

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* 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.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 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. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® 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 у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповязань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Артур Конан Дойл, Шерлок Холмс і подагра

Сер Артур Конан Дойл (1859-1930), усевітньо відомий «батько» Шерлока Холмса, на момент розквіту кар'єри письменника був досвідченим лікарем. Після здобуття освіти на медичному факультеті в Единбурзі (бакалавр медицини та магістр хірургії в 1881 році; доктор медицини в 1885 році) він працював лікарем загальної практики в Саутсі з 1882 по 1890 рік. Окрім того, Конан Дойл проводив і публікував власні наукові дослідження, що друкувалися в таких авторитетних уже на той час журналах, як The Lancet і British Medical Journal. «Є небагато сторін медичного життя, з якими я не мав би особистого досвіду», – говорив про себе письменник. Зрештою, на хвилі літературного успіху він відмовився від кар'єри лікаря. Проте його літературна творчість містить багато згадок про різні хвороби та їх лікування, зокрема про подагру.

Прикладами інтеграції медичного досвіду Конан Дойла в літературу є його оповідання «Пістрява стрічка», «Детектив при смерті», «Нога диявола», «Вампір із Сассексу». Лікарські знання автор вкладає в персонажа Холмса та робить із нього блискучого криміналіста, який чудово розуміється на отрутах, припускає причину смерті за словесним описом тіла, у своїй імпровізованій хімічній лабораторії винаходить реактиви для визначення слідів крові. Крім того, геніального сищика супроводжує компаньйон-лікар доктор Ватсон, знання котрого теж допомагають у розв'язуванні кримінальних загадок.

Професійна обізнаність і спостережливість Конан Дойла щодо подагри відображені в оповіданні «Зниклий регбіст». Узагалі ревматична вальвулопатія та подагра згадувалися в оповіданнях Конан Дойла найчастіше. І це не дивно, адже обидві хвороби були досить поширені в Англії XIX століття. Він сам лікував таких хворих під час своєї лікарської практики.

«Зниклий регбіст» був опублікований 1904 року як частина нової збірки з 13 історій, у яких автор відродив Шерлока Холмса після його вдаваної загибелі. До речі, сам Конан Дойл на той час дещо втомився від свого персонажа та планував таки покінчити з ним, але екстравагантний сищик настільки полюбився публіці, що видавець змусив письменника оживити його на сторінках нових творів. Пізніше оповідання «Зниклий регбіст» увійшло до збірки, яка так і називалася – «Повернення Шерлока Холмса» (1905).

Оповідання належить до низки так званих некримінальних пригод Холмса, коли за загадковими подіями криються не злочинні наміри, а різні життєві обставини та мотиви героїв. Сюжет зав'язаний на загадковому зникненні Годфрі Стонтонна, зіркового гравця регбійної команди Триніті-коледжу Кембриджу, який раптово безслідно зник перед важливим контрольним матчем. На прохання тренера команди Холмс і Ватсон провели розслідування та з'ясували, що молодий чоловік утік свідомо, щоб опинитися біля ліжка своєї молодшої дружини, яка помирала від туберкульозу. Стонтон одружився таємно, оскільки шлюб протистояв його дядьку, лорду Маунт-Джеймсу, дуже багатий і хворий на подагру. Заможний родич погрожував залишити Стонтонна без спадщини, якщо той візьме за дружину жінку не благородної крові.

Насправді це оповідання Конан Дойла є дуже автобіографічним. По-перше, сам Конан Дойл був завзятым спортсменом і гравцем команди Единбурзької медичної школи з регбі. Оригінальна назва твору (The Adventure of the Missing Three-Quarter) відсилає до стратегії гри «в три чверті». По-друге, згадка про туберкульоз також є автобіографічною, оскільки стосується сумного випадку Луїзи Гокінс – першої дружини Дойла. У 1893 році Луїза захворіла на туберкульоз і померла 4 липня 1906 року, через два роки після виходу оповідання.

Що стосується подагри, то на самому початку своєї медичної кар'єри Конан Дойл описав у The Lancet особливий випадок жінки з очними проявами цього захворювання. У медицині XIX століття вже було широко прийняте уявлення про різну поширеність подагри в чоловіків і жінок дорослого віку. За словами британського лікаря Джона Мілнера Фотергілла (1841-1888): «Стать також має значення. Чоловіки більш схильні до подагри, ніж жінки». Сьогодні ми з легкістю даємо механістичне пояснення цьому спостереженню. Нижча поширеність подагри в жінок пременопаузального віку пов'язана з урикозуричною дією естрогенів. Окрім того, пацієнтка, яку описав Конан Дойл, могла бути вражена спадковою формою подагри. Насправді вона належала до генеалогічного дерева, що сягало трьох поколінь зі згадками про подагру (дідусь, батько та дочка). Отже, спостереження Конан Дойла переконливо підтвердило, що «подагра, без сумніву, є спадковою хворобою». Сьогодні повногеномні дослідження підтверджують роль поліморфізму генів у патогенезі первинної подагри через порушення ниркової або кишкової екскреції уратів.

У замітці в The Lancet Конан Дойл також прокоментував «протейний характер» подагри, яка може набувати різних форм. Ця концепція мультиформності широко прийнята

в сучасній медичній літературі. Очні прояви в молодій жінки були й залишаються нетиповими для подагри. Проте цілком можливо, що багатогранність проявів хвороби була наслідком діагностичних помилок. Тепер ми знаємо, що багато захворювань, як-от ревматоїдний артрит, псевдоподагра (відкладення пірофосфату кальцію) та стресові переломи великого пальця ноги, можуть імітувати подагру. І навпаки, подагра може бути чудовим симулятором інших хвороб. Такі діагностичні помилки були набагато ймовірнішими в XIX столітті, коли точні методи діагностики ще не набули поширення. Хоча вже 1847 року сер Альфред Берінг Гаррод описав свій знаменитий «тест із ниткою» – перший напівкількісний метод визначення сечової кислоти в сироватці крові або сечі.

Цікаво, що в «Зниклому регбісті» Конан Дойл відійшов від стереотипу про подагру як хворобу заможних. За сюжетом, лорд Маунт-Джеймс є одним із найбагатших людей Англії. Однак автор змальовує його як «...маленького кумедного дідка, що вимахував руками. На ньому були вицвілий сурдут, біла краватка й циліндр із широченними крисами – справжнісінький сільський пастор або найманий жалібник». Це зображення є дещо дивним для кінця XIX століття, коли панувало переконання, що переїдання, а особливо вживання занадто великої кількості м'яса й алкоголю, провокує подагру.

Отже, характеристика лорда Маунт-Джеймса від Конан Дойла не відповідає типовому уявленню того часу про хворого на подагру як літнього дворянина, який переїдає й обпивається вином, як це зобразив сатиричний художник Саймон Хелл (рис.). Без сумніву, Конан Дойл був добре знайомий із цими зображеннями, оскільки його дід по батькові, Джон Дойл (1797-1869), був карикатуристом і часто зображував заможних подагричних політиків у своїх сатиричних малюнках.

Про усвідомлення Конан Дойлем гумористичного підтексту подагри можна судити з тосту, який він виголосив перед принцом Вельським і 400 медиками на банкеті з нагоди сторіччя Королівського медико-хірургічного товариства 1905 року: «Ми не впадаємо в крайнощі в наших літературних недугах. Єдиний протилежний приклад, який я знаю, – це подагра, що на всіх наших сторінках з'являється лише як шишка на великому пальці ноги. Чомусь прийнято розглядати її як напівкомічну хворобу, котра тяжко довести, що письменник сам не хворів на неї. Подагричний, непомікований гурман – один із наших постійних персонажів».

В оповіданні «Зниклий регбіст» Конан Дойл дозволив собі єдину жартівливу репліку про подагру. Вона стосується рук лорда Маунт-Джеймса, чиї кісточки були деформовані подагричними тофусами. Сиріл Овертон, тренер команди з регбі Кембриджу, оповідає Холмсу чутки про те, що літній дворянин «міг би натирати більярдний кий своїми суглобами замість крейди».

Дійсно, будучи складеними з кристалів сечової кислоти, тофуси мають крейдяний вигляд, і посилання на тофуси як на «крейдяні камені» постійно трапляється в медичній літературі XIX століття. Проте цей жарт не був оригінальним винаходом Конан Дойла, а походить зі звіту про реальний клінічний випадок. Звіт опублікував 1784 року однофамілець компаньйона Шерлока Холмса – Генрі Ватсон (1702-1793), професор анатомії та хірург у Вестмінстерській лікарні. У першому номері англійського журналу Medical Communications Ватсон повідомив про розтин нещасного містера Віг-Міддлтона, який помер від подагри у віці 50 років, і записав, що «суглоби пальців також опухли й були вузлуваті, кожен вузол був шматочком крейди; і мені казали, що коли він грав у карти, то міг підбивати рахунок партії, креслячи на дошці кісточками своїх пальців». У цьому описі немає нічого неможливого: кутикула з часом стоншується настільки, що назовні відкривається крейдяна речовина, з якої складаються тофуси.

Відтоді пам'ять про цей випадок, описаний Ватсоном, була втрачена, доки він знову не опинився в підручнику,



Рис. Чоловік, який занадто собі дозволяє, уражений подагрою. Біль представлений демоном, який обпалює ногу. Кольорова літографія Джорджа Круйкшенка, 1818 рік. Доступно за посиланням: <https://www.jstor.org/stable/community.24835314>

складеному 1898 року американським лікарем Альфредом Леббеусом Лумісом (1831-1895). Він згадає жарт про подагричні суглоби пальців як чисту вигадку: «Є старий анекдот про те, що людина, хвора на подагру, може натерти крейдою більярдний кий своїми кісточками». Цікаво відзначити, що 1904 року німецький дослідник Карл Петерс (1856-1918) також використав цей жарт у своїй книзі «Англія й англійці», описуючи суспільне життя та звичаї британських підданих, як приклад «сухого й різкого гумору» англійців: «Можна згадати анекдот, який нещодавно почув: «Бідолашний настільки подагричний, що крейдує більярдний кий власними кісточками пальців». Той факт, що Конан Дойл згадав більярд, а не гральні карти, свідчить про те, що він запозичив жарт не з оригінальної праці Генрі Ватсона, а з підручника Луміса чи книги Петерса.

Отже, за літературною творчістю, а також науковими працями Конан Дойла можна вважати експертом з подагри, адже він дотримувався найпрогресивніших медичних концепцій того часу, продемонструвавши надзвичайні знання наукової літератури та спостережливість клініциста.

Якби в часи Конан Дойла була ефективна уратознижувальна терапія...

Сьогодні майже неможливо зустріти хворого на подагру з такою виразною тофусною деформацією кистей, як в оповіданні «Зниклий регбіст». Адже доступна терапія дає змогу знизити рівень сечової кислоти нижче порога кристалізації урату натрію. Ще 1797 року англійський хімік Вуластон продемонстрував наявність уратів у тофусі з власного вуха. Перша здогадка про те, що відкладення уратів є причиною, а не наслідком подагри, збігається з роком народження Артура Конан Дойла та належить серу Альфреду Берінгу Гарроду. Він же одним із перших припустив, що гіперурикемію можна контролювати шляхом обмеження споживання їжі, багатой на пурини. Імовірно, Конан Дойл як лікар ще признавав своїм пацієнтам саліцилати, які у високій дозі (4-6 г) чинять урикозуричний ефект і використовувалися з цією метою з кінця XIX століття. Були навіть зафіксовані випадки регресу тофусів. Проте виразні побічні ефекти змушували лікарів і пацієнтів відмовлятися від такої терапії. Полегшити страждання хворих під час болісних нападів допомагав «старий добрий» колхіцин, відомий іще з античних часів. А ідея впливу на біохімічну основу подагри на довгий час зависла в повітрі й була повною мірою реалізована лише із середини XX століття. Можливо, найважливішим історичним досягненням у лікуванні подагри стала розробка алопуринолу – першого інгібітора ксантиноксидази, за що, зокрема, Джордж Гітчінгс і Гертруда Еліон отримали Нобелівську премію з медицини 1988 року. Відкриттям XXI століття став іще досконаліший інгібітор ксантиноксидази – фебуксостат, що дає змогу досягати цільового рівня сечової кислоти в більшого числа пацієнтів. І вже не думка окремих лікарів, а доказова медицина безсторонньо доводить правильність обраної стратегії контролю подагри.

Література

- Damiani E. Arthur Conan Doyle, Sherlock Holmes, and gout. *Reumatismo*. 2023 Jul 17; 75 (2). doi: 10.4081/reumatismo.2023.1570.
- Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8 Suppl. 1 (Suppl. 1): S1. doi: 10.1186/ar1906. Epub 2006 Apr 12.

Підготував Ігор Петренко