

# Складний пацієнт із подагрою, або Як не померти від цієї недуги

14 травня в онлайн-форматі відбувся майстер-клас «Медикаментозна резистентність у лікуванні тяжких форм артритів». У рамках заходу прозвучали доповіді щодо призначення біосимілярів, обраних аспектів діагностики артритів, лікування сполученої із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) гіперурикемії (ГУ) тощо.



**Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Сміяна** представила доповідь, присвячену лікуванню складних пацієнтів із подагрою.

Відповідно до національного класифікатора хвороб НК 025:2019, зазначене захворювання належить до рубрики «Артропатії»; класифікується на ідіопатичне, що зумовлене свинцем, спричинене лікарськими засобами, неуточнене, а також може виникнути й інша вторинна подагра. Водночас виокремлюють подагру, асоційовану з порушенням функції нирок. Своєю чергою, ГУ як порушення пуринового обміну за відсутності артрититу та тофусів належить до рубрики «Ендокринологія».

Подагричний артрит – це не просто накопичення uratів у суглобі. Патогенез цього захворювання передбачає запуск складного запального каскаду за участю прозапальних медіаторів, наприклад інтерлейкіну-1 $\beta$ , що сприяє кристалізації солей. При ушкодженні тканин за умови нападу подагри відбувається синтез ще більшої кількості сечової кислоти (СК), що спричиняє залучення до процесу нових моноцитів, які й виділяють інтерлейкін-1 $\beta$ , змінюючи імунну відповідь і зумовлюючи схильність до низки супутніх хвороб.

Хворих на подагру умовно можна розподілити на осіб із хорошими перспективами (без коморбідних станів, із поодинокими невеликими тофусами та незначною ГУ) та складних пацієнтів (з ожирінням, артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, високим рівнем СК у сироватці крові, множинними тофусами). Показано, що тофуси спричиняють ерозії кісток при подагрі як у зв'язку з безпосередніми несприятливими ефектами кристалів СК, так і через хронічне запалення м'яких тканин. Хворим із тофусами навіть за відсутності коморбідних станів зазвичай властива низька якість життя (Sapsford M. et al., 2017).

Головним елементом прогресування подагричної ерозії кісток є діяльність остеокластів; їх активація за умови подагри опосередковується інгібуванням остеопротегерину, що запобігає диференціації цих клітин. Клітини, що містяться всередині й навколо тофусу (макрофаги, опасисті та плазматичні клітини), сприяють вивільненню прозапальних цитокінів і споріднених сполук (інтерлейкінів-1 та -1 $\beta$ , простагландину E2, циклооксигенази-2, фактора некрозу пухлини), котрі посилюють остеокастогенез. І навпаки, гістологічні дослідження демонструють, що в ділянках накопичення кристалів СК спостерігається мала кількість остеобластів, тобто при тофусній подагрі порушуються репаративні процеси (Martinton F. et al., 2006).

Відповідно до даних сучасної літератури, на ранніх стадіях кристали СК найкраще візуалізуються при ультразвуковому дослідженні чи дихоенергетичній комп'ютерній томографії (КТ). Своєю чергою, магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу чітко побачити синовіїти та запальні зміни (Hayashi R. et al., 2017). Описані випадки тофусного артрититу з наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, тому для диференційної діагностики можуть бути доцільними ретельна оцінка анамнезу (з'ясування сімейного анамнезу подагри, зловживання алкоголем, попереднє застосування діуретиків тощо), виявлення кристалів СК у синовиальній ріднині та тофусі, застосування візуалізаційних досліджень, зокрема КТ. Іншим складним для діагностики варіантом може бути подагра, що мімікрує під спондилеоартрит. У таких випадках інформативним є гістохімічне або імуногістологічне дослідження. Співіснування подагри й анкілозивного спондиліту чи ревматоїдного артрититу є досить рідкісним, тому слід бути обережним при встановленні такого діагнозу.

При подагрі ерозії кісток переважно уражають нижні кінцівки. Локалізація ерозій може бути внутрішньосуглобовою, параартикулярною та віддаленою від суглобів. Диференційної діагностики між подагрою, що імітує ревматоїдний артрит, і ревматоїдним артритом потребують пацієнти з такими ознаками: відсутність ранкової сукстості, ураження проксимальних міжфалангових і променезап'ясткових суглобів, зниження щільності кісткової тканини, ерозії та кісти епіфізів, наявність маргінальних ерозій, збереження міжсуглобової щільності. Підшкірні вузли наявні в третині пацієнтів із ревматоїдним артритом (практично всі ці хворі є серопозитивними). У пацієнта з вузликами та відсутнім ревматоїдним фактором необхідно виключити подагру.

Цікаво, що при подагрі ерозії кісток співіснують із новими кістковими утвореннями (шпори, остеофіти тощо). Ймовірно, цей процес є ремоделюванням тканин у відповідь на тофуси й ерозивні зміни.

Для усунення гострих нападів подагричного артрититу застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцині і глюкокортикостероїди (ГК). Відповідно до рекомендацій Американської колегії ревматологів (ACR, 2020), слід віддавати перевагу низьким дозам колхіцину, оскільки ефективність високих і низьких доз приблизно однакова, а ризик побічних ефектів є дозозалежним. Цільовий рівень СК відповідно до цих рекомендацій становить 360 мкмоль/л. За наявності тофусів Європейською протиревматичною лігою (EULAR) рекомендовано зменшувати СК до ще нижчого рівня – 300 мкмоль/л. Препарат вибору для уратознижувальної терапії (УЗТ) – алопуринол. Першу лінію медикаментозної профілактики нападів представляє колхіцин, а як альтернатива призначаються НПЗП або ГК; тривалість профілактики має становити 6 міс або 3 міс після досягнення цільового рівня СК.

Колхіцин найефективніший у першу добу гострого нападу подагри. Хоча цей препарат має потужну протизапальну дію, йому властивий вузький терапевтичний індекс. Дозозалежні токсичні явища, що виникають на тлі лікування колхіцином, включають діарею, нудоту, блювання та мієлосупресію.

Лікування ГК може зумовити несприятливі метаболічні наслідки, критичні для хворих із ССЗ. Зокрема, гострими побічними явищами внаслідок застосування препаратів цієї групи є артеріальна гіпертензія й інсулінорезистентність, а тривалий їх прийом може спричинити центральне ожиріння та дисліпідемію. Патогенетичним підґрунтям цих ефектів є збільшення внутрішньосудинного об'єму, звуження судин, дисфункція ендотелію та міокарда. Аналіз даних 50656 пацієнтів виявив, що хоча б один прийом ГК протягом минулих 3 міс був пов'язаний зі зростанням кардіо- та цереброваскулярного ризику. Особливо виразне збільшення ймовірності ССЗ на тлі прийому ГК відзначається при перевищенні дози преднізолону 7,5 мг/добу (Mouradjian T. et al., 2020).

Що стосується НПЗП, то Управління за контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) зобов'язало виробників розмішувати на упаковках препаратів цієї групи позначку про те, що зазначені засоби можуть збільшити ризик фатальних серцево-судинних подій; ця норма застосовується щодо як селективних, так і неселективних НПЗП. У разі серцевої недостатності (СН) також бажано уникати НПЗП, оскільки потенціал накопичення рідини, резистентність до сечогінних засобів і посилене звуження судин під їх дією здатні посилювати чи навіть спричинити такий патологічний стан (в одному з метааналізів було виявлено дворазове збільшення ризику СН за умови прийому НПЗП). Небезпечними в цьому контексті є навіть короткотривалі курси лікування НПЗП (Mouradjian T. et al., 2020). У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення остеоартрититу (OARSI, 2019) зазначено, що пацієнтам із супутніми ССЗ слід уникати усіх НПЗП. Це обґрунтовує доцільність вибору колхіцину (не НПЗП) у хворих із коморбідними хворобами серця та судин.

За наявності протипоказань до колхіцину чи в разі неуспішного лікування впродовж 36 год пацієнтам із ССЗ як друга лінія терапії призначаються ГК. Внутрішньосуглобову терапію стероїдами гормонами доцільно застосовувати за умови моноартикулярного ураження для мінімізації системного впливу ГК і несприятливих наслідків. Пероральна терапія ГК має характеризуватися обмеженою тривалістю (3-5 днів) і дозою (30-35 мг/добу), оскільки короткі курси ГК не погіршують перебіг СН (Mouradjian T. et al., 2020). Утім, пацієнти з таким станом, що лікуються ГК, повинні монітувати масу тіла та повідомляти лікаря в разі збільшення ваги під час лікування чи впродовж кількох днів після його завершення.

Що стосується нових препаратів для лікування подагри (канакінумаб, анакінара), то немає доказів, що вони можуть погіршувати перебіг або прогноз ССЗ. Однак, зважаючи на їх значну вартість, підвищений ризик інфекцій і відносно невеликі клінічні переваги, ці препарати не є практичними для рутинного використання.

Цьогоріч опубліковано консенсус Інтегрованої академії діабету й ендокринології щодо ведення пацієнтів з асимптоматичною ГУ. Згідно з цим документом обстежувати хворого на ГУ слід у таких випадках: анамнез гострого типового моноартриту, анамнез хронічної подагри чи наявності тофусів, сечокам'яна хвороба (СКХ), наявність зловиясних утворень (особливо під час хіміотерапії), прийом препаратів, які здатні спричинити ГУ (тіазидні діуретики, малі дози аспірину), хронічні хвороби нирок, ССЗ, метаболічний синдром. Забір крові слід робити вранці натще, уникаючи вживання алкоголю, наркотиків, куріння й енергійних фізичних вправ напередодні ввечері (Valsaraj R. et al., 2020).

Пацієнтам із ССЗ і ГУ рекомендовано розпочати УЗТ; вона також доцільна в осіб із хронічною хворобою нирок. Порівняно з алопуринолом кращим вибором є фебуксостат, оскільки алопуринол може потребувати модифікації дози та здатен спричинити низку серйозних побічних ефектів. За нормальної

функції нирок можливе застосування алопуринолу дозою 50-100 мг/добу. Пацієнтам із хронічною хворобою нирок як перша лінія терапії рекомендується фебуксостат. Розпочинати слід із дози 40 мг/добу, поступово титруючи її до досягнення цільового рівня СК ( $\approx 360$  мкмоль/л). Необхідно уникати зниження концентрації СК  $< 180$  мкмоль/л протягом тривалого часу (Valsaraj R. et al., 2020).

На протизапальні рекомендації, ACR умовно виступає проти УЗТ щодо пацієнтів із безсимптомною ГУ у зв'язку з фінансовою недоцільністю. Ініціювати УЗТ суворо рекомендовано хворим на подагру з будь-якою з наведених ознак:  $\geq 1$  підшкірного тофусу, наявність типових рентгенологічних ознак ураження кісток, часті напади подагричного артрититу ( $\geq 2$  р/рік). Розпочинати УЗТ умовно рекомендовано пацієнтам, у яких відбувся  $> 1$  напад, але сумарно  $< 2$  на рік, і умовно не рекомендовано особам, у яких стався 1 напад подагри. Винятком є пацієнти із середньотяжкою та тяжкою стадіями хронічної хвороби нирок ( $\geq 3$ ) і СКХ (Fitzgerald D. et al., 2020).

Хворим, які підлягають монотерапії інгібіторами ксантиноксидази в максимально допустимій дозі, проте не досягли цільових показників СК та/або мають часті подагричні напади, та/або не відзначають розсмоктування тофусів, умовно рекомендовано перейти на альтернативний препарат тієї самої групи. Така тактика має переваги над додаванням урикозуричних препаратів (Fitzgerald D. et al., 2020).

Таким альтернативним препаратом є фебуксостат. Цей медикамент не лише знижує частоту загострень, а й зменшує синовіт за даними МРТ (Dalbeth N. et al., 2017). M. Shen і співавт. (2018) ретроспективно проаналізували ефективність і безпеку застосування фебуксостату в пацієнтів із подагрою й низьким рівнем СК у сироватці крові. Через 1 рік терапії об'єм тофусів у середньому знизився на 62,8%, а концентрація СК – на 34,8%; водночас знизився креатинін сироватки (зі 162,5 $\pm$ 9,2 мкмоль/л до 131,4 $\pm$ 11,0 мкмоль/л). Через 2 міс після початку лікування почала зменшуватися кількість нападів, а через рік напади не відзначалися взагалі. Автори дійшли висновку, що фебуксостат має виражену уратознижувальну дію, котра супроводжується регресом тофусів і покращенням функції нирок.

Єдиними модифікуючими факторами, що можуть спровокувати виникнення СКХ у пацієнта з подагрою, є ожиріння та застосування тіазидних діуретиків. Алопуринол не здатен запобігти розвитку СКХ, тоді як фебуксостату притаманна така властивість.

Для пацієнта з подагрою, ішемічною хворобою серця та СН препаратом першої лінії є алопуринол. Також може успішно застосовуватися пробенецид (як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з алопуринолом). Потенційна можливість підвищеного ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу СН обмежує застосування фебуксостату та пелогікази для тривалої УЗТ. Утім, серед 99600 пацієнтів похилого віку, котрі взяли участь у програмі Medicare, ризик ССЗ (у тому числі інфаркту міокарда, появи/загострення СН) у групах фебуксостату й алопуринолу не відрізнявся. Оскільки деякі рекомендації щодо УЗТ мають умовний характер, слід обов'язково обговорювати всі рішення з пацієнтами (Zhang M. et al., 2017).

На фармацевтичному ринку України фебуксостат представлений препаратом Ефстат (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Ефстат є генеричним лікарським засобом із доведеною біоеквівалентністю референсному фебуксостату. Перевагами Ефстату є ефективна терапія подагри, пригнічення синтезу СК і європейська якість у комплексі з відносно невисокою вартістю. Загалом вартість фебуксостату перевищує вартість алопуринолу, проте ретельний фармакоеконічний аналіз продемонстрував, що застосування фебуксостату є фінансово вигіднішим. П'ятирічний додатковий коефіцієнт рентабельності становив 5377 дол. США на одного пацієнта, що досягає цільового рівня СК. Причини цього є ефективніша профілактика загострень, зниження показників смерті, запобігання виникненню та прогресуванню хронічної хвороби нирок.

Наприкінці доповіді професор С.І. Сміяна нагадала, що рівень СК можуть підвищувати такі препарати кардіоваскулярного спрямування, як аспірін у низьких дозах і гідрохлортиазид (Salem B. et al., 2017). Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, еналаприл), навпаки, здатні зменшувати урикемію, посилюючи виведення СК нирками. Аналогічний ефект властивий блокуаторам рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартану.  $\beta$ -блокатори підвищують концентрацію СК у крові, проте механізм цього ефекту точно не встановлений. СК також тимчасово зростає внаслідок застосування радіоконтрастних препаратів (Salem B. et al., 2017). Наявні дані, що амлодіпін здатен знижувати СК, тому може успішно застосовуватися щодо хворих із подагрою й артеріальною гіпертензією (Jurascsek S. et al., 2020). У рекомендаціях ACR (2020) наведена умовна пропозиція замінити у хворих на подагру гідрохлортиазид на альтернативний антигіпертензивний засіб, а також зазначена умовна порада не припиняти вживати низькодозові аспірини чи замінювати статини на фенофібрат.

Підготувала Лариса Стрільчук

# ЕФСТАТ

Фебуксостат



## ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ\*

- ✓ **Ефективна**  
терапія подагри
- ✓ **Пригнічення**  
утворення  
сечової кислоти
- ✓ **Європейська якість,**  
українська ціна\*\*



ЕФСТАТ. Р.П. UA/17530/01/01; UA/17530/01/02

**Склад:** діюча речовина: febuxostat; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Фебуксостат. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Для дозування 80 мг та 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. Для дозування 120 мг. Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП). Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їди. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців. Синдром лізису пухлини (СЛП). Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Застосовують перорально, незалежно від вживання їди. Застосування Ефстату слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати щонайменше 7 діб, однак прийом лікарського засобу можна продовжити до 9 діб відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки. **Спосіб зберігання.** Застосовують перорально незалежно від прийому їди. Діти. Застосування фебуксостату пацієнтам віком до 18 років не показано через відсутність досвіду його застосування в педіатрії. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції були у більшості випадків, легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування. Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Дженефарм СА. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 18 км Мерезонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

\* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

\*\* Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ**