Інгібітори ксантиноксидази – основа уратознижувальної терапії у пацієнтів із подагрою

Подагра – це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається внаслідок запалення в місці відкладення кристалів моноурату натрію в осіб із гіперурикемією. Його розвитку сприяють чинники зовнішнього середовища та/або генетичні фактори [1]. Незважаючи на наявність ефективних ліків, ведення цього захворювання часто є неоптимальним, тому лише незначна частка пацієнтів із подагрою отримують адекватну уратознижувальну терапію (УЗТ). Ще менша кількість хворих досягає цільових сироваткових рівнів сечової кислоти (СК), за яких кристали моноурату натрію починають розчинятися, що спричиняє розвиток клінічної ремісії [2].

Поширеність гіперурикемії та подагри

Добре відомо, що основним предиктором розвитку подагри є гіперурикемія, за якої відбувається насичення тканин моноуратом натрію, створюються умови для його кристалізації та депонування [3]. Європейською протиревматичною лігою (EULAR) рекомендовано вважати гіперурикемією стан за показників рівня СК >360 мкмоль/л, у разі перевищення яких спостерігається суттєве збільшення ризику розвитку подагри (4-кратне в чоловіків і 17-кратне в жінок) [1].

Статистичні дані свідчать про зростання частоти розвитку гіперурикемії та подагри в світовій популяції. Так, за даними дослідження NHANES (2015-2016), розповсюдженість подагри становила 3,9% серед дорослого населення США – 5,2% у чоловіків і 2,7% у жінок, при цьому поширеність гіперурикемії складала 20,2 та 20,0% відповідно. Варто зазначити, що гіперурикемія – незалежний фактор розвитку не лише подагри, а й хронічної ниркової недостатності (ХНН) і кардіоваскулярних ускладнень, що свідчить про важливість корекції цього стану [4].

Діагностика

Для підтвердження клінічного діагнозу в пацієнтів із симптомами й ознаками подагри визначають сироватковий рівень уратів (≥360 мкмоль/л, або ≥6 мг/дл). Якщо цей показник (<360 мкмоль/л, або <6 мг/дл) реєструється під час нападу та є серйозна підозра на подагру, визначення сироваткового рівня уратів слід повторити щонайменше через 2 тиж після того, як спалах ущухне. В сумнівних випадках можна виконати аспірацію синовіальної рідини з її подальшою мікроскопією.

Лікування

Лікування пацієнта з подагрою передбачає, з одного боку, адекватне купірування гострого подагричного нападу, з іншого – стійке зниження сироваткового рівня уратів <360 мкмоль/л, аби запобігти рецидивам і сприяти розсмоктуванню тофусів [6].

Перша лінія лікування нападу подагри передбачає застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), колхіцину чи проходження нетривалого курсу терапії пероральними кортикостероїдами з урахуванням супутніх захворювань та прийому супутніх препаратів. За неефективності, непереносимості чи наявності протипоказань до призначення НПЗП або колхіцину можна застосовувати внутрішньосуглобові або внутрішньом'язові ін'єкції кортикостероїдів. Полегшити біль може прикладання пакетів із льодом на уражений суглоб. Після купірування нападу рекомендовано здійснити контрольний візит до лікаря для визначення сироваткового рівня уратів і планування подальшої довготривалої УЗТ [5].

Довготривалого лікування подагри за допомогою уратознижувальних препаратів потребують пацієнти із частими чи тяжкими нападами, ХНН 3-5 стадії, тофусами, хронічним подагричним артритом, особи, котрі отримують поточну терапію діуретиками [5]. Згідно з рекомендаціями EULAR та Американської колегії ревматології (ACR), УЗТ показана хворим із діагностованою подагрою за наявності щонайменше 2 нападів гострого артриту на рік, тофусів, хронічної подагричної артропатії, нефролітіазу, коморбідних станів, здатних ускладнити лікування подагри (серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок тощо). Можливість УЗТ слід обговорити вже за перших ознак подагри [6]. В більшості випадків гіпоурикемічну терапію розпочинають не раніше 1-2 тиж після того, як гострий напад було повністю знято. Втім, вона може бути розпочата під час гострого нападу (зазвичай за частих нападів) за умови забезпечення ефективної протизапальної терапії [7]. Важливо пояснити хворому, що після досягнення цільового сироваткового рівня уратів УЗТ слід продовжити; лікування зазвичай є пожиттєвим [5].

У рекомендаціях EULAR підкреслено, що кожне клінічне рішення є індивідуальним, зваженим щодо показників «користь-ризик», а також має ураховувати побажання пацієнта. УЗТ (за стратегією treat-to-target) також можна призначити хворим із першим або подальшими нападами подагри, що не відповідають вищезазначеним критеріям.

Для стартової УЗТ (за стратегією лікувати до досягнення цілі) найчастіше застосовуються лікарські засоби з урикостатичним механізмом дії, які блокують фермент ксантиноксидазу, перешкоджаючи в такий спосіб виробленню СК. До цих препаратів належать алопуринол і фебуксостат.

Фебуксостат vs алопуринолу

Дія алопуринолу полягає у гальмуванні ферменту ксантиноксидази, який конвертує гіпоксантин на ксантин, згодом – на СК. Через схожість із гіпоксантином алопуринол бере участь у широкому спектрі пуринових і піримідинових реакцій, тому його вплив на патологічний процес є неселективним [8].

Алопуринол зазвичай добре переноситься, однак поява алергічних реакцій суттєво ускладнює його використання. Одним із найсерйозніших і навіть потенційно смертельних побічних ефектів є алопуринол-асоційований синдром гіперчутливості (наприклад, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит), на додаток до еозинофілії, лейкоцитозу, пропасниці, гепатиту й ниркової недостатності [9].

З метою уникнення серйозних побічних ефектів рекомендується призначати алопуринол суворо за показаннями, розпочинати терапію з низьких доз алопуринолу (зазвичай 100 мг/добу), поступово підвищуючи її до максимально ефективної (до 800 мг/добу). Особливу увагу варто приділяти особам похилого віку, пацієнтам із нирковою недостатністю і дисфункцією печінки. В перші 2 міс від початку прийому алопуринолу необхідно проводити моніторинг реакцій гіперчутливості до нього. Слід обов'язково інформувати хворого про можливі небажані реакції, за яких потрібно припинити прийом алопуринолу та звернутися до лікаря [8].

Кожні 2-4 тиж необхідно контролювати концентрацію СК у сироватці крові, а також підвищувати дозу алопуринолу на 50-100 мг до досягнення цільового рівня – 360 мкмоль/л або 300 мкмоль/л для пацієнтів із тофусною подагрою [7]. За наявності ураження нирок і ХНН титрування дози алопуринолу слід здійснювати дуже повільно, орієнтуючись на швидкість клубочкової фільтрації [10].

Часто в клінічній практиці лікарі розпочинають призначення

алопуринолу з дози 300 мг/добу (т. зв. стандартна доза). За даними різних досліджень, така доза алопуринолу знижує рівень СК до цільового менше ніж у 50% пацієнтів, тому в більшості хворих на подагру при застосуванні такої схеми дозування алопуринолу не вдається досягти контролю рівня урикемії [11, 12].

Сьогодні ефективнішим і безпечнішим препаратом для довготривалої УЗТ вважається фебуксостат. На відміну від алопуринолу фебуксостат має структуру пуринів (2-(3-ціано-4-ізобутоксифеніл)-4-метилтіазол-5-карбоксильна кислота), але не є пуриновим аналогом [13]. Вважають, що саме із цим пов'язана вища безпека фебуксостату в пацієнтів із гіперчутливістю до алопуринолу. Оскільки алопуринол гальмує не лише ксантиноксидазу, а й деякі інші ензими, що беруть участь у метаболізмі пуринів, фебуксостат діє винятково на ксантиноксидазу, що визначає його селективність, триваліший період напіввиведення. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня корекція дози фебуксостату не потрібна [14].

Висока ефективність та переносимість фебуксостату підтверджені чималою кількістю клінічних досліджень. Зокрема, за результатами рандомізованого подвійного сліпого 52-тижневого багатоцентрового дослідження, під час проведення якого порівнювали безпеку та ефективність різних доз фебуксостату й алопуринолу (n=760), було встановлено, що фебуксостат у дозі 80 або 120 мг/добу є ефективнішим за алопуринол у стандартній дозі (300 мг/добу) та дозволяє досягти цільового рівня СК у значно більшої частки пацієнтів (53% на дозі 80 мг, 62% на дозі 120 мг проти 21% в групі алопуринолу) До 52-го тижня середнє зменшення площі тофусів становило 83 % у пацієнтів, які приймали 80 мг фебуксостату, 66 % у тих, хто отримував 120 мг фебуксостату та 50 % в групі алопуринолу [11].

Автори дійшли висновку, що фебуксостат забезпечує швидше досягнення цільових показників СК і жорсткіший подальший їх контроль, забезпечує зворотний регрес депонованої СК, є значно ефективнішим за алопуринол при початкових високих рівнях СК. Водночас фебуксостат не потребував корекції дози в хворих похилого віку й осіб із порушенням функції нирок.

Оновлені рекомендації NICE з діагностики та ведення подагри

Минулоріч Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE) оприлюднив оновлені настанови з діагностики та ведення подагри [5]. Цей документ було створено мультидисциплінарним комітетом на основі систематичного пошуку й огляду відповідної літератури в поєднанні з висновками експертів, консенсусним поглядом і думкою пацієнтів (2 ревматологи, 2 лікарі загальної практики, медична сестра зі спеціалізацією в ревматології, дієтолог, хірург-ортопед, 2 представники громадськості, а також незалежний голова й експерти з методології Національного центру з настанов NICE), що є запорукою їхньої об'єктивності та неупередженості.

Оновлені рекомендації NICE містять низку важливих відмінностей порівняно з відповідними настановами ACR [15] і EULAR [16, 17]. Зокрема, в чинних настановах ACR і EULAR рекомендовано призначати фебуксостат лише як УЗТ другої лінії. З огляду на те що фебуксостат потребує менше кроків титрування, ніж алопуринол, і що обидві схвалені дози фебуксостату 80 і 120 мг/день є ефективнішими за алопуринол 300 мг/день [11], NICE рекомендовано призначати фебуксостат як першу лінію УЗТ. На думку експертів, це більше заохочуватиме пацієнтів до лікування, а також підвищить частку хворих, які досягнуть цільового рівня СК сироватки.

Підготувала ***Наталя Александрук***

Список літератури знаходиться в редакції.

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я.
Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфоблоці, див.).
PD-11-04-2023-Rx1-7.1