

Лечение пациентов с подагрой: четкое следование национальным и международным рекомендациям

✉ В.В. Цурко¹, М.А. Громова¹, О.А. Обухова²

¹ Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва

² Консультативно-диагностическое отделение № 2 ГБУЗ “Городская клиническая больница им. В.М. Буянова” Департамента здравоохранения города Москвы

В последнее 10-летие, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, отмечается достоверное возрастание заболеваемости подагрой. Стратегия ведения пациентов с этой патологией в клинической практике постоянно пересматривается и совершенствуется. Уратснижающую терапию следует назначать всем пациентам с частыми обострениями подагры, тофусами, рентгенологическими признаками повреждения суставов. Препаратом первой линии является аллопуринол, в том числе для пациентов с хронической болезнью почек, в начальной дозе ≤ 100 мг/сут, с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня сывороточной мочевой кислоты < 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л), т.е. с использованием стратегии “лечение до достижения цели”. Уратснижающую терапию настоятельно рекомендовано проводить на фоне профилактической противовоспалительной терапии продолжительностью не менее 3–6 мес. Цель данной статьи – обосновать для врачей разных специальностей, принимающих решения по поводу лечения подагры уратснижающими препаратами, необходимость обязательного достижения целевого уровня сывороточной мочевой кислоты, профилактики обострений суставного синдрома и осложнений сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, уратснижающая терапия, целевой уровень мочевой кислоты.

Введение

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов **моноурата натрия** (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с **гиперурикемией** (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Несмотря на разработку значительного количества рекомендаций по диагностике и лечению подагры, внедрение в практику новых терапевтических подходов и применение современных уратснижающих препа-

ратов, число больных хронической тофусной подагрой не только не уменьшается, а продолжает увеличиваться, причем распространенность подагры превышает таковую других ревматических болезней. Врачи разных специальностей всё чаще встречаются с этой патологией у женщин в постменопаузе и у лиц пожилого возраста [2].

Современным инструментом оптимизации лечения является внедрение в клиническую практику стандартов, основанных на рекомендациях и согласованных между ведущими экспертами разных стран. В последние годы произошла “революция” в лечении подагры: появились новые фармацевтические препараты, включенные в

Контактная информация: Цурко Владимир Викторович, vvturko@mail.ru

современные рекомендации научных обществ, среди которых Европейская антиревматическая лига, Британское общество ревматологов, Американская коллегия ревматологов и еще несколько национальных сообществ стран Европы, включая и Ассоциацию ревматологов России [3–7].

Диагноз подагры с учетом клинической стадии

В течении подагры различают следующие клинические стадии:

- асимптоматическая ГУ с отсутствием или наличием кристаллов МУН, обнаруженных при помощи методов лучевой диагностики и/или при микроскопическом анализе синовиальной жидкости/синовиальной оболочки (в том числе при электронном микроскопическом анализе этого же материала в целях научного исследования). Вероятность развития острого приступа подагры при варианте бессимптомной ГУ с наличием кристаллов МУН достигает 100%;
- впервые возникший острый подагрический артрит, особенно в дебюте болезни, чаще всего локализуется в области периферических суставов нижних конечностей (I плюснефаланговые, предплюсна, голеностопные и коленные суставы). Диагноз острого подагрического артрита базируется на диагностических критериях S. Wallase et al. [8] и признан Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г.;
- длительность рецидивирующего артрита с различной временной характеристикой межприступного периода варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, но у 60–80% пациентов рецидив острого артрита случается в течение 1-го года болезни. С годами эффективность противовоспалительной терапии снижается и при суставном синдроме вовлекаются другие суставы. Вероятность перехода болезни в хроническую стадию очень высокая;
- хроническая тофусная подагра с полиморбидной патологией или без нее.

В основе образования тофусов, специфического и характерного для подагры симптома, характеризующего ее давность и тяжесть, лежит процесс отложения уратов в тканях. Величина тофусов связана не только с длительностью подагры, но и со степенью ГУ [9, 10]. Неоднократно поднимался вопрос о возможном существовании бессимптомных тофусов без клинических признаков подагры. Неожиданное развитие тофусов при отсутствии признаков предшествующего артрита объясняют наличием миелопролиферативных болезней или наследственными ферментативными нарушениями.

Основные принципы и рекомендации по питанию пациентов с подагрой

Рекомендации по питанию при подагре были разработаны в XX веке и активно использовались клиницистами. С тех пор принципы доказательной медицины получили широкое влияние на исследовательскую практику, а также на разработку методических рекомендаций по ведению таких пациентов, но уровень доказательности диетических рекомендаций остался невысоким [11].

Принципы питания при подагре, исходя из последних рекомендаций, представляются следующим образом:

- снижение массы тела, если она избыточная. Нормализация массы тела должна проводиться медленно (0,5–1 кг/нед), так как увеличение содержания кетоновых тел, связанное со строгим голоданием, вызывает ГУ;
- ограничение употребления алкогольных напитков. При этом 1–2 бокала вина у мужчин и 1 бокал вина у женщин не увеличивают риск развития ГУ и подагры. По данным исследований, уровень **сывороточной мочевой кислоты (сМК)** у пациентов, которые ограничили или отказались от употребления алкоголя, была на 1,6 мг/дл ниже по сравнению с пациентами, которые этого не сделали. Кроме того, было продемонстрировано, что, не-

смотря на прием уратснижающих препаратов, у пьющих пациентов (≥ 30 единиц алкоголя в неделю) приступы обострения артрита длятся дольше [12]. При чрезмерном употреблении алкоголь превращается в молочную кислоту, а также уменьшает почечную экскрецию сМК и конкурентно ингибирует ее секрецию проксимальными канальцами. Хроническое употребление алкоголя увеличивает продукцию пуринов и повышает уровень сМК, ускоряя разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата — предшественника уратов. Более выраженный гиперурикемический эффект пива по сравнению с другими алкогольными напитками объясняется высоким содержанием пуринов, преимущественно гуанозина. Так, 1 бокал пива повышает концентрацию сМК на 0,16 мг/дл;

- ограничение употребления сладких безалкогольных напитков;
- уменьшение потребления красного мяса;
- употребление рыбы. Может быть рекомендовано умеренное потребление рыбы, богатой ω_3 -жирными кислотами (2–3 раза в неделю);
- увеличение потребления нежирных молочных продуктов;
- увеличение потребления растительных белков, овощей и фруктов;
- поддержание водного баланса (более 2 л воды в день);
- отказ от курения;
- регулярная физическая активность.

Важно отметить, что только изменение рациона снижает уровень сМК не более чем на 15%. При этом коррекция диеты совместно со снижением массы тела дает больший результат по уменьшению частоты обострения суставного синдрома [13].

Рекомендации по выбору терапии острого или обострения хронического подагрического артрита

Основными препаратами для лечения острого или обострения хронического по-

дагрического артрита являются колхицин, **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** и **глюкокортикостероиды (ГКС)** (перорально, внутрисуставно или внутримышечно) [14]. Настоятельно рекомендуемым международными экспертами препаратом выбора для лечения острого подагрического артрита является колхицин, который назначают в первые 12 ч с момента приступа. В исследовании AGREE было показано, что прием низкой дозы колхицина (1,8 мг) в течение 12 ч с момента начала приступа так же эффективен, как и прием высокой дозы (4,8 мг), но при этом по безопасности сравним с плацебо [15]. Для купирования обострения рекомендуется применение 1,2 мг колхицина с последующим приемом через 1 ч 0,6 мг в 1-й день и последующей противовоспалительной терапией до полного купирования артрита. Фармакокинетическое исследование показало, что сильные ингибиторы Р-гликопротеина и/или изофермента СУР3А4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил и кетоконазол, при одновременном приеме с колхицином увеличивают концентрацию колхицина в плазме крови, повышая риск развития серьезных побочных эффектов [16]. У пациентов с тяжелой **хронической болезнью почек (ХБП)** следует воздерживаться от его назначения, поскольку снижение дозы может стать причиной неадекватного терапевтического действия [16].

Также препаратами первой линии при лечении обострения суставного синдрома являются НПВП, однако, по данным R.T. Keenan et al., более 90% пациентов имели по крайней мере 1 противопоказание к их назначению [17]. Для купирования обострения подагрического артрита, особенно при неэффективности и/или непереносимости НПВП, можно рекомендовать преднизолон внутрь в дозе 30–35 мг в течение 5 дней или рассмотреть внутримышечные, внутривенные или внутрисуставные инъекции ГКС, имеющие благоприятный профиль безопасности, при невозможности принимать пероральные препараты.

В качестве дополнительного лечения в первые дни развившегося острого или обострения хронического подагрического артрита рекомендуется локально применять лед. Рекомендации предусматривают и комбинированную терапию у пациентов с тяжелой полиартикулярной подагрой: прием колхицина и НПВП, или колхицина и ГКС, или НПВП и ГКС. У пациентов с частыми приступами острого подагрического артрита и при наличии противопоказаний/неэффективности/плохой переносимости колхицина, НПВП и ГКС рекомендуется использовать блокаторы **интерлейкина-1** (ИЛ-1) или адренокортикотропный гормон [14].

Интерлейкин-1 α играет решающую роль в воспалении, вызванном отложением кристаллов МУН. Анти-ИЛ-1 β -моноклональное антитело канакинумаб (150 мг подкожно) более эффективно купирует боль, чем триамцинолона ацетонид (40 мг подкожно), у пациентов с приступом острого артрита и наличием противопоказаний, непереносимостью НПВП и/или колхицина. Препарат зарегистрирован в Европе исключительно для использования у пациентов, имеющих противопоказания к колхицину, НПВП и ГКС. Препарат анакинра — антагонист рецептора ИЛ-1 в дозе 100 мг подкожно в течение 3 дней может эффективно снижать интенсивность боли у пациентов с острым приступом. Блокаторы ИЛ-1 из-за риска развития сепсиса противопоказаны при активном инфекционном заболевании, что предполагает необходимость проведения скрининга на скрытые инфекции [18].

Рекомендации по выбору уратснижающей терапии у пациентов с подагрой

Эксперты единогласно отмечают, что в настоящий момент основным патогенетически обоснованным лечением подагры является **уратснижающая терапия (УСТ)**. Но у большинства пациентов при терапии малыми и средними дозами она неэффек-

тивна, только $\leq 50\%$ из них получают оптимальную терапию, снижающую уровень сМК до целевого [3]. Кроме того, проведение адекватной УСТ не всегда возможно, нередко она либо не назначается вовсе, либо сопряжена с серьезными ошибками, среди которых незнание показаний и противопоказаний как для подобной терапии в целом, так и для отдельных препаратов, схем лечения, целей терапии, способов оценки эффективности, неуверенность в положительном результате лечения и т.д. Особенно актуальными являются правильная инициация и корректировка терапии для предотвращения формирования и стимулирования растворения уже имеющихся у пациентов с хронической тофусной подагрой кристаллов МУН.

Эксперты настоятельно рекомендуют назначение УСТ каждому пациенту с наличием тофусов, рентгенологических признаков повреждения суставов, ≥ 2 обострений в год. Также она показана пациентам с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени тяжести, с концентрацией сМК >9 мг/дл (>535 мкмоль/л) или мочекаменной болезнью. Правильно подобранная УСТ способствует снижению частоты обострений подагры, уменьшению размеров и количества тофусов, их исчезновению и предупреждает повторное появление всех кристаллов после растворения, тем самым улучшая течение основного заболевания и качество жизни пациентов [18]. Не следует назначать УСТ при первом приступе, а также при бессимптомной ГУ, пациентам без тофусов или с редкими обострениями суставного синдрома (≤ 2 раз в год) [14], но некоторыми экспертами это положение подвергается сомнению.

Препаратом УСТ первой линии для всех пациентов, в том числе с ХБП средней и тяжелой степени тяжести, является аллопуринол. В России зарегистрирован Милурит (аллопуринол) — ингибитор **ксантиноксидазы (КО)**, который представляет собой пиразолопиримидин и аналог гипоксантина. Фермент КО катализирует 2 стадии пу-

ринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты. Уратснижающий эффект ингибиторов КО обусловлен уменьшением интенсивности процессов окисления. Прием аллопуринола начинают с малой дозы (50–100 мг/сут) для снижения риска развития острых приступов артрита на старте УСТ и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций, возникающих при применении больших доз препарата в начале лечения. Как показала практика, наиболее часто назначаемой дозой аллопуринола является 300 мг/сут, на фоне приема которой далеко не всегда удается достичь целевого уровня сМК (<6 мг/дл или <360 мкмоль/л). Это диктует необходимость дальнейшего увеличения дозы. Лечение аллопуринолом в дозе 600–800 мг/сут позволяет достичь целевого уровня сМК у большинства пациентов с подагрой — у 75–80%. Отсрочка начала УСТ может привести к ускоренному отложению кристаллов МУН в соединительной и костной ткани, к более трудному их растворению в дальнейшем и длительной стойкой ГУ, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [14, 19, 20].

Доза аллопуринола подбирается также с учетом клиренса креатинина. Наибольшее опасение при приеме аллопуринола у пациентов с нарушением функции почек вызывает возможность развития нежелательных кожных реакций (кожной сыпи, сопровождающейся, как правило, эозинофилией и системными проявлениями) или даже синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Кроме того, выявлено, что аллель HLA-B*5801 связан с повышенным риском развития нежелательных кожных реакций [21].

Еще одним уратснижающим препаратом является фебуксостат — селективный непуринный ингибитор КО, производное 2-арилтиазола, который назначается при непереносимости аллопуринола или невозможности достижения целевых уровней сМК на фоне приема максимальных пере-

носимых доз аллопуринола. В результате селективного ингибирования фебуксостатом окисленной и восстановленной форм КО снижается концентрация сМК. Препарат не приводит к образованию активных форм кислорода и за счет этого механизма уменьшает воспаление, которому способствует оксидативный стресс. В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов. Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной ХБП. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата. Однако практически всегда необходима замена фебуксостата на аллопуринол у пациентов с серьезной коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью) [22].

Достижение и поддержание целевого уровня сМК необходимо для всех пациентов, получающих УСТ. Для пациентов с клинической ремиссией, получающих УСТ, например без обострения суставного синдрома в течение >1 года и без тофусов, возможно снижение дозы уратснижающего препарата или, в редких случаях, прекращение терапии. При неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии следует рассматривать изменение стратегии УСТ — возможно применение урикозурических препаратов, которые рекомендуется применять отдельно от аллопуринола и фебуксостата или в комбинации с ними у тех пациентов, у которых монотерапия ингибиторами КО не позволяет достичь целевого уровня сМК, несмотря на прием максимальной переносимой дозы, а также у пациентов с продолжающимися частыми обострениями артрита (>2 обострений в год) или с неразрешимыми подкожными тофусами.

Препаратом выбора является пробенецид (500 мг 1–2 раза в сутки с последующим титрованием дозы) (не зарегистрирован в РФ). Необходимо обеспечивать подщелачивание мочи для пациентов, получающих урикозурическое лечение. Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида особенно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени тяжести. Настоятельно рекомендуется вновь рассмотреть в качестве терапии первой линии пеглотиказу или назначать ее пациентам с подагрой, у которых лечение ингибиторами КО, урикозурическими и другими препаратами не было эффективным и у которых остаются частые обострения подагры (≥ 2 обострений в год) или имеются неразрешимые подкожные тофусы.

Профилактическая терапия обострений у пациентов с подагрой

Профилактическую терапию обострений суставного синдрома при подагре следует проводить в первые 3–6 мес УСТ в комбинации с низкими дозами колхицина и/или НПВП или использовать преднизолон [3, 7]. В связи с данной экспертной рекомендацией нами было проведено наблюдательное рандомизированное неинтервенционное исследование, в которое было включено 143 пациента с установленным диагнозом подагры, обратившихся на амбулаторный прием в период с января по ноябрь 2019 г., с целью оценить эффективность 12-недельного курса УСТ препаратом Милурит (аллопуринол) на фоне профилактического приема НПВП мелоксикама. На фоне лечения мелоксикамом 7,5 мг/сут более чем у 2/3 пациентов не отмечалось ухудшения суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола до 300 мг/сут. К концу 12-й недели терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение выраженности как боли, так и признаков воспаления по клинико-лабораторным данным, а также отмечалось улучшение подвижности пораженных суставов и повышение качества жизни пациентов.

Кроме того, достоверно различались скорость оседания эритроцитов и уровни сМК ($p < 0,05$), что свидетельствовало о положительном влиянии лечения на течение болезни. Трехмесячный курс комбинированной терапии не сопровождался значительными повышением артериального давления, изменениями клиренса креатинина в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Нежелательные кожные реакции в виде аллергической сыпи были отмечены у 1 больного, прерывания лечения не потребовалось. 90,9% пациентов оценили результат лечения как “очень хороший”. Таким образом, полученные результаты 12-недельной УСТ препаратом Милурит (аллопуринол) на фоне профилактического приема НПВП мелоксикама подтверждают положительный лечебный эффект, благоприятную переносимость и достоверное снижение уровня сМК, и можно говорить о том, что у врачей появился новый, удобный и эффективный инструмент для контроля за течением подагрического артрита [23].

Заключение

Подагра — это распространенное хроническое воспалительное заболевание с частыми рецидивами и ранним присоединением полиморбидной патологии, приводящее к низкому качеству жизни и значительным затратам на медицинское обслуживание. Несмотря на наличие четких руководств и эффективных лекарственных средств, удовлетворительные результаты на фоне длительной терапии часто не достигаются. Причины этого многофакторные и включают в себя неадекватное обучение пациентов, несоблюдение режима приема уратснижающих препаратов, в том числе из-за учащения обострений подагры на фоне проведения терапии и беспокойства пациентов о ее побочных эффектах. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с подагрой различных профессиональных и национальных обществ посто-

янно пересматриваются и обновляются в свете развития медицинских знаний и технологий. В результате группового консенсуса экспертов многих стран, основанного на данных современных исследований и учитывающего предпочтение пациентов, разработаны алгоритмы лечения подагры. Больной подагрой должен быть полностью информирован о наличии эффективных методов лечения заболевания, особенностях ведения образа жизни, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем сниже-

ния уровня сМК до целевого. Необходимы профилактический прием противовоспалительных препаратов на фоне проведения УСТ, а также достижение целевого уровня сМК для предотвращения возникновения приступов подагрического артрита и осложнений заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Management of Patients with Gout: Strict Adherence to National and International Guidelines

V.V. Tsurko, M.A. Gromova, and O.A. Obukhova

According to numerous epidemiological studies, there has been a significant increase in the incidence of gout over the last decade. The strategy for managing patients with this disorder in clinical practice is constantly being reviewed and improved. Urate-lowering therapy should be given to all patients with frequent gout attacks, tophi, and radiological signs of joint damage. Allopurinol is the first-line drug, including patients with chronic kidney disease, with the initial dose of ≤ 100 mg/day followed by dose tapering to achieve target serum uric acid level of < 6 mg/dL (< 360 μ mol/L), i.e., using a “treat to target” strategy. Urate-lowering therapy is strongly recommended to be combined with preventive anti-inflammatory therapy for at least 3–6 months. The purpose of the article is to address physicians of various specialties who make decisions about the treatment of gout with urate-lowering drugs with the need to achieve the target levels of serum uric acid, prevent new exacerbations of the articular syndrome, and complications of comorbidities.

Key words: gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, target uric acid level.