

Современные подходы к лечению подагры

С.Е.Мясоедова✉

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8
✉msemee@mail.ru

В статье обобщены сведения о современной тактике лечения подагры на основании последних рекомендаций Ассоциации ревматологов России, Европейской лиги по борьбе с ревматизмом, Американской коллегии ревматологов. Представлены алгоритмы лечения острого подагрического артрита и уратснижающей терапии. Особое внимание уделено селективному ингибитору ксантиноксидазы – фебуксостату, который превосходит аллопуринол по эффективности и безопасности.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, фебуксостат, аллопуринол.

Для цитирования: Мясоедова С.Е. Современные подходы к лечению подагры. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 141–145.

Review

Modern approaches to the treatment of gout

S.E.Myasoedova

Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8
✉msemee@mail.ru

Abstract

The article summarizes information on modern tactics for treating gout on the basis of the latest guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia, the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology. Algorithms for the treatment of acute gouty arthritis and urat-lowering therapy are presented. Particular attention is paid to the selective inhibitor of xanthine oxidase – febuxostat, which is superior to allopurinol in terms of efficacy and safety.

Key words: gout, urat-lowering therapy, febuxostat, allopurinol.

For citation: Myasoedova S.E. Modern approaches to the treatment of gout. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 141–145.

Подагра – системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Эпидемиология и факторы риска

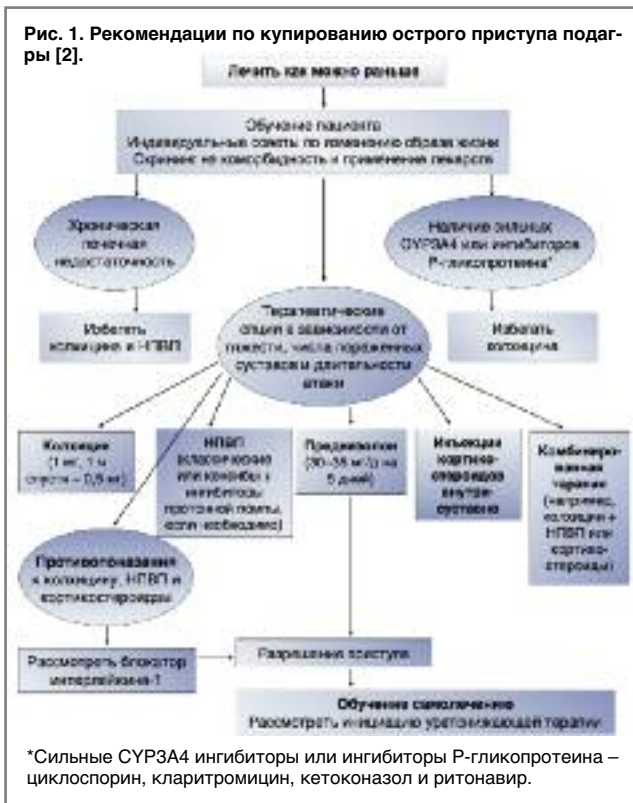
Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительной распространенности подагры. Так, в странах Европы подагра встречается у 0,9–2,5% населения [2], в США – у 4%, в то время как гиперурикемией страдают 21% [3]. Более низкая заболеваемость подагрой в Российской Федерации (0,3%), по-видимому, объясняется поздней диагностикой [4]. Имеются гендерные и возрастные особенности заболевания, которое преимущественно поражает мужчин зрелого и пожилого возраста и женщин в периоде постменопаузы. Заболеваемость подагрой неуклонно растет на протяжении последних 50 лет во всем мире, особенно в странах с развитой экономикой [5]. При этом имеются существенные географические и этнические различия в заболеваемости подагрой, связанные с генетическими факторами. К внешнесредовым факторам риска развития подагры относятся социально-экономические, диетические факторы, коморбидность, прием определенных медикаментов (диуретиков и др.), алкоголя, которые влияют на уровень мочевой кислоты и образование кристаллов моноурата натрия [1, 5]. Рост заболеваемости подагрой происходит параллельно популяционному росту частоты ожирения, артериальной гипертензии, хронической почечной недостаточности, наличие которых ассоциируется с повышенным риском развития заболевания [6]. Результаты многоцентрового российского исследования подтверждают тесную связь подагры с метаболическим синдромом, который встречается у 57% больных подагрой и ассоциирован с наличием ишемической болезни сердца,

сахарным диабетом типа 2, инфарктом миокарда, сердечной и почечной недостаточностью [7].

Главным предиктором развития подагры является гиперурикемия. При превышении определенного уровня содержания мочевой кислоты в сыворотке крови (>400 ммоль/л) происходит насыщение тканей моноуратом натрия, создаются условия для его кристаллизации и, следовательно, развития подагры [8]. С образованием кристаллов начинается субклиническое воспаление, следствием которого являются постепенное образование костных эрозий и деструкция мягких тканей, таких как почечная паренхима. До развития клинически видимых тофусов эти изменения могут быть обнаружены только с помощью современных визуализирующих методов: двойной энергетической компьютерной томографии, компьютерной томографии или ультрасонографии [9]. Редкие приступы острого артрита могут создавать видимость благополучия, в то время как в межприступный период продолжается процесс повреждения тканей, обусловленный персистирующим отложением кристаллов моноурата натрия и воспалением (асимптоматический период). Хроническая подагра в типичных случаях развивается спустя годы после острых приступов и характеризуется исчезновением межприступных периодов, свободных от боли.

Подагра развивается только у 22% лиц с асимптоматической гиперурикемией. К факторам риска развития подагры относятся возраст, диетические пристрастия и коморбидные заболевания, такие как почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, гиперинсулинемия и ожирение [10]. В свою очередь, возникновение и течение подагры даже при небольшой длительности усугубляет течение артериальной гипертензии и увеличивает риск развития атеросклероза [11].

В организме поддерживается динамический баланс уратов, который определяется, с одной стороны, потреблением пуринов с пищей и эндогенным их синтезом, с



другой – распадом и выведением через почки и кишечник. Снижение почечной экскреции является причиной гиперурикемии в ~90% случаев. У здоровых лиц ~10% мочевой кислоты, отфильтрованной гломерулами, экскретируется в мочу. Остальное количество реабсорбируется органическими ионными транспортерами, такими как транспортер уратов URAT-1, который играет наиболее важную роль в регулировании уровня мочевой кислоты [9].

Принципы терапии

Образование кристаллов – обратимый процесс, что означает возможность контроля заболевания. Кристаллы могут растворяться, когда уровень мочевой кислоты снижается ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, т.е. ниже 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). Чем ниже уровень мочевой кислоты, тем быстрее растворятся депозиты кристаллов и тофусы. Поэтому цель терапии подагры – снизить уровень мочевой кислоты ниже точки супернасыщения сыворотки уратами, иногда значительно ниже [9]. Ассоциация ревматологов России рекомендует целевой уровень ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [12]. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) также рекомендуют целевой уровень менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [2, 12, 13] и более низкий – менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) для больных с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) [2, 13].

Лечение подагры в соответствии с современными рекомендациями направлено на улучшение исходов заболевания. Для этого необходимо [12, 13]:

- купирование и предотвращение развития приступов подагрического артрита;
- индуцирование разрешения тофусов на фоне длительной терапии;
- эффективное управление коморбидными заболеваниями, которые поддерживают гиперурикемию.

Алгоритм лечения приступа подагрического артрита в соответствии с рекомендациями EULAR представлен на рис. 1 [2].



Алгоритм управления гиперурикемией у больных подагрой включает следующие этапы:

1. Постановка диагноза в соответствии с классификационными критериями диагностики подагры ACR/EULAR (2015 г.) [14].
2. Общие рекомендации по ведению пациентов с подагрой [2]:
 - а) обучение пациента, включающее информацию о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных заболеваниях, принципах лечения острых атак и устранения кристаллов мочевой кислоты путем снижения ее уровня ниже целевого на протяжении всей жизни;
 - б) рекомендации пациенту относительно образа жизни: снижение массы тела, если необходимо – отказ от алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков), подслащенных напитков; избегать переизбытка и избыточного потребления мяса и морепродуктов. Поощряется употребление молочных продуктов низкой жирности. Следует рекомендовать регулярную физическую активность;
 - в) систематическое обследование каждого пациента с подагрой с целью диагностики коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, диабет и курение, что является неотъемлемой частью управления подагрой.
3. Коррекция сопутствующей терапии: отмена петлевых и тиазидных диуретиков по возможности; при артериальной гипертензии предпочтительны лозартан и антагонисты кальция, при гиперлипидемии – статины и фенофибрат [2].
4. Определение показаний к уратснижающей терапии [2]:
 - повторяющиеся атаки острого артрита (≥ 2 в год);
 - тофусы;
 - уратная артропатия;
 - и/или камни в почках;
 - сразу после постановки диагноза в особых группах пациентов: пациенты молодого возраста (<40 лет), или пациенты с очень высоким уровнем мочевой кислоты (>8 мг/дл; 480 мкмоль/л), и/или пациенты с коморбидными заболеваниями (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).
5. Определение целевого уровня мочевой кислоты [2]. При лечении уратснижающими препаратами рекомендуется

поддерживать уровень мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у большинства пациентов. Мочевая кислота ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов пациентам с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые атаки) до полного растворения кристаллов и прекращения подагры. Уровень мочевой кислоты ниже 3 мг/дл не рекомендуется сохранять в течение длительного периода.

6. Назначение уратснижающих препаратов [2]. Все уратснижающие препараты начинают применять с низкой дозы и затем титруют до достижения целевого уровня мочевой кислоты. Мочевую кислоту поддерживают на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении жизни.
7. Профилактика приступов острого подагрического артрита при инициации уратснижающей терапии [2]. Должна быть обсуждена с пациентом и рекомендуется в течение 6 мес после начала уратснижающей терапии. Предпочтение отдается колхицину в дозе 0,5–1 г в день, доза должна быть уменьшена при почечной недостаточности. В случаях почечной недостаточности и при лечении статинами пациент и врач должны иметь настороженность в отношении потенциальной нейротоксичности и/или мышечной токсичности при применении колхицина в качестве средства профилактики. Следует также избегать назначения вместе с колхицином сильных ингибиторов Р-гликопротеина и/или ингибиторов СYP3A4.

Если колхицин плохо переносится или противопоказан, следует рассмотреть применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в низких дозах при отсутствии противопоказаний.

Схема применения уратснижающей терапии представлена на рис. 2 [2].

В качестве уратснижающей терапии 1-й линии применяют ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол или фебуксостат [2, 13]. Ксантиноксидаза является ключевым ферментом пуринового обмена, с помощью которого из гипоксантина образуется ксантин и затем из последнего также под влиянием ксантиноксидазы – мочевая кислота [8]. Побочным продуктом этих превращений являются реактивные формы кислорода, способные вызвать оксидативный стресс и повреждение тканей, в частности сосудистого эндотелия. Ингибиторы ксантиноксидазы, снижая уровень мочевой кислоты, уменьшают оксидативный стресс и связанную с ним эндотелиальную дисфункцию, которая лежит в основе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [15], как правило, сопутствующих подагре и прогрессирующих на ее фоне. Имеются клинические исследования, подтверждающие благоприятное действие ингибиторов ксантиноксидазы на сердечно-сосудистую систему и почки, что явилось основанием для экспертов EULAR рекомендовать возможно более раннее назначение уратснижающей терапии этими препаратами [2].

Первым препаратом этой группы был аллопуринол, который представляет собой изомер гипоксантина и метаболизируется в оксипуринол, который ответственен за большинство эффектов, связанных с обменом мочевой кислоты и метаболизмом пуринов [16]. Аллопуринол снижает концентрацию уратов в крови, моче и общую продукцию пуринов. Имеются клинические исследования, подтверждающие кардиопротективные эффекты аллопуринола [2, 15]. Аллопуринол применяется в мире уже в течение более 40 лет и до недавнего времени был единственным препаратом для лечения подагры в РФ.

Аллопуринол рассматривается в целом как достаточно безопасный препарат с хорошей переносимостью. Вместе с тем применение аллопуринола ограничено у ряда пациен-

тов в связи с его побочными эффектами и особенностями действия [15]. Во-первых, это непереносимость препарата вследствие реакций гиперчувствительности (встречаются редко, менее чем у 2% пациентов, но могут быть фатальными), а также других побочных эффектов, таких как диарея, боль в эпигастрии, кожная сыпь, головная боль, головокружение, сонливость. Во-вторых, недостаточный контроль заболевания у пациентов с почечной недостаточностью, у которых используются более низкие дозы аллопуринола. Но, несмотря на это, побочные эффекты наиболее часто встречаются именно у данных пациентов. В-третьих, у ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже при использовании максимальной дозы. В связи с этим возникла необходимость в создании нового препарата аналогичного механизма действия, но лишённого указанных недостатков.

Фебуксостат в отличие от аллопуринола является непуриновым селективным ингибитором ксантиноксидазы. В исследованиях *in vitro* было показано, что он на 2–3 порядка сильнее, чем аллопуринол, ингибирует ксантиноксидазу. В отличие от аллопуринола фебуксостат не действует на другие ферменты пуринового метаболизма, что позволяет считать его селективным ингибитором ксантиноксидазы. Фебуксостат отличается благоприятным профилем фармакокинетики [17]. Препарат быстро и хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (абсорбция составляет 84%) и на 99% связывается с белками плазмы. Фебуксостат имеет двойной путь выведения: выводится преимущественно через печень, в основном минуя связывание с цитохромом P450, и через почки, где препарат экскретируется в основном в конъюгированном виде. Благодаря этим особенностям не требуется изменения дозы у пожилых пациентов, пациентов с умеренным нарушением функции печени и с умеренной почечной недостаточностью. Достоинством препарата является также отсутствие серьезных реакций взаимодействия с другими препаратами.

Результаты исследований

Преимущества фебуксостата перед аллопуринолом подтверждены рандомизированными контролируемыми многоцентровыми клиническими исследованиями II–IV фазы (FACT, APEX, CONFIRMS и др.), ряд которых включал пациентов из РФ. Была показана большая эффективность фебуксостата в суточной дозе 80 и 120 мг перед аллопуринолом в дозе 300 мг/сут. Отмечены хороший профиль безопасности и отличная переносимость фебуксостата, в том числе у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, благодаря преимущественно печеночному метаболизму препарата. Побочные эффекты наблюдались нечасто и включали, главным образом, повышение трансаминаз, гастроинтестинальные расстройства и кожную сыпь. Несмотря на сообщения о возможности перекрестных кожных реакций на фебуксостат и аллопуринол, последние данные это не подтверждают. Поэтому на сегодняшний день аллергические реакции на аллопуринол не являются противопоказанием для назначения фебуксостата, но требуется более тщательное наблюдение за этими пациентами [2]. В клинических исследованиях были продемонстрированы более высокая эффективность и лучшая переносимость фебуксостата по сравнению с аллопуринолом у пациентов с гиперурикемией и подагрой, в особенности у пациентов с почечной недостаточностью, у которых риск побочных эффектов был достоверно ниже при применении фебуксостата [15].

Фебуксостат применяется в Европе, Великобритании и США с 2008 г. и в настоящее время разрешен к применению в РФ. Препарат показан для лечения подагры при противопоказаниях или недостаточной эффективности аллопуринола, который рассматривается как препарат

1-й линии в лечении подагры [2]. В США оба ингибитора ксантинооксидазы – аллопуринол и фебуксостат – рассматриваются как препараты 1-й линии [13]. Начальная доза фебуксостата – 40 мг 1 раз в день, через 2 нед дозу рекомендуется увеличить до 80 мг в день, если не достигнут целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Общая тактика применения фебуксостата не отличается от таковой при лечении аллопуринолом. Лечение не рекомендуется начинать на фоне острого подагрического приступа. Рекомендуется проводить профилактику острого подагрического артрита в течение первых 6 мес после начала лечения фебуксостатом или после последней подагрической атаки, по принципу – что дольше. В качестве средств профилактики используются НПВП, ингибиторы циклооксигеназы-2 или колхицин. Уровень мочевой кислоты в период титрования препарата рекомендуется мониторировать каждые 2–5 нед, наряду с клиническим анализом крови, печеночными тестами и креатинином. После достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови контроль лабораторных показателей рекомендуется проводить каждые 6 мес при отсутствии изменений в дозе препарата [9].

Помимо ингибиторов ксантинооксидазы для лечения подагры могут использоваться урикозурические препараты (пробенецид и бензбромарон), однако эти препараты отсутствуют в РФ. Урикозурическим эффектом обладают также лозартан и фенофибрат, которые рекомендуется включать в лечение подагры по показаниям. При рефрактерной к лечению подагре в Европе и США используют пеглотиказу – рекомбинантную уриказу для парентерального введения (в РФ не зарегистрирована).

Таким образом, современные методы лечения подагры позволяют управлять этим заболеванием при достижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на основе обучения пациентов и применения ингибиторов ксантинооксидазы. Появление фебуксостата открывает новые возможности в лечении подагры у широкого круга пациентов, в том числе с ограничениями или противопоказаниями к применению аллопуринола.

Литература/References

- Барскова В.Г., Кудяева Ф.М. Кристаллические артропатии. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 372–85. / Barskova V.G., Kudyaeva F.M. Kristallicheskie artropatii. V kn.: Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 372–85. [in Russian]
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): 29–42.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136–41.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 4: 4–13. / Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanii v populatsiakh vzroslogo naseleniia Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2008; 4: 4–13. [in Russian]
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11 (11): 649–62.
- Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (5): 569–73. / Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.S. Iskhody podagry. Obzor literatury. Chast' I. Epidemiologiya podagry, faktory riska i techenie zabolevaniia s razvitiem khronicheskoi tofusnoi formy. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2013; 51 (5): 569–73. [in Russian]
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (60): 15–8. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuiushchikh zabolevanii u bol'nykh podagroi. Dannye mnogotsentrovogo issledovaniia. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2012; 50 (60): 15–8. [in Russian]
- McLean L, Becker MA. The pathogenesis of gout. In: *Rheumatology Fourth Edition*. Edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. Philadelphia, 2008; p. 1813–27.
- Keenan RT. Limitation of the current standarts of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clin Ther* 2017; 39 (2): 430–40.
- Neogy T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011; 364: 443–52.
- Логина Т.К., Шостак Н.А. Подагра. В кн.: Руководство по неишемической кардиологии. Под ред. Н.А.Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 154–65. / Loginova T.K., Shostak N.A. Podagra. V kn.: Rukovodstvo po neishemicheskoi kardiologii. Pod red. N.A.Shostak. M.: GEOTAR-Media, 2009; 154–65. [in Russian]
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 752. / Revmatologija: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN E.L.Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 752. [in Russian]
- Kanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout Part I: Systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1431–46.
- Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (Рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (6): 581–5. / Eliseev M.S. Klassifikatsionnye kriterii podagry (Rekomendatsii ACR/EULAR). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2015; 53 (6): 581–5. [in Russian]
- Bove M, Cicero AFG, Veronesi M, Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 23–8.
- Emmerson BT. The management of gout. In: *Rheumatology Fourth Edition*. Edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. Philadelphia, 2008; p. 1839–46.
- Барскова В.Г., Ильных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 2: 52–8. / Barskova V.G., Il'nykh E.V., Nasonov E.L. Febuksostat – novyi preparat v terapii podagry. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2011; 2: 52–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мясоедова Светлана Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: msee@mail.ru