

Подагра: от болезни королей к болезни современной цивилизации, некоторые подходы к лечению

Тябут Т.Д., Кундер Е.В., Буглова А.Е., Руденко Е.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Tyabut T.D., Kundzer E.V., Buhlova A.E., Rudenko E.V.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Gout: from the disease of kings to the disease of modern civilization, some approaches to treatment

Резюме. Представлены литературные данные о социальной значимости подагры, коморбидности данной патологии, рассматривается значение гиперурикемии в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются вопросы лечения бессимптомной гиперурикемии, острого подагрического артрита, публикации и результаты проведенных многоцентровых исследований по сравнительной эффективности и сердечно-сосудистой безопасности аллопуринола и фебуксостата.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, коморбидность, уратснижающая терапия, международные рекомендации, аллопуринол, фебуксостат.

Медицинские новости. – 2021. – №12. – С. 53–57.

Summary. The article presents the literature data on the social significance of gout, the comorbidity of this pathology, examines the importance of hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease. Discusses the treatment of asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, the results of publications and multicenter studies on the comparative effectiveness and cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat.

Keywords: gout, hyperuricemia, comorbidity, urate-reducing therapy, international guidelines, allopurinol, febuxostat.

Meditinskie novosti. – 2021. – N12. – P. 53–57.

«Королевская» болезнь, «панская хворь», «болезнь аристократов» — названия подагры прошлых столетий. Описанная Гиппократом (около 460 — около 377 года до н.э.), выделенная в отдельную форму заболевания в конце XVII века английским врачом Томасом Сиденгамом (Thomas Sydenham, 1624–1689), который также описал приступ острого подагрического артрита, в XXI веке она превратилась в болезнь «цивилизации».

Классическое описание острого приступа, сделанное Томасом Сиденгамом, актуально и сегодня. «Больной ложится в постель и засыпает в добром здравии. Примерно в два часа ночи он просыпается от острой боли в I пальце ноги, реже — в пяточной кости, голеностопном суставе или костях плюсны. Боль такая же, как при вывихе, да еще присоединяется ощущение холодного душа. Затем начинаются озноб и дрожь, несколько повышается температура тела. Боль, которая вначале была умеренной, становится все сильнее. По мере ее усиления усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время они достигают своего максимума, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. Присоединяется ощущение растяжения и разрыва связок: грызущая боль, чувство давления и распираания. Больные суставы становятся настолько чувствительными, что не переносят прикосновения простыни или сотрясений от шагов окружающих.

Ночь проходит в мучениях и бессоннице, попытках поудобнее уложить больную ногу и постоянных поисках положения тела, не причиняющего боли; метания столь же продолжительны, что и боль в пораженном суставе, и усиливаются при обострении боли, поэтому все попытки изменить положение тела и больной ноги оказываются тщетными». Но болезнь гораздо разнообразнее и коварнее, чем острый приступ артрита. В XXI веке она вышла на вторую позицию по распространенности и инвалидизации после остеоартрита, ухудшая качество и сокращая продолжительность жизни пациентов. Это приводит к тому, что ежегодно появляются рекомендации различных мировых медицинских сообществ по диагностике, лечению, профилактике заболевания, синтезируются новые лекарственные средства, проводятся многоцентровые исследования по оценке их эффективности и безопасности.

Коды МКБ-10 свидетельствуют о разнообразии заболевания: M10 — Подагра; M10.0 — Идиопатическая подагра; M10.1 — Свинцовая подагра; M10.2 — Лекарственная подагра; M10.3 — Подагра, обусловленная нарушением почечной функции; M10.4 — Другая вторичная подагра; M10.9 — Подагра неуточненная.

Клинические классификации имеют определенные особенности, которые требуют их сопоставления.

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, 2].

Статистика заболеваемости подагрой отличается в различных странах и на различных континентах, имеет половые и возрастные различия. Распространенность заболевания среди взрослого населения Европы — от 0,9 до 2,5%. В США это показатель значительно выше и составляет 3,9%. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40–50 лет, у женщин — на постменопаузальный период (после 60 лет), когда чаще возникает вторичная подагра. Клиническая практика указывает на увеличение частоты случаев подагры у женщин более молодого возраста.

Первые два десятилетия XXI века показали интенсивный рост заболеваемости подагрой — количество случаев увеличилось практически в два раза. Многие авторы среди причин, вызвавших такой бурный рост, выделяют увеличение продолжительности жизни, а следовательно, и ГУ, изменение стереотипов питания, рост ожирения и метаболического синдрома. Пациент с подагрой в XXI веке — это пациент с коморбидной патологией, имеющий кроме подагры артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, принимающий соответственно и много лекарственных препаратов, в том числе диуретиков, ацетилсалициловой кислоты.

Современная цивилизация характеризуется высоким уровнем экономического производства, основанного на научно-технических достижениях, преобладанием рыночной экономики, более квалифицированным, более творческим трудом человека, расширяются возможности здравоохранения и образования, увеличивается доступность высших достижений духовной культуры, но одновременно возникают и новые проблемы. Современная цивилизация переживает острейший кризис, вызванный самим человеком, его потребностями, противоречивостью духовного мира, алогичностью социального бытия [10]. В этот период времени сформировалось много поведенческих факторов, выделенных в качестве факторов риска развития болезней цивилизации: дислипидемия, ГУ, гиподинамия, курение, алкоголизация населения, ожирение и другие. Подагра тесно связана с метаболическим синдромом [11], может способствовать развитию инфаркта миокарда [12, 13], сахарного диабета 2-го типа [14], хронической болезни почек [15] и преждевременной смертности [16, 17]. На основании этого можно сделать вывод о социальной значимости подагры, тяжести заболевания с учетом коморбидности, хронического течения, требующего постоянного лечения, развития осложнений. Все это определяет необходимость мультикомандного подхода к лечению пациентов. Учитывая, что в период пандемии COVID-19 основная масса врачей приобрела новую специальность – инфекциониста, требуется постоянное обучение пациентов, формирование их мотивации на применение немедикаментозных и медикаментозных методов лечения с целью самоконтроля за течением заболевания, профилактики развития осложнений и инвалидизации. Однако, по данным практикующих ревматологов нашей страны, пациент приходит на прием к врачу в среднем через 3,5–4 года после возникновения первого приступа подагрического артрита, часто в стадии хронической тофусной подагры, не подготовленный к принятию решения о необходимости постоянного лечения и вторичной профилактики заболевания.

Основные проблемы врача и пациента в настоящее время – раннее выявление и коррекция ГУ, лечение острого подагрического артрита, постоянное лечение в стадии хронической тофусной подагры, лечение коморбидных заболеваний, вторичная профилактика.

ГУ определяется как повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Нормативные лабораторные значения в различных странах неоднородны. В Республике Беларусь они составляют в среднем 200–300 мкмоль/л у женщин и 250–360 мкмоль/л у мужчин. Клиницисты придерживаются общей верхней границы нормы для мужчин и женщин – до 360 мкмоль/л. Во многих странах сохраняют традиционные единицы измерения – мг/дл. Так, в США ГУ диагностируется при уровне мочевой кислоты в сыворотке выше 7,0 мг/дл у мужчин и выше 5,7 мг/дл у женщин (для перевода используемых единиц применяется коэффициент пересчета: мг/дл \times 59,5 = мкмоль/л или используются специальные калькуляторы) [18].

Доказательством значимости ГУ для развития кардиоваскулярной патологии является включение в перечень обязательных обследований пациентов с артериальной гипертензией определения уровня мочевой кислоты на основании приказа №1000 Министерства здравоохранения Республики Беларусь [19].

Распространенность подагры и ГУ, по данным исследования NHANES (перекрестное исследование, предназначенное для оценки состояния здоровья и питания взрослых и детей в США) за 2015–2016 годы, а также десятилетние тенденции, зависящие от пола (NHANES 2007–2016), у мужчин и женщин составила 20,2% (22,8 миллиона) и 20,0% (24,4 миллиона) соответственно. Уровень уратов в сыворотке крови выше 7,0 мг/дл выявлен у 11,9% (27,9 миллиона) в целом, 20,2% (22,8 миллиона) – у мужчин, 4,2% (5,1 миллиона) – у женщин. Частота содержания уровней уратов в сыворотке крови выше 6,0 мг/дл составила 32,3% (75,8 миллиона) в целом, 49,5% (55,8 миллиона) – у мужчин, 16,4% (20,0 миллиона) – у женщин. Общий средний уровень мочевой кислоты в сыворотке составлял 5,39 мг/дл (95% ДИ 5,34–5,45) при средних уровнях 6,04 мг/дл у мужчин и 4,79 мг/дл у женщин. Распространенность ГУ увеличивалась с возрастом, при этом самые высокие показатели (27,8%, или 3,1 миллиона) наблюдались у лиц в возрасте 80 лет и старше. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше распространенность ГУ составляла 27,2%, что соответствует 12,6 миллиона пожилых людей [20].

Результаты 15-летнего наблюдения 2046 здоровых мужчин, опубликованные в 1987 году, показали, что 5-летняя кумулятивная частота развития подагры со-

ставляла 2,0% при сывороточном уровне МК <475 мкмоль/л, 19,8% – при уровне от 535 до 595 мкмоль/л, 30% – при уровне МК >595 мкмоль/л [21].

В 2018 году опубликованы данные исследования, включавшего уже 18 889 участников, у которых не было подагры на исходном уровне, со средним (SD) 11,2 (4,2) года и 212 363 полных пациентолет наблюдения. Кумулятивная частота в каждой временной точке варьировала в зависимости от исходных концентраций уратов в сыворотке. При уровне МК меньше 6 мг/дл 15-летняя кумулятивная частота подагры (95% ДИ) составила 1,1% (от 0,9 до 1,4), при уровне больше или равной 10 мг/дл – до 49% (от 31 до 67). Авторы делают вывод, что уровень МК в сыворотке крови является сильным, нелинейным, зависимым от концентрации предиктором возникновения подагры [22].

В 2019 году в России опубликован Консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском [23]. Распространенность ГУ, по данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ РФ), составила 16,8% (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8% – по унифицированному критерию (МК >416,5 мкмоль/л при среднем значении 298,0 \pm 0,7 мкмоль/л). Также как и в других странах отмечено значительное преобладание ГУ среди мужчин по сравнению с женщинами (в 2 раза, а по унифицированному критерию – даже в 5 раз). Имеется зависимость выраженности ГУ от возраста, которая увеличивается от 14,7% в молодом возрасте до 20,5% в возрасте 55–64 лет [24].

Сходные общие тенденции развития подагры у пациентов с ГУ, представленные в исследованиях, проведенных в разных странах, свидетельствуют об увеличении бремени ГУ и требуют изменения подходов в лечении пациентов с ГУ и высокими рисками развития коморбидной патологии, определения времени начала лечения уратснижающими препаратами даже до появления клинических признаков болезни, в частности острого подагрического артрита [25].

Острый подагрический артрит: принципы диагностики и лечения в соответствии с международными консенсусами и рекомендациями

Для установления диагноза острого подагрического артрита используют диагностические критерии S. Wallace и соавт. (1977) [26], модифицированные ВОЗ, включающие:

I. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости.

II. Наличие тофусов, содержащих кристаллические ураты, структура которых верифицирована с помощью химического анализа или поляризационной микроскопией.

III. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

1) максимальное воспаление сустава уже в 1-е сутки;

2) более чем одна атака острого артрита в анамнезе;

3) моноартикулярный характер артрита;

4) гиперемия кожи над пораженным суставом;

5) воспаление и боль, локализованные в I плюснефаланговом суставе;

6) асимметричное воспаление плюснефалангового сустава;

7) одностороннее поражение суставов свода стопы;

8) узелковые образования, подозрительные на тофусы;

9) ГУ;

10) асимметричное воспаление суставов;

11) обнаружение на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий;

12) отсутствие микроорганизмов в культуре суставной жидкости.

Также для постановки диагноза возможно применение объединенных классификационных критериев подагры EULAR/ACR (2015) [27] и рекомендаций EULAR по диагностике подагры 2018 года [28].

Принципы лечения подагры, в том числе и острого подагрического артрита, представлены в рекомендациях EULAR 2016 [29], ACR 2020 [30]. Лечение острого подагрического артрита необходимо начинать как можно раньше, для чего пациент должен пройти обучение, позволяющее самостоятельно определять начало приступа до формирования развернутой клинической типичной картины и начать лечение. Для лечения используют колхицин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикостероиды (ГКС). В течение 12 часов после появления симптомов заболевания препаратом первого выбора является колхицин в дозе 1 мг, а через 1 час еще 0,5 мг, при необходимости повторяется прием 0,5 мг. Максимальная суточная доза составляет 4 мг. Наиболее часто пациенты используют различные НПВС, выбор которых определяет наличие факторов риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек. При

наличии противопоказаний для назначения этих препаратов или отсутствии эффекта используют ГКС внутрь или внутривенно. В случаях планирования уратснижающей терапии после завершения острого артрита целесообразно продолжить прием колхицина в дозе 0,5 мг или преднизолона в дозе до 7,5 мг в течение 3–6 месяцев для предупреждения возникновения нового приступа в период подбора дозы урикодепрессантов, в частности фебуксостата. Показано, что колхицин превосходит ГКС в профилактике приступов [31]. В качестве препаратов 4-й линии при отсутствии эффекта или наличии противопоказаний для приема колхицина, НПВС, ГКС могут быть использованы ингибиторы интерлейкина-1 – анакинра, канакинумаб и рилонасепт. Согласно опубликованным данным, анакинра имеет ограниченную доказательную базу применения при подагре, токсический профиль канакинумаба в клинических испытаниях делает проблематичным его широкое использование, рилонасепт показал многообещающие результаты в нескольких хорошо спланированных исследованиях, у пациентов с подагрой, начинающих уратснижающее лечение. Возможно, эти препараты помогут справиться с трудно поддающимися лечению пациентами [32].

Для контроля уровня мочевой кислоты и поддержания нормоурикемии используются две основные группы препаратов: урикодепрессанты (аллопуринол, фебуксостат), подавляющие синтез мочевой кислоты путем блокады фермента ксантиноксидазы, и урикозурики (бензбромарон, сульфазепарон, пробеницид, лезинурад), усиливающие выведение мочевой кислоты. Дополнительным урикозурическим действием обладают препараты, используемые у коморбидных по сердечно-сосудистым заболеваниям пациентов – сартаны (наиболее выражено это свойство у лозартана), фибраты. При применении урикозуриков необходимо назначение препаратов, ощелачивающих мочу (цитратные соли – уралит, магурлит, блемарен).

Разработанные к настоящему времени общие принципы уратснижающей терапии включают следующие показания для ее применения: ГУ свыше 600 мкмоль/л, не нормализовавшаяся после коррекции диеты и других факторов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, наличие 2 и более приступов подагрического артрита в течение года и хроническая тофусная подагра; определение момента начала терапии – после полного купирования проявлений острого по-

дагрического артрита, которое сейчас пересматривается и предложено в другом варианте в рекомендациях ACR 2020. Создатели рекомендаций предлагают незамедлительно начинать уратснижающую терапию в момент начала приступа на фоне противовоспалительной терапии пациентам с наличием показаний для нее [30]. Собственный клинический опыт не позволяет однозначно принять эту рекомендацию, поскольку известно, что препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, могут спровоцировать приступ подагрического артрита, что бывает в первые недели и месяцы терапии при неправильной тактике назначения или отсутствии эффекта от нее. Рекомендуют начинать лечение с минимальных доз препаратов и стремиться к медленному снижению уровня мочевой кислоты – на 10% от исходного уровня в течение месяца.

В Республике Беларусь уратснижающая терапия проводится двумя препаратами, относящимися к классу урикодепрессантов, – аллопуринол и фебуксостат. Накопление результатов большого количества исследований определяет целесообразность проведения сравнения их эффективности и безопасности при лечении подагры.

На страницах Pubmed на начало ноября 2021 года было обнаружено 295 публикаций, посвященных оценке эффективности и безопасности аллопуринола, 130 – фебуксостата, 87 – сравнительной оценки фебуксостата и аллопуринола, опубликованных в течение этого года, что свидетельствует о постоянном интересе к данной проблеме.

В 2005 году М.А. Becker и соавт. оценивали эффективность 300 мг аллопуринола и 80 и 120 мг фебуксостата у пациентов с начальным уровнем МК больше 480 мкмоль/л. После 52-недельной терапии было показано, что целевого уровня МК достигло 53% пациентов, пролеченных фебуксостатом в дозе 80 мг, 62% – получавших фебуксостат в дозе 120 мг, и только 21% больных, принимавших аллопуринол ($p < 0,001$). Среднее уменьшение площади тофуса составило 83% у пациентов, получавших 80 мг фебуксостата, 66% – фебуксостат 120 мг, по сравнению с 50% у тех, кто получал аллопуринол ($p = 0,08$ для 80 мг фебуксостата по сравнению с аллопуринолом; $p = 0,16$ для 120 мг фебуксостата по сравнению с аллопуринолом). Общее заключение свидетельствовало, что фебуксостат в суточной дозе 80 или 120 мг был более эффективен, чем аллопуринол

в обычно используемой фиксированной суточной дозе 300 мг в снижении уровня уратов в сыворотке крови. Аналогичное уменьшение обострений подагры и площади тофуса произошло во всех группах лечения [33].

В 2009 году в журнале *Rheumatology* публикуется статья N.L. Edwards и соавт. с обзором данных, показывающих, что фебуксостат является ценным вариантом лечения, который может принести значительную пользу пациентам с подагрой и ГУ [34]. Первые исследования на животных показали, что фебуксостат в 10–30 раз эффективнее аллопуринола [35]. Фармакокинетика фебуксостата хорошо изучена. Его биодоступность после приема внутрь – 84%. Влияние пищи или антацидов на абсорбцию клинически незначимо, фебуксостат можно назначать без учета приема пищи [36]. Период полувыведения составляет 5–8 часов, он практически полностью связывается с белками плазмы (на 99%). Активные метаболиты фебуксостата также на 82–91% связываются с белками [37]. Основным путем выведения препарата является метаболизм в печени с последующим выведением метаболитов с мочой и фекалиями. Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной (классы А и В по Чайлду – Пью) [38].

Рандомизированные двойные слепые исследования III фазы APEX и FACT доказали, что фебуксостат в дозе 80 и 120 мг был значительно более эффективен, чем обычная дневная доза аллопуринола 300 мг в снижении уровня МК, в том числе и у пациентов с очень высоким ее уровнем при включении в исследование (более 600 мкмоль/л). В этих исследованиях наблюдалась относительно высокая частота обострений подагры в первые несколько недель после начала приема фебуксостата и после окончания профилактического лечения колхицином/напроксеном. Затем количество острых приступов артрита снижалось до очень низкого уровня за период лечения [33, 39]. Эти данные требуют очень взвешенного подхода при решении начинать терапию, направленную на снижение уровня мочевой кислоты в момент развития приступа подагры.

Частота сердечно-сосудистых побочных эффектов (сочетание инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) была численно выше у фебуксостата, чем

у аллопуринола как в исследованиях III фазы, так и в долгосрочных, но разница между группами не была статистически значимой. Авторы также не обнаружили связь между сердечно-сосудистыми событиями, дозой фебуксостата и длительностью его приема, и они не связывали развившиеся события с исследуемым препаратом. Все пациенты, у которых наблюдались сердечно-сосудистые события, имели ранее существовавшее сердечно-сосудистое заболевание, включая застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и/или основные факторы риска [33, 39].

Результаты исследования CONFIRMS подтвердили уратснижающую эффективность для фебуксостата в дозе 40 мг и аллопуринола 300/200 мг в день. Эффективность фебуксостата в дозе 80 мг у пациентов с почечной недостаточностью была выше, чем в дозе 40 мг или аллопуринола в дозе 300/200 мг, и была сравнительно безопасной. В то же время у лиц с легким или умеренным нарушением функции почек фебуксостат в дозе 40 мг в день значительно более эффективен, чем аллопуринол. Безопасность фебуксостата и аллопуринола в исследованных дозах, включая безопасность при сердечно-сосудистых заболеваниях, была сопоставимой. Фебуксостат в дозе 40 или 80 мг в день представляет хорошо переносимую альтернативную аллопуринолу гипоурикемическую терапию, особенно для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью [40].

Несмотря на обнадеживающие данные по сердечно-сосудистой безопасности, полученные в представленных исследованиях, проблема сохраняла свою актуальность из-за увеличения доли пациентов с подагрой и сердечно-сосудистой коморбидностью, с одной стороны, и увеличением данных о роли ГУ в развитии сердечно-сосудистой патологии – с другой. В 2018 году были опубликованы результаты еще одного многоцентрового двойного слепого исследования CARE с участием пациентов с подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями, рандомизированные для приема фебуксостата или аллопуринола, дополнительно разделенные на группы в зависимости от функции почек. Рандомизацию прошли 6190 пациентов, получавшие фебуксостат или аллопуринол, находившиеся под наблюдением в среднем 32 месяца (максимум – 85 месяцев). Полученные результаты вновь

подняли проблему сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата. Смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний была выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола (отношение рисков смерти от любой причины 1,22 (95% ДИ 1,01–1,47); отношение рисков смерти от сердечно-сосудистых заболеваний 1,34 (95% ДИ 1,03–1,73)), но значительных различий по частоте развития нефатального инфаркта и инсульта, нестабильной стенокардии с потребностью в реваскуляризации между группами выявлено не было [41]. После публикации результатов исследования FDA выпустило предупреждение о необходимости применения фебуксостата как препарата второй линии у пациентов с подагрой, которые не переносят аллопуринол или не получили адекватного снижения уровней МК при его максимальных доз. Исследование CARES не доказывает, что фебуксостат повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, но предполагает больший риск при приеме фебуксостата, чем аллопуринола. Начатая научная дискуссия привела к повторному анализу результатов исследования и выделению его сильных и слабых сторон, которых оказалось немало. К слабым сторонам были отнесены высокие показатели прекращения лечения и потери возможности последующего наблюдения. В исследовании CARES 57% участников преждевременно прекратили лечение, а 45% были потеряны для последующего наблюдения независимо от их статуса лечения, что ставит под сомнение достоверность результатов первичной конечной точки исследования CARES, риск составных конечных точек. Возможно, что участники, у которых развились события конечной точки, чаще терялись из-под наблюдения в одной группе, чем в другой; отсутствуют данные о временном течении и степени тяжести обострений подагры, что могло провоцировать эндотелиальную дисфункцию и приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки. Отсутствие группы плацебо ограничивает возможность определить, связаны ли результаты исследования смертности в исследовании CARES с положительным эффектом аллопуринола или с отрицательными эффектами фебуксостата [42]. Окончательного ответа на вопрос в настоящее время нет. Но литературные данные, опубликованные после завершения исследования CARES, настраивают на позитивное решение проб-

лемы кардиоваскулярной безопасности фебуксостата.

В 2019 году были опубликованы результаты сравнительного исследования для оценки влияния лечения двумя различными ингибиторами ксантиноксидазы (аллопурином или фебуксостатом) на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью в условиях клинической практики. В исследовании приняли участие 255 пожилых пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и получавших уратснижающую терапию в дополнение к оптимальному медикаментозному лечению сердечной недостаточности. В выборку вошли амбулаторные пациенты с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести на фоне хронической артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. Лица, получавшие фебуксостат (120 человек) и аллопуринол (135 человек), были сопоставимы по большинству исходных переменных. После среднего периода наблюдения – 5,1 года – кумулятивная выживаемость по сердечно-сосудистым заболеваниям составила 0,96 (95% ДИ 0,93–0,99) у пациентов, получавших фебуксостат, и 0,89 (95% ДИ 0,84–0,93) у лиц, получавших аллопуринол. Различия между группами, скорректированные с учетом основных факторов риска, были статистически значимыми ($p=0,04$). Результаты исследования позволяют предположить, что фебуксостат может благоприятно влиять на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с аллопуринолом у пожилых пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью [43].

FAST – исследование безопасности сердечно-сосудистой системы с использованием проспективного, рандомизированного, открытого слепого дизайна конечных точек. С 20 декабря 2011 года по 26 января 2018 года 6128 пациентов (средний возраст – 71,0 года), имеющих сердечно-сосудистые заболевания, были включены в исследование и случайным образом распределены для приема аллопуринола ($n=3065$) или фебуксостата ($n=3063$). Основной вывод исследования: фебуксостат сопоставим с аллопуринолом в отношении первичной сердечно-сосудистой конечной точки, его длительное применение не связано с повышенным риском смерти или серьезных побочных эффектов по сравнению с аллопуринолом [44, 45].

Предложение экспертов включает необходимость наблюдения за результатами проводимых в настоящее время исследо-

ваний и при необходимости – внесения изменений в рекомендации по лечению подагры.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Беларуси есть оригинальная форма фебуксостата (Аденурик) и дженерик (Подагрум), производимый совместным Белорусско-голландским предприятием ООО «Фармлэнд». Качественный дженерик должен иметь действующее вещество, аналогичное оригинальному препарату, и идентичные фармакокинетические характеристики. Только в этом случае возможно получение терапевтических эффектов, полученных у оригинального препарата. Отличием между оригинальным препаратом и дженериком служит их цена. Цена дженерика должна быть значительно ниже, чем оригинального препарата. Биозэквивалентные исследования лекарственного средства «Подагрум» проведены на базе Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии. Отчет получен 27 марта 2020 года с заключением: лекарственное средство Подагрум биозэквивалентно оригинальному препарату.

Стоимость лечения в течение месяца лекарственным средством «Подагрум» в дозе 80 мг может составить от 39 рублей 96 копеек до 48 рублей 83 копеек, оригинальным лекарственным средством в аналогичной дозе – от 52 рублей 60 копеек до 63 рублей 26 копеек. В данном случае требования к дженерическому препарату выполнены полностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Барскова В.Г. // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №1. – С.5–7.
- Подагра. Клинические рекомендации APP. – 2018 <http://www.chelsma.ru>.
- Roddy E., Doherty M. // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol.12, N6. – P.223.
- Brook R.A., Forsythe A., Smeeding J.E., et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol.26, N12. – P.2813–2821.
- Smith E.U., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F., et al. // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol.24, N6. – P.811–827.
- Bardin T., Bouée S., Clerson P., et al. // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2016. – N68. – P.261–266.
- Trifiro G., Morabito P., Cavagna L., et al. // Ann Rheum Dis. – 2013. – N72. – P.694–700.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol.63, N10. – P.3136–3141.
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. // Науч.-практ. ревматология. – 2011. – №6. – С.28–31.
- Арнольдов А. И. Цивилизация грядущего столетия: культурол. размышления. – М., 1997. – 326 с.
- Choi H.K., Ford E.S. // Am. J. Med. – 2007. – Vol.120. – P.442–427.
- Choi H.K., Curhan G. // Circulation. – 2007. – Vol.116. – P.894–900.
- Liu S.C., Xia L., Zhang J., et al. // PLoS One. – 2015. – N10. – P.e0134088.
- Choi H.K., De Vera M.A., Krishnan E. // Rheumatology (Oxford). – 2008. – N47. – P.1567–1570.
- Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D., Roddy E. // Arthritis Res. Ther. – 2015. – N17. – P.90.
- Kuo C.F., See L.C., Luo S.F., et al. // Rheumatology (Oxford). – 2010. – N49. – P.141–146.
- Fisher M.C., Rai S.K., Lu N., Zhang Y., Choi H.K. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol.76. – P.1289–1294.
- Калькулятор пересчета единиц измерения. <https://lab4u.ru/rasshifrov-ka-analizov/conversion>
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1000 от 08.10.2016 «О совершенствовании работы по оказанию помощи пациентам с артериальной гипертензией».
- Michael Chen-Xu, Chio Yokose, et al. // Arthritis Rheumatol. – 2019. – Vol.71, N6. – P.991–999.
- Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. // Am. J. Med. – 1987. – Vol.82. – P.421–426.
- Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton Ch., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol.77, N7. – P.1048–1052.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т.16, №4. – С.8–21.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, №2. – С.153–159.
- Conen D., Wietlisbach V., Bovet P., et al. // BMC Public Health. – 2004. – N4. – P.9.
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. // Arthritis Rheum. – 1977. – N20. – P.895–900.
- Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. // Arthritis Rheum. – 2015. – Vol.67, N10. – P.2557–2568.
- Richette P., Doherty M., Pascua E., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2020. – Vol.79. – P.31–38.
- Richette P., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol.76. – P.29–42.
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., et al. // Arthritis Care Res. – 2020. – Vol.72, N6. – P.744–760.
- Yu J., Qiu Q., Liang L., et al. // Modern Rheumatol. – 2018. – Vol.28, N2. – P.339–344.
- Tran T.H., Pham J.T., Shafeeq H., Manigault K.R., Arya V. // Pharmacotherapy. – 2013. – Vol.33, N7. – P.744–753.
- Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L., et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.353, N23. – P.2450–2461.
- Edwards N.L. // Rheumatol. – 2009. – Vol.48, Iss.2. – ii15–ii19.
- Horiuchi H., Ota M., Kobayashi M., et al. // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. – 1999. – Vol.104. – P.307–319.
- Khosravan R., Grabowski B., Wu J.T., Joseph-Ridge N., Vernillet L. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol.65. – P.355–363.
- Adenuric Summary of Product Characteristics accessed at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H-777-Pl-en.pdf> (date last accessed 8th April 2009)
- Khosravan R., Grabowski B.A., Mayer M.D., et al. // J. Clin. Pharmacol. – 2006. – N46. – P.88–102.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol.59. – P.1540–1548.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R., et al. // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol.12, N2. – P.63.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol.378, N13. – P.1200–1210.
- Choi H., Neogi T., Stamp L., et al. // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol.70, N11. – P.1702–1709.
- Cicero Arrigo Francesco Giuseppe, Cosentino Eugenio Roberto, Kuwabara Masanari, et al. // Intern. Emerg. Med. – 2019. – Vol.14, N6. – P.949–956.
- MacDonald T.M., Ford I., Nuki G., et al. // BMJ. – 2014. – N4 (7). – e005354.
- Mackenzie I.S., Ford I., Nuki J., et al. // Lancet. – 2020. – Vol.396 (10264). – P.1745–1757.

Поступила 14.10.2021 г.