.Л. (ред.) *Ревматология: российские клинические рекомендации*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253–265. Eliseev M.S. Gout. In: Nasonov E.L. (ed.) *Rheumatology: Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, pp. 253–265. (In Russ.)
2. Kuo C.-F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
3. Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1305–1309. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>.
4. Doherty M., Jansen T.L., Nuki G., Pascual E., Perez-Ruiz F., Punzi L. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1765–1770. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201687>.
5. Richette P., Clerson P., Perissin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203779>.
6. Zhang Y., Yang Y., Xue L., Wen J., Bo L., Tang M. et al. Clinical characteristics of patients under 40 years old with early-onset hyperuricaemia: a retrospective monocentric study in China. *BMJ Open*. 2019;9(8):e025528. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025528>.
7. Li Y., Piranavan P., Sundaresan D., Yood R. Clinical characteristics of early-onset gout in outpatient setting. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(7):397–402. <https://doi.org/10.1002/acr2.11057>.
8. Шостак Н.А., Логинова Т.К., Хоменко В.В., Рябкова А.А. Подагра – острый подагрический артрит и возможности его лечения. *ПМЖ*. 2003;(23):1296–1299. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra\\_-\\_ostriy\\_podagricheskii\\_artrit\\_i\\_vozmoghnosti\\_ego\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra_-_ostriy_podagricheskii_artrit_i_vozmoghnosti_ego_lecheniya/).

- Shostak N.A., Loginova T.K., Homenko V.V., Rjabkova A.A. Gout is acute gouty arthritis and the possibilities of its treatment. *RMJ*. 2003;(23): 1296–1299. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra\\_-\\_ostroy\\_podagrcheskiy\\_artrit\\_i\\_vozmognosti\\_ego\\_lecheniya/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra_-_ostroy_podagrcheskiy_artrit_i_vozmognosti_ego_lecheniya/).
9. Елисеев М.С. Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(17):16–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46231560>.  
Eliseev M.S. Influence of allopurinol and febuxostat on renal function in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(17):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46231560>.
  10. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J., Isakova T., Waikar S.S. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362–370. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.017>.
  11. Braga T.T., Foresto-Neto O., Camara N.O.S. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(4):423–431. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000619>.
  12. Yang L., Chang B., Guo Y., Wu X., Liu L. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy. *Ren Fail*. 2019;41(1):616–622. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1633350>.
  13. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N., Murphey L.J., Brown N.J., Williams G.H. et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*. 2004;66(4):1465–1470. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x>.
  14. Pan J., Shi M., Ma L., Fu P. Mechanistic insights of soluble uric acid-related kidney disease. *Curr Med Chem*. 2020;27(30):5056–5066. <https://doi.org/10.2174/0929867326666181211094421>.
  15. Zhen H., Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed Rep*. 2017;7(4):325–330. <https://doi.org/10.3892/br.2017.966>.
  16. 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. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz062>.
  17. Griffin M.R., Yared A., Ray W.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488–496. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010234>.
  18. Becker M.A., Schumacher Jr H.R., Wortmann R.L., MacDonald P.A., Eustace D., Palo W.A. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–2461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373>.
  19. Shibagaki Y., Ohno I., Hosoya T., Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014;37(10):919–925. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.107>.
  20. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. *Современная ревматология*. 2017;11(3):81–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30047715>.  
Eliseev M.S., Shajahmetova R.U. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2017;11(3):81–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30047715>.
  21. Whelton A., Macdonald P.A., Zhao L., Hunt B., Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):7–13. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318204aab4>.
  22. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013;125(1):106–114. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2626>.
  23. 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. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.423>.
  24. Borghi C., Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):983–992. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010159/>.
  25. Meng J., Li Y., Yuan X., Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):299–303. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3612-2>.
  26. Мадьянов И.В. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований. *Здравоохранение Чувашии*. 2017;(2):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.  
Madyanov I.V. Urolithic acid and sugar diabetes. interim results of multi-year research. *Healthcare of Chuvashia*. 2017;(2):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
  27. Башкова И.Б., Мадьянов И.В., Прокопьева Т.В. Подагра и сахарный диабет: синдром взаимоотношения с летальным исходом. *Здравоохранение Чувашии*. 2015;(4):80–85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25509575>.  
Bashkova I.B., Madyanov I.V., Prokopyeva T.V. Arthragra and diabetes: burdened syndrome with fatal outcome. *Healthcare of Chuvashia*. 2015;(4):80–85. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25509575>.

### Информация об авторах:

**Башкова Инна Борисовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Мадьянов Игорь Вячеславович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; [igo-madyanov@yandex.ru](mailto:igo-madyanov@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Inna B. Bashkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russia; Rheumatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic, Russia; [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Igor V. Madyanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Chuvash Republic, Russia; Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Institute for the Improvement of Physicians; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia; [igo-madyanov@yandex.ru](mailto:igo-madyanov@yandex.ru)