

Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные)

Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Для профилактики приступов артрита при подагре используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК), однако данных об их сравнительной эффективности недостаточно.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов, используемых для профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии пациентам с подагрой.

Пациенты и методы. Из 108 больных подагрой, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», в одноцентровое проспективное исследование было включено 97 (94%) пациентов преимущественно мужского пола. Период наблюдения за пациентами составил не менее 24 нед, в течение которых они непрерывно получали комбинированную уратснижающую и профилактическую противовоспалительную терапию. В контрольную группу вошли 12 пациентов, которым противовоспалительные препараты были противопоказаны.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) <360 мкмоль/л, у больных с тяжелой тофусной подагрой он составлял <300 мкмоль/л. Максимальная доза аллопуринола достигала 900 мг/сут; у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73м²) — 300 мг/сут.

Для профилактики приступов артрита препаратом выбора являлся колхицин 0,5 мг/сут, при противопоказаниях к его применению и/или плохой переносимости назначали НПВП в минимальной эффективной дозе, при их непереносимости или ограничениях к использованию — преднизолон 7,5 мг/сут.

Оценка эффективности противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин или ГК) проводилась через 3 и 6 мес и включала анализ частоты обострений и длительности приступов артрита, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) во время приступа подагры.

Результаты и обсуждение. Из 97 пациентов с подагрой 85 (88%) получали противовоспалительную терапию: НПВП — 16 (19%), колхицин — 60 (71%), ГК — 9 (10%).

У 65% пациентов, которым была назначена противовоспалительная терапия, рецидивов артрита не зафиксировано, тогда как у 12 больных контрольной группы, не получавших данное лечение, рецидивы артрита отсутствовали только в 25% случаев ($p=0,008$).

Через 3 и 6 мес наблюдения длительность приступов подагры и интенсивность боли в суставах по ВАШ при рецидивах артрита были статистически значимо меньше ($p<0,05$ в обоих случаях) на фоне терапии любым из противовоспалительных препаратов, чем без такого лечения.

Приступы артрита чаще отсутствовали при приеме НПВП как через 3 (63%), так и через 6 (81%) мес, чем при применении колхицина и ГК ($p<0,05$ в обоих случаях). Через 3 мес наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры была меньше при лечении НПВП по сравнению с приемом колхицина и ГК ($p<0,05$ в обоих случаях), а через 6 мес — различий между НПВП, колхицином и ГК не выявлено. В первые 3 мес различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено, тогда как через 6 мес их длительность была наименьшей при приеме НПВП ($p<0,05$).

Нежелательные реакции возникли только в случае терапии НПВП и колхицином у 2 и 5 больных соответственно. Немотивированный отказ пациента от продолжения терапии имел место в 13 (15%) случаях, чаще при приеме колхицина.

Заключение. Предложенный алгоритм назначения противовоспалительных препаратов с целью профилактики рецидивов артрита позволяет снизить риск развития приступов подагры при хорошей переносимости данной терапии. При этом лучший контроль частоты и продолжительности приступов артрита, а также интенсивности боли по ВАШ наблюдается при использовании НПВП, чем при приеме колхицина и ГК.

Ключевые слова: подагра; профилактика приступов артрита; нестероидные противовоспалительные препараты; колхицин; глюкокортикоиды.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56

Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data)

Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V.

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

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine and glucocorticoids (GC) are used to prevent arthritis attacks in gout, but data on their comparative effectiveness is lacking.

Objective: to compare the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs at the start of treatment in patients with gout.

Patients and methods. Of the 108 patients with gout, observed in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 97 (94%), mostly men, entered a single-center prospective study. The observation period was at least 24 weeks, patients received combined urate-lowering and prophylactic anti-inflammatory therapy unintermittingly. The control group included 12 patients in whom anti-inflammatory drugs were contraindicated.

At the start of urate-lowering therapy, allopurinol 100 mg per day was prescribed, followed by dose titration until the target uric acid (UA) level of $<360 \mu\text{mol/L}$ level was reached, in patients with severe tophus gout it was $<300 \mu\text{mol/L}$. The maximum dose of allopurinol was 900 mg per day; in patients with reduced glomerular filtration rate ($<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) – 300 mg per day.

For the prevention of arthritis attacks, the drug of choice was colchicine 0.5 mg per day, when contraindicated and/or poorly tolerated, NSAIDs were prescribed in the minimum effective dose. If there were any NSAIDs use restriction or intolerance – prednisone 7.5 mg per day was administered.

The effectiveness of anti-inflammatory therapy (NSAIDs, colchicine or GC) was evaluated after 3 and 6 months which included analysis of the frequency of exacerbations and the duration of arthritis attacks, the intensity of pain according to the visual analogue scale (VAS) during a gout attack.

Results and discussion. Of 97 patients with gout, 85 (88%) received anti-inflammatory therapy: NSAIDs – 16 (19%), colchicine – 60 (71%), GC – 9 (10%).

In 65% of patients who were administered anti-inflammatory therapy, there were no recurrence of arthritis, whereas in 12 patients of the control group who did not receive this treatment, recurrence of arthritis was absent only in 25% of cases ($p=0.008$).

After 3 and 6 months of follow-up, the duration of gout attacks and the intensity of joint pain according to the VAS for recurrent arthritis were significantly less ($p<0.05$ in both cases) in the treatment group (with any anti-inflammatory drug) than without treatment.

Arthritis attacks were more likely to be absent when taking NSAIDs than when using colchicine and GC both after 3 (63%) and 6 (81%) months ($p<0.05$ in both cases). After 3 months of observation, the intensity of pain according to the VAS during the development of a gout attack was less for NSAIDs therapy than for colchicine and GC ($p<0.05$ in both cases), and after 6 months there was no difference between NSAIDs, colchicine and GC. Within first 3 months, there was no difference in the duration of arthritis attacks among anti-inflammatory drugs, whereas after 6 months duration of attacks was the smallest for NSAID therapy ($p<0.05$).

Adverse reactions occurred only in NSAID and colchicine therapy in 2 and 5 patients, respectively. The patient's refusal to continue therapy without cause occurred in 13 (15%) cases, more often when taking colchicine.

Conclusion. The proposed algorithm of anti-inflammatory drugs prescription for prevention of arthritis recurrence can reduce the risk of gout attacks development with good tolerance of the therapy. At the same time, better control of the frequency and duration of arthritis attacks, as well as the intensity of pain according to the VAS, is observed with the use of NSAIDs than with the use of colchicine and GC.

Key words: gout; prevention of arthritis attacks; non-steroidal anti-inflammatory drugs; colchicine; glucocorticoids.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56

Подагра – наиболее частое воспалительное заболевание суставов у взрослых пациентов [1], в последнее десятилетие наблюдается увеличение ее распространенности [2, 3]. Основная цель лечения подагры – достижение и длительное поддержание целевого уровня (ЦУ) мочевой кислоты (МК) путем назначения уратснижающих препаратов [4–7]. Известно, что прием любых лекарственных средств, уменьшающих сывороточный уровень МК, независимо от механизма их действия (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказ, бензобромарон), способен повышать частоту приступов артрита в первые месяцы терапии [8]. Наиболее перспективным методом уменьшения риска обострения подагры считается совместное использование с уратснижающей терапией длительных курсов нестероид-

ных противовоспалительных препаратов (НПВП) или колхицина [6].

Так, согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г., для профилактики суставных атак в первые месяцы уратснижающей терапии следует принимать низкие дозы колхицина или НПВП в минимальных эффективных дозах, при необходимости с гастропротекцией [6]. В рекомендациях ACR (American College of Rheumatology) при противопоказаниях к назначению НПВП и колхицина рассматривается возможность использования низких доз глюкокортикоидов (ГК) [7]. Именно подобная превентивная тактика позволяет минимизировать не только риск обострений артрита, но и вероятность самостоятельной отмены большим уратснижающих препаратов [9–11].

Способность предотвращать приступы артрита при инициации уратснижающей терапии наиболее изучена для колхицина [9, 12, 13], хотя есть немногочисленные данные о не меньшей эффективности НПВП [14, 15] и ГК [11]. В исследованиях III фазы и в последующих постмаркетинговых испытаниях было показано, что подкожные инъекции ингибитора интерлейкина 1 канакиумаба при длительном наблюдении могут уменьшить вероятность приступа подагры [16, 17]. Все перечисленные группы препаратов статистически значимо снижают частоту приступов артрита, однако их выбор и возможность длительной терапии с учетом противопоказаний к назначению (сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции почек и углеводного обмена и т. д.) требуют введения в клиническую практику простых алгоритмов [18]. В соответствии с ранее предложенной нами схемой [18] препаратом первой линии терапии является колхицин как наиболее безопасный в отношении развития обменных нарушений и, вероятно, снижающий риск развития сердечно-сосудистых катастроф при длительном лечении [19], в том числе у пациентов с подагрой [20]. Далее следуют НПВП, учитывая имеющийся положительный опыт их применения [14, 15], а при наличии противопоказаний к назначению колхицина и/или НПВП рекомендуются низкие дозы ГК, использование которых наименее изучено и менее эффективно, чем терапия колхицином [11]. Но насколько такой подход реализуем на практике, неясно.

Цель исследования – сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов, применяемых для профилактики приступов артрита на фоне уратснижающей терапии у пациентов с подагрой.

Пациенты и методы. Из 108 больных подагрой, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», в одноцентровое проспективное исследование отобрано 97 пациентов, преимущественно мужского пола (94%), соответствовавших критериям включения/невключения.

Критерии включения: установленный диагноз подагры (критерии ACR/EULAR 2015 г.); возраст от 18 до 80 лет; сывороточный уровень МК >360 мкмоль/л; наличие ≥2 приступов артрита за предшествующий включению в исследование год; подписанная форма информированного согласия.

Критерии неключения: использование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование; наличие других ревматических заболе-

ваний; наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования.

Период наблюдения за пациентами составил не менее 24 нед, в течение которых они непрерывно получали комбинированную уратснижающую и профилактическую противовоспалительную терапию.

При инициации уратснижающей терапии назначали аллопуринол 100 мг/сут с последующим титрованием дозы до достижения ЦУ МК <360 мкмоль/л, у больных с тяжелой тофусной подагрой он составлял <300 мкмоль/л. Максимальная доза аллопуринола равнялась 900 мг/сут; у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации – СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) – 300 мг/сут. Если не удавалось достичь ЦУ МК на фоне приема аллопуринола в максимально

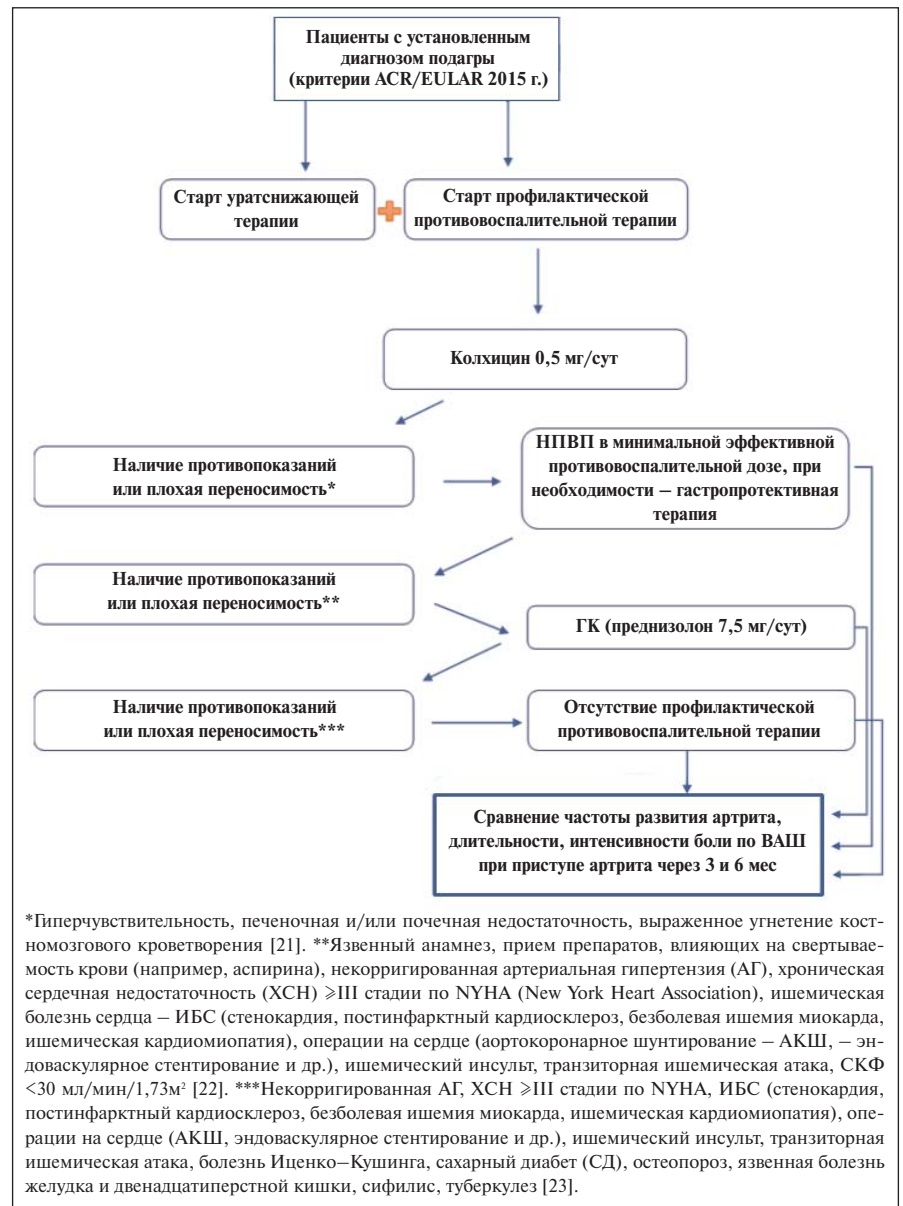


Рис. 1. Алгоритм назначения противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой

Fig. 1. Algorithm of anti-inflammatory drugs starting therapy in patients with gout

Характеристика пациентов с подагрой (n=97)
Characteristics of gout patients (n=97)

Параметр	Значение
Общая характеристика: возраст, годы, M±δ мужчины/женщины, n (%)	51,9±11,2 91 (94)/6 (6)
Антропометрические данные: рост, см, M±δ масса тела, кг, M±δ ИМТ, кг/м ² , M±δ	178,1±7,4 97,3±18,7 30,8±5,7
Лабораторные данные (сывороточный уровень): МК, мкмоль/л, M±δ креатинин, мкмоль/л, M±δ АСТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] АЛТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] глюкоза, ммоль/л, M±δ СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили] HbA1c, %, M±δ СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±δ	524,1±104,4 101,1±25,2 22,8 [16,4; 25,7] 28,1 [17,4; 34,2] 106,1 [69; 123] 5,7±0,9 2,4 [1,1; 7,6] 6,1±0,9 73±21,1
Клинические данные: длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] число пораженных суставов в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили] наличие тофусов, n (%) боль по ВАШ, мм, M±δ	10,5 [5,4; 15,9] 8 [4; 13] 46 (47) 59,3±22,6
Сопутствующие заболевания, n (%): СД АГ ИМТ >30 кг/м ² ХСН I–II стадии по NYHA СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² язвенный анамнез перенесенные операции на сердце постинфарктный кардиосклероз	37 (38) 63 (65) 37 (38) 2 (2) 28 (29) 4 (4) 4 (4) 1 (1) 3 (3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня МК, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина, креатинфосфокиназы (КФК). Сывороточные уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) и СРБ исследовали при первом визите и на 180-й день приема препаратов.

Оценка эффективности противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин, ГК) проводилась через 3 и 6 мес.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistika 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений (M±SD) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерии Манна–Уитни. Оценка качественных показателей в группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице.

допустимой/переносимой дозе или регистрировались нежелательные реакции (НР), препарат сразу отменяли и назначали фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которую при необходимости увеличивали до 120 мг/сут. Алгоритм назначения противовоспалительной терапии представлен на рис. 1.

В контрольную группу вошли 12 пациентов, которым противовоспалительные препараты были противопоказаны.

Во время каждого визита пациенты оценивали степень выраженности боли и общее самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Наличие артрита регистрировалось либо врачом, либо пациентом с помощью валидированного опросника для определения обострения у больных с установленной подагрой, включающего четыре критерия: наличие артрита по мнению пациента; боль в покое >3 по числовой рейтинговой шкале (0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль); выявление 1 припухшего и 1 теплого сустава. Приступ артрита фиксировали при наборе ≥3 критериев [24].

Данные пациентов вносили в индивидуальные регистрационные карты при первом визите, а также на 14-й, 90-й и 180-й день после начала приема препаратов. Пациенты, получавшие аллопуринол, дополнительно посещали врача раз в 2–3 нед для титрования дозы препарата до достижения ЦУ МК.

Во время каждого визита выполняли обязательные лабораторные исследования для оценки достижения ЦУ МК в сыворотке крови, а также переносимости терапии: общий

Повышение уровня сывороточного креатинина и расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м² зарегистрированы у 38 (39%) и 28 (29%) пациентов соответственно.

Больше чем у половины больных имелась АГ, почти у половины – ожирение (ИМТ >30 кг/м²). Диагноз СД 2-го типа был установлен у 37 (38%) пациентов, из них у 9 (24%) сывороточный уровень HbA1c составлял >7,5%, что соответствовало стадии декомпенсации.

Выбор противовоспалительного препарата согласно алгоритму и результаты профилактики приступов подагры. Колхицин был назначен 60 (62%) пациентам, остальным 37 (38%) он был противопоказан: у 33 больных в анамнезе имелось указание на развитие НР, связанных с его приемом (диарея – у 26, крапивница – у 5, отек Квинке – у 2); у 4 – расчетная СКФ составляла <30 мл/мин/1,73 м².

Из 37 пациентов, имевших противопоказания к применению колхицина, 16 (44%) получали НПВП: 5 – мелоксикам 7,5 мг/сут, 3 – диклофенак 100 мг/сут, 4 – амтолметин гуацил 600 мг/сут, 4 – напроксен 500 мг/сут. В 56% случаев использование НПВП было невозможно по следующим причинам: язвенный анамнез (у 4 больных), перенесенная операция на сердце (у 1), постинфарктный кардиосклероз (у 3), прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (у 9), и расчетная СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (у 4).

Преднизолон 7,5 мг/сут был назначен 9 пациентам, остальные 12 имели противопоказания ко всем перечисленным

препаратам. Последним также была начата уратснижающая терапия, но без сопутствующего приема противовоспалительных препаратов.

Таким образом, профилактическое лечение получали 85 (88%) из 97 больных.

За время наблюдения НР возникли в 9% случаев. Лечение НПВП прекратили 2 пациента: у одного из них отмечалось более чем 2-кратное увеличение сывороточного уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), у другого – боль в эпигастральной области. Терапию колхицином прервали 6 больных: 5 – из-за развития диареи и 1 – из-за миопатии. Прием ГК не сопровождался возникновением НР.

Отказались от продолжения лечения без объяснения причин 13 (15%) пациентов: от приема НПВП – 2, колхицина – 10, ГК – 1.

В итоге 24-недельный курс терапии завершили 64 (75%) из 85 больных: 44 (73%) из 60 пациентов, получавших колхицин; 12 (75%) из 16, использовавших НПВП, и 8 (89%) из 9, применявших преднизолон.

Через 3 и 6 мес наблюдения медиана частоты приступов артрита при приеме противовоспалительных препаратов составила 0 [0; 1] и 0 [0; 0] соответственно, а при отсутствии данной терапии – 4 [2; 6] и 3 [1; 5] соответственно ($p < 0,01$ между группами в обоих случаях).

Таким образом, у 55 (65%) из 85 пациентов, получавших противовоспалительную терапию, не развилось ни одного приступа подагры, тогда как среди больных, не принимавших противовоспалительные препараты, приступов не было только у 3 (25%), $p = 0,008$.

Через 3 и 6 мес наблюдения средняя интенсивность боли по ВАШ при возникновении приступа артрита была статистически значимо ниже у больных, получавших профилактическое лечение ($38,5 \pm 10,3$ и $29,8 \pm 9,8$ мм соответственно), по сравнению с пациентами, имевшими противопоказания для такой терапии ($73 \pm 9,4$ и $65,7 \pm 15,9$ мм; $p < 0,01$ между группами в обоих случаях). Схожие данные были получены и при анализе длительности приступов подагры через 3 и 6 мес: у пациентов, получавших противовоспалительное лечение, медиана продолжительности артрита составила 4 [3; 6] и 3 [2; 4] дня, а при отсутствии данной терапии – 7 [6; 9] и 8 [7; 9] дней соответственно ($p < 0,05$ между группами в обоих случаях).

Сравнение эффективности противовоспалительных препаратов. Приступы артрита чаще отсутствовали при приеме НПВП как через 3 (63%), так и через 6 (81%) мес, чем при терапии колхицином (45 и 60% соответственно) и ГК (33 и 67% соответственно), $p < 0,05$ для колхицина и ГК по сравнению с НПВП (рис. 2).

Через 3 мес наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии приступа подагры была меньше при лечении НПВП ($31,3 \pm 12,9$ мм), чем при приеме колхицина ($44,3 \pm 10,3$ мм) и ГК ($42,2 \pm 8,4$ мм), $p < 0,05$ для колхицина и ГК по сравнению с НПВП. Через 6 мес различий между НПВП, колхицином и ГК не отмечено: $29,1 \pm 11,4$; $28,9 \pm 12,4$ и $36,9 \pm 16,6$ мм соответственно ($p > 0,5$).

В первые 3 мес статистически значимых различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено: при применении НПВП – 3 [1,5; 4], колхицина – 5 [3; 7] и ГК – 5 [4; 6] дней. Однако через 6 мес их длительность была меньше при приеме НПВП (1 [1; 2,5] день), чем при использова-

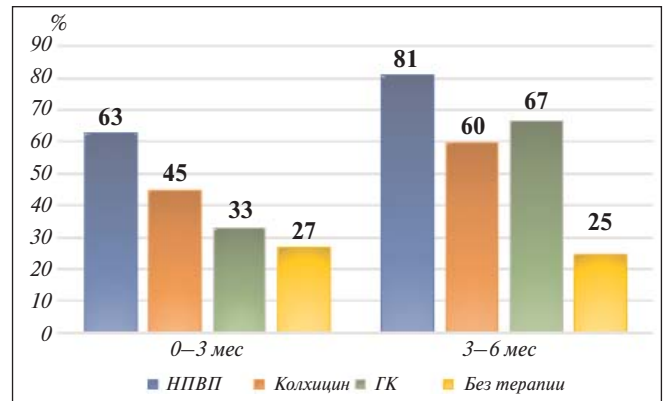


Рис. 2. Динамика приступов артрита через 3 и 6 мес наблюдения на фоне приема противовоспалительных препаратов: НПВП ($n = 16$), колхицина ($n = 60$), ГК ($n = 9$) и без такой терапии ($n = 12$)

Fig. 2. Dynamics of arthritis attacks after 3 and 6 months of observation while taking anti-inflammatory drugs: NSAIDs ($n = 16$), colchicine ($n = 60$), GC ($n = 9$) and without therapy ($n = 12$)

нии колхицина (4 [2; 5] дня) и ГК (3 [2; 3] дня), $p < 0,05$ по сравнению с НПВП.

Достижение ЦУ МК в разных группах. ЦУ МК зарегистрирован у 76 (89%) пациентов, получавших противовоспалительную терапию: НПВП – 14 (88%), колхицин – 54 (90%) и ГК – 8 (89%). Вероятность достижения ЦУ МК не зависела от проводимой профилактической терапии, но из 12 пациентов, которые ее не получали, ЦУ МК отмечен лишь у 5 (42%), что значительно реже, чем на фоне противовоспалительного лечения ($p < 0,001$).

Обсуждение. Отличительной чертой нашей работы является максимальная приближенность к клинической практике благодаря минимизации критериев невключения в исследование.

Известно, что большинство пациентов с подагрой имеют различные сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек, АГ, ИБС, ХСН, СД, а нередко и язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вследствие бесконтрольного применения НПВП и ГК [25, 26]. И тем не менее назначение профилактической противовоспалительной терапии оказалось возможным у 88% пациентов. НР, ставшие причиной досрочного прекращения терапии, зарегистрированы всего в 9% случаев, что сравнимо с данными ранее опубликованных работ. Так, R.L. Wortmann и соавт. [14] сообщают, что при приеме колхицина диарея возникла у 8,4% пациентов, а терапия НПВП сопровождалась повышением сывороточных уровней трансаминаз > 2 норм у 4,3%. Так же и в нашей работе на развитие диареи на фоне приема колхицина указали 8% пациентов, а на повышение уровня печеночных ферментов при терапии НПВП – всего в 6%. Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что опасения, связанные с увеличением риска развития НР при практическом применении предложенного алгоритма, необоснованны, что согласуется с данными других работ, в которых в первые 6 мес уратснижающей терапии использовались как колхицин и НПВП, так и ГК [13–15].

Важно отметить, что в задачи нашего исследования не входила оценка предложенного алгоритма в целом, оно не было сравнительным, а контрольная группа, состоящая из

пациентов, не получающих профилактическое лечение, специально не планировалась. Мы ориентировались на уже имеющуюся доказательную базу и международные и национальные рекомендации, поддерживающие такой подход [5–7]. В то же время мы посчитали целесообразным сравнить результаты у пациентов, получавших и не получавших профилактическое лечение. Установлено, что через 3 мес после начала противовоспалительной терапии вероятность развития приступов артрита оказалась в 2 раза ниже, а через 6 мес — уже в 3 раза ниже, чем при отсутствии такой терапии. Имелись различия и в характеристике самих приступов подагры: интенсивность боли и длительность артрита были большими у пациентов, которым не назначали профилактическое лечение. Это полностью согласуется с данными других авторов. Так, G.C. Vorstad и соавт. [9] сравнивали эффективность низких доз колхицина (0,6 мг 2 раза в сутки) и плацебо. В группе колхицина после 6 мес терапии статистически значимо реже отмечались острые приступы артрита, чем в группе плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 приступа в месяц соответственно; $p=0,008$), а в случае развития приступа подагры интенсивность боли по ВАШ на фоне лечения колхицином была меньшей, чем в группе плацебо (в среднем 3,64 и 5,08 см соответственно; $p=0,018$).

Значительно больший интерес, как мы полагаем, представляют данные об отсутствии значимых различий в эффективности между колхицином, НПВП и преднизолоном. Так, независимо от того, какой препарат назначался, частота приступов подагры и их продолжительность, интенсивность боли по ВАШ были статистически значимо меньше у получавших противовоспалительную терапию, чем у тех, кому она была противопоказана. Сравнительная эффективность НПВП и колхицина практически полностью соотносится с результатами исследования, в котором сравнивались аллопуринол и фебуксостат, а также оценивалось влияние низких доз колхицина (0,6 мг/сут однократно) и напроксена (250 мг 2 раза в сутки) на частоту рецидивов артрита на протяжении 6 мес наблюдения [14]. В результате зафиксировано снижение частоты приступов артрита в течение всего периода применения колхицина и напроксена, а эффективность данных препаратов была практически одинаковой [14]. Более неожиданной для нас стала эффективность ГК, сопоставимая с таковой колхицина, что в других исследованиях не подтверждалось.

В работе J. Yu и соавт. [11], включавшей 273 пациентов с подагрой, из которых 152 (56%) в течение 6 мес принимали колхицин ($0,53 \pm 0,15$ мг/сут), 49 (18%) — преднизолон ($7,55 \pm 1,30$ мг/сут), а остальные 72 (26%) не получали противовоспалительной терапии, приступы артрита в группе кол-

хицина развивались в 4 раза реже, а в группе ГК — в 2 раза реже, чем у больных, которым профилактическое лечение не назначали. Таким образом, лечение колхицином и ГК более эффективно, чем отсутствие такой терапии, при этом колхицин предпочтительнее преднизолона. Среди возможных причин расхождения полученных данных — небольшое количество участников в настоящем исследовании, принимавших преднизолон. К тому же, в отличие от работы J. Yu и соавт., наше исследование было проспективным, а не ретроспективным.

Еще одним отличием настоящей работы является более высокая эффективность НПВП по сравнению с колхицином и ГК в отношении сдерживания приступов артрита, интенсивности боли по ВАШ при развитии приступа в течение первых 3 мес приема препаратов, а также длительности приступов артрита через 6 мес терапии, тогда как, по данным других исследований, эффективность препаратов была сопоставимой [14].

Важным результатом применения предложенного нами алгоритма является небольшой процент необоснованных отказов от терапии — всего 13% случаев, и это притом, что низкая приверженность лечению у больных подагрой хорошо известна и показана для разных популяций в разных странах [26–30]. Высокая комплаентность наших больных, вероятно, связана именно с назначением профилактической симптоматической терапии, которая обеспечивает снижение числа рецидивов, тем самым повышая удовлетворенность лечением. Ранее это было подтверждено результатами сравнительного исследования эффективности аллопуринола и фебуксостата, в котором в качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 нед использовали колхицин 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. Помимо значительного уменьшения числа обострений в обеих группах, была выявлена высокая комплаентность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в среднем в 5% случаев), в основном из-за развития НР [15].

Заключение. Таким образом, пренебрежение рекомендациями по профилактике приступов артрита, несмотря на четкие указания на ее необходимость, приводит к развитию острых приступов артрита, а в последующем — к отказу пациента от уратснижающих препаратов. Результаты нашей работы подтвердили эффективность предложенного ранее алгоритма назначения противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита. Такая тактика позволяет не только минимизировать риск обострения подагры, но и уменьшить вероятность самостоятельной отмены больными уратснижающих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
2. Pisaniello HL, Lester S, Gonzalez-Chica D, et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 11;20(1):143. doi: 10.1186/s13075-018-1633-9.
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):31-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315. Epub 2019 Jun 5.
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
5. Подагра. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Gout. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/174>.
6. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

- Epub 2016 Jul 25.
7. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun; 72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
 8. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr;12(2):61-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f.
 9. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2429-32.
 10. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout: a placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. Sep-Oct 1974;17(5):609-14. doi: 10.1002/art.1780170517.
 11. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2):339-344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467. Epub 2017 May 9.
 12. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci*. 2006;11:104-7.
 13. Kuritzky L, Panchal R. Gout: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 Dec;24(4):397-401. doi: 10.3109/15360288.2010.526689.
 14. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.
 15. Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jul;17(6):679-86. doi: 10.1111/1756-185X.12266. Epub 2014 Jan 28.
 16. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
 17. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908. Epub 2012 May 14.
 18. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients. *Recent Advances in Gout*. 2019. P. 57-70.
 19. Nidorf SM, Thompson PL. Why Colchicine Should Be Considered for Secondary Prevention of Atherosclerosis: An Overview. *Clin Ther*. 2019 Jan;41(1):41-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.016. Epub 2018 Dec 24.
 20. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012 Jul; 39(7):1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533. Epub 2012 Jun 1.
 21. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22616d3a-2387-4f6a-9c15-a7aa76be1e1b&t=
 22. https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_npvp.pdf
 23. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=143bab73-c9d6-4da9-a447-9ec6109ebaeb&t=
 24. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):462-7. doi: 10.1002/art.40381. Epub 2018 Feb 6.
 25. Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: a Retrospective Analysis. *Adv Ther*. 2016 Jul;33(7):1180-98. doi: 10.1007/s12325-016-0346-1. Epub 2016 May 26.
 26. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
 27. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr; 74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
 28. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract*. 2015 Jul;69(7):757-65. doi: 10.1111/ijcp.12604. Epub 2015 Feb 16.
 29. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 17;19(1):6. doi: 10.1186/s13075-016-1211-y.
 30. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-15. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective follow-up). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5): 10-15. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.09.2020/1.11.2020/4.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Технология применения различных противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой» (№2020-397-007).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 2020-397-007 «Technology of various anti-inflammatory drugs usage for the prevention of arthritis attacks in patients with gout when urate-lowering therapy is initiated».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>
Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>
Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>