



Современные подходы к лечению подагры: ревматолог — врачу общей практики



Т.С. Силантьева

Исторический экскурс

Подагра — одна из наиболее давно известных медицинских патологий. В конце XII века Т. Сиденгам в книге «Трактат о подагре» дал классическое описание этой болезни и выделил ее в отдельную нозологическую форму. Сегодня термином «подагра» определяют хроническое системное заболевание, развивающееся в результате нарушения пуринового метаболизма, характеризующееся повышением количества мочевой кислоты в крови и отложением кристаллов натриевой соли мочевой кислоты в тканях опорно-двигательного аппарата и внутренних органов с развитием вторичных реактивных воспалительных изменений.

Подагру называли «болезнью королей и королем болезней», чертой аристократов и даже считали признаком гениальности (по мнению ученых, объяснением этому служит сходство химической структуры мочевой кислоты с кофеином — метилированным ксантином, стимулирующим умственную и физическую работоспособность). Признаки «болезни изобилия» отмечались у Александра Македонского, Петра I, Исаака Ньютона, Микеланджело, Бенджамина Франклина, Генриха VIII, Уильяма Питта Старшего, Чарльза Дарвина и др.

К сожалению, подагра «пережила» эпоху величественных балов, грандиозных сражений, ратных подвигов и опасных дворцовых интриг. Она и сейчас привлекает внимание ученых и практических врачей, но уже не как своеобразный «аксессуар» знатного происхождения и праздного образа жизни, а в статусе тяжелого заболевания, поздно диагностируемого, плохо курируемого и имеющего важное медико-социальное значение.

Насколько изменились взгляды на этиологию заболевания и терапевтические подходы к его купированию? Какие препараты составляют базис лечения на современном этапе? Можно ли существенно улучшить самочувствие пациентов с подагрой посредством только фармакотерапии?

На эти и другие вопросы любезно согласилась ответить доцент кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Татьяна Сергеевна Силантьева.

? Известно, что актуальность проблемы подагры обусловлена значительной распространенностью заболевания, коморбидностью, недооценкой врачами его тяжести (в ряде случаев наблюдается поражение не только суставов, вплоть до деструкции, но и других органов). Каковы статистические данные касательно частоты данного заболевания и его осложнений в Украине и мире? Подагра — «индивидуальный игрок» или патология, предпочитающая «работу в команде»?

— В настоящее время в развитых странах мира подагрой страдают 1-3% взрослого населения. За последние 20 лет показатели заболеваемости увеличились в 2 раза. В Украине распространенность подагры составляет 5-28 и 1-6 случаев на 1000 мужчин и женщин соответственно. Подагра — наиболее частая причина развития пораженных суставов у мужчин (риск их возникновения соотносится как 7:1 по сравнению с таковым у женщин); также в зависимости от гендерной принадлежности разнятся возрастные пики заболеваемости: 40-50 vs ≥60 лет. У 3-6% пациентов симптомы появляются до момента достижения 25 лет.

Факторы риска подагры детально изучены. Ключевыми признаками метаболического синдрома, хроническая болезнь почек, прием ряда лекарственных средств, семейный анамнез и стиль жизни. Периодически оценивать уровень мочевой кислоты в крови рекомендуются лицам, у которых подагрой болеют ближайшие родственники. Рост заболеваемости в последние десятилетия связывают с усилением роли болезней цивилизации — ожирения (увеличивает риск в 4 раза) и метаболического синдрома, а также объясняют чрезмерным употреблением мяса и алкоголя. Считается, что ежедневный прием >50 г алкоголя в 2,5 раза повышает вероятность появления подагры.

Нормальный уровень мочевой кислоты — важный параметр гомеостаза. На нынешнем этапе гиперурикемию рассматривают в качестве атерогенного фактора и компонента метаболического синдрома. В перечне состояний, ассоциированных с гиперурикемией, — ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, сердечная недостаточность, дислипидемия, артериальная гипертензия (данное состояние сопряжено с 3-5-кратным возрастанием риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, нефролитиаза).

При ишемической болезни сердца (ИБС) повышение уровня мочевой кислоты на

1 мг/дл сопоставимо по негативному воздействию с подъемом систолического артериального давления на 10-12 мм рт. ст. и коррелирует с увеличением показателей смертности на 26%.

По данным С.Ф. Куо и соавт. (2011), 15% больных подагрой умирают в течение 5 лет с момента возникновения заболевания. Ухудшение прогноза чаще обусловлено поражением почек и развитием хронической почечной недостаточности: прослеживается ее влияние в 25-40% летальных случаев в популяции пациентов с подагрой.

? Кто — врач первичного звена или специалист узкого профиля — должен заниматься диагностикой подагры и лечением данного контингента больных?

— Хочу подчеркнуть, что современный арсенал научных сведений и фармакотерапевтических разработок позволяет вполне успешно контролировать подагру и обеспечивать профилактику рецидивов и осложнений. Так почему же сегодня так много больных с тофушной стадией подагры, подагрической нефропатией?

Специалистом, к которому в первую очередь обратится пациент с острым приступом подагры, скорее всего, окажется врач первичного звена, с меньшей долей вероятности — хирург. Хотя подагра — «удел» ревматологов, понимать сущность патогенетического механизма, ориентироваться в доступных терапевтических возможностях обязан не только профильный специалист, но и каждый врач первичного звена.

Согласно современной концепции медицинской помощи, именно врачи общей практики — семейной медицины будут заниматься лечением приблизительно 80% всех больных. Среди них, конечно же, окажутся и пациенты с подагрой. Принципиально важно, чтобы им не только была оказана помощь в купировании приступа, но и назначено квалифицированное, правильное, своевременное и безопасное лечение.

Что же наблюдается сейчас? После ликвидации обострения больной, как правило, исчезает из поля зрения врача, а спустя несколько лет обращается к ревматологу, уже имея множественные нарушения. Безусловно, надо совместными усилиями исправлять ситуацию.

? Чем опасно данное заболевание и как его идентифицировать? Можно ли поставить знак равенства между подагрой и гиперурикемией? Характерны ли для подагры этапность и усиление симптоматики «по нарастающей»?

— Для подагры типично повышение концентрации мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) — конечного продукта обмена пуринов в организме, что сопровождается накоплением уратов в суставах тканей и других органах. Предпосылками к этому служат генетически обусловленное или вторичное (например, на фоне заболеваний крови, псориаза) повышение образования мочевой кислоты либо наследственное/приобретенное

нарушение функции почек. Изменения метаболизма и процессы накопления могут протекать бессимптомно в течение многих лет. На этом этапе возможно случайное обнаружение гиперурикемии, приблизительно у 40-45% лиц возникают приступы почечной колики.

Вместе с тем подагру нельзя отождествлять с гиперурикемией: бессимптомное повышение уровня мочевой кислоты в крови прогрессирует до клинических проявлений подагры лишь у 1 из 30 представителей общей популяции. В отношении частоты развития подагры продемонстрирована четкая ее корреляция со значениями мочевой кислоты в крови: от 5 случаев на 1 тыс. при нормальном содержании до 305 случаев на 1 тыс. человек, если концентрация мочевой кислоты превышает 0,6 ммоль/л.

Первым клиническим проявлением подагры, как правило, является острый приступ артрита. Еще в V веке до н. э. Гиппократ называл подагрой мучительную боль в стопе (с греч. podis — нога, agra — капкан), что как нельзя точно отражает ощущения больного во время приступа.

Внезапное появление (чаще ночью или ранним утром), боль в плюснефаланговом суставе первого пальца стопы; асимметрия процесса; быстрое, буквально на глазах, нарастание симптомов артрита указывают на его подагрическую природу. Больные предъявляют жалобы на невыносимую боль, отек и покраснение кожи в области сустава, нарушение функции, иногда озноб и фебрильную лихорадку. В анализе крови отмечаются лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов. Полное (часто спонтанное) выздоровление и восстановление функции регистрируются в среднем через 3-10 дней.

Сложности в установлении диагноза у клиницистов возникают при атипичной локализации и необычном характере артрита (около 40% случаев). Он может протекать подостро по типу псевдофлегмонозной, ревматоидоподобной, астенической или малосимптомной формы, напоминать ревматический или реактивный артрит; иметь внесуставную локализацию (острый воспалительный процесс в сухожилиях и суставных сумках на фоне интактных суставов). Продолжительность атипичных приступов варьирует от 3 дней до 1,5 мес. Вопреки чрезвычайной тяжести приступов артрита при подагре их следует рассматривать прежде всего в качестве предвестников тяжелой множественной деструкции суставов, а также поражения других органов (в первую очередь почек).

Отсутствие систематического рационального лечения, направленного на коррекцию гиперурикемии, создает условия для прогрессирования патологического процесса. Следующим испытанием для пациента становится интервальная подагра, для которой характерны чередование приступов острого артрита, наличие межприступных периодов, полный регресс суставных проявлений и восстановление функции суставов, трансформация процесса из моноартикулярного в олигоартрит. Чаще всего поражаются суставы нижних конечностей (не более 4 суставов), но при тяжелом течении в процесс

могут вовлекаться все суставы верхних и нижних конечностей (кроме тазобедренных), позвоночник.

1-2 года — такую передышку предоставляет пациентам подагра на начальных этапах. Затем межприступные периоды становятся короче, а атаки — более частыми и затяжными. О хронизации заболевания свидетельствуют полиартрит, отсутствие бессимптомных периодов, нарушение функции суставов, образование тофу сов, расположенных асимметрично на разгибательных поверхностях предплечий, локтях, ушных раковинах, в области ахиллова сухожилия, на пальцах, веках и т. д.; вовлечение в процесс внутренних органов. Маркером перехода артрита в хроническую форму служит количество пораженных суставов. Промежуток от первой атаки до развития хронического артрита составляет от нескольких месяцев до 10 лет.

У нелеченных пациентов тофу сы образуются в среднем через 10-12 лет после дебюта подагры. При высокой гиперурикемии длительность данного процесса сокращается до 2-3 лет.

Одна из главных мишеней подагры — почки. Выделяют несколько вариантов поражения органа: нефролитиаз (у каждого 4-го больного обнаруживаются уратные камни); хроническая уратная нефропатия (отложение кристаллов солей мочевой кислоты в мозговом слое и пирамидках почек, вызывающее выраженное снижение функции почек); острая мочекишечная нефропатия (в случае резко возникшей гиперурикемии, например, при синдроме распада опухоли). Существует риск острого повреждения почек.

? Можно ли предвидеть развитие приступа подагры? Появление каких признаков сигнализирует об обострении процесса?

— Приступ подагры могут спровоцировать употребление пищи, богатой пуриновыми основаниями, жирных блюд, злоупотребление алкоголем (особенно крепкими напитками и пивом), интенсивные физические нагрузки, травмы, хирургическое вмешательство (на 3-5-й день послеоперационного периода), кровотечения, различные инфекционные заболевания, прием некоторых лекарственных средств (диуретиков, цитостатиков, противотуберкулезных препаратов, статинов и даже ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, рутина, никотиновой кислоты, рибоксина, sildenafilа, низких доз ацетилсалициловой кислоты — АСК), лучевая терапия и др.

Часто появлению приступа предшествует т. н. шорох подагры: повышенная возбудимость или, наоборот, депрессия, нервозность, чувство страха, бессонница, гиперсаливация, боль в эпигастрии, тошнота, изжога, отрыжка, метеоризм, повышение артериального давления, появление головной боли, шума в ушах, парестезий, мышечных судорог, кожного зуда, конъюнктивита, озноба, лихорадки.

Если на этом этапе принять нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) или колхицин, приступ можно предотвратить или как минимум значительно уменьшить выраженность его симптомов.

Продолжение на стр. 32.



Современные подходы к лечению подагры: ревматолог — врачу общей практики

Продолжение. Начало на стр. 31.

? Тактика врача при ведении пациента с подагрой: что рекомендуют согласительные документы?

— В соответствии с рекомендациями EULAR по лечению подагры и гиперурикемии (2011), комплексное лечение подагры должно включать фармакологические и нефармакологические методы. То, какому из них следует отдать предпочтение, определяют специфические факторы риска (уровень уратов в плазме крови, количество предшествующих атак, рентгенологические признаки), фаза заболевания, возраст, пол, масса тела, стиль питания, употребление алкоголя и др.

Ответственность за результат терапии в равной степени делят между собой врач и сам пациент. Положительные фармакотерапевтические эффекты нивелируются, если больной не прилагает усилий по изменению образа жизни, в частности соблюдению малопуриновой диеты, отказу от алкоголя и курения, нормализации массы тела, и четкому выполнению врачебных рекомендаций.

? На какие объективные параметры следует ориентироваться при оценке эффективности терапевтических мер?

— Уровень мочевой кислоты, превышение которого сопряжено с образованием кристаллов уратов, равняется 6,8 мг/дл. В соответствии с рекомендациями EULAR, в настоящее время целевым показателем урикемии при лечении подагры считают $\leq 0,36$ ммоль/л ($\leq 6,0$ мг/дл). Следует отметить, что достигнуть этого довольно непросто.

Возможны 2 пути вмешательства, один из которых направлен на уменьшение синтеза мочевой кислоты в организме и поступления уратов с пищей, второй — на увеличение экскреции уратов почками. С этой целью используют гипопуриновую диету и соответствующую медикаментозную терапию.

Традиционно ограничивают употребление мяса, рыбы до 100–150 г/день (даже до 2–3 р/нед), напитков, содержащих сахар, фруктозу, фруктовых соков, алкоголя, насыщенных жиров. Объем жидкости, напротив, увеличивают до 2–3 л/день.

На заметку кофеманам: этот напиток оказывает гипоурикемическое действие и снижает риск развития подагры. Разрешены сухое вино, чай, витамин С, низкокалорийные молочные продукты; благодаря последним научным данным «реабилитированы» овощи, богатые пуринами (включая бобовые). Важнейшим условием является нормализация массы тела.

Если же количество атак > 1 в год, отмечается хронический артрит, обнаруживаются тофусы, нефролитиаз или рентгенологические признаки подагры, целесообразно прибегнуть к применению уратснижающей терапии (УСТ). Продукцию мочевой кислоты подавляют т. н. урикодепрессанты — аллопуринол (считается препаратом первого ряда) и фебуксостат (рекомендуется в качестве терапии второй линии). Как альтернативу у пациентов с нормальной функцией почек рассматривают урикоэлиминаторы, в частности пробенецид. Необходимо принять во внимание, что почечная недостаточность существенно снижает их эффективность, а нефролитиаз служит противопоказанием к использованию.

Клиницисты обязаны учитывать общие правила проведения УСТ.

Препараты применяются длительно, часто пожизненно, обязателен мониторинг уровня мочевой кислоты с последующей коррекцией

дозы препарата УСТ. Оптимально назначать ее после полного разрешения острой подагрической атаки (через 2–4 нед), за исключением ситуаций, когда больной принимал их до развития приступа. В этом случае режим приема не изменяют, а просто дополняют его противовоспалительной терапией.

Совет № 2: для профилактики развития суставного криза одновременно с УСТ назначают низкие дозы НПВП или колхицина и потребление 2–3 л жидкости в сутки. С целью снижения кислотности мочи и риска образования камней используют цитратные смеси в курсовом режиме.

Достижение целевых значений урикемии, сокращение количества рецидивов артрита, уменьшение числа или исчезновение тофусов — вот четкие и явные доказательства того, что врач и пациент идут по правильному пути.

? Осмелюсь предположить, что купирование острого приступа подагры для пациента является доминирующим по важности. Опишите, пожалуйста, ассортимент используемых с этой целью средств с позиции эффективности/безопасности.

— Во время приступа следует обеспечить полную иммобилизацию пораженной конечности, поскольку даже незначительные движения усугубляют болевой синдром, в 1-е сутки рекомендуют приложить к суставу холод. Определение уровня мочевой кислоты в крови в острый период часто дает нормальные показатели и не считается необходимым, не показаны физиотерапевтические процедуры, массаж.

В рекомендациях EULAR по ведению подагры (2011) указано, что средства первой линии в лечении острого подагрического артрита — колхицин или НПВП. Выбор препарата основывается на предпочтениях пациента и врача и данных о коморбидности (наличии хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек). Как любая другая медикаментозная стратегия, они не лишены весомых недостатков. Колхицин характеризуется узким диапазоном между токсической и терапевтической дозой, при приступе подагры его необходимо использовать в высоких дозах, что приводит к развитию побочных эффектов.

Поскольку приступ подагры характеризуется выраженной воспалительной реакцией и интенсивной болью, которые нарастают очень быстро, отечественные специалисты чаще склоняются чашу весов в пользу хорошо известного своей эффективностью класса препаратов — НПВП. Глюкокортикоиды назначают при наличии противопоказаний к НПВП или их недостаточной эффективности. Следует помнить, что при приеме глюкокортикоидов внутрь может развиваться реактивная артропатия.

В последние годы активно обсуждается и изучается роль иммунобиологических препаратов, инактивирующих интерлейкин-1.

? Какое место занимают НПВП в терапии острого приступа подагры и дальнейшем ведении?

— НПВП — лекарственные средства первой линии — назначаются в первые 24 ч после дебюта артрита (максимальную эффективность обеспечивает начало их приема при появлении предвестников приступа). У больного подагрой всегда должен быть под рукой препарат данного класса. В качестве предпочтительных рассматриваются НПВП с коротким периодом полувыведения.

НПВП широко применяют не только в период острого приступа, но и при хроническом подагрическом артрите, в течение

не менее 2 нед при назначении/отмене гипоурикемических препаратов. На мой взгляд, оптимально при этом ориентироваться на указания Европейской мультидисциплинарной группы экспертов (2011).

Выявление факторов риска посредством детального сбора анамнеза (с обязательным уточнением того, имелись ли у пациента в прошлом заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой системы, почек; применял он НПВП и как переносил такое лечение) позволяет свести к минимуму риск гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых расстройств. Актуально назначение на фоне терапии НПВП ингибиторов протонной помпы с профилактической целью, ограничение назначения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) больным, состояние сердечно-сосудистой системы у которых вызывает опасения.

? Что следует учитывать при лечении подагры у пациента, принимающего антикоагулянтную терапию?

— Действительно, не редкость, когда у больных подагрой обнаруживается и сердечно-сосудистая патология, в частности ИБС. В соответствии с современными рекомендациями, это предусматривает прием антикоагулянтных препаратов, чаще всего АСК.

Поскольку острая и хроническая боль при подагре может дестабилизировать течение ИБС и привести к развитию острого коронарного синдрома, необходимо назначение НПВП. И вот здесь у клинициста возникает закономерный уточняющий вопрос: какого именно?

Больные, получающие АСК, должны избегать приема ибупрофена, индометацина, напроксена, не рекомендуются препараты с длительным периодом полувыведения (Приходько В.Ю., 2015). Основываясь на знаниях о фармакокинетике/фармакодинамике и учитывая рекомендации Европейской мультидисциплинарной группы экспертов (2011), целесообразно использование неселективного НПВП с коротким периодом полувыведения, например диклофенака. Для предотвращения возможного лекарственного взаимодействия и уменьшения потенцирования антиагрегантного влияния интервал между приемом АСК и диклофенака должен составлять не менее 2 ч; с целью снижения риска осложнений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта рекомендуют одновременно проводить терапию ингибиторами протонной помпы.

? Несмотря на наличие критериев и жестких требований к т. н. идеальному препарату, вряд ли хотя бы одно из представленных на фармацевтическом рынке лекарственных средств соответствует такому званию в полной мере. В эффективности и относительной безопасности какого НПВП Вы как ревматолог с многолетним стажем убедились на собственном опыте?

— Быстрой и выраженной обезболивающей, интенсивной противовоспалительной активностью, что, кстати, продемонстрировано в многочисленных испытаниях, обладает диклофенак. Его обезболивающая активность достаточно высока и сопоставима с таковой некоторых наркотических анальгетиков; при этом диклофенак не влияет на способность центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы.

В ТОП-10 НПВП, представленном в статье В.В. Поворознюка (2010) и составленном на основании выраженности противовоспалительного и обезболивающего эффектов их средних доз, диклофенак лидирует по анальгетическим свойствам.

Они обусловлены преимущественно подавлением образования простагландинов, лейкотриенов и свободных радикалов. Диклофенак на 80% ингибирует ЦОГ-2, ответственную за синтез простагландинов, регулирующих развитие воспаления и восприятие боли, и умеренно (на 70%) блокирует ЦОГ-1, задействованную в выполнении физиологических функций. Избирательность в отношении ЦОГ-2 связана с меньшей гастроинтестинальной токсичностью

по сравнению с таковой других неселективных НПВП, при этом профиль сердечно-сосудистой безопасности диклофенака гораздо лучше аналогичного показателя селективных ингибиторов ЦОГ-2. Неслучайно этот НПВП признан золотым стандартом в ревматологии.

Как свидетельствуют данные мировой науки и мои собственные наблюдения, для купирования острого приступа подагры среди представителей этого класса чаще всего назначается именно диклофенак. Начальная доза составляет 50 мг 3–4 р/сут, после купирования артрита ее постепенно снижают, прекращая прием препарата через 2–3 дня.

? Согласно данным сайта mozdocs.kiev.ua, в Украине представлено более 80 торговых наименований лекарственных средств на основе диклофенака. Поскольку «метод проб и ошибок» в медицине неприемлем, возникает закономерный вопрос: как распознать среди столь обширной группы качественный, действенный и к тому же доступный по цене препарат?

— Удачным решением, на мой взгляд, являются препараты диклофенака производства компании KRKA — Наклофен (гель, кишечнорастворимые таблетки, суппозитории, раствор для инъекций) и Наклофен Ду о. Широкий спектр лекарственных форм позволяет индивидуализировать режимы дозирования при различных показаниях.

Наклофен Дуо — это, несомненно, оригинальное решение в области разработки лекарственных форм. Его главной отличительной чертой является то, что в каждой капсуле содержится диклофенак — 25 мг в форме гранул быстрого и 50 мг пролонгированного действия. «Комбинированный» механизм высвобождения Наклофена Дуо позволяет избежать пиковых концентраций диклофенака в крови (важно в случае терапии диуретиками, у больных пожилого возраста, пациентов с низким индексом массы тела, а также у лиц, принимающих АСК) и исключает создание высоких доз препарата в кишечнике, обеспечивая протекцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта от свойственного классу НПВП нежелательного гастроинтестинального взаимодействия. При этом быстро достигается обезболивание и реализуется длительное противовоспалительное влияние — а это именно те эффекты, которых ожидают врачи и пациенты при остром приступе подагры.

Прием всего 2 капсул Наклофена Ду о в сутки избавляет больного от мучительных симптомов и нестерпимой боли. Через несколько дней после купирования приступа дозу снижают до 1 капсулы в сутки.

При интенсивном болевом синдроме и выраженном воспалении лечение начинают с внутримышечного введения Наклофена (75 мг 1–2 р/сут) с последующим переводом больного на пероральную форму. Хочу сфокусировать внимание клиницистов на том, что Наклофен — единственный генерический препарат диклофенака, который можно вводить внутривенно капельно. Такую стратегию чаще используют хирурги при послеоперационной боли. В ревматологической практике с помощью данного подхода осуществляется быстрое и результативное купирование острого подагрического артрита при псевдофлегмонозном варианте заболевания.

Невозможно представить себе современную медицину в целом и ревматологию в частности без использования столь эффективной и востребованной группы лекарственных средств, как НПВП. Быстро спасают от боли и купируют воспаление, улучшают самочувствие и восстанавливают двигательную активность, удобны в использовании и доступны по стоимости — это все о них.

Наряду с перечисленными преимуществами препараты диклофенака Наклофен и Наклофен Дуо (KRKA) предоставляют еще один неоспоримый бонус: благодаря новаторским технологическим решениям они позволяют избежать, казалось бы, гарантированно «предреженных» использованием НПВП проблем — сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных нарушений.

Подготовила Ольга Радучих