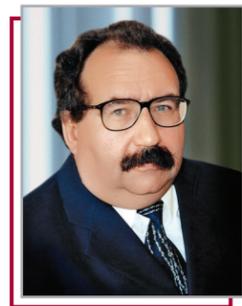


Подагра: новые подходы к лечению заболевания

В рамках международного симпозиума Bone & joint diseases and age («Заболевания костно-мышечной системы и возраст»), который проходил 5-7 мая в г. Львове под эгидой Украинской ассоциации остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропазы и заболеваний костно-мышечной системы, ведущие специалисты из 12 европейских стран обсудили современные подходы к лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, в решении которой в последние годы наметился явный прогресс, является лечение пациентов с подагрой.

Мастер-класс «Подагра: старая и новая эра заболевания» провел президент Украинской ассоциации остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропазы и заболеваний костно-мышечной системы, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк.



Он напомнил присутствующим, что подагра известна с глубокой древности. Впервые состояние, напоминающее подагру, в V веке до н. э. описал Гиппократ, связав ее развитие с переданием и нарушением состояния эндокринной системы. Знаменитый древнегреческий врач отмечал, что подагрой не болеют евнухи, мужчины до наступления половой зрелости и женщины до наступления менопаузы.

В античном мире в течение более чем 700 лет развитие подагры связывали не только с переданием, но и с половыми излишествами. В III веке Гален впервые описал подагрические тофусы. Термин «подагра» (в переводе с греческого — «капкан для ног») стал использоваться в XIII веке. В XVII-XVIII вв. подагра считалась заболеванием богатых людей и даже рассматривалась как атрибут высокого социального статуса. Тогда же распространился миф о том, что подагра предупреждает ряд других заболеваний, тем самым продлевая пациенту жизнь. И только в XIX веке ученые доказали, что развитие подагры связано с повышением уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемией). Гиперурикемия определяется при уровне мочевой кислоты >360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин и 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин (W. Zhang, M. Doherty, 2006; O. Ogbera, A. Azenabor, 2010). В Институте геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины при обследовании 627 пациентов 20-29 лет гиперурикемия была выявлена у 21% мужчин и 18% женщин (В.В. Поворознюк, Г.С. Дубецкая, 2012).

Профессор В.В. Поворознюк подчеркнул, что проблема подагры все еще остается недооцененной как пациентами, так и врачами. Пациенты осознают необходимость приема препаратов для лечения подагры только во время приступа, хотя очень важно снижение уровня мочевой кислоты в период, когда симптомы отсутствуют, с целью профилактики последующих обострений и возможных осложнений заболевания. Врачи зачастую недооценивают влияние подагры на общее состояние и прогноз пациента. В числе других актуальных проблем — непонимание врачами основных терапевтических целей при подагре, неадекватный мониторинг мочевой кислоты в сыворотке крови, назначение неадекватных доз лекарственных препаратов для снижения уровня мочевой кислоты, начало или прекращение приема этих средств во время подагрической атаки. Докладчик напомнил, что доказано влияние подагры на уровень смертности. По данным С.Ф. Куо и соавт. (2011), 15% больных подагрой умирают в течение 5 лет с момента возникновения заболевания.

Что важно знать практикующему врачу о механизмах развития подагрической атаки?

При фагоцитозе кристаллы моноурата натрия активируют инфламмасому NLRP3, что приводит к секреции интерлейкина-1β (ИЛ-1β). Это может вызвать дальнейшую продукцию ИЛ-1β и других воспалительных медиаторов, а в последующем — активацию клеток синовиальной линии и фагоцитов. Кристаллы моноурата натрия также индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-6 и 8, лейкотриены и алармины, за счет механизмов, независимых от секреции ИЛ-1. Прикрепление ИЛ-1β к соответствующему рецептору приводит к изменению экспрессии молекул адгезии и хемокинов, что в совокупности с воздействием других медиаторов воспаления способствует увеличению количества нейтрофилов. При хронической подагре с незначительным синовитом и частыми рецидивами атак эти воспалительные процессы, вероятно, продолжают с потенциально непрерывным высвобождением медиаторов воспаления при наличии персистирующих кристаллов моноурата натрия.

Гиперурикемия возникает на фоне сверхпродукции уратов в организме (за счет пуриновых соединений из пищи,

эндогенного синтеза пуринов, а также при снижении их экскреции). В итоге развивается подагра либо наблюдается бессимптомное накопление уратов в тканях, также может развиваться вызванное гиперурикемией поражение почек. Кроме того, известна связь гиперурикемии с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Несмотря на то что гиперурикемия — наиболее важный фактор риска подагры, сывороточный уровень мочевой кислоты не является фактором исключения или подтверждения данного заболевания: у многих людей с гиперурикемией не развивается подагра, а во время острой атаки сывороточный уровень мочевой кислоты может быть нормальным, поскольку она накапливается в тканях.

Профессор В.В. Поворознюк подчеркнул, что оптимальная терапия подагры предполагает как нефармакологические, так и фармакологические подходы. При назначении лечения необходимо учитывать специфические факторы риска (уровень мочевой кислоты, количество предшествующих атак, данные клинических и инструментальных исследований, стадию заболевания (асимптоматическая гиперурикемия, острый либо интермиттирующий артрит, период между приступами, хроническая тофусная подагра), а также общие факторы риска. Ключевыми аспектами лечения являются обучение пациента особенностям питания (избегание употребления пищи с высоким содержанием пуринов, в первую очередь морепродуктов и мяса), уменьшение приема алкоголя (особенно пива, ликера, вина), снижение массы тела при ожирении. Пациент должен понимать, что нарушение диеты провоцирует приступы подагры. Кроме того, некоторые лекарственные препараты (диуретики, низкие дозы аспирина, этамбутол, ниацин) могут вызывать приступы подагры, что необходимо учитывать и, по возможности, выбирать в таких случаях альтернативную терапию (A. Caspietal., 2000).

В последних рекомендациях EULAR по подагре указано, что колхицин или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами первой линии в лечении острого подагрического артрита. При отсутствии противопоказаний используются НПВП — хорошо известный класс препаратов, позволяющих воздействовать на воспаление и уменьшать выраженность болевого синдрома при подагре. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, однако низкие дозы могут быть использованы у ряда пациентов. Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями. Целью такого лечения являются профилактика дальнейшего кристаллообразования и растворение уже имеющихся кристаллов моноурата натрия. При этом основная цель терапии, снижающей уровень уратов, — поддержание уровня мочевой кислоты <6 мг/дл, что требует регулярного мониторинга и коррекции дозы препарата. При лечении острой подагрической атаки используют аллопуринол в стартовой дозе 50-100 мг ежедневно с увеличением каждые 2-3 нед до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Профессор В.В. Поворознюк отметил, что в терапии подагры можно условно выделить старую и новую эру — последняя связана с появлением принципиально новых фармакологических средств. К «старой» терапии подагры, которая и сегодня не утратила своей актуальности, относят НПВП, глюкокортикоиды и колхицин (терапия воспаления), аллопуринол, пробенецид, бензобромарон (терапия гиперурикемии). Аллопуринол рассматривается как препарат выбора, поскольку эффективен в снижении уровня мочевой кислоты и не обладает высокой стоимостью.

В то же время существует ряд факторов, вынуждающих искать новые подходы к терапии подагры, в том числе разрабатывать новые фармакологические средства. В числе таких вызовов — сложности, связанные с комплайенсом (например, недопонимание пациентом цели терапии, особенно в перерывах между приступами); продолжение подагрических атак, несмотря на лечение; частые рецидивы приступов заболевания; ситуации, обусловленные коморбидностью. Серьезными проблемами являются сопряженные с терапией побочные эффекты и истинная непереносимость препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (N.J. Edwards et al., 2011). Известно, что побочные эффекты аллопуринола могут быть очень серьезными и даже носить жизнеугрожающий характер, особенно у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Сегодня появились новые терапевтические агенты для лечения как воспаления при подагре (например, канакинумаб),

так и гиперурикемии. С целью минимизировать побочные эффекты терапии аллопуринолом и обеспечить высокую эффективность лечения подагры был разработан фебуксостат — новый непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы. Данный препарат минимально воздействует на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен, а его метаболизм осуществляется преимущественно в печени. Фебуксостат имеет ряд существенных отличий от аллопуринола: в частности, он обладает большей селективностью, характеризуется более длинным периодом полувыведения, легче дозируется; кроме того, к этому препарату не развивается перекрестной чувствительности, что позволяет применять его после терапии аллопуринолом у пациентов, которые плохо переносят последний (S. Singh et al., 2011). В США было проведено рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование FАСТ, в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой с гиперурикемией ≥8,0 мг/дл (480 мкмоль/л). Стартовая доза фебуксостата составляла 40 мг/сут перорально, при необходимости после 2-4 нед терапии она увеличивалась до 80 мг ежедневно до достижения целевого уровня уратов. Исследование подтвердило высокую эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом и его преимущества, которые проявлялись как в более быстром достижении целевого уровня мочевой кислоты у пациентов, так и в существенно меньшей частоте побочных эффектов.

Сегодня фебуксостат рекомендуется во второй линии терапии для пациентов, у которых наблюдается непереносимость либо неадекватный ответ на аллопуринол или урикозурическую терапию. Также фебуксостат может применяться в первой линии терапии, если исходно существуют противопоказания к применению других препаратов либо имеет место высокий риск побочных эффектов. Регулирование дозы не требуется, отсутствуют данные в отношении использования у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин или с серьезными нарушениями функции печени. В настоящее время имеются противопоказания для применения фебуксостата совместно с теофилином.

Обсуждая проблему тофусной подагры, профессор В.В. Поворознюк также упомянул о высоком потенциале пегилированной уриказы при этом виде заболевания. Препарат пегилированной уриказы пока отсутствует в Украине, но используется в США, вводится внутривенно (8 мг каждые 2 нед) и позволяет существенно уменьшить размеры или полностью устранить тофусы. Применение этого препарата требует предварительной терапии антигистаминными средствами и глюкокортикоидами.

В то же время тофусы, представляющие собой отложение кристаллов мочевой кислоты в мягких тканях в виде очагов патологического уплотнения, образуются только при высоких показателях гиперурикемии и длительности заболевания более 5-6 лет. Адекватная терапия и модификация образа жизни на более ранних стадиях заболевания позволяют предупредить появление тофусов. Чем ниже значения, на уровне которых поддерживается концентрация уратов в сыворотке крови, тем меньше вероятность развития тофусов. Если с помощью адекватного лечения удается сохранить концентрацию мочевой кислоты <6 мг/дл, то риск развития тофусов существенно уменьшается, а прогноз пациента улучшается.

Это лишний раз подчеркивает значимость своевременного и адекватного лечения подагры, особенно с учетом пополнения арсенала врача новыми средствами.

Для справки

Фебуксостат — селективный непуриновый ингибитор фермента ксантиноксидазы, приводящего к образованию мочевой кислоты из пуринов. В отличие от аллопуринола, ингибирующего преимущественно редуцированную форму ксантиноксидазы, фебуксостат действует и на подкисленную ее форму. Используется для лечения гиперурикемии при хронической подагре и других явлениях, вызванных повышенным уровнем мочевой кислоты в крови.

Стандартная доза фебуксостата составляет 80 мг/день; при уровне мочевой кислоты ≥6 мг/дл суточная доза может составлять 120 мг.

Фебуксостат принимается перорально, быстро всасывается, его биодоступность мало зависит от приема пищи. Интенсивно метаболизируется системой ферментов УДФ-глюкуро-нилтрансфераз, период полувыведения составляет 5-8 ч (примерно равные количества выводятся с мочой и калом). Переносимость фебуксостата пациентами со слабо- и средневыраженной печеночной недостаточностью мало отличается от таковой у лиц с сохранной функцией печени. При мало- и средневыраженном нарушении функций почек корректирование доз фебуксостата не требуется. В самом начале лечения фебуксостат может увеличивать концентрации уратов и мочевой кислоты в плазме, поэтому инициация терапии не должна совпадать с периодом обострения подагры. Если обострение началось уже на фоне приема фебуксостата, то лечение этим препаратом не прерывается, а обострение лечится отдельно.

В Украине данный препарат зарегистрирован под торговой маркой Аденурик.

Подготовила Катерина Котенко

