



М. В. ЧИЖ

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ПОДАГРЫ В НАЧАЛЕ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЛИЦ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

34-я центральная районная клиническая поликлиника, Минск, Беларусь

Подагра — хроническое заболевание, обусловленное отложением кристаллов мочевой кислоты (моноурата натрия) в тканях, которое чаще всего проявляется моноартритом с выраженным болевым синдромом. Подагра нередко сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями и является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий. Лечение направлено на купирование обострений и прием лекарственных средств для снижения уровня мочевой кислоты до целевых значений, что обеспечивает отсутствие приступов. В начале уратснижающей терапии у многих пациентов могут возникать обострения артрита. С целью их предотвращения проводится противовоспалительная профилактика. Основные препараты для ее проведения — колхицин, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды. Оптимальный препарат для противовоспалительной профилактики обострений подагры у лиц с заболеваниями системы кровообращения должен соответствовать нескольким требованиям: эффективно предотвращать обострения, не иметь противопоказаний к назначению при сердечно-сосудистых заболеваниях и в идеале снижать сердечно-сосудистые риски. Цель исследования — проанализировать наиболее часто применяемые в практике препараты на соответствие этим требованиям.

Ключевые слова: подагра, противовоспалительная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, колхицин, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды.

Gout is a chronic disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in tissues, which most commonly manifests as inflammatory arthritis with a marked pain syndrome. Gout is often combined with cardiovascular disease and is an independent risk factor for cardiovascular events. Treatment includes managing exacerbations and taking medications to reduce uric acid levels to target values that ensure the absence of flares. At the beginning of urate-lowering therapy, many patients may experience exacerbations of arthritis. In order to prevent them, anti-inflammatory prophylaxis is carried out. The main drugs for anti-inflammatory prophylaxis are colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids. The optimal drug for anti-inflammatory prophylaxis of gout exacerbations in persons with cardiovascular disease should meet several requirements: effectively prevent gout exacerbations, have no contraindications for prescription in cardiovascular disease, and, ideally, reduce cardiovascular risks. The purpose of this review is to analyze the most commonly used drugs for compliance with these requirements.

Key words: gout, anti-inflammatory prophylaxis, cardiovascular disease, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids.

HEALTHCARE. 2024; 10: 29—36

**PREVENTION OF GOUT FLARES AT THE START OF URATE-LOWERING THERAPY IN PATIENTS
WITH CARDIOVASCULAR DISEASE**

M. V. Chyzh

Подагра — хроническое заболевание, обусловленное отложением кристаллов мочевой кислоты в тканях, которое чаще всего проявляется моноартритом с выраженным болевым синдромом [1].

Распространенность подагры в мире составляет 1—4 % и имеет тенденцию к увеличению с возрастом, достигая 11—13 % у лиц старше 80 лет. Мужчины болеют чаще женщин (3 : 1—10 : 1) [2].

Отмечена частая сочетаемость подагры с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и периферическими сосудистыми заболеваниями [3—5].

Кроме того, по данным систематического обзора шести когортных исследований с общей численностью испытуемых более 200 тыс., у лиц с подагрой почти на треть повышен риск сердечно-сосудистой смертности (отношение рисков (ОР) = 1,29; ДИ 95 % (1,14—1,44)) [6].

Прием препаратов для снижения уровня мочевой кислоты (аллопуринол, бензбромарон) ассоциирован со снижением риска ИБС на 32 %, согласно данным популяционного исследования на 74 182 пациентах (ОР = 0,68; 95 % ДИ (0,63—0,73) [5].

Обострение подагры чаще всего протекает по типу моноартрита с выраженным болевым синдромом. Лечение включает в себя купирование обострений и долгосрочное применение уратснижающих препаратов у определенных категорий пациентов. Согласно рекомендациям ACR (2020), длительная уратснижающая терапия должна быть назначена по следующим показаниям:

- наличие по крайней мере одного тофуса;
- рентгенологические признаки подагры;
- частые обострения артрита (2 раза в год и более).

В случае нечастых обострений назначение терапии также может быть рассмотрено. Эксперты не рекомендуют использовать уратснижающую терапию сразу после первого обострения подагры, кроме ситуаций, позволяющих предположить, что заболевание будет прогрессировать: при наличии хронической болезни почек (ХБП) 3-й стадии и выше, уролитиаза, уровня мочевой кислоты в крови выше 9 мг/дл (536 мкмоль/л) [7].

Согласно консенсусу 2024 г. по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией, показания к уратснижающей терапии могут быть расширены и включать в себя лиц с гиперурикемией без подагры. Уратснижающая терапия может быть назначена, если гиперурикемия сочетается с АГ, ХБП, остеоартритом или ревматоидным артритом и при этом другие методы снижения уровня мочевой кислоты не дали результата [8].

В начале применения уратснижающих препаратов наблюдается учащение приступов подагры. Было выявлено, что чем больше исходный уровень мочевой кислоты в крови, тем вероятнее развитие обострения [9].

Пациенты могут расценивать подобные обострения как свидетельство неэффективности препарата, что может снижать приверженность к терапии [10].

Также, возможно, есть связь обострений подагры с последующим развитием сердечно-сосудистых событий. В исследовании «случай — контроль» авторы сравнили две группы пациентов с подагрой: в первой группе были зафиксированы сердечно-сосудистые события, во второй — нет. Оказалось, что в группе тех, у кого были зафиксированы инфаркты или инсульты, обострения подагры встречались практически в 2 раза чаще в течение 2 мес. перед этим (скорректированное отношение шансов — 1,93) [11].

Для снижения частоты обострений в начале лечения международные руководства предлагают проводить противовоспалительную профилактику [7; 12].

Рекомендации международных сообществ по проведению противовоспалительной профилактики

Рекомендовано начинать противовоспалительную профилактику одновременно с началом уратснижающей терапии, продолжать ее в течение 3—6 мес. с возможностью продления на больший срок при возникновении обострений.

В ходе профилактики могут применяться нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), колхицин, глюкокортикостероиды (ГКС) [7; 12].

Перечень препаратов для проведения противовоспалительной профилактики с дозировками приведен в таблице. Эти препараты достоверно снижают количество обострений подагры в начале приема уратснижающих лекарственных средств [14; 17; 18].

Препараты для противовоспалительной профилактики обострений подагры [13—16]

Препарат	Дозировка
Колхицин	0,5—1 мг в сут.
Преднизолон	7,5 мг в сут.
Напроксен	250 мг 2 раза в сут.
Мелоксикам	7,5 мг в сут.
Диклофенак	100 мг в сут.

Колхицин. Препарат используют в лечении подагры на протяжении многих лет. Колхицин связывается с тубулином, в результате чего нарушается сборка и полимеризация микротрубочек цитоскелета. Как следствие, это приводит не только к подавлению миграции, адгезии и активации нейтрофилов в очаге воспаления, но и к нарушению сборки инфламماسомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) — структуры, возникающей в клетке в ответ на различные стимулы (в том числе на кристаллы мочевой кислоты) и отвечающей за воспалительный процесс. Инфламماسома NLRP3 — комплекс протеинов, одной из функций которого является образование активной формы ИЛ-1-бета — цитокина, играющего важную роль в воспалительном процессе при подагре [19; 20].

В последние годы стремительно накапливается объем данных, указывающих на преимущества приема колхицина у лиц с сердечно-сосудистой патологией.

J.-C. Tardif и соавт. исследовали применение колхицина у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Они разделили 4745 пациентов на две группы, одна из которых получала колхицин в дозе 0,5 мг ежедневно, другая группа получала плацебо. Результаты исследования оценивали с использованием комбинированной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, реанимированную остановку сердца, инфаркт миокарда, инсульт и срочную госпитализацию по поводу стенокардии, приведшую к коронарной реваскуляризации. Выяснили, что прием колхицина в течение 22,6 мес. снижал риск сердечно-сосудистых событий на 23 % (ОР = 0,77; ДИ 95 % (0,61—0,96); $p = 0,02$) [21].

В другом крупном рандомизированном контролируемом исследовании на 5522 пациентах с ИБС было продемонстрировано, что прием колхицина в ежедневной дозировке 0,5 мг снижал риск сердечно-сосудистых событий на 31 % (ОР = 0,69; ДИ 95 % (0,57—0,83); $p < 0,001$) [22].

Основываясь на результатах этих исследований, в 2021 г. Европейское общество кардиологов в своих рекомендациях предложило рассмотреть колхицин в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, колхицин может быть рекомендован лицам, у которых не достигнут удовлетворительный контроль над факторами риска или сохраняются рецидивы сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на оптимальную терапию [23].

Хотя представленные данные позволяют предполагать, что колхицин может быть полезен пациентам, у которых подагра сочетается с сердечно-сосудистой патологией, рандомизированных контролируемых исследований, направленных именно на эту популяцию, не проводили.

В 2023 г. M. U. Siddiqui и соавт. опубликовали систематический обзор четырех нерандомизированных исследований с общей численностью испытуемых более 10 тыс. Критериями включения были наличие диагноза подагры и прием колхицина. В двух исследованиях из четырех участники также имели диагноз коронарной болезни сердца. В целом данный обзор не показал статистически значимой разницы в частоте инфаркта миокарда, чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования у лиц, принимавших колхицин, по сравнению с теми, кто его не принимал. В то же время смертность от общих причин в группе приема колхицина была ниже (ОР = 0,58; ДИ 95 % (0,43—0,79)). Следует отметить, что при проведении анализа чувствительности в исследованиях, в которых участвовали лица с ИБС, выявлено снижение риска инфаркта на фоне приема колхицина (ОР = 0,41; ДИ 95 % (0,26—0,65)) [24].

Это говорит о том, что применение колхицина в качестве противовоспалительной профилактики несет большую потенциальную пользу в отношении снижения риска инфаркта для лиц с подагрой, у которых уже имеется ИБС.

В 2023 г. опубликованы данные когортного исследования, в котором E. Roddy и соавт. оценивали частоту возникновения побочных реакций при проведении профилактики обострений подагры колхицином. Большинство побочных эффектов возникали не часто (менее 2,5 %), за исключением диареи (784,4 на 10 тыс. пациенто-лет; ДИ 95 % (694,0—886,5)). Что неожиданно, риск возникновения инфаркта миокарда также был выше в группе колхицина по сравнению с группой, не принимавшей колхицин (ОР = 1,55; ДИ 95 % (1,10—2,17)) [25]. Это вступает в противоречие с результатами рандомизированных исследований, демонстрировавших снижение риска сердечно-сосудистых событий у лиц, перенесших инфаркт или имеющих ИБС [21; 22]. Авторы объясняют такие результаты меньшей длительностью приема колхицина в их исследовании (2—3 мес.), в то время как в вышеупомянутых испытаниях [21; 22] она была от 19,5 до 36 мес. К тому же в популяции исследования лиц с ИБС было меньше — около 30 % [25].

При назначении колхицина следует учитывать возможность возникновения побочных эффектов. Наиболее частые — диарея, тошнота, рвота. Поражения со стороны печени, миопатия, нейропатия проявляются реже и связаны, как правило, либо с более высокими дозировками препарата (суточная доза 1,2 мг и выше), либо с нарушением функции печени или почек [26; 27].

Нестероидные противовоспалительные средства. Применение НПВС у пациентов с подагрой является распространенной практикой. Так, согласно данным многоцентрового исследования, проведенного в 2020 г., более половины лиц с подагрой, обратившихся в отделения неотложной помощи, получили в качестве назначения НПВС [28].

В то время как рабочая группа по кардиоваскулярной терапии Европейского кардиологического сообщества рекомендовала тщательно оценивать риск сердеч-

но-сосудистых осложнений при назначении НПВС и в целом избегать назначения этих препаратов лицам с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство исследований, на которых основаны данные рекомендации, проводили с использованием средних и высоких доз препаратов, тогда как для профилактики обострений подагры используются низкие дозы [29].

В опубликованном позднее рандомизированном двойном слепом исследовании PRECISION с общей численностью испытуемых 24 081 S. E. Nissen и соавт. оценивали сердечно-сосудистую безопасность ибупрофена в суточной дозе 2045 ± 246 мг, напроксена — 852 ± 103 мг, целекоксиба 209 ± 37 мг. Длительность приема препаратов составляла $20,3 \pm 16,0$ мес. с последующим периодом наблюдения $34,1 \pm 13,4$ мес. Более половины участников исследования имели кардиоваскулярные факторы риска (дислипидемия, АГ), треть страдали сахарным диабетом, около 20 % получали вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий.

В ходе испытания около 68,8 % участников прекратили прием препаратов. Среди тех, кто продолжил лечение, частота сердечно-сосудистых событий (смерть от кардиоваскулярных причин, в том числе смерть от кровоизлияний, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт) составила 1,7 % для целекоксиба, 1,8 % для напроксена и 1,9 % для ибупрофена [30].

Иными словами, прием НПВС в средних дозах на протяжении длительного времени не приводил к значительному повышению сердечно-сосудистых рисков.

В 2020 г. такие научные сообщества, как APAGE (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация гастроэнтерологии), APLAR (Азиатско-Тихоокеанская лига ассоциаций ревматологов), APSDE (Азиатско-Тихоокеанское общество по пищеварительной эндоскопии), APSH (Азиатско-Тихоокеанское общество гипертонии) и APSN (Азиатско-Тихоокеанское общество нейрхимии),

выпустили объединенные рекомендации, касающиеся назначения НПВС лицам с АГ, сердечно-сосудистыми, почечными или желудочно-кишечными сопутствующими заболеваниями. Согласно данным рекомендациям, следует по возможности избегать применения НПВС у пациентов с гипертонией, устойчивой к лечению, высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелой ХБП. В тех случаях, когда это невозможно, следует предпочесть назначение напроксена и целекоксиба, а также тщательно наблюдать данных пациентов на протяжении периода лечения [31].

Что касается данных о применении НПВС в качестве противовоспалительной профилактики лицам с подагрой, в 2023 г. E. Roddy и соавт. в ходе когортного исследования оценили сердечно-сосудистые риски у данной категории пациентов [25].

Исследование было выполнено на двух наборах данных (GOLD и AURUM), предоставленных службой данных исследований клинической практики. Авторы сравнили пациентов с подагрой, которым была назначена противовоспалительная профилактика с применением НПВС, с теми, кто не принимал данные препараты в начале уратснижающей терапии. Выяснилось, что, хотя частота побочных эффектов и была выше в группе НПВС (для стенокардии ОР = 1,60, ДИ 95 % (1,37—1,86); для инфаркта миокарда ОР = 1,89, ДИ 95 % (1,44—2,48)), для большинства осложнений она не достигала 2 % (за исключением стенокардии — 4,7 %). Длительность приема НПВС составила 56 сут. для набора данных GOLD и 84 сут. — для AURUM.

Исходное количество лиц с кардиоваскулярной патологией в каждой из групп было около 20 %, лиц с АГ — более 40 % [25].

Несмотря на наблюдательный дизайн, отсутствие указаний на применяемые дозы препаратов, длительность противовоспалительной профилактики меньше рекомендованной, результаты исследования позволяют рассматривать НПВС как приемлемый вариант для назначения

в качестве противовоспалительной профилактики лицам с подагрой, в том числе тем, у кого имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

При назначении данных препаратов стоит учитывать их способность вызывать обострения сердечной недостаточности у лиц с уже установленным диагнозом, а также возможность их взаимодействия с антиагрегантами и антикоагулянтами [29].

Глюкокортикостероиды. Это группа противовоспалительных препаратов, эффективность которых в лечении подагры подтверждена данными экспериментальных исследований.

Результаты ретроспективного исследования J. Yu и соавт. показали снижение частоты и тяжести обострений подагры на фоне ежедневного приема 7,5 мг преднизолона и 0,5 мг колхицина в течение 6 мес. по сравнению с отсутствием применения данных препаратов ($p=0,0001$). Следует отметить, что эффективность преднизолона в этом исследовании была ниже эффективности колхицина. Серьезных побочных эффектов, в том числе касающихся сердечно-сосудистой системы, зафиксировано не было. Доля лиц с кардиоваскулярной патологией среди исследуемых была невысокой (до 20 % лиц с АГ в группе преднизолона) [14].

Известно, что прием ГКС может быть ассоциирован с повышенным риском возникновения сердечной недостаточности и различных кардиоваскулярных событий [32; 33].

Степень риска непосредственно зависит от накопленной дозы. Опубликованный в 2023 г. систематический обзор с метаанализом, проведенный на более 15,5 млн пациентов, продемонстрировал увеличение риска серьезных неблагоприятных сосудистых событий на 10 % для каждого дополнительного грамма кумулятивной дозы ГКС [34].

В случае применения ГКС для профилактики обострений подагры в дозе, эквивалентной преднизолону 7,5 мг, в течение 6 мес. кумулятивная доза составляет 1,365 г.

Наряду с этим есть данные о снижении риска ИБС у лиц с подагрой при приеме ГКС. В исследовании национальной базы данных медицинского страхования Тайвани было отмечено, что риск ИБС был ниже у тех пациентов с подагрой, которые принимали преднизолон и НПВС по сравнению с теми, кто не принимал (соответственно $OR = 0,50$ и $OR = 0,63$) [5].

В то же время в исследовании нет указаний на дозы препаратов и длительность их приема, что делает невозможным перенести его результаты на применение ГКС и НПВС для противовоспалительной профилактики.

Принимая во внимание сердечно-сосудистые и метаболические риски даже при назначении средних и низких доз глюкокортикоидов, их применение в качестве противовоспалительной профилактики может рекомендоваться лишь в случае невозможности использования других вариантов терапии.

Постепенная титрация дозы уратснижающего препарата

В случае невозможности использования для противовоспалительной профилактики рекомендованных международными руководствами препаратов следует искать другие способы предотвращения обострений подагры.

Один из возможных вариантов — медленная титрация уратснижающего препарата в начале лечения.

В ходе когортного исследования, проведенного в 2020 г., установлено, что слишком быстрое снижение уровня мочевой кислоты на фоне уратснижающей терапии может быть связано с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий [35].

В то же время постепенное (каждые 4 нед.) повышение дозы фебуксостата с 10 до 40 мг в день было таким же эффективным в предотвращении обострений, как и назначение 0,5 мг колхицина в сочетании с фиксированной дозой фебуксостата 40 мг в день, и оба этих варианта лечения были результативнее, чем назначение только фиксированной дозы фебуксостата [36].

В Республике Беларусь фебуксостат представлен в дозировках 80 мг и 120 мг, препараты некоторых производителей делимы, то есть позволяют начать прием препарата с дозировки 40 мг.

Другое рандомизированное двойное слепое исследование также не выявило разницы при сравнении групп с постепенной титрацией дозы аллопуринола в сочетании с плацебо и аллопуринола с колхицином [37].

В доступных в настоящее время руководствах по лечению подагры есть указания на начало лечения с минимальных доз (100 мг/сут для аллопуринола и 40 мг — для фебуксостата) с постепенным их повышением для достижения целевого уровня мочевой кислоты. Вместе с тем временные интервалы, через которые может проводиться повышение дозы, четко не оговорены и могут составлять от нескольких недель до нескольких месяцев [7; 12].

Выводы

1. В настоящее время оптимальным препаратом для предотвращения обострений подагры в начале уратснижающей терапии у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с факторами риска этих заболеваний является колхицин в дозе 0,5 мг/сут.

2. В случае невозможности применения колхицина следует рассмотреть более медленную титрацию дозы уратснижающего препарата (например, повышение дозы аллопуринола на 100 мг или фебуксостата на 40 мг каждые 4—6 нед.).

3. Если на фоне медленной титрации уратснижающего препарата возникло обострение, последующее назначение уратснижающей терапии целесообразно проводить в сочетании с НПВС в низкой дозе (предпочтительно напроксен 250 мг 1—2 раза в сут.).

4. Применение ГКС является нежелательным, учитывая подтвержденные исследованиями сердечно-сосудистые и метаболические риски даже при назначении

низких доз, эти препараты можно рекомендовать лишь в случае невозможности использования других вариантов терапии.

5. Требуются дальнейшие исследования по определению оптимальной длительности противовоспалительной профилактики, выявлению групп пациентов, которые могли бы получить максимальную пользу от ее проведения, а также исследования ее эффективности и безопасности у лиц с заболеваниями системы кровообращения.

Контактная информация:

Чиж Марина Викторовна — врач общей практики первой квалификационной категории.

34-я центральная районная клиническая поликлиника.

Ул. Кульман, 22, 220100, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 378-62-66.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gout / N. Dalbeth [et al.] // *Nat Rev Dis Primer*. — 2019. — Vol. 5, № 1. — P. 69.
2. Singh, J. A. Gout epidemiology and comorbidities / J. A. Singh, A. Gaffo // *Semin. Arthritis Rheum*. — 2020. — Vol. 50, № 3. — P. 11—16.
3. Bidirectional Association between Self-Reported Hypertension and Gout: The Singapore Chinese Health Study / A. Pan [et al.] // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10, № 10. — P. e0141749.
4. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink / L. E. Clarkson [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2015. — Vol. 74, № 4. — P. 642—647.
5. Association of Gout with Cvd and Effect of Antigout Therapy on Cvd Risk among Gout Patients / W.-S. Huang [et al.] // *J. Investig Med*. — 2020. — Vol. 68, № 5. — P. 972—979.
6. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis / L. E. Clarkson [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol*. — 2015. — Vol. 22, № 3. — P. 335—343.
7. American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald [et al.] // *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. — 2020. — Vol. 72, № 6. — P. 744—760.
8. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике / О. М. Драпкина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* — 2024. — Т. 23, № 1. — С. 3737.
9. The Effect of Decrease in Serum Urate for the Risk of Gout Flares During Urate-Lowering Therapy Initiation Among Chinese Male Gout Patients: A Prospective Cohort Study / L. Pang [et al.] // *J. Inflamm. Res*. — 2023. — Vol. 16 — P. 3937—3947.
10. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims / A. A. Riedel [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2004. — Vol. 31, № 8. — P. 1575—1581.
11. Association Between Gout Flare and Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Gout / E. Cipolletta [et al.] // *JAMA*. — 2022. — Vol. 328, № 5. — P. 440—450.
12. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. — 2017. — Vol. 76, № 1. — P. 29—42.
13. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout / M. Hui [et al.] // *Rheumatol. Oxf. Engl*. — 2017 — Vol. 56, № 7. — P. 1—20.
14. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting / J. Yu [et al.] // *Mod. Rheumatol*. — 2018. — Vol. 28, № 2. — P. 339—344.
15. Latourte, A. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy / A. Latourte, T. Bardin, P. Richette // *Rheumatol. Oxf. Engl*. — 2014. — Vol. 53, № 11. — P. 1920—1926.
16. Чикина, М. Н. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина // *Современная Ревматология*. — 2021. — Vol. 15, № 2. — С. 50—56.
17. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis / G. C. Borstad [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2004. — Vol. 31, № 12. — P. 2429—2432.
18. Billy, C. A. Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / C. A. Billy [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2018. — Vol. 45, № 1. — P. 128—136.
19. Colchicine in Cardiovascular Disease : In Depth Review / S. G. Deffereos [et al.] // *Circulation*. — 2022. — Vol. 145, № 1. — P. 61—78.
20. Алекберова, З. С. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные / З. С. Алекберова, Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. — 2020. — Т. 58, № 2. — С. 183—190.
21. Tardif, J.-C. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction / J.-C. Tardif [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2019. — Vol. 381, № 26. — P. 2497—2505.
22. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease / S. M. Nidorf [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2020. — Vol. 383, № 19. — P. 1838—1847.
23. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren [et al.] // *Eur. Heart J*. — 2021. — Vol. 43, № 42. — P. 4468.

24. Risk of coronary artery disease in patients with gout on treatment with Colchicine : A systematic review and meta-analysis/ M. U. Siddiqui [et al.] // *IJC Heart Vasc.* — 2023. — Vol. 45 — P. 101—191.

25. Safety of colchicine and NSAID prophylaxis when initiating urate-lowering therapy for gout: propensity score-matched cohort studies in the UK Clinical Practice Research Datalink / E. Roddy [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2023. — Vol. 82, № 12. — P. 1618—1625.

26. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / S. Stewart [et al.] // *Arthritis. Res. Ther.* — 2020. — Vol. 22, № 1. — P. 28.

27. Consensus Statement Regarding the Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Colchicine in Gout and Cardiovascular Disease / P. C. Robinson [et al.] // *Am. J. Med.* — 2022. — Vol. 135, № 1. — P. 32—38.

28. Quality of gout care in the emergency departments: a multicentre study / P. Towiwat [et al.] // *BMC Emerg. Med.* — 2020. — Vol. 20. — P. 27.

29. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology / M. Schmidt [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2016. — Vol. 37, № 13. — P. 1015—1023.

30. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis / E. Nissen Steven [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 375, № 26. — P. 2519—2529.

31. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/

APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations / C-C. Szeto [et al.] // *Gut.* — 2020. — Vol. 69, № 4. — P. 617—629.

32. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Cardiovascular Diseases: A Population-Based Cohort Study / E. Y. F. Wan [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* — 2023. — Vol. 63, № 1. — P. 126—134.

33. Wei, L. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease / L. Wei, T. M. MacDonald, B. R. Walker // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141, № 10. — P. 764—770.

34. The role of glucocorticoids in increasing cardiovascular risk / H.-W. Deng [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2023. — Vol. 10. — P. 1187100.

35. Rapid reduction in uric acid by a urate-lowering agent is associated with recurrent cardiovascular events / J. S. Lee [et al.] // *Med. Hypotheses.* — 2020. — Vol. 141. — P. 109740.

36. 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 / H. Yamanaka [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77, № 2. — P. 270—276.

37. Is colchicine prophylaxis required with start-low go-slow allopurinol dose escalation in gout? A non-inferiority randomised double-blind placebo-controlled trial / L. Stamp [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2023. — Vol. 82, № 12. — P. 1626—1634.

Поступила 01.04.2024

Принята к печати 20.05.2024