

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ



- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат на ринку, для якого і виробник, і заявник є українською компанією^{1,2}**

Реєстраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02.

Наказ МОЗ України від 22.04.2022 р. № 673.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

¹ <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=B548653E5B7E5244C225882D0069D2A7>

² <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=5812909DE0E487BCC225882D006C249E>



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ІННОВАЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ОСТЕОАРТРИТУ І ПОДАГРИ ЗА МАТЕРІАЛАМИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

Науково-практична конференція «Інноваційні технології в ревматології: діагностика та лікування» зібрала ревматологів та лікарів суміжних спеціальностей з усієї України. Кілька цікавих доповідей на високому науковому рівні висвітлили актуальну фахову тематику, що стосується ведення пацієнтів із остеоартритом, подагрою та навіть «Psout» — поєднанням подагри із псоріатичним артритом.



Висвітленню нових (2024 р.) досліджень щодо діагностики та лікування подагри була присвячена доповідь професорки **Єлизавети Єгудіної** (Клініка сучасної ревматології, Київ). Як підкреслила доповідачка, світове значення цього захворювання невинно зростає, і, за прогнозами, до 2050 р. його поширеність збільшиться до 95,8 млн [1]. Є певні проблеми у виявленні та адекватному лікуванні цієї патології, особливо нефрологами. За новітніми даними, у близько однієї третини всіх пацієнтів з хронічною хворобою нирок відмічають подагру в анамнезі, але менше 25% цих пацієнтів отримують ефективне лікування для досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові ≤ 6 мг/дл [2].

Розглядаючи проблему ведення пацієнтів із подагрою, неможливо залишити поза увагою організацію їх харчування, адже пацієнти завжди мають безліч питань з цього приводу. Цікавим аспектом цієї теми є те, що навіть серед рослинних продуктів є такі, що підвищують ризик розвитку подагри. Так, згідно із когортним дослідженням за участю 122679 пацієнтів із США, до такої «нездорової» рослинної продукції належать фруктовий сік (відносний ризик (BP) 1,06) та підсолоджені цукром безалкогольні напої (BP 1,16) [3]. Навпаки, із нижчим ризиком подагри пов'язане споживання таких продуктів, як цільні зерна (сукупний BP на 1 порцію на день 0,93), чай і кава (BP 0,95), а також молочні продукти (0,86). За даними когортного дослідження, із розвитком подагри також пов'язане підвищене споживання будь-яких алкогольних напоїв серед осіб обох статей [4].

Адекватне лікування подагри забезпечує покращення загального стану здоров'я пацієнтів. Зокрема, на додаток до зниження частоти загострень подагри профілактика коліцином забезпечує перевагу у зниженні частоти розвитку серцево-судинних подій протягом наступних 180 днів порівняно з відсутністю профілактики [5]. Також цікаво, що додавання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) до протиподагричного лікування забезпечує користь як щодо перебігу подагри, так і супутніх захворювань [6]. У літературі з'явилося визначення ремі-

сії подагри відповідно до деяких показників, включаючи рівень сечової кислоти [7] (табл. 1).

Таблиця 1

Критерії ремісії подагри [7]

Домен	Вимірювання
Рівень сечової кислоти у сироватці крові	< 6 мг/дл (0,36 ммоль/л) за результату двох вимірювань за попередні 12 міс
Топуси	Немає
Загострення	Жодного за попередні 12 міс

Вибір між фебуксостатом та алопуринолом у рамках терапевтичної стратегії має базуватися, по-перше, на порівнянні ефективності цих препаратів та, по-друге, — на зіставності доз. Так, якщо мати на увазі максимальні дози, підкреслила доповідачка, то 120 мг фебуксостату працюють так само добре, як 800 мг алопуринолу [8]. При цьому фебуксостат простіше титрувати (рекомендовану дозу 80 мг можна через 3 тиж підвищити до 120 мг), ніж алопуринол (від 100 до 800 мг кожні 3 тиж), і можна швидше досягти результату.

Для пацієнтів із хронічною хворобою нирок фебуксостат є препаратом вибору. Н.Н. Lindsay та співавтори дослідили ренопротекторний ефект фебуксостату. Так, у пацієнтів, які приймали цей препарат, виявлено на 40% менше подій, які були пов'язані із патологією нирок [9, 10]. Серед інших препаратів Є. Єгудіна особливо виділила український фебуксостат Подафеб, зазначивши наступні важливі моменти:

- Подафеб біоеквівалентний оригінальному препарату;
- це єдиний фебуксостат, готова лікарська форма якого вироблена українською компанією;
- Подафеб виготовляють із субстанції, поставленої з Іспанії;
- виробник препарату Подафеб, АТ «Київський вітамінний завод», має досвід на вітчизняному фармацевтичному ринку понад 70 років;
- препарат має оптимальне співвідношення ціна / якість.



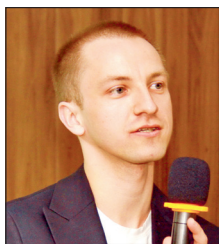
Питання коморбідності ревматологічної патології є надзвичайно актуальним. Професор **Олег Борткевич** (провідний науковий співробітник ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН

України) на початку своєї доповіді звернув увагу на збільшення кількості пацієнтів із серонегативними спондилоартропатіями, включаючи псоріатичну. Це захворювання нерідко поєднується із гіперурикемією. Так, поширеність безсимптомної гіперурикемії у загальній популяції оцінюється в 2–13%, тоді як у пацієнтів із псоріазом вона у 3 рази більша. Оскільки між псоріазом, псоріатичним артритом та обміном сечової кислоти існує складна взаємодія, деякі автори запропонували термін «Psout» [11].

Як поєднання цих хвороб може впливати на лікувальну стратегію? У багатьох клінічних дослідженнях вивчали секукінумаб, моноклональне антитіло, яке пригнічує інтерлейкін-17. Лікування цих поєднаних захворювань слід проводити обов'язково двома базисними препаратами, спрямованими як проти псоріатичного артриту, так і гіперурикемії. Фебуксостат як препарат із комплексним механізмом дії забезпечує зниження сироваткових рівнів прозапальних цитокінів, яке корелює зі зниженням рівня сечової кислоти, як свідчать результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого пілотного дослідження [12].

До речі, сприятливого висновку щодо застосування фебуксостату при подагрі дійшли в Національному інституті охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) [13]. На підставі аналізу наявних даних зроблено висновок, що фебуксостат є більш ефективним, ніж алопуринол, щодо зменшення кількості епізодів загострень та зниження рівня уратів у сироватці крові. Суттєво, що фебуксостат не потребує корекції дози у літніх пацієнтів та пацієнтів із порушенням функції нирок.

О. Борткевич зауважив, що оптимальне співвідношення ціна / якість на ринку України має вітчизняний препарат фебуксостату Подафед від АТ «Київський вітамінний завод». Важливо, що лікування слід розпочинати у період після загострення хвороби (може спровокувати напад подагри на початку лікування за рахунок зміни рівня сечової кислоти у сироватці крові через вихід уратів із депо. На початку лікування рекомендується призначити нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) або колхіцин на термін не менше 6 міс для профілактики нападів подагри. При розвитку нападів подагри на тлі застосування фебуксостату слід продовжувати його прийом. При тривалому застосуванні фебуксостату частота та тяжкість нападів подагри знижуються.



Віталій Дубас, доктор філософії (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України), представив доповідь на тему «Досвід застосування комбінованої протизапальної терапії у хворих на подагру зі стійким суглобовим синдромом», коротко зупинившись

на особливостях вибору препаратів (табл. 2). Наприклад, за даними одного з досліджень, частка таких пацієнтів зростала паралельно збільшенню тривалості лікування [14]:

1 рік — 7,7%;
2 роки — 45,4%;
5 років — 58,4%.

Таблиця 2

Різні фармакотерапевтичні варіанти протизапальної терапії подагри та обмеження щодо їх застосування

НПЗП	Колхіцин	Глюко- кортикоїди	Інгібітори інтерлейкіну-1
Обмеження			
Хронічна хвороба нирок.	Тяжкі ураження печінки і нирок.	Цукровий діабет	Хронічні рекурентні інфекції. Лейкопенія
Серцева недостатність.	Необхідність вживати взаємодії		
Виразковий анамнез.	з іншими препаратами (статины, макроліди)		
Ризик кровотеч			

Щодо керування больовим синдромом, зауважив доповідач, важливо, що у близько 20% хворих на подагру відзначають центральну сенситизацію, що проявляється як генералізована больова гіперчутливість із алодинією, гіпералгезією [15]. Доцільним при такому стані є призначення прегабаліну, габапентину, антидепресантів.

Можливість забезпечити кращий комплаєнс [16] вважають однією з переваг фебуксостату, передумовами цього є:

- прийом лише 1 раз на добу;
- простіше (або відсутнє) титрування дози;
- бажання застосування «більш сучасних» препаратів;
- частіше призначення як препарату 2-ї лінії і, відповідно, розуміння пацієнтом, що наступні лінії лікування є важкодоступними;
- краща переносимість при захворюваннях нирок;
- низька частота алергічних реакцій.

Досвід призначення фебуксостату, як зауважив спікер, свідчить про швидкий ефект препарату: повторне визначення рівня сечової кислоти є доцільним вже через 2 тиж!



«Біль у коліні. Можливості методу ультразвукової діагностики (УЗД) щодо диференційного діагнозу та лікування в амбулаторних умовах» — така тема доповіді **Світлани Трипілки**, кандидатки медичних наук, доцентки (Харківська обласна лікарня). За її словами, значною перевагою для ревматолога є швидка доступність тестів візуалізації, наприклад доступність УЗД безпосередньо в кабінеті. Це сприяє швидкому розв'язанню питання щодо необхідності залучення інших фахівців, наприклад, ортопедів-травматологів.

Для ілюстрації переваг УЗД для диференційної діагностики були наведені приклади клінічних ситуацій, у яких саме УЗД змусило клінічну думку рухатися у правильному напрямку. Так, було виявлено наявність рідини в ділянці іліотибіального тракту у жінки віком 32 роки із болем та набряком у лівому колінному суглобі протягом 2 тиж. На здоровому боці виявлено потовщення тендінопатії сухожилка надколінка через те, що спиралася на здорову ногу. Встановлено діагноз синдрому іліотибіального тракту та надано рекомендації щодо

протизапального лікування, режиму фізичної активності та носіння устілок.

Ще одне захворювання, яке має типову картину при УЗД-дослідженні колінного суглоба, — відкладення кальцію (псевдоподагра). Але найпоширеніша причина болю в коліні на амбулаторному прийомі — остеоартрит. При цьому за допомогою УЗД можна відслідковувати зміни всіх суглобових структур, включаючи меніски, зв'язки, сухожилля. Слід розуміти, що структурні зміни будуть підтримувати біль, незважаючи на фармакологічне лікування. Наприклад, якщо великий остеофіт пошкодить колатеральну зв'язку, терапевтичні заходи не будуть мати успіху. Але навіть артроскопічні втручання при остеоартриті чинять короточасний вплив, який суттєво не впливає на потребу в ендотезуванні [17]. Тому завдання ревматолога — якомога швидше виявити початкові стадії захворювання, коли фармакотерапія забезпечуватиме хороші результати.

Як відомо, провідним молекулярним медіатором, який спричиняє прозапальні та катаболічні зміни при остеоартриті, є інтерлейкін-1. У цьому зв'язку відкриття, яке удостоєне Нобелівської премії у 2021 р., полягає у тому, що опосередкована інтерлейкіном-1 запальна сигналізація впливає на експресію п'єзо-1-рецепторів із наступним надлишком внутрішньоклітинного Ca^{2+} на початковому рівні та у відповідь на механічну деформацію [18]. Важливо, що активація інтерлейкіном-1 п'єзо-1-рецепторів спричиняє гіперчутливість хондроцитів до механічного навантаження. Чому саме при остеоартриті багато уваги приділяють фізичним вправам, біомеханіці, поставі? Тому що саме механічне навантаження може підвищувати рівні інтерлейкіну-1, зумовлюючи прогресування патологічного процесу.

Як це працює? Транскрипційний фактор NF- κ B знаходиться в заблокованому інгібітором стані, поки інтерлейкін-1 не потрапить у ядра клітин із наступною активацією відповідних генів та синтезом їх продуктів (білків запальної відповіді, цитокінів, металопротеаз та ін.). Тому на початку розвитку остеоартрити дуже важливо є можливість вплинути на рецептори інтерлейкіну-1 (рис. 1).



Рис. 1. Взаємодія між транскрипційним фактором NF- κ B та функціональним станом рецепторів інтерлейкіну (ІЛ)-1 [19]

Як зазначила С. Трипілка, препарат діацереїну знаходиться у числі тих, застосування яких при остеоартриті підтримується міжнародними спільнотами. Так, серед доступних структурномодифікуючих препаратів уповільненої дії (Symptomatic Slow Acting Drugs for

Osteoarthritis — SYSADOA) рецептурний глюкозамін та хондроїтин фармацевтичної якості настійно рекомендуються Європейським товариством з клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO) як SYSADOA першого ряду, для яких доказова база однозначна. Інші SYSADOA (діацереїн та неомілювані речовини авокадо) можуть бути використані як альтернативний 1-й етап фонові терапії [20].

Діацереїн — це [21]:

- похідне антрахінону, витягнуте з рослин алое вера (Aloe Vera), використовується останніми роками як засіб для лікування остеоартриту;
- зменшує вироблення ферменту, що перетворює інтерлейкін-1, а потім пригнічує активацію інтерлейкіну-1 β за допомогою відповідної передачі сигналів.

Як зазначено вище, ESCEO позиціонує діацереїн як препарат 1-ї лінії для лікування остеоартриту (альтернатива глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату). Рандомізовані клінічні дослідження свідчать, що діацереїн має порівнянну із НПЗП ефективність щодо симптомів остеоартриту. При цьому діацереїн має прийнятний профіль безпеки, особливо порівняно з НПЗП та парацетамолом [22].

Нещодавно проведено систематичний огляд та метааналіз, у який було включено 12 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1732 пацієнтів, які свідчать, що діацереїн:

- має порівнянну ефективність із НПЗП у зниженні показників болю;
- перевершує НПЗП з точки зору загальної оцінки ефективності як пацієнтами, так і дослідниками;
- можна розглядати як ефективний лікарський засіб.

Препарат діацереїну (50 мг у формі капсул) — Флекцерин, який виробляє Київський вітамінний завод, має анальгезивні, анаболічні, антипіретичні та протизапальні властивості. Препарат застосовують протягом тривалого періоду (не менше 6 міс). Це відповідає рекомендаціям Міжнародного товариства досліджень остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) [23].

У 2014 р. Комітетом з оцінки ризиків у сфері фармаконагляду (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) встановлено профіль безпеки діацереїну, який не змінився протягом останніх двох десятиліть. Так, співвідношення користь / ризик залишається позитивним у лікуванні остеоартриту кульшового та колінного суглобів [24]. Таким чином, на етапі діагностики УЗД допомагає проводити диференційну діагностику та визначитися з подальшим маршрутом пацієнта та лікуванням. При цьому частиною лікування остеоартриту згідно з рекомендаціями ESCEO та EULAR [25] може бути діацереїн, який пригнічує активацію інтерлейкіну-1.

Про складнощі у лікуванні розповіла у доповіді «Остеоартрит: бар'єри між неможливістю вилікувати і необхідністю лікування» професорка **Світлана Сміян**

(Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України). Як зазначила доповідачка, половина пацієнтів (51,7%) з остеоартритом — люди віком молодше 65 років, тобто соціально активні [26]. Цю патологію називають хворобою «невідповідності», пояснюючи це тим, що генетично люди не пристосовані до сучасного малорухомого способу життя, звідси розвиток таких захворювань, як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, остеоартрит.

Вимогою часу є більш безпечне лікування остеоартриту. Так, аналіз великого масиву даних реальної клінічної практики (35 173 особи) свідчить про те, що 21% пацієнтів із протипоказаннями до застосування НПЗП їх все-таки приймали [27].

Одним із препаратів, що привертають увагу дослідників у пошуках кращих варіантів лікування суглобових синдромів, є діацереїн [28]. Дійсно, діацереїн як засіб зі значною ефективністю у лікуванні пацієнтів із остеоартритом колінного суглоба — потенційна альтернативна стратегія лікування пацієнтів, яким протипоказані НПЗП.

Цікавим є дослідження, яке свідчить, що діацереїн впливає на хрящ шляхом антикатаболічних ефектів, забезпечуючи відновлення вмісту колагену, протеоглікану, гіалуронану у тканинах суглобів [29]. Діацереїн також впливає на остеобласти, забезпечуючи підвищення рівня простагландину E₂, циклооксигенази-2; зниження вітамін D₃-індукованого остеокальцину.

Вплив на остеокласти досягається шляхом зниження рівня MMP-13, катепсину К, зменшення виживання остеокластів, диференціації передостеокластів.

Короткий опис ролі діацереїну в лікуванні остеоартриту представлений на рис. 2. Тобто особливістю цього препарату є, окрім протизапального ефекту, гальмування ноцицепції та чисельні антиноцицептивні ефекти.

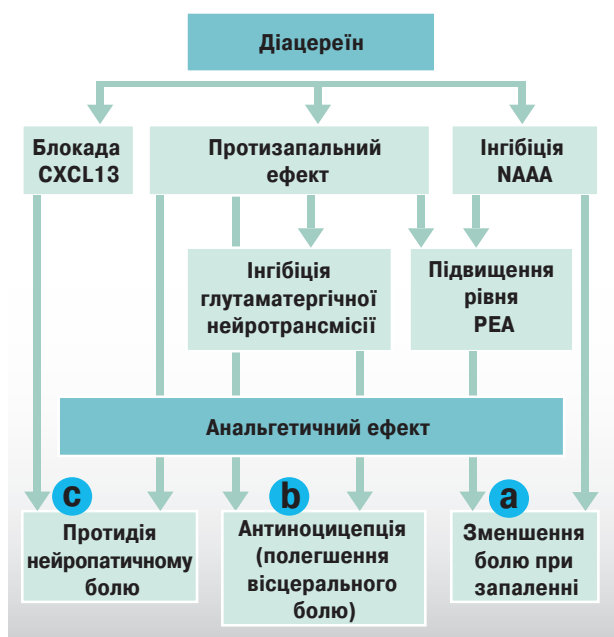


Рис. 2. Фармакологічні ефекти діацереїну, які мають значення при лікуванні остеоартриту [29]

Примітки. CXCL13 — хемокінетичний ліганд 13; NAAA — N-ацетил-амідаза анілінової кислоти (N-Acylethanamine Acid Amidase); PEA — пальмітоїлетаноламід (Palmitoylethanolamide).

Додавання до діацереїну препарату фебуксостату являє собою новий терапевтичний підхід до лікування хворих із нападами подагри, особливо рефрактерної [30]. Згідно з результатами дослідження, комбіноване лікування забезпечило кращий терапевтичний ефект щодо зниження значень за візуальною аналоговою шкалою, гострих нападів та результатів анкети оцінки здоров'я порівняно із монотерапією фебуксостатом. Лікування діацереїном та фебуксостатом також зумовило значне зниження середньої добової дози еторикоксибу та рівня сироваткового інтерлейкіну-1-бета й сироваткового амілоїду А. Не виявлено істотної різниці в частоті побічних ефектів між двома групами пацієнтів.

Важливо також, що діацереїн з успіхом застосовують у пацієнтів із ожирінням. У дорослих із ожирінням діацереїн зумовив клінічно значуще зменшення маси тіла та забезпечив численні метаболічні переваги з прийнятною безпекою. Ці результати підтверджують те, що діацереїн є перспективним кандидатом для лікування ожиріння [31].

Кардіопротекторна роль діацереїну при діабетичній кардіоміопатії через модуляцію шляху інфламасома / каспаза 1 / інтерлейкін досліджена *in vivo* [32]. За висновками дослідників, діацереїн забезпечує зворотний розвиток патологічних змін при діабетичній кардіоміопатії в основному завдяки виявленим протизапальним, антиоксидантним і антиапоптотичним властивостям із регуляцією рівня глюкози в крові.

Також важливо, що діацереїн у комбінації з метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу покращує контроль глікемії. Про це свідчать результати невеликого рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження [33]. Тобто така комбінація протидіє глікемії та системному запаленню.

Нещодавно показано, що діацереїн опосередковує протизапальну, а також антиоксидантну та антиапоптотичну дію при пошкодженні нирок, цукровому діабеті, а також сприятливо впливає на полегшення болю. Він може відігравати терапевтичну роль при онкопатології, виразковому коліті, пошкодженні яєчок і гіперкератозі шийки матки. Зокрема, потужний антиапоптотичний та антипроліферативний ефект діацереїну (20 і 40 мг/кг маси тіла) виявлений при раку молочної залози [34].

Таким чином, діацереїн має високу ефективність зі сприятливим профілем безпеки при лікуванні остеоартриту. Його ключовими властивостями є протизапальні, антиоксидантні та антиапоптотичні. Препарат обмежує ризик розвитку виразкового коліту, пошкодження статевих залоз і гіперкератозу шийки матки. Він може відігравати певну терапевтичну роль при раку, ураженні нирок, цукровому діабеті та серцево-судинних захворюваннях. Подагра та рак молочної залози є станами, при яких з успіхом застосовують комбіноване лікування із включенням діацереїну. Отже, якщо мати на меті відновлення порушеного обміну речовин, оптимальним рішенням може бути застосування препарату Флексерин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **GBD 2021 Gout Collaborators** (2024) Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.*; 6(8): e507–e517.
2. **Johnson R.J., Mandell B.F., Schlesinger N. et al.** (2024) Controversies and practical management of patients with gout and chronic kidney disease. *Kidney Int.*; 106(4): 573–582.
3. **Rai S.K., Wang S., Hu Y. et al.** (2024) Adherence to Healthy and Unhealthy Plant-Based Diets and the Risk of Gout. *JAMA Netw Open.* 1; 7(5): e2411707.
4. **Lyu J.Q., Miao M.Y., Wang J.M. et al.** (2024) Consumption of Total and Specific Alcoholic Beverages and Long-Term Risk of Gout Among Men and Women. *JAMA Netw Open.* 2024 Aug 1; 7(8): e2430700.
5. **Cipolletta E., Nakafero G., McCormick N. et al.** (2025) Cardiovascular events in patients with gout initiating urate-lowering therapy with or without colchicine for flare prophylaxis: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data. *Lancet Rheumatol.*; 7(3): e197–e207.
6. **Yokose C., Challenger G., Jiang B. et al.** (2024) Serum urate change among gout patients treated with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors vs. sulfonylurea: A comparative effectiveness analysis. *Semin Arthritis Rheum.*; 66: 152441.
7. **McCormick N., Joshi A.D., Yokose C. et al.** (2024) Prediagnostic Amino Acid Metabolites and Risk of Gout, Accounting for Serum Urate: Prospective Cohort Study and Mendelian Randomization. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*; 76(12): 1666–1674.
8. **O'Dell J.R., Brophy M.T., Pillinger M.H. et al.** (2022) Comparative Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat in Gout Management. *NEJM Evid.*; 1(3): 10.1056/evidoa2100028.
9. **Helget L.N., O'Dell J.R. et al.** (2024) Efficacy and safety of allopurinol and febuxostat in patients with gout and CKD: subgroup analysis of the STOP Gout trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 84.5: 538–545.
10. **Yang X.H., Zhang B.L., Cheng Y. et al.** (2024) Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.*; 56(1): 2332956.
11. **Sherri A., Mortada M.M., Makowska J. et al.** (2024) Understanding the interplay between psoriatic arthritis and gout: "Psout". *Rheumatol. Int.*; 44: 2699–2709.
12. **Huang Z., Zhao W., Deng D., et al.** (2020) Thu0427 should febuxostat-resistance be added to criteria for refractory gout? A preliminary study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, Suppl. 1: 452.
13. **Gout: Diagnosis and Management. NICE Guideline [NG219].** Available online: www.nice.org.uk.
14. **Uhlig T., Stjärne J., Karoliussen L.F. et al.** (2025) Remission in gout is possible: 5-year follow-up in the NOR-Gout study. *Semin Arthritis Rheum.*; 27; 72: 152698.
15. **Ten Klooster P.M., Kraiss J.T., Munters R. et al.** (2022) Generalized pain hypersensitivity and associated factors in gout. *Rheumatology (Oxford)*. 30; 61(9): 3640–3646.
16. **Kim A., Kim Y., Kim G.T. et al.** (2020) Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin. Rheumatol.*; 39(12): 3769–3776.
17. **Birmingham T.B., Primeau C.A., Shariff S.Z. et al.** (2024) Incidence of Total Knee Arthroplasty After Arthroscopic Surgery for Knee Osteoarthritis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.*; 7(4): e246578.
18. **Lee W., Nims R.J., Savadipour A. et al.** (2021) Inflammatory signaling sensitizes Piezo1 mechanotransduction in articular chondrocytes as a pathogenic feed-forward mechanism in osteoarthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 30; 118(13): e2001611118.
19. **Barnes P.J., Karin M.** (1997) Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*; 10; 336(15): 1066–71.
20. **Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al.** (2021) Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat. Rev. Rheumatol.*; 17(1): 59–66.
21. **Zeng F., Wang K., Duan H. et al.** (2023) Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.*; 18; 18(1): 308.
22. **Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al.** (2016) Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016 Feb; 33(2): 75–85.
23. **Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al.** (2019) OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*; 27(11): 1578–1589.
24. **Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al.** (2017) Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016 Feb; 33(2): 75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4. Erratum in: *Drugs Aging*; 34(5): 413.
25. **Zhang W., Doherty M.** (2006) EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *Br. J. Sports Med.*; 40(8): 664–9.
26. **Fallon E.A., Boring M.A., Foster A.L. et al.** (2023) Prevalence of Diagnosed Arthritis - United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 13; 72(41): 1101–1107.
27. **Neogi T., Dell'Isola A., Englund M. et al.** (2024) Frequent use of prescription NSAIDs among people with knee or hip osteoarthritis despite contraindications to or precautions with NSAIDs. *Osteoarthritis Cartilage*; 32(12): 1628–1635.
28. **Saadat P., Pereira T.V., Lalji R. et al.** (2025) Evidence-based hierarchy of pain outcome measures for osteoarthritis clinical trials and meta-analyses. *Osteoarthritis Cartilage*; 33(1): 42–49.
29. **Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K. et al.** (2020) Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed. Pharmacother.*; 131: 110594.
30. **Yu Y.K., Yu F., Ye C. et al.** (2017) Combination Therapies of Diacerein and Febuxostat Inhibit IL-1 β Responses and Improve Clinical Symptoms in Patients With Refractory Gout. *Am. J. Ther.*; 24(3): e290–e297.
31. **Xiang Y., Shen L., Xue Y. et al.** (2024) Efficacy and safety of diacerein monotherapy in adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.*; 26(11): 5293–5303.
32. **Refaie M.M.M., Mohammed H.H., Abdel-Hakeem E.A. et al.** (2024) Cardioprotective role of diacerein in diabetic cardiomyopathy via modulation of inflammasome/caspase 1/interleukin 1 β pathway in juvenile rats. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*; 397(7): 5079–5091.
33. **Villar M.M., Martínez-Abundis E., Preciado-Márquez R.O. et al.** (2017) Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch. Endocrinol. Metab.*; 61(2): 188–192.
34. **Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K. et al.** (2020) Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed. Pharmacother.*; 131: 110594

Підготувала О.А. Сартакова