

# Доцільність, можливості та переваги колхіцину в лікуванні подагри

27-29 жовтня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «III Львівський осінній міжнародний медичний саміт». Захід минув під егідою Асоціації лікарів-інтерністів Західної України за підтримки кафедри терапії № 1, медичної діагностики й гематології та трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.



I.Ю. Головач

У конференції взяли участь провідні фахівці з багатьох галузей, зокрема член президії Асоціації ревматологів України та Європейської протиревматичної ліги (EULAR), керівник Центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Юрївна Головач.

I.Ю. Головач на початку доповіді наголосила, що подагра є однією із центральних хвороб у ревматології. Це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається у зв'язку із запаленням у місці відкладання кристалів моноурату натрію (МУН) в осіб із гіперурикемією, зумовленою зовнішніми та/або генетичними чинниками.

Нині актуальною є така стадійність подагри:

- 1) безсимптомна гіперурикемія – може тривати надзвичайно довго;
- 2) відкладання кристалів МУН у тканинах; спочатку ці відкладання теж є безсимптомними, але надалі провокують прогресування захворювання;
- 3) гострий напад подагри (ГПП) – після нього захворювання переходить у стадію III, а за відсутності адекватного лікування – в стадію IV;
- 4) інтермітувальна подагра;
- 5) хронічна тофусна подагра.

ГПП – це надзвичайно інтенсивний больовий синдром. У 1977 році Американська колегія ревматологів (ACR) запропонувала класифікаційні критерії гострого подагричного артриту:

А) характерні кристали МУН у суглобовій рідині;

Б) тофуси, що містять кристалічні урати, підтвержені хімічно або поляризаційною мікроскопією;

В) наявність не менш як шести з таких ознак: понад одна атака гострого артриту в анамнезі; запалення суглоба сягає максимуму вже в 1-й день хвороби; моноартрит; гіперемія шкіри над ураженим суглобом; запалення та біль у I плеснофаланговому суглобі; одностороннє запалення плеснофалангового суглоба; одностороннє ураження суглобів стопи; підозра на тофуси; гіперурикемія; асиметричний набряк суглобів; субкортикальні кістки без ерозій (рентгенографія); негативні результати при посіві синовіальної рідини.

Достовірною ознакою ГПП є наявність кристалів МУН у синовіальній рідині або тофусах (А, Б). За неможливості виконання зазначених досліджень діагноз має бути обґрунтований наявністю сукупності клінічних, лабораторних та інструментальних ознак (В).

Фахівці Британського товариства ревматологів (BSR) запропонували діагностичне правило гострого подагричного артриту на первинному рівні (для сімейних лікарів) без аналізу суглобової рідини (табл.).

Таблиця. Критерії встановлення діагнозу подагри (British Society of Rheumatology – BSR)

Визначений критерій	Клінічна оцінка, бали
Чоловіча стать	2
Дані про попередні напади	2
Початок упродовж дня	0,5
Почервоніння шкіри над суглобом	1
Ураження I плеснофалангового суглоба	2,5
Артеріальна гіпертензія або ≥1 кардіоваскулярна хвороба	1,5
Сироватковий рівень СК >5,88 мг/дл	3,5
Примітка. Діагноз вважається визначеним за суми ≥8 балів, імовірним – 5-7 балів, подагра виключається майже в 100% випадків – 4 бали.	

Клініка класичного нападу подагри полягає в тому, що суглобова атака починається раптово, переважно вночі або вранці. Характеризується високою інтенсивністю болю: больовий синдром настільки виражений, що найменше доторкання до ділянки запаленого суглоба зумовлює нестерпний біль. Також спостерігається висока швидкість розвитку запальних реакцій: швидке наростання місцевих симптомів запалення сягає максимуму через декілька годин. Набряк ділянки суглоба та гіперемія шкіри над ним можуть бути такими вираженими, що нагадують флегмону. Повний спонтанний зворотний розвиток симптомів спостерігається через 3-10 днів.

За частою ураження подагра має свої «улюблені» локалізації, зокрема I плеснофаланговий суглоб, який у разі гострого нападу уражається в 76% пацієнтів. Далі йдуть гомілковоступневий суглоб (50% пацієнтів), колінний (32%), суглоби склепіння ступні (25%).

Патогенез подагричного запалення на сьогодні дуже добре вивчений. Кристали сечової кислоти (СК) є тригерами. Вони запускають фагоцитоз клітинами синовіальної оболонки, які руйнуються або змінюють свою метаболічну активність і викидають велику кількість прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини), які, своєю чергою, стимулюють хемотаксис нейтрофілів, фагоцитоз нейтрофілами кристалів СК та їх руйнацію. Відбуваються виділення протеолітичних ферментів лізосом, вільних радикалів, простагландинів, лейкотрієнів та активація комплексу, внаслідок чого розвивається запалення. Отже, хемотаксис нейтрофілів є ключовою ланкою в патогенезі подагричного запалення.

Доповідачка звернула увагу, що існує нова парадигма розвитку гострого подагричного запалення, де центральна роль відводиться формуванню інфламасом, на якій дозрівають прозапальні цитокіни. Інфламасома – це багатобілковий олігомерний комплекс, який відповідає за активацію запальної відповіді. У нормі вона не існує в клітині, а «збирається» з внутрішньоклітинних компонентів під дією різних тригерів. Це можуть бути кристали (холестеринові, МУН), мікробні продукти, гіпоксія, розлади дихання, мертві клітини. Власне, на інфламасомі відбувається дозрівання або перехід неактивного ІЛ (про-ІЛ-1β, про-ІЛ-18) в активну форму (ІЛ-1β, ІЛ-18).

Під раціональним лікуванням подагри (treat-to-target – лікування до досягнення мети) мається на увазі:

- 1) адекватне лікування подагричного запалення;
- 2) тривала уратзнижувальна терапія (УЗТ);
- 3) профілактика гострого нападу та контроль рівня СК;
- 4) лікування коморбідності.

Відповідно до сучасних принципів, лікування подагри й подагричного артриту передбачає:

- у разі гострого нападу – лікування запалення, усунення болю, профілактику ятрогенних ускладнень;
- у разі гіперурикемії – лікування до досягнення мети, дієтичні рекомендації, УЗТ, профілактичну терапію.

Рекомендації EULAR (2016) із лікування ГПП вказують, що розпочати терапію потрібно якомога раніше, а її обсяг і вибір препарату залежать від тяжкості, кількості уражених суглобів і тривалості атаки (рис. 1).

Препаратами вибору для усунення подагричної атаки є колхіцин, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК), які можна приймати сумісно в тяжких випадках. Ці медикаменти найдієвіші при ранньому використанні (в перші 24 год від початку нападу).

У 2020 році АCR запропонувала свої рекомендації щодо менеджменту подагри, де препаратами вибору при ГПП також є колхіцин, НПЗП або ГК, які можна застосовувати перорально, внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово.

**Колхіцин потрібно застосовувати за певною схемою: протягом 12 год після початку нападу 1,5 мг (одразу 1,0 мг, через годину – 0,5 мг), надалі по 0,5 мг тричі на добу 10-14 днів.** Що раніше починається терапія, то кращим є прогноз стосовно ГПП.

НПЗП, насамперед селективні інгібітори циклооксигенази-2, використовують у максимальній дозованій дозі сумісно з інгібіторами протонної помпи (ІПП). ГК у добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів також ефективні в усуненні ГПП.

- Основні вимоги до ведення ГПП:
- починати терапію якомога раніше;
  - лікувати агресивно (не використовувати дитячі дози);
  - мати декілька варіантів для тяжких атак;
  - робити ін'єкції при дотриманні безпеки;
  - обирати найбезпечніший для пацієнта засіб.

**Після зняття ГПП важливо продовжувати профілактичне лікування також із застосуванням колхіцину 0,5 мг/день, НПЗП у низьких дозах (+ ІПП) та ГК у дозі <7,5 мг/день.** Тривалість профілактичного курсу може сягати від 3 до 6 міс. У цей період важливо розпочати УЗТ для запобігання ГПП.

Колхіцин – алкалоїд, який отримують шляхом багаторазової екстракції з насіння осіннього пізньоцвіту. Це препарат першої лінії для лікування ГПП та профілактики нападів у хворих на подагру. Він взаємодіє з тубуліном нейтрофілів і порушує динаміку збирання мікротрубочок (ключові компоненти цитоскелета). Це блокує механізм поділу клітин під час мітозу, що призводить до загибелі клітин. Протизапальні ефекти колхіцину реалізуються завдяки блокуванню внутрішньоклітинних процесів, дезінтеграції мікротубул нейтрофілів та інгібування їх міграції. Фактично колхіцин впливає на всі ланки патогенезу ГПП, діє дуже швидко й ефективно (рис. 2).

Професор I.Ю. Головач зауважила, що **саме низькі дози колхіцину при подагрі є абсолютно безпечними й дають змогу досягти швидкого ефекту.**

Надзвичайно важливо саме при подагрі, що колхіцин також рекомендований для профілактики серцево-судинних подій (ССП). Адже

## Колхікум-Дисперт

Colchicum-Dispert

Швидка допомога при гострому нападі подагри

- ▶ Лікування та профілактика гострих нападів подагри<sup>1</sup>
- ▶ Лікування сімейної середземноморської лихоманки<sup>1</sup>
- ▶ Профілактика амілоїдозу<sup>1</sup>
- ▶ Лікування та профілактика перикардиту<sup>1</sup>
- ▶ Лікування хвороби Бехчета<sup>1</sup>



Колхіцин знижує частоту госпіталізації та смертність в амбулаторних пацієнтів з COVID-19 (за результатами клінічного дослідження COLCORONA<sup>2</sup> Монреальського інституту серця)

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Колхікум-Дисперт. Р. П. М03 Україна: UA/14633/01/01 від 23.10.2020 р.  
2. Lohoff J, C, Boudalouani K, Fisher PR, et al. (2021) Efficacy of Colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19 (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21259494v1)  
Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників для поширення на спеціалізованих конференціях, симпозіумах, семінарах. Більш детальна інформація щодо лікарського засобу Колхікум-Дисперт міститься в інструкції для медичного застосування та публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Затверджено до друку 09.2021 р. COL UA-0482-01-2108  
Представництво «ФармаSELECT Інтегративні БіоТехнології» в Україні: 01042, Україна, м. Київ, вул. Іоанна Павла II, 4/6, корпус Б, оф. 310.  
Тел.: (+380) 963 760 72 10 • e-mail: office\_sau@pharmaselect.com • www.pharmaselect.com

pharmaselect.  
we care for your health

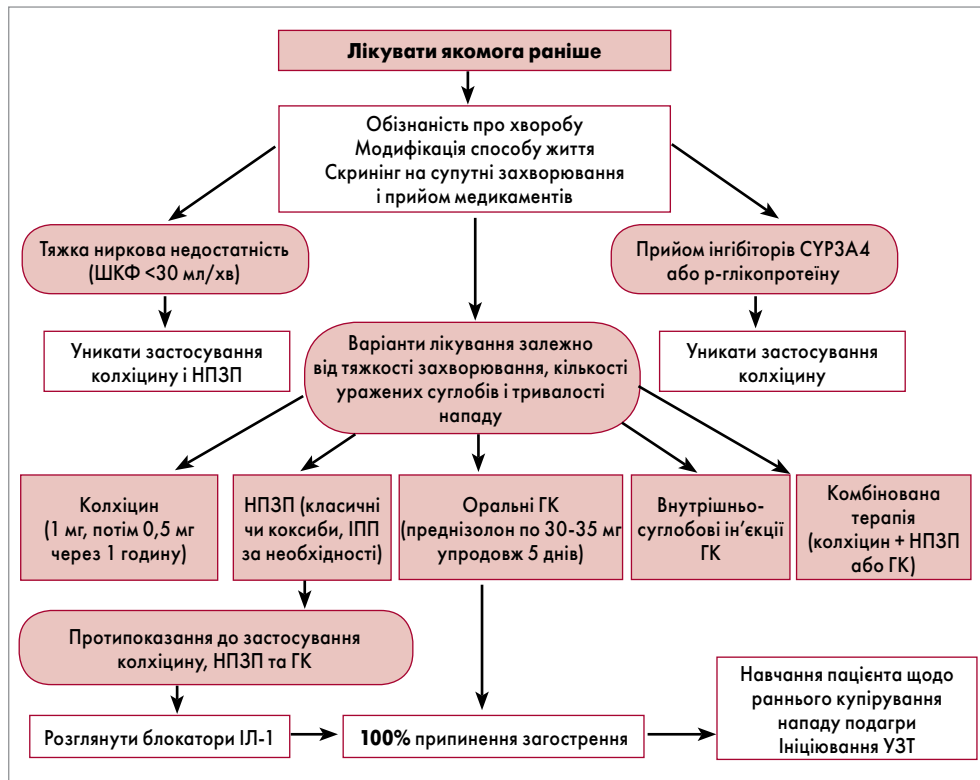


Рис. 1. Рекомендації EULAR щодо лікування загострень подагричного артриту в пацієнтів із подагрю (Richette P. et al., 2016)

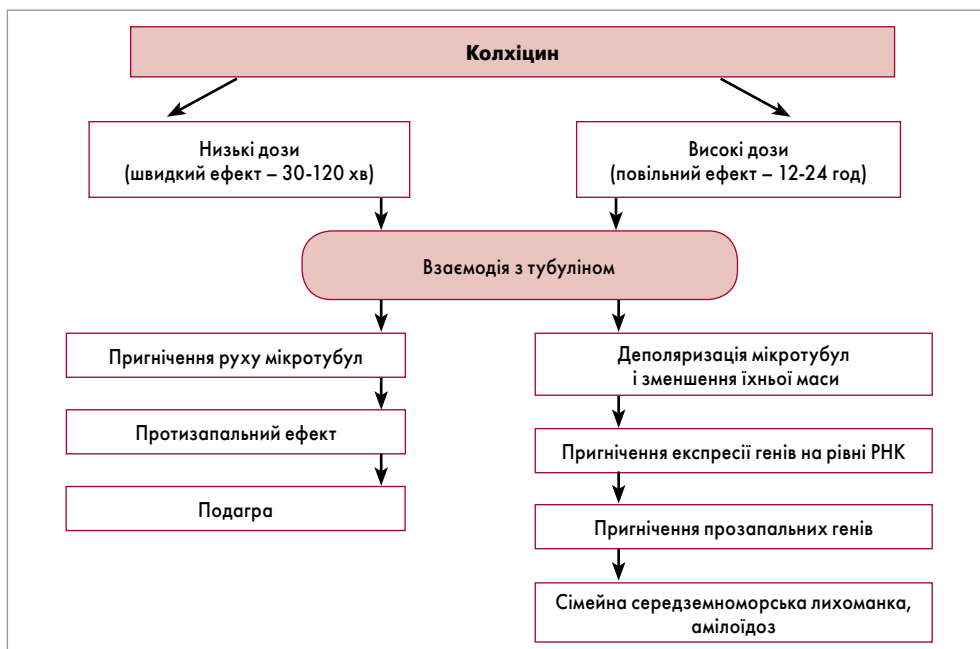


Рис. 2. Варіанти дозування колхіцину

ці пацієнти мають високу коморбідність і артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, атеросклероз є надзвичайно поширеними серед них. Обґрунтуванням до застосування колхіцину для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань є те, що гальмування ним функції активованих нейтрофілів, які присутні в атеросклеротичних бляшках за нестабільної коронарної хвороби, може знизити ризик утворення нестабільних бляшок і, як наслідок, поліпшити клінічні результати в пацієнтів.

У проспективному рандомізованому клінічному дослідженні S.M. Nidorf і співавт. (2013) стосовно стабільної коронарної хвороби частка пацієнтів мала подагру та з метою профілактики ГНП приймала колхіцин. Виявилось, що саме ці пацієнти мали найменшу кількість ССП упродовж періоду спостереження (3 роки). Первинною кінцевою точкою цього дослідження була загальна частота гострого коронарного синдрому, позалікарняної зупинки серця або некардіоемболічного ішемічного інсульту.

Також доповідка представила дані великого рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження COLCOT, опублікованого 2019 року в The New England Journal of Medicine. У пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт (30 днів до моменту включення), тестувалася протизапальна терапія колхіцином у дозі 0,5 мг/добу. Через 23 міс спостереження в підгрупі колхіцину було відзначено меншу частоту настання комбінованої кінцевої точки, що включала смерть від ССП, реанімовану зупинку серця, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, яка потребувала ревазуляризації.

На Європейському конгресі кардіологів 2020 року було представлено результати подвійного сліпого дослідження LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2), в якому колхіцин продемонстрував свої властивості як засіб для вторинної

профілактики при стабільній ішемічній хворобі серця. Було **відзначено зниження на третину ризику розвитку ССП у разі додавання колхіцину до стандартної терапії**. У дослідженні брали участь 5522 пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця, котрі були рандомізовані для прийому колхіцину 0,5 мг/день або плацебо на фоні оптимальної медикаментозної терапії. Період спостереження в середньому становив 29 міс. Було показано, що в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, які приймали один раз на день низькі дози колхіцину, знизилася частота досягнення кінцевої комбінованої точки (смерть від серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або коронарної ревазуляризації, спричиненої ішемією). При цьому порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, **ризик розвитку ССП був на 31% нижчим у пацієнтів, які приймали колхіцин 0,5 мг 1 р/день**. Саме цю дозу зазвичай використовують для профілактики ГНП. Її було достатньо для запобігання різноманітним ССП.

Отже, колхіцин належить до препаратів, які не мають терміну давності. Він і надалі актуальний та продовжує застосовуватись при подагрі, хворобі Бехчета та сімейній середземноморській лихоманці. Водночас до цього переліку захворювань додалися амілоїдоз, перикардит. Тривають дослідження щодо потенційної користі колхіцину в лікуванні інших захворювань (наприклад, COVID-19).

На ринку України представлено препарат Колхікум-Дисперт, таблетки, № 20 – єдиний офіційно зареєстрований колхіцин у дозі 0,5 мг європейського виробника (Pharmaselect International Beteiligungs GmbH, Австрія), що може успішно використовуватися у веденні пацієнтів із подагрю.

Підготувала **Олена Костюк**