

# Новые возможности уратснижающей терапии при подагре

С.Е.Мясоедова

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново

В статье представлены сведения о гиперурикемии как основном патогенетическом механизме развития подагры. Дана сравнительная оценка фебуксостата и аллопуринола. Показаны особенности фармакологических эффектов фебуксостата и его эффективность по результатам клинических исследований.

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

## New Possibilities of Hypouricemic Therapy for Gout

S.E.Myasoedova

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

The article summarizes information about hyperuricemia as a main pathogenic mechanism in gout development. Comparative evaluation of febuxostat and allopurinol is done. Features of pharmacological effects and efficiency of febuxostat as result of clinical trials are shown.

**Key words:** gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, febuxostat, allopurinol.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

По данным эпидемиологических исследований распространенность подагры в странах Европы составляет 0,9–2,5% [2], в России – 0,3% [3]. Наиболее высокий уровень заболеваемости подагрой отмечается в США – 4%, при этом гиперурикемией страдает 21% населения [4]. Заболеваемость увеличивается с возрастом и по мере увеличения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. В США подагра – наиболее частая причина воспалительного артрита у мужчин старше 40 лет [2].

Подобная же тенденция прослеживается и в российской практике.

В настоящее время в России, как и в других странах с развитой экономикой, отмечается рост заболеваемости подагрой, который происходит параллельно с увеличением частоты ожирения и метаболического синдрома, употреблением медикаментов, таких как низкие дозы аспирина и диуретики, и ассоциируется с наличием у пациентов с подагрой различной коморбидной патологии – ИБС, сахарного диабета 2 типа, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности [5]. С данной патологией

сталкиваются врачи самых разных специальностей, но чаще всего врачи первичного звена – участковые терапевты и врачи общей практики, ревматологи поликлиник. Следует отметить, что нельзя поставить знак равенства между гиперурикемией и подагрой. Подагра развивается только у 15% пациентов с гиперурикемией [5], однако риск возрастает при повышении концентрации мочевой кислоты и семейной предрасположенности к развитию заболевания. Увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови более 10 мг/дл увеличивает риск развития заболевания на 30–50%. 25% больных подагрой имеют семейный анамнез этого заболевания.

Гиперурикемия – основной патогенетический механизм развития подагры, который обуславливает клинические проявления этого заболевания: подагрический артрит, тофусы (скопление кристаллов моноурата натрия в области суставов, в костях, хряще или в мягких тканях), подагрическая нефропатия, мочекаменная болезнь.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови зависит от возраста и пола [6]. Концентрация мочевой кислоты возрастает с началом полового созревания у мужчин и менопаузы у женщин. Подагра редко встречается у мужчин в возрасте до 30 лет и у женщин в пременопаузе. Развитие подагры у мужчин моложе 25 лет обычно связано с наследственным дефектом пуринового метаболизма, алкоголизмом и/или почечной недостаточностью, которая в том числе может быть вызвана семейной ювенильной гиперурикемической нефропатией и поликистозом почек. Возрастной пик начала подагры – 40–50 лет у мужчин и после 60 лет у женщин. Концентрация мочевой кислоты коррелирует с развитием подагры. Когда уровень мочевой кислоты в сыворотке крови >7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и >6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин в постменопаузе возникает риск преципитации кристаллов [6]. Поэтому превышение данных уровней рассматривается как гиперурикемия. Наиболее важные факторы гиперурикемии и подагры в большинстве случаев – индекс массы тела и употребление алкоголя.

Мочевая кислота – конечный продукт деградации пуринов. Люди испытывают недостаток фермента уриказы, который окисляет слабо растворимую мочевую кислоту до высокорастворимого соединения алантоина. Недостаток этого фермента вызывает потенциальный риск отложения в тканях кристаллов мочевой кислоты. Хотя люди обладают геном уриказы, он не активен. Предполагается, что люди приобрели склонность к гиперурикемии поскольку мочевая кислота имеет мощные свойства антиоксиданта и скавенджера свободных радикалов [6].

Выделяют 3 основных патогенетических механизма развития гиперурикемии:

1. Гиперпродукция уратов (источники – эндогенные или экзогенные предшественники пуринов).
2. Недостаточная экскреция уратов (аномалия почечной экскреции).
3. Сочетание обоих процессов.

Большинство пациентов с гиперурикемией на фоне первичной подагры имеют недостаточную экскрецию мочевой кислоты (90%).

Существует тест для определения патогенетического механизма развития подагры у пациента. В течение 24 ч собирают мочу для определения экскреции мочевой кислоты и креатинина. При обычной пуриновой диете экскреция уратов >800 мг за 24 ч позволяет предположить гиперпродукцию мочевой кислоты, <800 мг за 24 ч – недостаточную экскрецию.

Гиперпродукция уратов может быть связана с наследственно обусловленными аномалиями ферментов, участвующих в метаболизме мочевой кислоты. У таких пациентов подагра часто развивается в молодом возрасте (до 25 лет у мужчин) и имеет высокую частоту нефролитиаза. Приобретенные причины гиперурикемии: чрезмерное употребление продуктов, богатых пуринами; ускоренная дегградация АТФ в печени при злоупотреблении алкоголем или потреблении фруктозы; повышенный распад нуклеотидов при миелопролиферативных или лимфо-пролиферативных заболеваниях.

Недостаточная экскреция уратов обусловлена следующими причинами: заболевания почек, свинцовая нефропатия, ингибирование канальцевой секреции уратов (кетоз- и лактоацидоз) и другие причины, такие как гиперпаратиреоз, гипотиреоз и респираторный ацидоз; применение лекарственных препаратов, снижающих почечную экскрецию уратов: циклоспорин, алкоголь, никотиновая кислота, тиазидные диуретики, петлевые диуретики (лазикс и др.), этамбутол, аспирин (низкие дозы), пипразинамид.

К лекарственным препаратам, которые вызывают гиперурикемию вследствие неизвестных механизмов, относятся: леводопа, теофиллин и диданозин.

Напротив, ряд препаратов – лозартан, амлодипин и фенофибрат – обладают мягким урикозурическим эффектом и способствуют снижению мочевой кислоты.

В развитии подагры выделяют следующие стадии [6]:

**Бессимптомная гиперурикемия:** повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках. У 15% этих пациентов в последующем развивается подагра. У большинства из них асимптоматическая гиперурикемия в течение 20 лет предшествовала первой атаке подагрического артрита.

**Острый подагрический артрит:** у 85–90% пациентов наблюдается моноартрит, у 15% – полиартрит, начиная с первой атаки.

**Межприступный период:** бессимптомный интервал между острыми атаками подагрического артрита. Приблизительно у 60% пациентов вторая атака развивается через 1–2 года, тогда как у 5–10% пациентов атака не повторится.

**Хроническая тофусная подагра:** наличие подкожных, синовиальных или субхондральных депозитов моноурата натрия.

Основные патогенетические звенья в развитии подагры – гиперурикемия, отложение в тканях кристаллов моноурата натрия и субклиническое воспаление с постепенным вовлечением и деструкцией суставов, мягких тканей и в особенности почечной паренхимы. С образованием кристаллов начинается субклиническое воспаление, следствием которого является постепенное образование костных эрозий и деструкция мягких тканей, таких как почечная паренхима [7]. До развития клинически видимых тофусов эти изменения могут быть обнаружены только с помощью современных визуализирующих методов, таких как двойная энергетическая компьютерная томография, компьютерная томография или ультрасонография [8]. Редкие приступы острого артрита могут создавать видимость благополучия, в то время как в межприступный период продолжается процесс повреждения тканей, обусловленный персистирующим отложением кристаллов моноурата натрия и воспалением (бессимптоматический период). Хроническая подагра в типичных случаях

развивается спустя годы после острых приступов и характеризуется исчезновением межприступных периодов, свободных от боли.

Образование кристаллов – обратимый процесс, что означает возможность контроля заболевания. Кристаллы могут растворяться, когда уровень мочевой кислоты снижается ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, т.е. ниже 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). Чем ниже уровень мочевой кислоты, тем быстрее растворятся депозиты кристаллов и тофусы. Поэтому цель терапии подагры – снизить уровень мочевой кислоты ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, иногда значительно ниже [8]. Рекомендуется целевой уровень <6 мг/дл (360 мкмоль/л) и более низкий <5 мг/дл (300 мкмоль/л) для больных с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) [1, 2]. Отсутствие оптимального контроля мочевой кислоты увеличивает риск развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной летальности при подагре.

Лечение подагры в соответствии с современными рекомендациями направлено на улучшение исходов заболевания и включает, наряду с общими рекомендациями по коррекции образа жизни, лечению коморбидных заболеваний, лечение острого приступа подагрического артрита и уратснижающую терапию [1, 2, 9].

Уратснижающая терапия является основой лечения пациентов с подагрой, поскольку позволяет предупредить повторные приступы артрита и улучшить прогноз.

Особого внимания при назначении уратснижающей терапии заслуживают следующие позиции.

**Рекомендации по коррекции образа жизни:** снижение массы тела, если необходимо, отказ от алкоголя (особенно, пива и крепких алкогольных напитков), подслащенных напитков; диета с ограничением продуктов, богатых пуринами; регулярная физическая активность.

Больше всего вопросов у пациентов возникает по особенностям диеты. К сожалению, управлять подагрой только с помощью диеты трудно, поскольку вклад пищевых пуринов в содержание мочевой кислоты в сыворотке крови не превышает 1 мг/дл [6]. Рекомендуется ограничивать употребление следующих продуктов богатых пуринами: мясо, особенно внутренности (печень, почки и др.); морепродукты, особенно моллюски, сардины и анчоусы. Также рекомендуется избегать избыточного употребления подслащенных напитков, содержащих глюкозу и фруктозу (сода, фруктовые соки, энергетические напитки и др.), что также ассоциируется с повышенной частотой подагры, поскольку фруктоза метаболизируется в печени в АТФ, которая участвует в метаболизме уратов.

Напротив, умеренное употребление богатых пуринами овощей (спаржа, цветная капуста, шпинат и грибы), орехов, бобовых (фасоль и горошек) и растительных белков, содержащихся в овощах, не связано с увеличением риска подагры. Уменьшают риск подагры употребление кофе (благодаря некафеиновому механизму), витамина С (500 мг/сут), молочных продуктов низкой жирности (молоко, йогурт) и вишни.

**Коррекция сопутствующей терапии:** отмена петлевых и тиазидных диуретиков по возможности; при артериальной гипертензии предпочтительны лозартан и антагонисты кальция, при гиперлипидемии – статины и фенофибрат.

## Уратснижающая терапия

**Показания:** повторяющиеся атаки острого артрита ( $\geq 2$  в год), тофусы, уратная артропатия и/или камни в почках, сразу после постановки диагноза в особых группах пациентов (пациенты молодого возраста ( $<40$  лет) или пациенты с очень высоким уровнем мочевой кислоты ( $>8$  мг/дл;  $480$  мкмоль/л), и/или пациенты с коморбидными заболеваниями, такими как почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

### Определение целевого уровня мочевой кислоты

При лечении уратснижающими препаратами рекомендуется поддерживать уровень мочевой кислоты  $<6$  мг/дл ( $360$  мкмоль/л) у большинства пациентов.

Мочевая кислота  $<5$  мг/дл ( $300$  мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов пациентам с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые атаки) до полного растворения кристаллов и прекращения подагры.

Уровень мочевой кислоты  $<3$  мг/дл ( $<180$  мкмоль/л) не рекомендуется сохранять в течение длительного периода.

### Выбор уратснижающего препарата

Согласно современным Национальным, а также Европейским и Американским рекомендациям уратснижающими препаратами первой линии являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат [1, 2, 9].

Как аллопуринол, так и фебуксостат относятся к ингибиторам ксантин-оксидазы – ключевого фермента пуринового обмена, с помощью которого из гипоксантина образуется ксантин и затем из последнего также под влиянием ксантиноксидазы – мочевая кислота, которая экскретируется с мочой [7].

Аллопуринол рассматривается в целом как достаточно безопасный препарат с хорошей переносимостью. Вместе с тем применение аллопуринола ограничено у ряда пациентов в связи с его побочными эффектами и особенностями действия [10]. В первую очередь, это непереносимость препарата вследствие реакций гиперчувствительности (встречаются редко у менее чем 2% пациентов но могут быть фатальными), а также других побочных эффектов, таких как диарея, боль в эпигастрии, кожная сыпь, головная боль, головокружение, сонливость. Во-вторых, недостаточный контроль заболевания у пациентов с почечной недостаточностью, у которых приходится использовать более низкие дозы аллопуринола. Однако несмотря на это, побочные эффекты наиболее часто встречаются именно у данных пациентов. В третьих, у ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже при использовании максимальной дозы. В связи с этим возникла необходимость в создании нового препарата аналогичного механизма действия, но лишённого указанных выше недостатков.

Особенности действия аллопуринола связаны с его структурными свойствами. Аллопуринол является неселективным ингибитором ксантин-оксидазы, представляет собой изомер гипоксантина и конвертируется в оксипуринол, который является активным метаболитом и определяет фармакологическую эффективность препарата [11]. Оксипуринол прочно связывается с восстановленной формой ксантин-оксидазы и ингибирует ее. Помимо этого аллопуринол и его активный метаболит оксипуринол, являясь структурными аналогами пуринов и пиримидинов, подавляют активность других ферментов метаболизма пуринов (пуриннуклеозидфосфорилазы) и пири-

мидинов (оротидин-5-монофосфатдекарбоксилазы), которые участвуют в синтезе нуклеиновых кислот. С этим связывают побочные эффекты аллопуринола.

Фебуксостат в отличие от аллопуринола является непуриновым ингибитором ксантиноксидазы с уратснижающей активностью. Фебуксостат селективно и неконкуратно ингибирует активность ксантиноксидазы и не влияет на другие звенья пуринового и пиримидинового метаболизма. В результате снижается продукция мочевой кислоты и ее уровень в сыворотке крови [12]. Фебуксостат также может предупреждать острую почечную недостаточность, вызванную чрезмерным высвобождением мочевой кислоты вследствие массивного лизиса клеток опухоли при лечении злокачественных новообразований.

Фебуксостат более выгодно отличается от аллопуринола по своим фармакокинетическим свойствам [13]. Оба препарата хорошо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте и метаболизируются в печени. Однако фебуксостат имеет двойной путь экскреции (печеночный и почечный), что позволяет применять его у лиц с умеренной почечной недостаточностью (при СКФ  $>30$  мл/мин) без изменения дозы. Что касается аллопуринола, то его основной активный метаболит оксипуринол имеет длительный период полувыведения (14–28 ч) и экскретируется почками. Поэтому дозу аллопуринола следует снижать уже при СКФ  $<60$  мл/мин до 200–100 мг/сут, в зависимости от степени нарушения функции почек, что не обеспечивает должного уратснижающего эффекта у 50% пациентов. Кроме того, максимальный антигиперурикемический эффект быстрее наступает при приеме фебуксостата (через 5–7 дней после начала приема), чем аллопуринола (через 7–15 дней после начала приема).

Исследования на животных показали, что фебуксостат в 10–30 раз сильнее аллопуринола [14]. По результатам многочисленных клинических исследований фебуксостат в дозе  $\geq 80$  мг/сут превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/день по степени уратснижающего эффекта и достижении целевого уровня мочевой кислоты  $<6$  мг/дл [15, 16]. В частности, показана большая эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в лечении пациентов с почечной недостаточностью [17], что позволило выстроить следующую иерархию препаратов по их эффективности (снижению уровня мочевой кислоты  $<6,0$  мг/дл): фебуксостат 80 мг/сут (44–71%)  $>$  фебуксостат 40 мг/сут (43–52%)  $>$  аллопуринол 100 мг или 200 мг (0–46%) через 6 мес после начала терапии.

Доказано, что уратснижающая терапия ведет к более быстрому уменьшению тофусов, причем наибольший эффект продемонстрировал фебуксостат на фоне длительного поддержания мочевой кислоты в сыворотке  $<6$  мг/дл [18].

Известно, что уратснижающая терапия может провоцировать обострение подагрического артрита в начале лечения. Поэтому рекомендуется проводить профилактику приступов острого подагрического артрита при инициации уратснижающей терапии путем постепенного увеличения дозы уратснижающего препарата и комбинировать его с низкими дозами НПВП или колхицином в первые месяцы после начала лечения [1, 2, 9].

Имеются данные о том, что частота обострения подагрического артрита в ранний период лечения выше при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом и плацебо [15]. В связи с этим представляют интерес результаты недавно закончившегося проспективного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследо-

вания FORTUNA-1 [19], в котором было показано, что ступенчатое увеличение дозы фебуксостата с 10 до 40 мг и применение фебуксостата в дозе 40 мг/сут в комбинации с низкими дозами колхицина одинаково эффективны в снижении подагрических атак по сравнению с приемом фебуксостата в дозе 40 мг/сут. Следовательно, ступенчатая терапия фебуксостатом может быть эффективной альтернативой профилактике низкими дозами колхицина в начале уратснижающей терапии.

Учитывая более высокую стоимость фебуксостата по сравнению с аллопуринолом, фебуксостат является препаратом выбора в следующих случаях [1]: при непереносимости аллопуринола вследствие побочных реакций; при неэффективности аллопуринола; при наличии почечной недостаточности.

В целом, опыт применения фебуксостата в клинической практике свидетельствует о том, что это, как правило, пациенты с множественными коморбидными заболеваниями и с более тяжелым течением подагры. При этом особенно большое значение в достижении эффекта имеет приверженность пациента лечению [20].

Высокая эффективность фебуксостата в достижении целевого уровня мочевой кислоты и уменьшении тофусов приобретают особое значение в свете последних исследований. Показано, что современная стратегия лечения подагры, направленная на улучшение контроля заболевания с достижением целевого уровня мочевой кислоты увеличивает функциональную активность пациентов, повышает их качество жизни и результативность работы [21]. Наличие подкожных тофусов с начала развития подагры (первые 10 лет) является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых и других причин [22].

Фебуксостат безопасен в применении у большинства больных, однако следует избегать его назначения у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, а также у лиц, получающих азатиоприн, 6-меркаптопурин и теофиллин в связи с возможными токсическими реакциями вследствие лекарственных взаимодействий [13, 14].

Таким образом, фебуксостат увеличивает возможности лечения подагры и управления этим заболеванием на основе улучшения контроля за его течением.

## Литература

1. Елисеев М.С. Подагра. В кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология/Под ред. Е.Л.Насонова. – М.: GEOTAR-Media, 2017; 253–264. / Eliseev M.C. Podagra. V kn. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija/Pod red. E.L.Nasonova. – М.: GEOTAR-Media, 2017; 253–264. [in Russian]
2. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (1); 29–42.
3. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М.: 2011; 204. / Galushko E.A. Mediko-social'naja znachimost' revmaticheskikh zabolevanij. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskikh nauk. М.: 2011; 204. [in Russian]
4. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3136–3141.

5. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 50: 6: 15–18. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvujushih zabolevanij u bol'nykh podagroj. Dannye mnogo-centrovogo issledovanija. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2012; 50: 6: 15–18. [in Russian]
6. Janson R.W. Gout. In: *Rheumatology secrets / S.G.West.* Third ed. ELSEVIAR MOSBY, 2017; 337–345.
7. McLean L., Becker M.A. The pathogenesis of gout /*Rheumatology* Fourth Edition. Edited by M.C.Hochberg, A.J. Silman, J.S.Smolen et al. Philadelphia, 2008; 1813–27.
8. Keenan R.T. Limitation of the current standarts of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics.* 2017; 39: 2: 430–440.
9. Kanna D, Fitzgerald J.D.,Khanna P.P. et al. American Colledge of Rheumatology guidelines for management of gout Part I: Systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 10: 1431–1446.
10. Bove M., Cicero A.F.G., Veronesi M., Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 23–28.
11. The differences in mechanisms of action between allopurinol and febuxost. Editor-in-Chief: Anthony J. Busti, Pharm D., FNLA, FAHAA; Reviewers: Jon D. Herrington, PharmD, BCPS, BCOP. *Evidence-based Medicine Consult.* Last Reviewed: October 2015// <https://www.ebmconsult.com/articles/allopurinol-febuxostat-zyloprim-uloric-uric-acid-gout-mechanism>
12. National Center for Biotechnology Information. Pub Chem Compound Database; CID=134018, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134018> (accessed Jan.5, 2018).
13. Finger D.R. Hypouricemic agents and colchicine. In: *Rheumatology secrets/S.G.West.* – Third ed. ELSEVIAR MOSBY. 2017; 645–651.
14. Edwards N.L. Febuxost: a new treatment for hyperuricemia in gout. *Rheumatology.* 2009; 48: Suppl. 2: 15–19.
15. Tayar J.H., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD008653.
16. Kydd A.S., Seth R., Buchbinder R. et al. Urate-Lowering Therapy for the Management of Gout: A Summary of 2 Cochrane Reviews. *The Journal of Rheumatology Supplement* September 2014; 92: 33–41.
17. Ehteld I.A., Durme C., Falzon L. et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *The Journal of Rheumatology Supplement* September. 2014; 92: 48–54.
18. Sriranganathan M.K., Vinik O., Falzon L. et al. Interventions for Tophi in Gout: A Cochrane Systematic Literature Review. *The Journal of Rheumatology. Supplement* September. 2014; 92: 63–69.
19. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2017; Nov4. pii: annrheumdis-2017-211574. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574. [Epub ahead of print].
20. Sheer R., Null K.D., Szymanski K.A. et al. Predictors of reaching a serum uric acid goal in patients with gout and treated with febuxostat. *ClinicoEconomics and Outcome Research.* 2017; 9: 629–639.
21. Wood R., Fermer S., Ramachandran S. et al. Patients with Gout Treated with Conventional Urate-lowering Therapy: Association with Disease Control, Health-related Quality of Life, and Work Productivity. *The Journal of Rheumatology.* 2016; 43 (10); 1897–1903.
22. Vincent Z.L., Gamble G., House M. et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *The Journal of Rheumatology.* 2017; 44 (3): 368–373. -

## Сведения об авторе:

**Мясоедова Светлана Евгеньевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново