

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-1-39-48

ПОДАГРА — СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

С. Е. Миронов*, А. А. Горбунов, Н. В. Кудряшов, Е. Ю. Лемина,
Д. А. Тихонов, В. П. Фисенко¹

Изложены данные об особенностях биохимического обмена пуринов, патогенеза, эпидемиологии, а также о принципах лекарственного лечения подагры. Рассмотрены механизмы действия лекарственных средств, применяемых при обострении подагры (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, колхицин, моноклональные антитела к ИЛ-1 β , блокаторы рецепторов ИЛ-1 и др.) и лекарственных средств, применяемых для профилактики обострений подагры (препараты, снижающие образование мочевой кислоты, лекарственные средства, активирующие метаболизм мочевой кислоты, фармакологические вещества, препятствующие реабсорбции мочевой кислоты в почках и др.). Оценены побочные эффекты указанных лекарственных средств и возможные пути их коррекции. Рассмотрена перспективная возможность воздействия на микроРНК и длинные некодирующие РНК (lncRNAs, long non-coding RNA), участвующих в патогенезе подагры, а также использования ряда разрешенных к применению лекарственных средств разных групп (лозартан, фенофибрат, адренкортикотропный гормон и др.), снижающих уровень мочевой кислоты в крови в терапевтических дозах.

Ключевые слова: подагра; гиперурикемия; ингибиторы ксантиноксидазы; аллопуринол; фебуксостат; колхицин; канакинумаб; анакинра; пробенецид; пеглотиказа; арха-лофенат; НПВС; ГКС; микроРНК; lncRNAs.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра — хроническое заболевание, протекающее с приступами обострения, характеризующееся гиперурикемией (ГУ) и накоплением в форме кристаллов натриевой соли мочевой кислоты в суставах, околосуставных и других тканях. Распространенность подагры варьирует от 0,68 до 3,9 % у населения в возрасте от 30 до 50 лет. У пациентов старше 80 лет подагру диагностируют у 9 % мужчин и 6 % женщин [5, 16, 38]. Заболевание протекает с развитием подагрического артрита, сопровождающегося выраженным болевым синдромом, а также с поражением ряда внутренних органов [3]. Причиной ГУ является нарушение обмена пуринов из-за повышения продукции мочевой кислоты (МК) и/или нарушения ее выведения. Кристаллизации солей МК способствует ее очень низкая растворимость в воде. Это приводит к накоплению солей МК в синовиальной жидкости и формированию тофусов (отложение конгломератов кристаллов урата натрия в тканях) при превышении концентрации в плазме крови более 0,42 ммоль/л. Кристаллы имеют игольчатую форму, их длина в синовиальной жидкости составляет

от 1 до 20 мкм, а в тофусах — до 40 мкм [1, 16]. Важную роль в патогенезе подагры играет генетическая предрасположенность и повышенное потребление пищи, богатой пуриновыми основаниями [3, 12, 16].

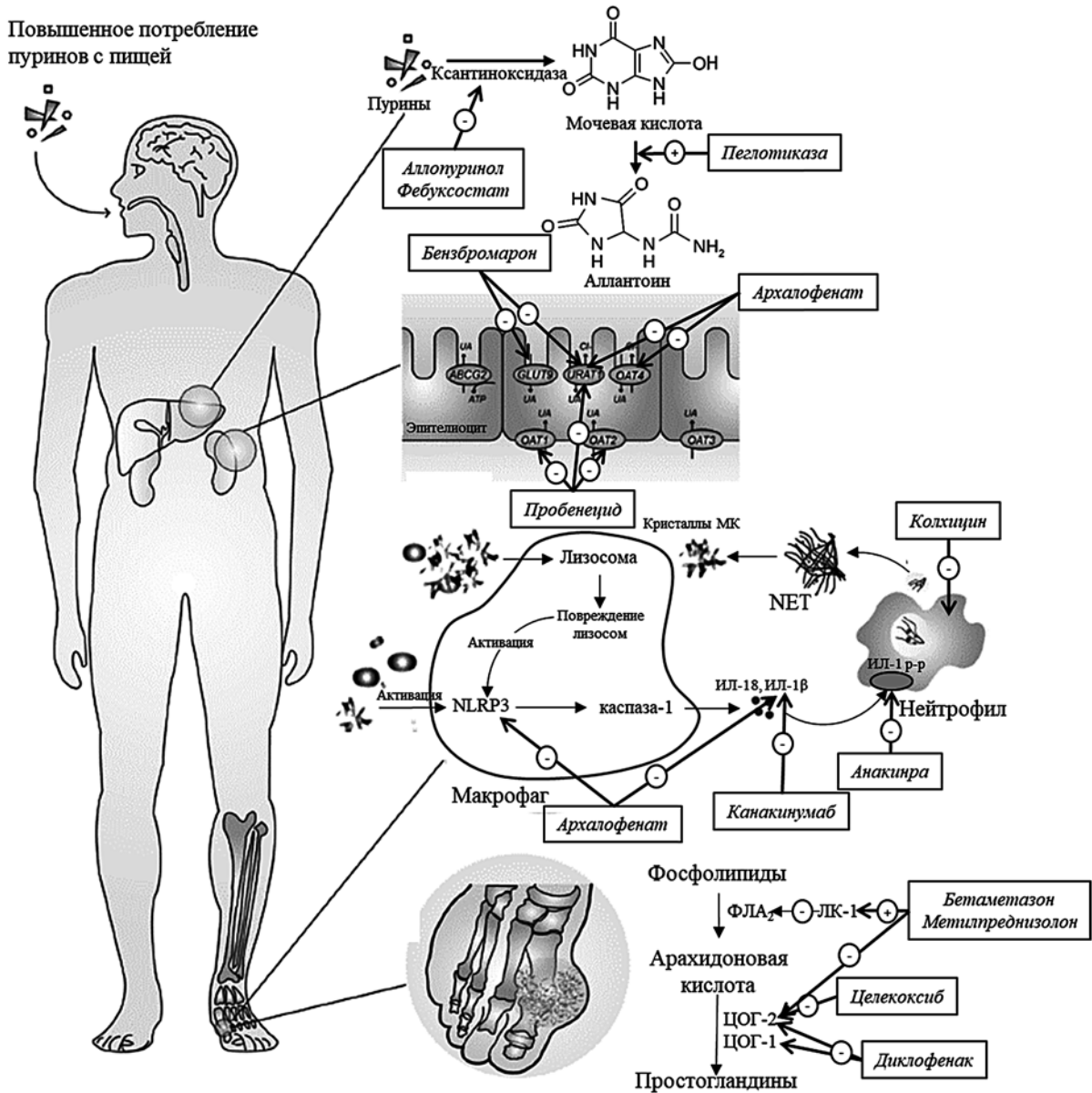
Лекарственная терапия этого заболевания направлена, прежде всего, на уменьшение воспаления в случае возникновения обострения: противовоспалительные, анальгезирующие лекарственные средства (ЛС), а также на снижение концентрации МК в организме [5, 6, 16, 36] (рисунок). Принципиальное значение для успешного лечения имеет строгое соблюдение диеты. Необходимо отметить, что риск повышения уровня МК отмечается на фоне применения ряда ЛС и при наличии ряда сопутствующих заболеваний [3].

Обмен мочевой кислоты и его нарушения

Известно, что МК является продуктом обмена пуринов. Чрезмерное потребление их предшественников (белковая пища), равно как и нарушение обмена пуринов, приводит к развитию ГУ. Переваривание пищевых нуклеиновых кислот в тонком кишечнике происходит под воздействием нуклеаз. Кроме того, в образовании простых нуклеотидов из их полимеров участвуют также и фосфодиэстеразы. Последующее отщепление сахаров и остатков фосфорной кислоты происходит в присутствии ряда других ферментов. Важную роль в увеличении концентрации МК в тканях играет потребление пищи, богатой рибонуклеоти-

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru



Механизмы действия основных лекарственных средств, применяемых для лечения подагры [35].

Примечание: OAT – переносчик органических анионов; ABCG – переносчик АТФ-связывающей кассеты, URAT₁ – переносчик мочевой кислоты 1 типа; GLUT9 – переносчик глюкозы 4 типа; NLRP3 – инфламасома; ИЛ – интерлейкин; ИЛ-1 р-р – рецептор интерлейкина 1; NET – внеклеточные нейтрофильные ловушки; ФЛА₂ – фосфолипаза А₂; ЛК-1 – липокортин 1; ЦОГ – циклооксигеназа; МК – мочевая кислота.

дами (особенно содержащими аденином), например, мясо и морепродукты в рационе питания способствуют увеличению содержания МК в организме, тогда как преобладание в рационе бобовых и злаковых на данном показателе сказывается незначительно. Существенно увеличивает количество МК в тканях этиловый спирт из-за изменения работы почек [4, 5, 16]. Около 10 % случаев ГУ связывают с нарушениями функции ферментов обмена МК (повышенная активность 5'-фосфорибозил-1-пирофосфатсинтетазы и недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы). ГУ также может развиваться на фоне повышенной пролиферации клеток, их гибели и распада (онкологические заболевания, псориаз и др.). Концентрация

МК в плазме крови регулируется активностью ряда транспортеров в кишечнике и почках [5]. За реабсорбцию МК отвечают локализованные на апикальной мембране почечных эпителиоцитов транспортеры: GLUT9 (glucose transporter), URAT-1 (urate transporter), ABCG2 (ATP-binding cassette transporter), а также OAT9 и OAT10 (organic anion transporter) [15]. Секреция МК из эпителиоцита осуществляется следующим образом: через апикальную мембрану (в просвет канальцев нефрона) перенос происходит при участии ABCG2 и ABCC4, а также натрий-зависимых переносчиков фосфатов (sodium-dependent phosphate transporter (NPT)) 1 и 4 типа, а через базолатеральную

мембрану (в кровь) — при помощи OAT1, OAT2 и OAT3 [15, 16].

Выведение уратов помимо почек осуществляют энтероциты посредством ABCG2, на долю которого приходится около 30 % экскретируемой МК. Также в энтероцитах выведение органических анионов, в том числе и уратов, происходит за счет ABCG4. Специфическим переносчиком МК в кишечнике является NPT5, который в отличие от NPT4 экспрессируется как в энтероцитах, так и в эпителиоцитах проксимальных канальцев нефрона [15].

Установлена положительная корреляция уровня МК в организме с повышением массы тела. Роль ожирения в развитии гиперурикемии объясняется несколькими возможными механизмами. Снижение чувствительности тканей к инсулину на фоне ожирения сопровождается развитием гиперинсулинемии, вследствие чего повышается реабсорбция МК в почках из-за активации URAT-1 и изменения активности Na⁺-зависимого анионного котранспортера. Инсулинорезистентность также может привести к нарушению процессов окислительного фосфорилирования, накоплению аденозина, а, соответственно, к задержке выведения Na⁺, МК и воды [5, 16].

Согласно данным клинических исследований, у больных подагрой отмечено изменение состава кишечной микробиоты. Предлагаются модели диагностики подагры, основанные на оценке соотношения видов микроорганизмов в составе микрофлоры кишечника [2]. Принимая во внимание роль кишечника в выведении МК, есть основание предполагать, что микробиота принимает непосредственное участие в обмене уратов. В норме МК в кале не определяется. Однако у пациентов, предварительно получавших внутрь антибиотики и фталилсульфасалазол, содержание МК (в виде меченых молекул) в кале составило 26 % от исходного количества, тогда как до назначения противомикробных ЛС ураты не определялись [2]. МК для некоторых видов микроорганизмов (представители *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Proteus*, а также *E. coli*) используется в качестве субстрата для синтеза биологически активных веществ. Роль *Proteus* и *E. coli* в снижении уровня МК заключается в ее метаболизме посредством ксантиндегидрогеназы, уриказы и аллантаиназы. *Lactobacillus* нарушают всасывание алиментарных пуринов, а при подагре отмечено снижение их численности [2]. Результаты других исследований показали, что у пациентов с подагрой в кишечной микробиоте обнаружено наличие *B. saccae* и *B. xylanisolvens* [25]. Предполагается, что воспалительные реакции в суставах в этом случае могут быть обусловлены, в том числе, присутствием *B. saccae*. Кроме того, обнаружено снижение количества бутиратпродуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium pseudocatenulatum*), функция которых заключается в поддержании нормальной работы кишечника за счет разных механизмов. Эти данные ука-

зывают на необходимость дальнейших исследований роли микробиоты в патогенезе и развитии подагры [2, 25].

Патогенез подагры

Различают 4 стадии развития подагры. Первая стадия характеризуется появлением ГУ (без дополнительных симптомов), возникающей вследствие нарушения метаболизма МК или снижением ее экскреции почками. Несмотря на то, что ГУ считается основным фактором проявления подагры, часто даже в высоких концентрациях МК в плазме крови не приводит к развитию явных симптомов заболевания. При уровне МК более 0,6 ммоль/л на протяжении 15 лет развитие подагрического артрита диагностируется менее чем у половины пациентов [16, 41].

Для второй стадии подагры характерно, кроме ГУ, отложение кристаллов натриевой соли МК в синовиальной жидкости (диагностируется примерно у 25 % пациентов с подагрой [6, 14, 36]. Кристаллизации уратов способствует ряд факторов, в частности, гипернатриемия, алкалоз, воздействие низкой температуры окружающей среды и др. Различают следующие этапы отложения кристаллов МК: формирование первичных кристаллов при превышении пороговой концентрации МК, образование конгломератов и их последующее увеличение в размерах. Кристаллизация МК более активно протекает при пониженной температуре (это объясняет поражение преимущественно первых плюснефаланговых суставов как наиболее охлаждаемых). Отложение кристаллов происходит в синовиальной оболочке суставов. Их взаимодействие с аполипопротеином В и С-реактивным белком способствует развитию воспаления и иммунного ответа [16]. При активации фагоцитов кристаллами МК усиливается продукция медиаторов воспаления. Кроме того, взаимодействие МК с фосфолипидами клеточных мембран приводит к активации ряда ферментов (фосфолипазы С и D, митоген-активируемые протеинкиназы и др.). В результате повышается продукция ИЛ-8 в моноцитах, а, соответственно, увеличивается численность нейтрофилов в очаге воспаления. Миграция нейтрофилов приводит к накоплению ИЛ-1, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и др. Главным хемоаттрактантом в данном случае выступает ИЛ-8 [16, 41].

Третья стадия подагры характеризуется развитием подагрического артрита. Установлена роль инфламмосомы NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing) в активации иммунно-воспалительного процесса при ГУ, в частности, в стимуляции экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1β и ИЛ-18 [12]. Алиментарные жирные кислоты активируют транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) посредством стимуляции Toll-подобных рецепторов 2 и 4 (Toll-like receptor — TLR). В результате повышается

продукция про-ИЛ-1 β и активация инфламмосомы NLRP3. Затем кристаллы МК способствуют сборке инфламмосомы NLRP3 и активируют каспазу-1, катализирующую образование ИЛ-1 β . В результате происходит активация провоспалительных цитокинов и привлечение иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов и др.) в область отложения кристаллов [16, 36, 41]. Тот факт, что для проявления клинических симптомов необходима реализация обоих этапов процесса, объясняет отсутствие проявлений артрита только при отложении кристаллов. Эндogenous ингибитором данного каскада является каталитическая субъединица АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФПК) — фермента с противовоспалительной активностью. Кроме того, известно, что нейтрофилы не только высвобождают провоспалительные медиаторы в больших количествах, но и их собственная ДНК способна образовывать так называемые внеклеточные нейтрофильные ловушки (NET — neutrophil extracellular traps), которые инактивируют провоспалительные цитокины. Биологически активные вещества с противовоспалительной активностью (ИЛ-10, ИЛ-37, трансформирующий фактор роста β — TGF- β , антагонист рецептора ИЛ-1 и др.) уменьшают выраженность воспалительной реакции даже на фоне гиперурикемии и отложения кристаллов [16, 41].

Четвертая стадия подагры характеризуется образованием тофусов, хронического подагрического синовита и структурными изменениями суставов [3]. В очаге присутствует большое число иммунокомпетентных клеток, включая многоядерные гигантские клетки. Кроме того, взаимодействие кристаллов МК с мембранами хондроцитов приводит к активации синтеза матричных металлопротеаз (в том числе ММП-9) и повышению продукции NO. Это усиливает поражение хряща и костной ткани. Активируются остеокласты, а отложение кристаллов снижает продолжительность жизни и нарушает функцию остеобластов. Вследствие этого происходит эрозия и деструкция кости и развивается воспаление, характеризующееся выраженным болевым синдромом [16, 29, 41].

Принципы современной лекарственной терапии подагры

Лекарственные средства, применяемые для купирования приступов подагры

Основными группами ЛС с противовоспалительной активностью являются стероидные (глюкокортикостероиды, ГКС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). С успехом применяются также антитела к ИЛ-1 β (канакинумаб) и препараты растительного происхождения (колхицин).

ГКС представляют собой обширную группу ЛС, обладающих противовоспалительной, иммунодепрессивной, противоаллергической и десенсибилизирующей активностью. Для лечения обострения подагры применяют преднизолон, метилпреднизолон, бетаме-

тазон, триамцинолон и др. Механизм противовоспалительного действия ГКС связан с активацией продукции липокортина 1, эндогенного ингибитора фосфолипазы А₂, а также с угнетением экспрессии циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Это приводит к подавлению продукции медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены, ФАТ), уменьшению хемотаксиса и ослаблению воспаления [6, 8, 16]. Кроме того, ГКС снижают продукцию провоспалительных цитокинов. Их применение целесообразно при тяжелом течении подагрического артрита и ограничивается обширным спектром побочных эффектов (гипергликемия, артериальная гипертензия, снижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, гастропатии и др.) [6]. Длительное применение ГКС характеризуется нарушением функции почек, что требует отдельного контроля и осторожности при их назначении в случае ГУ [6, 8]. Применяют ГКС преимущественно внутрь (преднизолон, метилпреднизолон) или внутримышечно (триамцинолон и бетаметазон). Бетаметазон характеризуется более продолжительным действием и может вводиться в виде суспензии непосредственно в поврежденный сустав [6].

Механизм действия НПВС основан на ингибировании ЦОГ. К ЛС, неизбирательно ингибирующим ЦОГ-1 и ЦОГ-2, относят диклофенак натрия, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид, мелоксикам и др. Высокоизбирательными ингибиторами ЦОГ-2 являются целекоксиб, эторикоксиб и др. Помимо противовоспалительной активности НПВС обладают анальгезирующим действием, что делает их наиболее часто назначаемыми ЛС. Несмотря на то, что по сравнению с ГКС НПВС считаются более безопасными, они обладают большим количеством побочных эффектов (язвенно-эрозивное действие, повышение тонуса бронхов — аспирин-индуцированные респираторные заболевания, снижение почечного кровотока и др.) [6, 8].

Учитывая патогенетическое значение ИЛ-1 в развитии подагры, для купирования острого приступа подагры целесообразно применять моноклональные антитела, в частности канакинумаб, который обладает высоким сродством к ИЛ-1 β [36]. В результате снижается уровень ИЛ-1 β и продукция ИЛ-6 и ЦОГ-2. По сравнению с триамцинолоном, однократное введение канакинумаба эффективно уменьшает воспаление и интенсивность болевого синдрома, а также риск повторного обострения. Однако при этом у канакинумаба отмечены выраженные побочные эффекты, включая повышение восприимчивости к инфекциям. В клиническом исследовании с участием 10000 пациентов с подагрой, помимо этого имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и повышенный уровень С-реактивного белка, назначение канакинумаба 1 раз в 3 месяца позволило значительно снизить число случаев обострения подагры. Изменений уровня МК при этом не наблюдалось.

Это подчеркивает роль ИЛ-1 β в патогенезе подагры [21].

Сходной эффективностью при обострении подагры обладает анакинра — человеческий рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1. Введение этого ЛС осуществляют 1 раз в день в течение 5 дней. Анакинра переносится пациентами лучше, чем ГКС. Это позволяет рассматривать анакинру в качестве препарата выбора у пациентов с подагрой и при непереносимости НПВС и ГКС [11, 16, 36]. В настоящее время исследуют возможность применения при подагре моноклонального антитела к ИЛ-1 β — бермекимаба, первично разработанного для лечения атопического дерматита [21].

Колхицин является соединением трополюнового ряда, это алкалоид растений семейства Melanthiaceae, в частности, безвременника осеннего (*Colchicum autumnale* L.) [5, 6]. Обладает выраженной антимитотической активностью за счет связывания с тубулином. Вызывает распад микротрубочек в нейтрофилах, тем самым снижая их миграцию в очаг воспаления. Колхицин способствует стабилизации мембран и уменьшает индуцированную нейтрофилами продукцию факторов хемотаксиса. Уменьшает воздействие ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) на эндотелиоциты и нейтрофилы за счет нарушения продукции и распределения селектинов [5, 16]. Развивающееся вследствие данных механизмов противовоспалительное действие приводит к быстрому купированию острого приступа подагры. Однако применение колхицина нередко ограничивается ввиду побочных эффектов, таких как уменьшение высвобождения эндогенного инсулина, гипотермия, снижение активности дыхательного центра, артериальная гипертензия (за счет активации вазомоторных центров и сужения сосудов), апластическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз и др. Колхицин и его метаболиты вызывают диарею, тошноту и рвоту. Риск проявления этих побочных эффектов достаточно высок из-за небольшой терапевтической широты этого ЛС [5, 6, 16].

Лекарственные средства, применяемые для профилактики обострения подагры

ЛС, снижающие образование МК

Аллопуринол является одним из самых известных ЛС, применяемых для лечения подагры (в клинической практике с 1966 г.). Изначально аллопуринол разрабатывался как ингибитор метаболизма меркаптопурина в целях удлинения его цитостатического эффекта [4]. Механизм действия этого ЛС и его активного метаболита аллоксантина связан со способностью последнего конкурентно ингибировать окисленную форму ксантиноксидазы, и, соответственно, нарушать биосинтез МК. В результате этого происходит образование гипоксантина и ксантина, метаболизируемых до аденозина, накопление которого способствует снижению выработки ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12. Кроме того, активируется продукция противовоспалительных ци-

токинов, в частности, ИЛ-10. Таким образом, аллопуринол обладает выраженным противовоспалительным действием [4]. Существуют предположения о наличии у препарата анальгетической активности. Во-первых, снижение уровня МК приводит к снижению продукции активных форм кислорода, а во-вторых, в высоких концентрациях аденозин, образующийся на фоне ингибирования ксантиноксидазы, может препятствовать высвобождению ряда медиаторов боли, например, глутамата [4]. Аллопуринол назначают внутрь, начиная с минимальной дозы, которую затем постепенно увеличивают в случае хорошей переносимости. Применение препарата могут осложнять такие побочные эффекты, как аллергические реакции (кожная сыпь проявляется у 1–2 % пациентов), нарушение кроветворения, диарея, тошнота, артериальная гипертензия [5, 6, 29]. Существует вероятность обострения подагры. Факторами, увеличивающими риск побочных эффектов аллопуринола, являются хронические заболевания почек, одновременный прием мочегонных ЛС, а также назначение препарата в высоких дозах без предшествующего титрования [29].

Фебуксостат, в отличие от аллопуринола, имеет не пуриновую структуру, а является производным 2-арилтиазола. Он способен угнетать как окисленную, так восстановленную форму фермента ксантиноксидазы [29, 35]. Помимо ингибирования ксантиноксидазы, фебуксостат предположительно снижает продукцию ЦОГ-2, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12. Применяют в случае непереносимости или неэффективности аллопуринола. По сравнению с аллопуринолом имеет более продолжительное действие (применяют 1 раз в сутки), однако по результатам ряда клинических исследований у фебуксостата были выявлены серьезные побочные эффекты, такие как обострение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.), инфекционные поражения верхних отделов дыхательных путей, нарушения функции печени, кожная сыпь, диарея, эректильная дисфункция (ЭД) [29, 31, 34]. Отмечено повышение риска общей смертности у пациентов, получающих фебуксостат и аллопуринол (7,8 и 6,4 % соответственно). На долю сердечно-сосудистых причин смертности приходится 4,3 и 3,3 % для фебуксостата и аллопуринола, соответственно [31, 32]. Повышение уровня МК в организме коррелирует с развитием ЭД. Существует предположение о том, что на фоне развития гиперурикемии происходит нарушение функции эндотелия за счет активации окислительного стресса и воспалительного процесса. Назначение ингибиторов ксантиноксидазы непродолжительными курсами (до 90 дней) способствуют снижению риска развития ЭД. Однако длительное назначение ингибиторов ксантиноксидазы способствует развитию ЭД. У мужчин (возраст до 65 лет), получающих аллопуринол и фебуксостат в течение 1 года, число случаев развития ЭД возросло в 1,35 и 2 раза в группах, получавших

аллопуринол и фебуксостат, соответственно, по сравнению с состоянием на момент начала лечения. У пациентов старше 65 лет выявление ЭД на фоне применения аллопуринола и фебуксостата было примерно одинаковым, что коррелирует с частотой развития ЭД в этой возрастной группе [34]. Более высокий риск развития ЭД на фоне применения фебуксостата по сравнению с аллопуринолом можно объяснить более высоким сродством первого к ксантиноксидазе. Это способствует изменению соотношения ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы — двух взаимопревращаемых изоформ ксантиноксидоредуктазы в пользу первой, в результате чего повышается продукция АФК, вызывающих нарушение функции эндотелиоцитов [34].

Топироксостат — новый ингибитор ксантиноксидазы, разрешенный к применению в Японии в 2013 г. для лечения подагры и ГУ. По эффективности сопоставим с аллопуринолом и фебуксостатом, но характеризуется более длительным действием, что позволяет его использовать 1 раз в сутки. Последнее связывают с продолжительным влиянием его активных метаболитов, которые образуют прочную связь с атомом молибдена в активном центре ксантиноксидазы. Топироксостат хорошо переносится пациентами, однако данные о побочных эффектах в настоящий момент недостаточны и могут быть скорректированы в ходе дальнейших клинических исследований [33].

Интересным является тот факт, что у ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) предполагают наличие противоопухолевой активности. Введение наночастиц фебуксостата в культуру ткани мелкоклеточного рака легких позволило получить положительный результат. Отмечено снижение частоты рака предстательной железы у пациентов, принимающих аллопуринол. Эта информация представляет безусловный интерес и требует дополнительных экспериментальных подтверждений [4].

ЛС, активирующие метаболизм МК

Для лечения тяжелых форм подагры, устойчивых к терапии традиционными ЛС (около 3 % пациентов), используют пеглотиказу, которая представляет собой рекомбинантную уратоксидазу, метаболизирующую МК до аллантаина (у человека этот путь метаболизма МК отсутствует). Аллантаин обладает более высокой, по сравнению с МК, растворимостью, что снижает риск образования кристаллов. Помимо нормализации уровня МК, происходит уменьшение размеров тофусов [7, 28]. Пеглотиказу вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Однако существует риск развития тяжелых побочных эффектов. У 26 % пациентов отмечено образование антител и развитие резистентности к пеглотиказе. В настоящий момент проводятся клинические исследования комбинированного применения пеглотиказы с иммунодепрессантами (азатиоприн, метотрексат и др.) с целью уменьшения продукции антител [13]. Пеглотиказа противопоказана пациентам с дефи-

цитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы из-за риска развития гемолиза и метгемоглобинемии. Перед каждым введением препарата необходимо оценивать уровень МК в плазме крови. Аналогичное действие оказывает разбуриказа [6, 16].

Урикозурические ЛС способствуют выведению МК почками. Такие ЛС, как пробеницид, сульфинпиразон и бензбромарон известны давно и применяются в комплексном лечении подагры и гиперурикемии. Рационально их применение и в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы [6, 16].

Пробенецид представляет собой ингибитор транспортера органических анионов (organic anion transporter, OAT) в проксимальных канальцах нефрона [6]. Считают, что конкурентное взаимодействие с OAT приводит к реабсорбции пробенецида и увеличению концентрации МК в просвете канальцев. Пробенецид также блокирует URAT-1, тем самым дополнительно нарушая реабсорбцию МК и снижая ее концентрацию в плазме крови [5, 7]. Одновременно с этим ингибирование пробенецидом паннексина-1 препятствует активации инфламмасом и ИЛ-1 β . Таким образом, помимо урикозурической активности, препарат обладает противовоспалительным действием. Пробенецид принимается внутрь. Побочные эффекты включают диспепсию, аллергические реакции, при передозировке возможны судороги, существует риск развития мочекаменной болезни. Во избежание этого рекомендовано повышенное потребление жидкости. Пробенецид снижает экскрецию ряда ЛС, в частности, антибиотиков бета-лактамного ряда. Раньше эта особенность широко использовалась с целью поддержания концентрации пенициллинов в плазме крови на высоком уровне [6, 10, 16]. Бензбромарон ингибирует URAT-1 и GLUT-9. Однако при этом существует риск развития печеночной недостаточности, что существенно ограничивает его применение. Сходной активностью обладает лесинурад, который помимо URAT-1 также предположительно ингибирует OAT-4 [5, 6, 15, 36].

К ЛС, нарушающим реабсорбцию МК в почечных канальцах можно отнести архалофенат. Помимо ингибирования URAT-1, OAT-4 и OAT-10, он обладает противовоспалительным действием, снижая активность инфламмасомы NLRP3 и ИЛ-1 β [36]. В экспериментах на животных установлено снижение концентрации в очаге воспаления ИЛ-1 β , ИЛ-6, угнетение миграции нейтрофилов [39, 40]. Таким образом, назначение архалофената может быть целесообразно пациентам с непереносимостью колхицина или НПВС. Выраженность урикозурического действия архалофената умеренная. Результаты клинических исследований показали уменьшение концентрации МК в плазме крови при назначении архалофената в дозах 600 и 800 мг на 12,5 – 19 и 16 – 24 %, соответственно [10]. Снижалось и число обострений подагры. Назначение архалофената в комбинации с фебуксостатом позволило усилить его действие. Установлено, что по сравнению с други-

ми препаратами, применяемыми для нормализации уровня МК, архалофенат переносится пациентами лучше [10]. Однако для подтверждения этих наблюдений необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Существуют данные о снижении уровня МК в плазме крови на фоне применения блокаторов ангиотензиновых АТ1-рецепторов (АТ1-Р). Так, в результате воздействия телмисартана на ОАТ-1 и ОАТ-3 экспериментально была доказана его способность уменьшать реабсорбцию МК. Лозартан угнетает активность URAT-1, тем самым понижая уровень МК в плазме крови. Тем не менее, существует ряд исследований, частично опровергающих эти данные. При длительном (в течение нескольких месяцев) приеме различных блокаторов АТ1-Р у пациентов с артериальной гипертензией, но не страдающих подагрой, было установлено следующее: в группе пациентов, получавших лозартан, отмечалось снижение уровня МК, тогда как в группе пациентов, которым был назначен телмисартан, концентрация МК в плазме крови, наоборот, увеличивалась. В группах, получавших кандесартан, валсартан и олмесартан, существенных изменений уровня МК выявлено не было [4, 23]. Повышение уровня МК на фоне применения телмисартана можно связать с его способностью ингибировать ABCG2 и, тем самым, снижать секрецию уратов в просвет нефрона. Таким образом, гипоурикемизирующее действие лозартана, вероятно, связано с каким-то новым механизмом и требует дополнительного изучения [39].

Производные фиброевой кислоты (фибраты) — одна из первых групп гиполипидемических средств. Помимо нормализации уровня триглицеридов плазмы крови, при их применении отмечается снижение концентрации МК в плазме крови. В клинических исследованиях у пациентов с подагрой применение фенофибрата в течение 3 недель привело к снижению уровня МК почти на 20 %. Кроме того, за это время не фиксировалось случаев обострения заболевания [4]. Однако результаты более ранних исследований свидетельствуют о том, что назначение разных фибратов не позволяет получить сопоставимые результаты. Пациентам с тригрицеридемией и гиперурикемией назначали бензофибрат и фенофибрат. Снижение уровня триглицеридов наблюдалось в обеих группах, тогда как уменьшение концентрации МК произошло только в группе пациентов, получавших фенофибрат. Данная особенность фенофибрата объясняется структурным сходством препарата с архалофенатом, что позволяет предположить, что механизм его урикозурического действия — ингибирование URAT-1. Помимо этого, на фоне применения фенофибрата происходит снижение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ЦОГ-2, а также уменьшение концентрации С-реактивного белка [4]. Важно отметить длительность результата, сохраняющегося до 2 лет после окончания приема, а также сокращение случаев обострения подагры. Эти результаты позволя-

ют рассматривать фенофибрат в качестве противовоспалительного ЛС, особенно при сопутствующей триглицеридемии.

Перспективные направления поиска новых противовоспалительных лекарственных средств

АКТГ как противовоспалительное ЛС не получил такого широкого признания, как ГКС. Тем не менее, в настоящее время рассматривается возможность его использования для лечения подагры. Накоплено достаточно данных, указывающих на то, что противовоспалительные свойства АКТГ могут быть связаны с рядом различных механизмов, помимо увеличения продукции эндогенных ГКС [18]. Очевидно, что противовоспалительная активность АКТГ связана не только с уменьшением продукции медиаторов воспаления. Были проведены исследования, в которых сравнивали эффективность индометацина и АКТГ при обострении подагры. При достаточной эффективности обоих ЛС, АКТГ действовал быстрее, тогда как продолжительность его действия (3 ч) уступала таковой для индометацина (около 24 ч). В группе пациентов, получавших индометацин, отмечено более выраженное изъязвление слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ [18]. В исследовании с участием пациентов с непереносимостью НПВС и колхицина внутримышечное назначение триамцинолона или АКТГ при подагрическом артрите показало высокую эффективность и хорошую переносимость обоих препаратов. При этом в группе пациентов, получавших АКТГ внутримышечно (в дозе 40 МЕ в сутки), наблюдалась более высокая вероятность рецидивирующего подагрического артрита. При оценке эффективности АКТГ установлена частота ответа в 97 %, а время устранения симптомов острого подагрического артрита составило в среднем 5,5 дней [30]. В исследовании, в котором принимал участие 181 пациент, госпитализированный с острым приступом подагры, лечение проводили с использованием АКТГ в дозе 100 МЕ. Назначение препарата в более высокой дозе связано с целью оценки выраженности побочных эффектов, характерных для ГКС (артериальная гипертензия, гипергликемия и др.). Значимого изменения артериального давления не наблюдалось. У пациентов с сахарным диабетом на фоне введения АКТГ происходило незначительное и непродолжительное повышение уровня глюкозы в плазме крови [17].

АКТГ является одним из эндогенных меланокортинов и способен стимулировать меланокортиновые рецепторы (МКР). Высвобождение ГКС из надпочечников связано с активацией МКР-2. Прочие механизмы противовоспалительной активности, по всей видимости, опосредованы взаимодействием с другими типами МКР. В настоящее время установлена роль в воспалении α -меланоцитостимулирующего гормона (α -МСГ), который представляет собой пептидный фрагмент, состоящий из 13 аминокислотных остатков

последовательности АКТГ. α -МСГ подавляет в макрофагах стимулированную ФНО- α и ИЛ-1 активацию транскрипционного фактора NF- κ B. Установлено также, что α -МСГ уменьшает экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также ФНО- α и молекул адгезии. Кроме того, активируется экспрессия ИЛ-10, обладающего противовоспалительной активностью [14, 18, 22].

Для оценки противовоспалительных свойств АКТГ было проведено несколько исследований на моделях подагры у животных. В эксперименте мышам внутривенно вводили кристаллы натриевой соли МК. Это приводило к развитию воспалительного процесса с накоплением в очаге большого числа нейтрофилов. Введение АГТГ₄₋₁₀, фрагмента, не обладающего свойством к МКР-2, а, соответственно, не активирующего высвобождение эндогенных ГКС, привело к уменьшению воспаления и притоку иммунных клеток в очаг. Уровень ГКС плазмы крови не изменялся. Введение антагониста МКР-3,4 SHU9119 приводило к дозозависимому снижению влияния АГТГ₄₋₁₀. Этот факт подтверждает, что противовоспалительное действие АКТГ связано в том числе и со стимуляцией МКР-3 или МКР-4. Доказано, что МКР-3 преимущественно экспрессируются в макрофагах [18, 20]. В экспериментах на крысах с подагрическим артритом, индуцированным внутрисуставным введением кристаллов урата натрия, внутрисуставное введение АКТГ способствовало снижению воспаления. Макрофаги, полученные из синовиальной жидкости животных, экспрессировали МКР-3. Кроме того, у животных с моделью урат-индуцированного подагрического артрита, адреналэктомия не снижала противовоспалительную активность АКТГ. Это указывает на то, что снижение воспаления связано не только с активацией выброса ГКС, но и стимуляцией МКР-3 [19]. Есть основания предполагать, что меланокортины проявляют противовоспалительную активность не только за счет вышеуказанных механизмов. Противовоспалительное действие α -МСГ демонстрирует в очень низких концентрациях. Установлено, что α -МСГ является эндогенным антагонистом ИЛ-1 и препятствует его взаимодействию с рецептором на поверхности Т-лимфоцитов. Введение α -МСГ подавляло опосредованную ИЛ-1 гипералгезию у крыс [18]. Таким образом, АКТГ и его активные фрагменты можно рассматривать в качестве перспективных ЛС для лечения подагры.

В последнее десятилетие появилась информация о роли микроРНК (miRNAs) и длинных некодирующих РНК (long non-coding RNA, lncRNAs) в патогенезе и развитии подагры. МикроРНК представляют собой малые некодирующие белок РНК, содержащие около 20 нуклеотидов. Их роль заключается в регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции. Генерация зрелой микроРНК включает нескольких этапов. Сначала при-микроРНК (pri-miRNA, первичная) в ядре

расщепляется эндонуклеазой Дроша в пре-микроРНК (предшественник), имеющую структуру стержневой петли, — этот фрагмент содержит в своем составе двухцепочечный участок: две самокомплементарные области, соединенные петлей, и небольшой одноцепочечный участок на 3'-конце. Совокупность этих элементов распознает белок экспортин-5 в комплексе с малой ГТФазой Ran. После образования комплекса Ran/ГТФ/экспортин-5/пре-микроРНК происходит его перенос через поры ядерной мембраны в цитоплазму. Здесь, после гидролиза ГТФ, комплекс распадается с высвобождением молекулы РНК. В цитоплазме структурные элементы пре-микроРНК — двухцепочечная шпилька и короткий неспаренный участок на ее конце — распознаются ферментом Dicer. После связывания и правильного позиционирования Dicer на молекуле пре-микроРНК РНКазные домены фермента вносят два разрыва в РНК возле петли, отрезая ее от шпильки. Образованный двухцепочечный РНК-продукт длиной около 22 нуклеотидов связывается белком Ago2 из семейства Argonaute. Из двух цепей РНК, образовавшихся после отщепления петли, только одна остается связанной с Ago2. RISC-комплекс (miRNA-induced silencing complex) в цитоплазме обеспечивает главный эффект микроРНК — подавление экспрессии генов, мРНК которых имеет участок, комплементарный последовательности микроРНК. Посадка комплекса miRISC на мРНК-мишень может иметь разные последствия, которые зависят в том числе и от степени комплементарности между микроРНК и мРНК. В случае полной комплементарности включается РНКазная активность Ago2, который разрезает мРНК в месте посадки. Такая РНК быстро расщепляется клеточными рибонуклеазами. Прочие механизмы подавления трансляции не требуют полной комплементарности. Следует отметить, что в отдельных случаях микроРНК могут являться не репрессорами, а прямыми активаторами трансляции, однако распространенность такого «исключения» пока недостаточно изучена [41]. Кроме того, установлено, что микроРНК может выполнять межвидовую регуляцию. Введение мышам растительной miR-2911 ингибировало репликацию вируса гриппа А, а соответственно требует дальнейших исследований [42].

Кроме микроРНК, регулировать транскрипцию могут длинные некодирующие РНК (lncRNAs), которые не транслируются в белок и имеют длину более 200 нуклеотидов. Установлено, что открытая рамка считывания может кодировать небольшой пептид и регулировать его функцию [41]. Мутации некодирующих РНК (составляют 98 % транскриптома) могут быть причиной развития, а также диагностическими маркерами различных заболеваний, в частности ревматоидного артрита [24, 26]. Недавние исследования показали, что lncRNAs экспрессируются в ряде иммунокомпетентных клеток, в том числе Т- и В-лимфоцитах, макрофагах и нейтрофилах, а соответственно lncRNAs

может гипотетически играть роль в развитии воспаления при подагре [42].

Получены данные об участии микроРНК и lncRNAs в патогенезе подагры, артрита и других воспалительных заболеваний на разных стадиях. Показано, что повышение регуляции miR-34a может снижать уровни мРНК URAT-1, а соответственно снижать уровень МК. В экспериментах на животных установлено, что уровни miR-143-3p в ткани почек мышей с ГУ были значительно ниже по сравнению с группой контроля. Доказано, что повышение экспрессии miR-143-3p *in vivo* может снижать реабсорбцию МК за счет ингибирования экспрессии GLUT-9 [37].

Кроме того, установлено влияние некоторых противовоспалительных ЛС на уровни микроРНК. Колхицин и эторикокиб участвуют в процессе активации miR-233-3p и miR-451a. Экспрессия miR-486-5p, miR-339-5p и miR-361-5p была повышена у пациентов с хроническим подагрическим артритом после лечения аллопуринолом. Бензбромарон снижает уровень МК за счет увеличения уровней экспрессии miR-34a и miR-146a [37]. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование некодирующих РНК в качестве потенциальных мишеней для ЛС при подагре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в фармакотерапии подагры существует 2 главных подхода — купирование приступов (ЛС, обладающие противовоспалительной активностью) и нормализация уровня МК в организме (ЛС, нарушающие продукцию, активирующие метаболизм и повышающие выведение МК). Существующие ЛС не всегда обладают достаточной эффективностью и приемлемой безопасностью. Обнаружено значительное количество потенциальных мишеней и ЛС для воздействия при подагре, как известных достаточно давно (АКТГ, блокаторы АТ1-Р, фенофибрат), так и совершенно новых (микроРНК, lncRNAs, моноклональные антитела к ИЛ-1β, блокаторы рецепторов ИЛ-1 и др.). В связи с этим, важным является актуализация подходов к воздействию на существующие мишени, а также сохраняется смысл продолжать поиск новых принципов лекарственного лечения подагры.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. С. Елисеев, О. В. Желябина, *Современная ревматология*, **16**(3), 85 – 90 (2022); doi: 10.14412 / 1996-7012-2022-3-85-90
2. М. С. Елисеев, Е. Н. Харламова, О. В. Желябина и др., *Современная ревматология*, **16**(5), 7 – 12 (2022); doi: 10.14412 / 1996-7012-2022-5-7-12
3. Н. А. Мухин, *Современная ревматология*, **1**, 5 – 9 (2007).
4. Т. С. Паневин, М. С. Елисеев, Е. Л. Насонов, *Научно-практ. ревматология*, **59**(6), 727 – 737 (2021); doi: 10.47360 / 1995-4484-2021-727-737
5. В. П. Фисенко, *Врач*, **14**, 3 – 7 (2006).

6. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13 изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021), сс. 524 – 528.
7. А. Л. Христуленко, В. Б. Гнилицкая, И. И. Здиховская и др., *Архив клин. и эксперим. медицины*, **28**(3), 267 – 271 (2019).
8. Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(9), 40 – 49 (2017); doi: 10.30906 / 0869-2092-2017-80-9-40-47
9. И. Н. Щендригин, С. И. Писков, *Клин. фармакол. и терапия*, **31**(4), 48 – 50 (2022); doi: 10.32756 / 0869-5490-2022-4-48-50
10. A. Abhishek, *Curr. Opin. Rheumatol.*, **30**(2), 177 – 182 (2018); doi: 10.1097 / BOR.0000000000000476
11. M. A. Becker, H. R. Schumacher Jr., R. L. Wortmann, et al., *N. Engl. J. Med.*, **353**(23), 2450 – 2461 (2005); doi: 10.1056 / NEJMoa050373
12. S. Bodofsky, T. R. Merriman, T. J. Thomas, et al., *Semin. Arthritis Rheum.*, **50**(5), 1089 – 1100, (2020); doi: 10.1016 / j.semarthrit.2020.06.015
13. J. K. Botson, J. R. P Tesser, R. Bennett, et al., *J. Rheumatol.*, **48**(5), 767 – 774 (2021); doi: 10.3899 / jrheum.200460
14. T. Brzoska, T. A. Luger, C. Maaser, et al., *Endocr. Rev.*, **29**(5), 581 – 602 (2008); doi: 10.1210 / er.2007-0027
15. S. Chung, G.-H. Kim, *Electrolyte Blood Press.*, **19**(1), 1 – 9 (2021); doi: 10.5049 / EBP.2021.19.1.1
16. N. Dalbeth, A. L. Gosling, A. Gaffo, et al., *Lancet*, 397(10287), 1843 – 1855 (2021); doi: 10.1016 / S0140-6736(21)00569-9
17. D. Daoussis, I. Antonopoulos, G. Yiannopoulos, et al., *Joint Bone Spine*, **80**(3), 291 – 294 (2013); doi: 10.1016 / j.jbspin.2012.09.009
18. D. Daoussis, D. P. Bogdanos, T. Dimitroulas, et al., *Rheumatol. Int.*, **40**(12), 1941 – 1947 (2020); doi: 10.1007 / s00296-020-04659-5
19. S. J. Getting, H. C. Christian, R. J. Flower, et al., *Arthritis Rheum.*, **46**(10), 2765 – 2775 (2002); doi: 10.1002 / art.10526
20. S. J. Getting, L. Gibbs, A. J. Clark, et al., *J. Immunol.*, **162**(12), 7446 – 7453 (1999).
21. V. Klüß, R. Liu, L. A. B. Joosten, et al., *Joint Bone Spine*, **88**(2), 105092 (2021); doi: 10.1016 / j.jbspin.2020.105092
22. C. W. Lam, M. Perretti, S. J. Getting, *Peptides*, **27**(2), 404 – 412 (2006); doi: 10.1016 / j.peptides.2005.01.031
23. N. Leung, K. Yip, M. H. Pillinger, et al., *Mayo. Clin. Proc.*, **97**(7), 1345 – 1362 (2022); doi: 10.1016 / j.mayocp.2022.02.027
24. L. Lorenzi, F. A. Cobos, A. Decock, et al., *Genes Chromosomes Cancer*, **58**(4), 191 – 199 (2019); doi: 10.1002 / gcc.22709
25. B. Madhogaria, P. Bhowmik, A. Kundu, *Infect. Med.*, **1**(3), 180 – 191 (2022); doi: 10.1016 / j.imj.2022.08.004
26. M. J. Mousavi, A. Jamshidi, A. Chopra, et al., *J. Cell. Physiol.*, **234**(1), 335 – 347 (2018); doi: 10.1002 / jcp.26911
27. J. R. O’Dell, M. T. Brophy, M. H. Pillinger, et al., *NEJM Evid.*, **1**(3) (2022); doi: 10.1056 / evideoa2100028
28. M. V. Perez-Gomez, L.-A. Bartsch, E. Castillo-Rodriguez, et al., *Am. J. Med.*, **132**(4), 457 – 467 (2019); doi: 10.1016 / j.amjmed.2018.12.010
29. F. Perez-Ruiz, N. Dalbeth, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **45**(4), 583 – 591 (2019); doi: 10.1016 / j.rdc.2019.08.001
30. J. Ritter, L. D. Kerr, J. Valeriano-Marcet, et al., *J. Rheumatol.*, **21**(4), 696 – 699 (1994).
31. P. C. Robinso, N. Dalbeth, *Expert Opin. Pharmacother.*, **19**(11), 1289 – 1299 (2018); doi: 10.1080 / 14656566.2018.1498842
32. H. R. Schumacher Jr, M. A. Becker, R. L. Wortmann, et al., *Arthritis Rheum.*, **59**(11), 1540 – 1548 (2008); doi: 10.1002 / art.24209
33. C. Shi, Z. Zhou, X. Chi, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **245**(Pt 1), 114890 (2022); doi: 10.1016 / j.ejmech.2022.114890
34. Q. Tong, Y. Du, R. Cui, et al., *Drugs*, **82**(18), 1717 – 1726 (2022); doi: 10.1007 / s40265-022-01816-x

35. A. Waller, K. M. Jordan, *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, **9**(2), 55 – 64 (2017); doi: 10.1177 / 1759720X16682010
36. X. Wang, Y.-G. Wang, *Chin. J. Integr. Med.*, **26**(1), 8 – 13 (2020); doi: 10.1007 / s11655-019-3058-y
37. Y. Wang, D. Xu, B. Wang, et al., *Cell. Physiol. Biochem.*, **36**(6), 2085 – 2092 (2015); doi: 10.1159 / 000430176
38. S. Wang, L. Zhang, D. Hao, et al., *Front. Immunol.*, **13**, 908517 (2022); doi: 10.3389 / fimmu.2022.908517
39. C. Mc. Wherter, Y.-J. Choi, R. L. Serrano, et al., *Arthritis Res. Ther.*, **20**(1), 204 (2018); doi: 10.1186 / s13075-018-1699-4
40. O. M. Woodward, A. Köttgen, J. Coresh, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**(25), 10338 – 10342 (2009); doi: 10.1073 / pnas.0901249106
41. Y.-T. Xu, Y.-R. Leng, M.-M. Liu, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **87**, 106842 (2020); doi: 10.1016 / j.intimp. 2020.106842
42. Z. Zhou, X. Li, J. Liu, et al., *Cell Res.*, **25**(1), 39 – 49 (2015); doi: 10.1038 / cr.2014.130.

Поступила 23.12.22

GOUT: MODERN APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY

S. E. Mironov*, A. A. Gorbunov, N. V. Kudryashov, E. Yu. Lemina,
D. A. Tikhonov, and V. P. Fisenko

Sechenov University, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

Data on the features of the biochemical metabolism of purines, pathogenesis, epidemiology, as well as the principles of the pharmacotherapy of gout are presented. We discuss the mechanism of action of the main pharmacological groups of drugs used for gout acute treatment (non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCS), colchicine, monoclonal antibodies to IL-1 β , IL-1 receptor antagonists, etc.) and prophylaxis (agents that decrease formation, activate metabolism, inhibit renal reabsorption of uric acid, etc.). Common adverse effects of abovementioned drugs and principles of their correction are evaluated. A promising possibility of influencing microRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs) which participate in gout development, as well as the use of the existing approved drugs from different pharmacological groups (losartan, fenofibrate, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), etc.) with a proved hypouricemic effect are considered.

Keywords: gout; hyperuricemia; xanthine oxidase inhibitors; allopurinol; febuxostat; colchicine; canakinumab; anakinra; probenecid; pegloticase; archalophenate; NSAID; GCS; microRNAs; lncRNAs.