

Современные методы фармакотерапии гиперурикемии в лечении подагры и не только

Подагра – один из наиболее часто встречающихся видов артрита воспалительного генеза. Эта патология определяется сегодня как системное заболевание, развитие которой связано с воспалением в местах отложения кристаллов мочевой кислоты (МК) у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Вопросам эффективной коррекции гиперурикемии была посвящена одна из сессий научно-практической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиции доказательной медицины», которая состоялась 30-31 октября в г. Киеве.

Профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Неонила Михайловна Шуба дала определение гиперурикемии и подагре, отметив, что гиперурикемия – это нарушение метаболизма МК с повышением ее уровня в плазме крови >360 мкм/л у мужчин и >320 мкм/л у женщин. Ги-



перурикемия может формировать клинически манифестную подагру – системное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Подагра является одним из наиболее часто встречающихся артритов воспалительного генеза, ее частота в популяции составляет около 1-2% (западные страны). Заболевание может приводить не только к снижению качества жизни, ограничению активности, но и к смертельным исходам.

Профессор Н.М. Шуба также обозначила факторы риска подагры: модифицируемые, которые включают гиперурикемию, высокопуриновую диету, употребление алкоголя, ожирение, определенные препараты (диуретики), и немодифицируемые – возраст, мужской пол, расовую принадлежность, генетические факторы, хронические заболевания почек. Следует отметить, что употребление пива увеличивает риск возникновения подагры в 2,51 раза, спирта – в 1,6 раза, а употребление вина практически не оказывает влияния на этот показатель. Еще одним важным модифицируемым фактором риска подагры является ожирение. Избыточная масса тела (индекс массы тела, ИМТ, – 25-29,9 кг/м²) увеличивает риск развития подагры в 2,35 раза; при ИМТ 30-34,9 кг/м² риск возрастает в 3,26 раза; а ожирение с ИМТ >35 кг/м² сопряжено с повышением риска подагры в 4,41 раза.

Переход гиперурикемии в подагру проходит определенные стадии. Изначально это асимптомная гиперурикемия, для выявления которой необходимо применять ультразвуковые методы исследования и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Следующая стадия – воспаление и повреждение тканей – проходит с развитием острых перемежающихся атак, впоследствии развивается хроническая тофусная подагра. Системные проявления подагры как тофусной болезни связаны, во-первых, с депонированием кристаллов МК в тканях (связочном аппарате, су стопах, позвоночнике, глазах, субэндокардиально), а во-вторых – с экскрецией МК – в этих случаях развиваются подагрическая нефропатия и подагрическая гастропатия.

Гиперурикемия – важный фактор развития артериальной гипертензии (АГ) (увеличение риска в 2-3 раза в течение 5-7 лет), повреждения почек (увеличение риска в 5 раз в течение 2 лет), прогрессирования IgA-нефропатии.

“ Фебуксостат – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который оказывает мощное гипоурикемическое действие и может быть более безопасным препаратом при непереносимости аллопуринола. ”

Гиперурикемия рассматривается сегодня также как фактор риска развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой (увеличение риска в 2,2 раза). Кроме того, подагра является независимым фактором риска развития сердечнососудистой смерти. Частота случаев сердечнососудистой смерти на 1000 пациенто-лет без гиперурикемии составляет 4,5; при гиперурикемии – 5,6, при наличии подагры – 10,0.

МК является наиболее мощным эндогенным антиоксидантом (60-70% всей антиоксидантной емкости плазмы), и ее высокий уровень в плазме крови обуславливает нейропротекторный эффект в центральной нервной системе. В то же время длительная гиперурикемия приводит к развитию воспалительных и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, неврит зрительного нерва.

Образование МК регулируется двумя формами ксантиноксидоредуктазы: ксантиндегидрогеназой (КДГ; конститутивная форма) и ксантиноксидазой (КО; активируется при оксидативном стрессе, является доминирующей формой при иммунном ответе). За счет этих двух форм происходит превращение гипоксантина в ксантин и ксантина – в ураты.

Патогенетическим подходом к коррекции гиперурикемии является применение ингибиторов ксантиноксидазы, которые прерывают патогенетический каскад на этапе превращения гипоксантина в ксантин и, как следствие, способствуют уменьшению образования МК. Кроме того, ингибиторы ксантиноксидазы снижают образование продуктов перекисного окисления липидов. К данной группе препаратов относятся аллопуринол и фебуксостат (Аденурик).

Фебуксостат – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который оказывает мощное гипоурикемическое действие и может быть более безопасным препаратом при непереносимости аллопуринола.

Фебуксостат в дозах 80 или 120 мг имеет большую эффективность в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом, используемым в дозе 300 мг. Максимально разрешенная доза аллопуринола составляет 800 мг/сут в большинстве стран мира,

однако безопасность его использования в дозах более 300 мг/сут не изучена. Фебуксостат можно безопасно использовать в комплексной терапии подагры и комбинировать с урикозурическими препаратами.

К преимуществу фебуксостата относится также отсутствие необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов, у больных с легким нарушением функции печени (рекомендованная доза 80 мг) или с легким/умеренным нарушением функции почек. Нет необходимости коррекции дозы и у больных, принимающих параллельно такие препараты, как колхицин, индометацин, напроксен, гидрохлортиазид, дезипрамин, другие ингибиторы СYP2D6, а также варфарин.

Фебуксостат обладает обширной доказательной базой, включающей три клинических исследования III фазы – APEX, FACT, CONFIRMS – и два открытых расширенных исследования – EXCEL и FOCUS.

В комбинированных исследованиях III фазы FACT и APEX было показано, что фебуксостат эффективен в лечении пациентов с исходно высоким уровнем МК (>600 мкмоль/л). Частота достижения уровня МК <360 мкмоль/л к концу периода наблюдения при применении фебуксостата 80 мг составила 41%, фебуксостата 120 мг – 48%, аллопуринола – 9%. Кроме того, в исследовании APEX было показано, что фебуксостат статистически достоверно более выражено снижает уровень МК по сравнению с аллопуринолом. Фебуксостат продемонстрировал эффективность в коррекции гиперурикемии и у пациентов с нарушением функции почек: снижение уровня МК <360 мкмоль/л при применении фебуксостата в дозе 80 мг было достигнуто в 44% случаев, фебуксостата в дозе 120 мг – в 45% случаев. Аллопуринол у данной категории пациентов не использовался.

Профессор Н.М. Шуба также отметила, что наше понимание гиперурикемии как проблемы за последние 10 лет значительно улучшилось. Безусловно, разработка новейших методов эффективного лечения все еще остается одной из приоритетных задач будущего.



Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины») отметила, что с повышенным уровнем МК связаны такие факторы сердечнососудистого риска и заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, нарушение функции почек, эндотелиальная дисфункция, заболевания сосудов, инсульт и сосудистая деменция, повышение уровня маркеров воспаления, окислительный стресс. В настоящее время доказана роль гиперурикемии как независимого предиктора сердечнососудистой заболеваемости и смертности у больных ишемической болезнью сердца, хронической и острой сердечной недостаточностью, АГ. Установлено, что увеличение уровня МК на 50 мкмоль/л от исходного увеличивает риск смерти от сердечнососудистых заболеваний на 14% и от инсультов – на 34% (Wang J.-G. et al., 2001).

О связи гиперурикемии и АГ свидетельствует тот факт, что повышенный уровень МК выявляется в 40-50% случаев у пациентов с АГ (Vulpitt C., 1975), а при наличии подагры АГ определяется в 50-60% случаев (Wallace S.L., 1975).

Гиперурикемия приводит к развитию АГ за счет прямого влияния на гладкие мышцы и эндотелий сосудов, а также по причине активации ренин-ангиотензиновой системы и усугубления дисфункции эндотелия. Повышение АД при длительном повышении уровня МК в крови может также происходить опосредованно через снижение функции почек, возникновение гиперинсулинемии, окислительного стресса.

Современное понимание роли гиперурикемии в развитии АГ и ее осложнений отражено в рекомендациях по лечению АГ. В частности, в руководстве Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2011 г. по лечению АГ у пожилых пациентов указывается, что уровень сывороточной МК является независимым прогностическим фактором сердечнососудистых событий у этих больных.

! Таким образом, эффективный контроль уровня МК сыворотки крови – один из путей уменьшения распространенности состояний, обуславливающих повышение сердечнососудистого риска. Наличие на украинском рынке фебуксостата, получившего одобрение к применению Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2009 г., облегчает эту задачу.



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Станиславович Свиницкий рассказал об особенностях развития и течения подагры в современных условиях, а также об основных моментах новых международных рекомендаций по лечению этого заболевания.

Сегодня первичная подагра возникает в более молодом возрасте и характеризуется множественным поражением суставов, частыми и длительными обострениями, формированием многочисленных тофусов и выраженной гиперурикемией. Кроме того, отмечается раннее развитие осложнений подагры с вовлечением в патологический процесс почек и органов сердечнососудистой системы. Авторы публикаций обращают внимание на то, что у пациентов старших возрастных групп может наблюдаться длительная асимптоматическая гиперурикемия, а у женщин – вовлечение в патологический процесс мелких суставов кистей и быстрое развитие остеофитов.

При обследовании больных с подозрением на подагру следует учитывать, что диагностику этого заболевания может осложнять снижение уровня МК до нормального на высоте обострения (приблизительно у 30-40% пациентов). Кроме того, при сочетании подагры с остеоартритом или другими ревматическими заболеваниями существует вероятность интерпретации тофусов как остеофитов или ревматических узлов.

Причинами отсутствия успеха в лечении подагры могут быть следующие факторы:

- неадекватные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при купировании острого подагрического артрита;

- начало назначения аллопуринола в острый период заболевания без использования НПВП или колхицина;
- недостаточное внимание к медикаментозной гиперурикемии и другим видам вторичной гиперурикемии и подагры, что часто приводит к неправильной диагностике и лечению.

В 2014 г. вышли новые международные рекомендации по ведению пациентов с подагрой, в создании которых приняли участие эксперты из 14 стран Европы, Америки и Океании. Целью новых рекомендаций, созданных в рамках инициативы по мультинациональному сотрудничеству (Evidence, Expertise, Exchange) была максимальная их адаптация для применения в клинической практике.

В соответствии с этими рекомендациями для установления диагноза подагры необходима идентификация кристаллов МК, а в случае невозможности этого основанием могут служить наличие классических клинических признаков (острый артрит первого плюснефалангового сустава, тофусы, быстрый ответ на колхицин и/или выявление характерных признаков при проведении томографического обследования). Эксперты рекомендуют также определение почечной функции у пациентов с гиперурикемией и подагрой и оценку факторов сердечно-сосудистого риска. Для купирования острых приступов подагры рекомендован колхицин (до 2 мг/сут), НПВП и/или глюкокортикоиды (внутрисуставное введение, перорально или внутримышечно в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций).

В рекомендациях достаточно много внимания уделено базисной терапии подагры, которая включает урикозурические препараты. Указывается, что препарат первой линии — аллопуринол — следует назначать в низкой дозе (100 мг/сут) с шагом титрации в 100 мг каждые 2-4 нед (максимальная доза — 800 мг/сут) до достижения целевого уровня МК <360 мкмоль/л. У пациентов с хронической почечной недостаточностью требуется коррекция дозы аллопуринола на фоне применения системной энзимотерапии. Кроме того, перед началом лечения аллопуринолом необходимо проведение скринингового типирования на аллель HLA-B*5801 — генетический маркер тяжелых неблагоприятных кожных реакций на аллопуринол в популяциях с высокой частотой наличия этого антигена и риском гиперчувствительности на аллопуринол. Развитие токсических эффектов аллопуринола требует его немедленной отмены и назначения других препаратов для урикозурической терапии, например фебуксостата, эффект которого обеспечивается при применении в минимальной дозе 80 мг/сут.

Сравнительный анализ первичных причин преждевременной отмены урикозурических препаратов показал, что в целом частота прерывания терапии аллопуринолом в дозе 300/100 мг/сут выше по сравнению с фебуксостатом в дозах 80 и 120 мг/сут (62% против 34 и 45% соответственно). При этом терапию аллопуринолом гораздо чаще прерывали по таким причинам, как нестабильность лабораторных результатов, отсутствие комплаенса, недостаточность терапии (Schumacher H.R., 2009; Becker M.A., 2009).

Профессор А.С. Свицицкий отметил следующие особенности фармакокинетики фебуксостата:

- связывание с белками плазмы на 99%;
 - устойчивость к влиянию окисляющего статуса кофакторов и обусловленное этим длительное ингибирование ксантиноксидоредуктазы;
 - преимущественный метаболизм в печени;
 - отсутствие влияния на другие ферменты пуринового и пиримидинового обменов.
- Рекомендованная доза фебуксостата 80 мг/сут может быть титрована до 120 мг/сут при уровнях МК ≥360 мкмоль/л на протяжении 2-4 нед. Дальнейшее определение МК можно проводить каждые 6 мес или 1 раз в год.

Докладчик отметил также важную роль немедикаментозных методов в лечении подагры, которые включают:

- диету — уменьшение потребления продуктов, богатых пуринами (красного мяса, печени, моллюсков, бобовых), фруктозамещающих напитков. Диета должна содержать обезжиренное молоко, йогурты, растительные белки и ежедневно — вишню;
 - снижение потребления алкоголя (особенно — пива);
 - снижение массы тела до 1 кг в мес;
 - употребление достаточного количества жидкости пациентами с уролитиазом — более 2 л/сут
 - умеренные физические нагрузки (W. Zhang et al., 2006).
- Критериями эффективности лечения подагры являются следующие факторы:
- снижение показателей МК до нормальных или субнормальных за 6 мес лечения;
 - отсутствие или ослабление атак острого артрита;
 - уменьшение в 2 раза длительности острого периода заболевания (суммарно на протяжении года);
 - отсутствие или размягчение тофусов, приостановление появления новых;
 - улучшение выделительной функции почек, замедление прогрессирования уролитиаза;
 - отсутствие или уменьшение мочевого синдрома.

Таким образом, эффективная и безопасная коррекция гиперурикемии является неотъемлемым аспектом лечения пациентов с подагрой, и обеспечение ее высокой эффективности и безопасности — одна из задач лечащего врача. Учитывая возрастающую роль гиперурикемии как фактора сердечно-сосудистого риска, оптимизация уровня МК крови будет способствовать снижению риска развития осложнений, значительно ухудшающих прогноз пациентов.

Назначение фебуксостата (препарат Аденорик) обеспечивает не только выраженный урикозурический эффект у большинства пациентов, но и является более безопасной альтернативой терапии аллопуринолом.

Удобство применения фебуксостата обусловлено одноразовым режимом приема в течение суток, отсутствием необходимости коррекции дозы у пожилых больных и при легкой/умеренной почечной дисфункции. Очевидно, что преимущества фебуксостата помогут расширить круг пациентов, достигающих целевых значений МК крови и удерживающих этот показатель на стабильном уровне.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Медицина газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медицина газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України» 21 сторіччя»	
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталья Очеретяная
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Пасьонь Ірина Мартиненко Ірина Лесько Олена Дудко Максим Маліков Наталія Дехтар
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Наталія Семенова
ДИЗАЙНЕРИ	Юлія Башкірова Іна Голово Зоя Маймескул Андрій Присяжнюк Миріслава Табачук
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Яна Бойко
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Івалін Крайчев Сергій Бадеха
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	

Саїдоцтво КВ №14877-3848Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37639

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медицина газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція 521-86-98, 521-86-97
Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 29.12.2014 р.
Замовлення № Наклад 15 000 прим.