

Патогенетическое лечение подагры = снижение сердечно-сосудистого риска

По материалам конференции «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии: мировые стандарты и украинский опыт», 11 июня, г. Киев

Подагра, которую когда-то называли «болезнью королей», сегодня уже не относится к «достоянию» богатых и знаменитых. Увеличение заболеваемости подагрой – плата человечества за пищевое изобилие и излишества. Бытующие в обществе неправильные представления о здоровой пище, широкое распространение сетей быстрого питания способствуют тому, что заболеваемость подагрой охватывает все более широкие слои населения, особенно в развитых странах.

Ситуацию нельзя назвать безнадежной — сегодня для подагры, приобретшей статус «болезни изобилия», определены факторы риска, лабораторные маркеры и эффективные методы профилактики и лечения, позволяющие достигать длительной ремиссии, а в случаях начала терапии на ранних стадиях — полностью избавить пациентов от приступов заболевания. Как распознать пациентов с высоким риском развития подагры и какую терапию назначить в качестве профилактики? Как вести больных с уже развившейся подагрой в межприступный период для обеспечения стойкой ремиссии? Об этом рассказала в своем докладе доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).



— Подагра, как и многие другие заболевания, можно предупредить, если врач своевременно обратит внимание на наличие факторов риска, назначит обследование и даст рекомендации, направленные на устранение или ослабление воздействия этих факторов. К немодифицируемым факторам риска развития подагры относятся мужской пол, генетическая предрасположенность, наличие хронической болезни почек. Модифицируемые факторы риска развития подагры — повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови (гиперурикемия), высокопуриновая диета, потребление алкоголя (особенно пива), ожирение, прием определенных препаратов (диуретиков), поддерживающих выведение из организма МК. Соответственно типичный пациент с подагрой или высоким риском ее развития — это мужчина с ожирением, нерационально питающийся (преобладание мясных продуктов в рационе) и регулярно употребляющий спиртные напитки, например 1 бутылку пива в день. Особенное внимание сегодня привлекает такой фактор, как гиперурикемия (уровень сывороточной МК >360 мкмоль/л или >6 мг/дл). МК является конечным продуктом обмена пуринов, и ее метаболизм происходит с участием фермента ксантиноксидазы, которая участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в ураты. МК имеет большое значение для организма: она является мощным стимулятором центральной нервной системы, взаимодействует со свободными радикалами и обладает антиоксидантными свойствами. Однако накопление МК в организме и стойкое повышение ее уровня в сыворотке крови имеют крайне негативные последствия. Накопление МК может быть связано с наследственным изменением активности ферментов метаболизма пуринов, высоким содержанием пуринов в пище, интенсивными тренировками, гибелью клеток при онкологических заболеваниях и химиотерапии. Еще один путь возникновения гиперурикемии — снижение элиминации МК почками вследствие ухудшения почечной функции и нарушения клиренса уратов. При накоплении солей МК и превышении порога растворимости в плазме (около 400 мкмоль/л) они кристаллизуются в периферических зонах с пониженной температурой, например, в мелких суставах стоп и пальцев ног. Поэтому первым признаком подагры часто является интенсивная ночная боль в больших пальцах ног. На начальных стадиях заболевания приступ проходит без какого-либо лечения, однако это лишь первый мучительный эпизод в дальнейшей истории заболевания, которая неизбежно будет иметь продолжение. При этом чем более выражена гиперурикемия, тем хуже течение подагры и тем выше частота возникновения болевых приступов.

Гиперурикемия является не только важным фактором риска и сильным диагностическим критерием

подагры, но и частью сердечно-сосудистого (СС) континуума. У пациентов с гиперурикемией с большой долей вероятности можно выявить артериальную гипертензию (АГ), признаки нарушения почечной функции, сосудистые заболевания, повышенный уровень маркеров воспаления и другие факторы СС-риска.

В исследованиях, проведенных в рамках программы NHANES (оценка состояния здоровья и питания детей и взрослых в США), показано, что в популяции лиц с гиперурикемией широко распространены такие заболевания и состояния, как хроническая болезнь почек, ожирение, АГ. Установлено также, что частота встречаемости коморбидных состояний прямо коррелирует с уровнем МК. Более того, в одном из исследований NHANES отмечено, что повышенный уровень МК ассоциируется с увеличением риска СС-смерти как у пациентов с подагрой, так и без нее, причем у больных с подагрой уровень смертности возрастает более значимо, а наибольший риск СС-смерти отмечается у пациентов с уровнем МК >360 мкмоль/л.

Дальнейшее изучение связи гиперурикемии с СС-заболеваемостью позволило установить, что этот фактор оказывает как прямое (через гиперактивацию ренин-ангиотензиновой системы), так и не прямое (через снижение функции почек, возникновение гиперинсулинемии, окислительного стресса и т.д.) влияние на риск развития АГ. В международных руководствах по ведению больных АГ рекомендовано определение у них уровня сывороточной МК. В консенсусном руководстве Американской ассоциации сердца (АНА) и Американской коллегии кардиологов (ACC) 2011 г. по лечению АГ у пожилых пациентов указывается на то, что подагра является независимым фактором СС-прогноза у пожилых больных АГ.

В научных работах показано также влияние гиперурикемии на развитие и течение атеросклероза. Согласно данным литературы гиперурикемия приводит к развитию субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста (Е. Krishnan, 2001). У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) повышение уровня МК на 59,5 мкмоль/л (1 мг/дл) приводит к увеличению уровня смертности на 26%. Связь гиперурикемии со смертностью от ИБС подтверждена в метаанализе, включившем 26 клинических исследований, а в работе J.-G. Wang и соавт. (2001) продемонстрировано, что повышение уровня МК на 50 мкмоль/л от исходного увеличивает риск смерти от СС-заболеваний на 14% и от инсультов на 34%. Связь гиперурикемии с СС-смертностью подтвердили и результаты метаанализа 26 клинических исследований. В целом увеличение СС-риска при гиперурикемии сопоставимо с таковым при повышении систолического артериального давления на 10-12 мм рт. ст. Таким образом, гиперурикемия как фактор риска СС-заболеваний по своей значимости не уступает АГ, и накопленные на сегодня данные позволяют рассматривать ее как предиктор развития АГ, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и их неблагоприятных исходов, а также как фактор риска поражения органов-мишеней — сердца, мозга, почек и сосудов.

Жесткий контроль уровня сывороточной МК способствует не только предупреждению или снижению частоты приступов подагры, но и уменьшению частоты связанных с гиперурикемией коморбидных состояний. Терапевтической целью при гиперурикемии является уровень МК <360 мкмоль/л, при тяжелой подагре (тофусная форма, поражение ≥4 суставов) — <300 мкмоль/л. Эти цели обозначены в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2014) и Американской коллегии ревматологии (ACR, 2012).

Препаратами первой линии для снижения уровня МК являются ингибиторы ксантиноксидазы, которые назначают в качестве патогенетической терапии после проведения лечения острой стадии подагры. Применяемая в качестве поддерживающего лечения уратснижающая терапия при условии достижения целевых уровней МК способствует предупреждению последующих обострений подагры и ее отдаленных осложнений, а также быстрому уменьшению тофусов (W. Zhang, 2006). К ингибиторам ксантиноксидазы относятся аллопуринол и фебуксостат (Аденурик). Фебуксостат — селективный ингибитор ксантиноксидазы для перорального приема, оказывающий мощное гипоурикемическое действие, был разработан как альтернатива аллопуринолу, который имеет большое количество побочных эффектов. Наиболее часто терапия аллопуринолом вызывает такие неблагоприятные реакции, как диарея и тошнота, реже отмечаются лихорадка и головная боль. Описаны также случаи развития гиперчувствительности к аллопуринолу. В связи с этим у пациентов, нуждающихся в более безопасном, но не менее эффективном лечении, фебуксостат может служить препаратом выбора для снижения уровня сывороточной МК. В отличие от аллопуринола, ингибирующего только редуцированную форму ксантиноксидазы, фебуксостат воздействует еще и на ее окисленную форму.

Установлено, что терапия фебуксостатом способствует достижению целевых уровней МК в 94% случаев. К преимуществам фебуксостата относится также возможность применения в обычных дозах у пожилых пациентов, у пациентов с легким нарушением функции печени и с легким/умеренным нарушением функции почек.

Эффективность фебуксостата в достижении целевого уровня МК продемонстрирована в клинических исследованиях III фазы — APEX, FACT, CONFIRMS. В комбинированных исследованиях FACT и APEX было показано, что фебуксостат эффективен в лечении пациентов с исходно высоким уровнем МК (≥600 мкмоль/л). При этом частота достижения уровня МК <360 мкмоль/л к концу периода наблюдения на фоне применения фебуксостата оказалась выше по сравнению с таковой при приеме аллопуринола. Так, терапия фебуксостатом в дозе 80 мг приводила к снижению уровня МК до целевого в 41% случаев, при применении фебуксостата в дозе 120 мг этот показатель увеличился до 48%, а при назначении аллопуринола составил всего 9%. Кроме того, в исследовании APEX было показано, что фебуксостат обеспечивает статистически достоверно более выраженное снижение уровня 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 использовали.

Накопленные данные в области коррекции гиперурикемии и лечения подагры позволяют сделать следующие выводы.

- Гиперурикемия является независимым фактором риска СС-заболеваний, ассоциированным с развитием АГ, инфаркта миокарда, поражением почек, метаболическим синдромом, сахарным диабетом.
- Определение уровня МК сыворотки следует рассматривать для рутинного скрининга пациентов с АГ (ESC, 2013).
- Постоянный контроль уровня МК и снижение его до значений <360 мкмоль/л способствует уменьшению частоты приступов подагры, предупреждению отсроченных осложнений, уменьшению риска развития коморбидных состояний, связанных с гиперурикемией.
- Назначение ингибиторов ксантиноксидазы является важным аспектом лечения подагры и предупреждения развития ее осложнений.
- Важными преимуществами фебуксостата являются:
 - более высокая (почти в 3 раза) эффективность в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом, в том числе — при изначально высоких уровнях МК;
 - быстрое достижение целевого уровня МК и последующий жесткий контроль;
 - обеспечение обратного регресса депонированной МК;
 - высокая безопасность и хорошая переносимость, что делает фебуксостат препаратом выбора для лечения гиперурикемии и коморбидных состояний;
 - отсутствие необходимости в коррекции доз у пожилых лиц и у пациентов с нарушением функции почек легкой/средней тяжести.

Подготовила **Наталья Очеретяная**





німесулід
Німесил®



**30 пакетиків з гранулятом
для приготування суспензії**



**100 мг німесулід у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу**



курс лікування до 15 дів

Нестероїдний протизапальний засіб¹



**низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2, 3, 4}**



висока антиколагеназна активність^{5*}



інгібує IL-1^{6*,}, IL-6^{6*,**,7} та субстанцію "P"⁷**



**додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α
(у високих концентраціях)^{8*}**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесулід повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесулід (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 дів.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні хапливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астения, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютікалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ MDM Data. Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

⁵ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

⁶ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

⁷ Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁸ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".

** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**