

Здравоохранение, 2012, 6, С.42-47

Гипоурикемическая терапия подагры.

Михневич Э.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Одной из важных составляющих частей лечения подагры является **гипоурикемическая, или уратснижающая терапия**. Второе название представляет собой перевод с английского языка, более простое и понятное для пациентов. Следует заметить, что на протяжении длительного времени мы знаем о такой терапии, применяем её, но, как показывает практика, сегодня проблемы при назначении аллопуринола остаются, как и четверть века назад.

Подагра значительно изменилась за последние десятилетия, среди госпитализированных пациентов стали превалировать подагрические артриты с затяжным течением, хроническая тофусная подагра и рефрактерная подагра [1,2]. В связи с этим, важно определить стратегию оптимизации лечения подагры. Решению этой задачи способствуют рекомендации, выработанные EULAR (Европейская Противоревматическая Лига) в 2006 г., и связанные с гипоурикемической терапией (табл. 1) [3]. Остановимся на основных проблемных вопросах данной терапии, а также рассмотрим некоторые из новых перспективных методах уратснижающего лечения.

Таблица 1. Рекомендации EULAR по лечению подагры (пункты, касающиеся уратснижающего лечения), 2006 г.

2.	Информирование пациента и необходимые советы по изменению образа жизни, касающиеся снижения веса при ожирении, диеты и ограничения употребления алкоголя.
7.	Уратснижающая терапия показана пациентам с подагрой при рекуррентных атаках острого артрита (более 3 в течение года), хронической артропатии, тофусах и рентгенологических признаках подагры.

8.	Терапевтической целью уратснижающей терапии служит растворение кристаллов моноурата натрия и предупреждение образования кристаллов. Это достигается поддержанием уровня уратов крови ниже точки сатурации (менее 0,360 ммоль/л).
9.	Аллопуринол – это препарат, предназначенный для длительной уратснижающей терапии; его следует назначать в низкой дозе (например, 100 мг ежедневно) и повышать на 100 мг каждые 2-4 недели при необходимости. Доза должна быть подобрана у пациентов с ХПН. При появлении токсических реакций на аллопуринол, следует подобрать другой препарат из ингибиторов ксантин-оксидазы, урикозурических препаратов, или провести десенситизацию аллопуринолом (только в случае лёгкой сыпи).
10.	Урикозурические препараты, такие как пробенецид и сульфинпиразон могут использоваться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной почечной функцией, но относительно противопоказаны у пациентов с уролитиазом; бензбромарон может быть назначен пациентам с лёгкой или умеренной степенями почечной недостаточности, но обладает небольшим риском гепатотоксичности.
11.	Профилактика острых атак подагры в течение первых месяцев уратснижающей терапии может быть достигнута назначением колхицина (0,5-1 мг в сутки) и/или нестероидного противовоспалительного препарата (гастропротекция при показаниях).

Целью уратснижающего лечения считается поддержание концентрации уратов крови ниже уровня их сатурации, что способствует растворению уже существующих депозитов кристаллов моноурата натрия в суставах и других органах и тканях, и препятствует отложению новых. EULAR рекомендует *поддерживать уровень уратов плазмы менее 0,360 ммоль/л*. В то же время у пациентов с подагрой при уровне мочевой кислоты крови, не превышающем 0,300 ммоль/л, при сравнении с уровнем мочевой кислоты крови в диапазоне 0,300-0,360 ммоль/л повторные атаки подагры возникали реже, тофусы уменьшались в размерах быстрее, а порой и полностью исчезали [4]. В связи с этим Британское Общество Ревматологов придерживается мнения о целесообразности снижения уровня уратов крови до 0,300 ммоль/л [5].

Подагра – это не только хроническая болезнь, но и прогрессирующая болезнь. Изменения в суставах начинаются ещё до первого приступа подагры, а при остром подагрическом воспалении изменения происходят в околосуставных тканях, суставном хряще, субхондральной кости, где аккумулируются кристаллы моноурата натрия. Когда же начинать уратснижающую терапию? Согласно Рекомендациям EULAR, **уратснижающая терапия показана** пациентам с тяжёлым течением диагностированной подагры при: 1) частых, рекуррентных атаках подагры (3 и более в год), 2) хронической подагрической артропатии, 3) рентгенологических признаках подагры, 4) тофусах, 5) уратном нефролитиазе.

Сегодня знания патогенеза подагры, заставляют нас думать о том, что, возможно, инициировать уратснижающую терапию следовало бы как можно раньше. С точки зрения американских экспертов, назначение уратснижающей терапии целесообразно уже после двух атак в течение одного года [6]. Британское Общество Ревматологов рекомендует назначать уратснижающую терапию также и пациентам с подагрой, желающим остаться на лечении диуретиками. В любом случае решение начать такое лечение должно быть взвешенным, с учётом возможных побочных эффектов назначаемых препаратов. В Рекомендациях EULAR подчёркивается, что **каждое клиническое решение должно быть индивидуальным** в соответствии со специфическими характеристиками каждого пациента, взвешивая соотношение «польза:риск» длительно назначаемого лечения и учитывая пожелания пациента. При согласии пациента, его мнение – это главный аспект принятия такого решения.

Гипоурикемическая терапия должна начинаться не ранее 1-2 недель после того, как атака подагры будет полностью купирована. Некоторые авторы предлагают увеличить этот интервал до 4-6 недель [7]. При первичном назначении уратснижающих препаратов или при увеличении их доз в результате снижения уровня уратов в организме наблюдается

увеличение количества острых атак подагры, так называемая **«мобилизация острых приступов подагры»**. Триггерным фактором для развития острого подагрического артрита являются колебания уровня уратов крови, что имеет место как в дебюте уратснижающей терапии, так и при её прекращении либо изменении доз препаратов. Поэтому **начинать уратснижающую терапию лучше по правилу: «начинаем с малых доз лекарств и постепенно их увеличиваем»- start low, go slow** [6,7].

Предупреждение острых атак подагры, которые возникают в результате растворения депозитов кристаллов моноурата натрия интраартикулярно, **рекомендовано проводить в течение первых 3-6 месяцев уратснижающей терапии**. Достичь этого можно, назначая одновременно либо колхицин 1 мг в сутки, то есть 2 таблетки, либо нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) в малых дозах [3]. Наилучшим выбором для этой цели считается колхицин [8]. Дозы колхицина следует снижать у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) до 1 таблетки в день, а также при побочных реакциях на колхицин (чаще диарея), даже при его приёме в малых дозах. Однако у части пациентов старшей возрастной группы, страдающих хроническим запором, колхицин помогает не только предотвратить атаку подагры, но и избавиться от запора. Британское Общество Ревматологов предлагает во всех ситуациях назначать колхицин по 1 таблетке в день и продолжать его приём в течение 6 месяцев. Лишь в случае непереносимости колхицина рекомендуются НПВП при отсутствии противопоказаний к ним, но длительность их приёма ограничивают 6-ю неделями. Такого же мнения придерживаются и американские эксперты.

К примеру, аллопуринол может вызывать резкие колебания уровня уратов крови уже через один или два дня приёма, поэтому профилактическое лечение (колхицин, НПВП) должно за несколько дней предварять назначение аллопуринола [9].

При назначении уратснижающей терапии известный американский ревматолог Edwards N. считает целесообразным проводить мониторинг уровня мочевой кислоты крови в такой же степени, как проводится мониторинг уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом при назначении перорального лечения или мониторинг артериального давления при назначении антигипертензивных средств [6]. Период рекомендуемого мониторинга обычно составляет 6-12 месяцев, в период «мобилизации приступов подагры».

Снижение уровня уратов крови до целевого значения достигается быстрее, чем уменьшение в размерах тофусных депозитов. Установлено, что количество исчезнувших тофусов обратно пропорционально уровню урикемии. При адекватном гипоурикемическом лечении тофусы значительно уменьшаются в размерах через год от начала лечения [10]. По достижении целевого значения уровня мочевой кислоты в крови 0,360 ммоль/л в течение первых 6-ти месяцев, профилактическое лечение НПВП или колхицином можно прекратить. Только 4% пациентов, у которых уровень мочевой кислоты ниже 0,360 ммоль/л в течение одного года отмечали повторные атаки подагрического артрита. У пациентов, страдающих подагрой в течение 20-30 лет, требовалось 2-3 года для получения оптимального контроля за уровнем мочевой кислоты в крови и положительным клиническим результатом (отсутствие острых приступов подагрического артрита) [11].

При остром приступе подагры уратснижающее лечение прекращать не рекомендуется, иначе атака может принять затяжное течение [5,12].

Одним из важных аспектов при назначении уратснижающей терапии считается просвещение пациента, подробное информирование о целях лечения, о том, что мы ждём от лечения, его долгосрочный эффект.

Группы гипоурикемических препаратов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Гипоурикемические препараты

Урикоостатические	Урикозурические	Уриколитические
--------------------------	------------------------	------------------------

препараты	препараты	препараты
Аллопуринол	Пробенецид	Уриказа
Фебуксостат	Сульфинпиразон	Расбуриказа
	Бензбромарон	Пегуриказа

К урикостатическим средствам относится аллопуринол, наиболее часто используемый гипоурикемический препарат. С 1964 года применяется для лечения подагры и гиперурикемии. Высокая эффективность независимо от причины гиперурикемии, относительная безопасность и небольшая стоимость позволяют рассматривать аллопуринол в качестве препарата первой линии уратснижающего лечения. Первичный биологический эффект этого препарата состоит в ингибировании фермента ксантиноксидазы, который конвертирует гипоксантин в ксантин, и далее ксантин в мочевую кислоту. Аллопуринол – это структурный аналог гипоксантина, конвертируется ксантиноксидазой в оксипуринол, который является ещё более эффективным ингибитором ксантиноксидазы, чем аллопуринол.

Аллопуринол метаболизируется в печени и имеет период полувыведения 1-3 часа, но оксипуринол, экскретируемый почками, имеет период полувыведения 12-17 часов. Благодаря фармакокинетическим свойствам, аллопуринол может назначаться однократно в день по утрам, если суточная доза не превышает 300 мг.

Дозы аллопуринола должны повышаться прогрессивно до целевого уровня урикемии или до максимально рекомендуемых доз. Согласно Рекомендациям EULAR начинать терапию аллопуринолом следует со 100 мг в день при нормальной функции почек, в то же время при наличии ХПН начальная доза может снижаться до 50 мг в сутки. В идеале каждые 3-4 недели необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в крови, и по достижении целевого уровня дозу аллопуринола можно фиксировать. Максимальная рекомендуемая суточная доза аллопуринола составляет 800 мг в сутки, британские эксперты эту дозу повышают до 900 мг в сутки. При

учащении приступов подагры в самом начале лечения аллопуринолом, даже на фоне профилактического лечения, скорость титрования надо замедлить и уменьшить дозу на 50 мг.

Наиболее часто во всём мире назначается доза аллопуринола 300 мг в день, так называемая *стандартная доза*. Тем не менее, доказано, что в такой дозе аллопуринол снижает уровень мочевой кислоты до целевого уровня 0,360 ммоль/л менее чем у 50% пациентов, по данным разных исследований [9,12,13,14]. В связи с этим, при назначении пациентам с подагрой аллопуринола достичь контроля за заболеванием не всегда удаётся. Так, у одной трети пациентов, находящихся на аллопуриноле в среднем 10 лет, в течение последнего года констатировались приступы острой подагры [13].

Food and Drug Administration в США (FDA) рекомендует назначать 200-300 мг аллопуринола в день пациентам с умеренной интермиттирующей подагрой, 400-600 мг в день - для контроля за хронической тофусной подагрой [15]. Рекомендации также касаются и применения аллопуринола у пациентов с ХПН: так, максимальная доза не должна превышать 200 мг в день при клиренсе креатинина 10-20 мл/мин., и 100 мг в день - при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин., при этом не указываются дозы аллопуринола для умеренной ХПН. В то же время **максимальную дозу препарата рекомендуют уменьшать у пациентов с ХПН не только из-за нефротоксичности, но и из-за значительного увеличения других токсических реакций на фоне ХПН.** Hande K. ещё в 1984 году были предложены рекомендации по дозам аллопуринола относительно клиренса креатинина (табл.3) [16]. Тем не менее, максимально переносимые дозы аллопуринола относительно степени тяжести ХПН не установлены. На маленьких группах пациентов-подагриков с ХПН было продемонстрировано, что, во-первых, малые дозы аллопуринола редко достигают целевого уровня уратов крови - только в 19% случаев, во-вторых, гиперчувствительные реакции на препарат встречаются редко - в 1,6% случаев, и, в-третьих, испытание более высоких доз аллопуринола, чем предложенные Hande K.,

показало их эффективность и безопасность [17,18]. Таким образом, оптимальный подход к дозированию аллопуринола на сегодняшний день у пациентов с ХПН окончательно не разработан.

Таблица 3. **Рекомендуемые дозы аллопуринола относительно клиренса креатинина** (калькуляция клиренса креатинина проводилась по формуле Кокрофта-Голта)

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Дозы аллопуринола
Более 100	300 мг/сутки
60	200 мг/сутки
40	150 мг/сутки
20	100 мг/сутки
10	100 мг/сутки, альтернирующая схема
Менее 10	100 мг/сутки 3 раза в неделю

Побочные реакции на приём аллопуринола относительно редки и включают кожную макулопапулярную сыпь, часто сопровождающуюся зудом, которая развивается у 2-5% пациентов, обычно на 3-ей неделе от начала гипоурикемического лечения. При одновременном применении с ампициллином или амоксициллином частота кожных реакций возрастает до 20% [9]. При снижении дозы аллопуринола сыпь обычно исчезает. Супрессия костного мозга встречается редко, но также дозозависима. Из нежелательных реакций также наблюдаются гастроинтестинальный дискомфорт, тошнота и диарея, как правило, дозозависимые реакции. Для снижения гастроинтестинальных реакций рекомендуется делить дозу аллопуринола на 2 приёма в случае, если она превышает 300 мг в сутки [7].

У пациентов с подагрой часто диагностируют метаболический синдром, нередко отмечаются злоупотребление алкоголем, приём НПВП, что при назначении аллопуринола ещё в большей степени ухудшает функцию печени. У таких пациентов чаще наблюдается бессимптомное увеличение

уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы крови. Тяжёлые гепатотоксические процессы при приёме аллопуринола гистологически были определены как гранулематозный гепатит, холестатическая желтуха, некроз печени [19]. В то же время токсические реакции со стороны печени на приём аллопуринола, как правило, обратимы при прекращении приёма препарата. Гепатотоксичность является одним из признаков Аллопуринол-Гиперчувствительного Синдрома.

Аллопуринол-Гиперчувствительный Синдром (АГС). АГС встречается, по данным литературы, в диапазоне от 0,1% до 0,4% пациентов, что составляет 1-4 пациента на 1000 [12]. АГС может быть ограничен тяжёлыми кожными реакциями, такими как тяжёлый токсический эпидермальный некролизис и синдром Стивена-Джонсона, или может иметь различные комбинации следующих признаков: лихорадка, эозинофилия, лейкоцитоз, печёночная дисфункция, почечная недостаточность и васкулит. Самым важным признаком АГС считается почечная недостаточность, встречается более чем в 84% случаев. Приблизительно в 25% случаев такой синдром приводит к летальному исходу при развитии полиорганной недостаточности [9]. На сегодня определены следующие *факторы риска АГС* [20]:

1. Первые несколько месяцев приёма аллопуринола, чаще первые 6 недель.
2. HLA-B5801 аллель в китайской и европейской популяциях.
3. ХПН.
4. Одновременный приём тиазидовых диуретиков.
5. Высокие дозы аллопуринола при наличии дисфункции печени.
6. Применение аллопуринола у пациентов с асимптоматической гиперурикемией.
7. Пожилой возраст.

При токсических реакциях на аллопуринол и неэффективности или отсутствии других антигиперурикемических препаратов проводится

десенситизация аллопуринолом, что заключается в назначении стартовых крайне малых доз, с постепенным повышением дозы в зависимости от клинико-лабораторных показателей. Существует стандартный протокол проведения десенситизации аллопуринолом, где начальная доза составляет 50 мкг аллопуринола в день с последующим трёхдневным увеличением дозы [21]. В некоторых случаях у пожилых пациентов с сопутствующей коморбидной патологией увеличение дозы проводят медленнее, с интервалом в 5-10 дней. В одном наблюдении 78% пациентов продолжили принимать аллопуринол после десенситизации в течение 33 месяцев [22].

Таким образом, назначая аллопуринол, во избежание серьёзных побочных реакций, следует придерживаться следующих правил:

1. назначать препарат при чётких показаниях и действовать в рамках рекомендаций EULAR;
2. тщательно оценить ситуацию при назначении аллопуринола людям пожилого возраста, китайской расы, пациентам с ХПН и печёночной дисфункцией;
3. дозы аллопуринола сопоставлять с показателями клубочковой фильтрации почек;
4. первые 2 месяца приёма аллопуринола необходим мониторинг за реакциями гиперчувствительности к препарату;
5. пациент должен быть осведомлён о возможных нежелательных реакциях на аллопуринол и при их появлении прекращать приём препарата и обращаться к доктору.

Фебуксостат – это новый урикоостатический препарат, селективный ингибитор ксантиноксидазы, одобренный Европейской Комиссией для лечения подагры в Европе в 2008 году и FDA в США в 2009 году.

Фебуксостат отличается от аллопуринола по нескольким аспектам. В противоположность аллопуринолу, фебуксостат имеет структуру пуринов, но является непуриновым аналогом, смешанным ингибитором ксантиноксидазы. Предполагается, что именно это химическое различие сделает

возможным применение его у пациентов с гиперчувствительностью к аллопуринолу. В то время как аллопуринол ингибирует не только ксантиноксидазу, но и некоторые другие энзимы, участвующие в метаболизме пуринов, фебуксостат действует исключительно на ксантиноксидазу, что определяет его селективность, более длительный период полувыведения и кинетически более существенное эффект. Фебуксостат не экскретируется почками в отличие от аллопуринола, и может применяться у пациентов с ХПН. Объединяет эти два урикостатика их печёночный метаболизм. Как и аллопуринол, фебуксостат назначается один раз в день, выпускается в таблетках 40 мг и 80 мг. По стоимости препарат превосходит аллопуринол.

Проведено более 14 исследований, определивших эффективность и безопасность различных доз фебуксостата [23]. В широкомасштабном трёхфазном проспективном исследовании FАСТ сравнивалось применение аллопуринола в стандартной дозе 300 мг в день и фебуксостата в дозах от 40 мг до 240 мг в сутки [14,24]. Главное заключение состоит в том, что в дозах 80 мг в день и более фебуксостат оказался намного эффективнее аллопуринола в стандартной дозе и позволил достичь целевого уровня мочевой кислоты крови 0,300 ммоль/л у 47-66% пациентов, а аллопуринол только у 13% пациентов. В связи с этим фебуксостат оказался и более активен в провоцировании острых атак подагры в начале лечения, из-за его более быстрого снижения уровня уратов крови. Через 1 год наблюдения количество острых атак подагры сравнивалось в обеих группах, и на 50-80% уменьшились размеры тофусов. Через 2 года у пациентов, применяющих фебуксостат и имеющих уровень мочевой кислоты ниже 0,300 ммоль/л, в 50% случаев отмечена полная элиминация тофусов.

Побочные реакции фебуксостата включали: повышение уровня печёночных ферментов в крови, кожную сыпь, тошноту, диарею, головные боли, головокружение. В исследовании FАСТ наблюдалось небольшое превалирование кардиоваскулярных побочных эффектов у пациентов, леченых фебуксостатом, 2 из которых умерли. В работе Schumacher Н. у 11

из 670 пациентов в группе фебуксостата и у 3 из 268 пациентов в группе аллопуринола констатировали следующие кардиоваскулярные проблемы: фибрилляция предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда [24]. Различия не были статистически значимыми, тем не менее, дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

На основании проведенных исследований рекомендовано начинать приём фебуксостата со стартовой дозы 40 мг в день. Если через 2 недели уровень мочевой кислоты не снизился ниже 0,300 ммоль/л, то его дозу повышают до 80 мг в сутки. Поскольку риск мобилизации острых приступов подагры высок в самом начале лечения, следует назначать параллельно профилактическое лечение колхицином или НПВП с минимальной длительностью до 8 недель и максимальной – до 6 месяцев [2,12]. Подбор дозы у пациентов с ХПН проводить необязательно.

Фебуксостат можно рассматривать в качестве альтернативы аллопуринолу как препарат второй линии для лечения подагры. Его преимущества заключаются в возможности назначения пациентам с ХПН, при непереносимости аллопуринола или при рефрактерности к нему, то есть при отсутствии способности достичь целевого уровня мочевой кислоты, несмотря на адекватные дозы и продолжительность лечения.

Урикозурические препараты (пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон) повышают почечный клиренс уратов и используются как препараты второй линии для гипоурикемической терапии у пациентов с подагрой при сниженной ренальной экскреции уратов. Как правило, показаниями к их назначению служат резистентность или непереносимость аллопуринола. Перед назначением урикозурического препарата собирают суточную мочу, чтобы удостовериться в отсутствии избытка экскретируемых уратов. Их рискованно назначать пациентам с экскрецией уратов более 800 мг за 24 часа. Противопоказаны эти препараты при нефро- и уролитиазе. При назначении этих препаратов необходимо усилить количество выпиваемой жидкости и поддерживать рН мочи выше 6 для

профилактики образования уратных камней. Урикозурические препараты противопоказаны у пациентов с ХПН, за исключением бензбромарона. Бензбромарон, сильный урикозурический препарат, более активен, чем аллопуринол, пробенецид и сульфинпирозон. По данным литературы, аллопуринол снижает уровень уратов крови в среднем на 27-44% при назначении в дозе 300 мг в день, в то время бензбромарон снижает уровень уратов на 54-57% в дозе 80-125 мг в день [25]. При применении его у пациентов в дозе 100-200 мг в сутки, 90% пациентов достигали целевого уровня уратов крови. Его использование было ограничено сообщениями о его гепатотоксичности: имеются сообщения о фульминантном гепатите, тем не менее, в некоторых европейских странах его продолжают использовать [6,12]. Пробенецид используют в начальной дозе 0,5 г в сутки, постепенно повышая дозу до 2 г в сутки, а сульфинпирозон имеет стартовую дозировку 100 мг в сутки, с максимальным подъёмом до 600 мг. Все три препарата могут вызывать гастроинтестинальные побочные реакции и кожные сыпи.

В случаях, когда аллопуринол и урикозурические препараты по отдельности неэффективны за контролем гиперурикемии и снижением частоты приступов подагрического артрита, прибегают к **комбинированному лечению препаратами обеих групп**. Так, при комбинации аллопуринола и пробенецида пациентам с подагрой в отсутствие результата при назначении одного аллопуринола, уровень урикемии снижался на 33%, что позволило достичь целевого уровня урикемии у 83 % пациентов [26].

Уриказа – это фермент, отсутствующий у человека и высших приматов, но присутствует у других млекопитающих. Обладает способностью снижать уровень уратов крови за счёт образования растворимого и непатогенного производного аллантаина. В настоящее время не применяется для лечения подагры. Впоследствии была получена рекомбинантная бактериальная уриказа – **расбуриказа**, полученная из грибка *Asperigellas flavus*. Расбуриказа сегодня назначается с целью профилактики туморального лизис-синдрома [27]. Этот препарат был применён и исследован на небольшой группе

пациентов с рефрактерным течением подагры [28]. Расбуриказа оказалась способной снижать уровень мочевой кислоты у тех пациентов, где другое лечение было неэффективно. В некоторых случаях наблюдалось быстрое разрешение тофусов. В то же время, как чужеродный протеин, расбуриказа имеет очень короткий период полувыведения и является высоко иммуногенной. Гиперчувствительные реакции немедленного типа, включая анафилаксию, могут также явиться ограничивающим фактором для её применения. Другой лимитирующий её применение фактор – это стоимость одной дозы препарата (8000 долларов в США). Поэтому сегодня применение расбуриказы ограничено - только выборочной группой пациентов с тяжёлым течением подагры, в качестве bridge-терапии [29].

Пегилированная уриказа, или пегуриказа, - это уриказа, дополненная полиэтиленгликолем (ПЕГ), что придаёт ей меньшую иммуногенность и удлиняет период полувыведения в сравнении с уриказой. В 2010 году пегуриказа была одобрена FDA для применения в США у пациентов с подагрой. В первом исследовании была установлена оптимальная доза препарата: 8-12 мг 1 раз в 14 дней или 28 дней [30]. При подкожном введении препарата наблюдалось накопление антител, но не к протеину, а к ПЕГ. При внутривенном введении препарата проблема накопления антител значительно снижалась [31]. Применение пегуриказы при подагре было весьма эффективным и длительным в плане снижения уровня мочевой кислоты крови, в некоторых случаях до нуля, с постепенным нарастанием её в крови в течение нескольких недель. Также как и в случае с фебуксостатом, резкое снижение уровня уратов крови сопровождалось учащением острых атак подагры, но впоследствии в течение нескольких месяцев их количество уменьшалось. Высокий потенциал активности в отношении снижения уровня мочевой кислоты в крови сопровождался быстрым исчезновением тофусов. С учётом предварительных данных, препарат может применяться при ХПН и печёночной дисфункции у пациентов с подагрой. Кроме этого, пегуриказа может рассматриваться в

качестве альтернативы у пациентов при рефрактерной хронической тофусной подагре. В тоже время, препарат имеет ограничения в применении. Как и другие биологические агенты, он стоит дорого. Хотя он и обладает меньшими антигенными свойствами, чем расбуриказа, тем не менее, реакции гиперчувствительности и анафилактоидные реакции также были констатированы. На сегодняшний день пегуриказа, как и расбуриказа, рассматривается как препарат для индукционной уратснижающей терапии с последующим переходом на поддерживающее лечение другими препаратами [32].

Итак, препараты уриказы показали свою высокую эффективность при тяжёлой тофусной подагре, в то же время их высокая стоимость требует выработки наиболее оптимальных подходов к их назначению.

В качестве уратснижающего препарата проходит исследования у пациентов с подагрой новый урикозурический препарат, ***ингибитор уратного транспортёра (URAT1), названный RDEA594*** [33]. Полагают, что RDEA594 можно использовать в самом начале гипоурикемической терапии в комбинации с аллопуринолом.

Уратснижающие действие оказывают также и правильный рацион питания, стремление к идеальному весу, умеренные физические нагрузки, адекватное назначение медикаментов при лечении сопутствующей патологии, о чём говорилось в первой части обзора.

Показана ли гипоурикемическая терапия при другой патологии, кроме подагры? Действительно, эпидемиологические исследования показали ассоциации между гиперурикемией и артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, кардиоваскулярной патологией и смертностью [34,35]. Тем не менее, нет таких данных, которые поддерживали бы рутинное применение гипоурикемических препаратов для профилактики указанных патологических состояний [7,9].

Подобным образом гиперурикемия ассоциируется также и с заболеваниями почек, ХПН, и часто дебатруется, гиперурикемия – это

результат дисфункции почек или триггерный фактор для патологии почек [36,37]. Единичные исследования констатировали улучшение функции почек после назначения гиперурикемической терапии [38,39]. Тем не менее, в отсутствие серьёзных проспективных исследований, сегодня лечение асимптоматической гиперурикемии с целью предохранить функцию почки не считается обоснованным [7].

В заключение следует отметить, что подагра поддаётся лечению, но требует комплаентности пациента и образования, как доктора, так и пациента. Количество пациентов с подагрой ежегодно увеличивается, и они нуждаются в качественном наблюдении и лечении с целью замедлить прогрессирование заболевания, увеличить длительность трудоспособности пациента и улучшить качество его жизни. Наша с вами задача – оптимизировать лечение пациента с подагрой на всех этапах.

Литература:

1. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. Тер. Архив. 2010; 1:с.64-68.
2. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. Nat. Rev. Rheumatol. 2010;6(1):30-8.
3. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann. Rheum. Dis. 2006; 65:1312-24.
4. Reinders M., Jansen T. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. Clin. Interv. Aging. 2010; 2; 5:7-18.
5. Jordan K., Cameron J., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford). 2007; 46:1372-74.
6. Mandell B., Edwards N., Sundry J. and al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: a roundtable discussion. Clevel. Clin. J. Med. 2010; 77 Suppl

2:S2-S32.

7. Mandell B., El-Zawawy H. Managing gout: How is it different in patients with chronic kidney disease? *Cleveland Clin. J. Med.* 2010;77(12):919-28.

8. Yang L. Oral colchicines (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs.* 2010; 70(12):1603-13.

9. Chao J., Terkeltaub R. A Critical Reappraisal of Allopurinol Dosing, Safety and Efficacy for Hyperuricemia in Gout. *Curr. Rheum. Rep.* 2009; 11:135-140.

10. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J. and al. A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 356-60.

11. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1056-58.

12. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet.* 2010;375:318-28.

13. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M. and al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 545-49.

14. Becker M., Schumacher H., Wortmann R. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(23):2450-61.

15. US Nation Library of Medicine. About DailyMed. FDA information: allopurinol tablet. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=5047>. Accessed August 27, 2010.

16. Hande K., Noone R., Stone W. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am. J. Med.* 1984; 76:47-56.

17. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L. and al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with

gout. *J. Rheumatol.* 2006;33:1646-1650.

18. Stamp L., O'Donnell J., Zhang M. et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in chronic gout, including in those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2010; doi:10.1002/art.30119. E-pub ahead of print. Accessed 10/29/2010.

19. Tam S., Carolli W. Allopurinol hepatotoxicity. *Am. J. Med.* 1989; 86:357-358.

20. Lee H., Ariyasinghe J., Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singap. Med. J.* 2008;49(5):384-7.

21. Bardin T. Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 481-85.

22. Fam A., Dunne S., Iazetta J. and al. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis and Rheum.* 2001;44:231-8.

23. Ernst M., Fravel M. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase| xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout. *Clin. Ther.* 2009; 31(11): 2503-18.

24. Schumacher H., Becker M., Wortmann L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1540-1548.

25. Reinders M., Haagsma C., Jansen T. et al. A randomized controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68:892-897.

26. Reinders M., van Roon E., Houtman P. and al. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26:1459-1465.

27. Bessmertny O., Robitaille L., Cairo M. Rasburicase: a new approach for preventing and/or treating tumor lysis syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11(32):4177-85.

28. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V. and al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J.Rheumatol.*2007;34:2093-98.
29. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as bridge therapy in refractory gout. *J. Rheumatol.* 2007;34(10):1955-8.
30. Ganson N., Kelly S., Scarlett E. et al. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8(1):R12.
31. Sundry J., Ganson N., Kelly S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1021-8.
32. Sherman M., Saifer M., Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008;60(1):59-68.
33. Perez-Ruiz F., Hingorani V., Welp J. and al. Efficacy and safety of a range of doses of RDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 experience. Program and abstracts of the EULAR Congress 2010, June 16-19. Abstract OP0199.
34. Feig D., Kang D., Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-1821.
35. Lee B., Toledo A., Anaya-Prado R. and al. Allopurinol, xanthine oxidase, and cardiac ischemia. *J. Investig. Med.* 2009;57(8):902-9.
36. Kang D., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperurecemia on progression of renal disease. *Semin. Nephrol.* 2005; 25:43-49.
37. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M. and al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens. Res.* 2001; 24:691-697.
38. Siu Y., Leung K., Tong M. and al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47:51-59.

39. Shelmadine B., Bowden R., Wilson R. and al. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study. *Anadolu. Kardiol. Derg.* 2009; 9(5): 385-389.

Резюме

Представлены современные методы гипоурикемической терапии при подагрическом артрите. Подробно описаны правила назначения уратснижающей терапии в соответствии с Рекомендациями Европейской Противоревматической Лиги по лечению подагры за 2006 года. Представлены группы лекарственных препаратов, назначаемых с этой целью, тактика их применения. Описаны сложности при назначении аллопуринола: его эффективность в разных дозах, токсичность. Рассмотрен вопрос нефротоксичности препарата, рекомендуемые дозы при изменениях клубочковой фильтрации. Дано описание Аллопуринол-Гиперчувствительного Синдрома, факторы риска и правила, которыми следует руководствоваться при лечении аллопуринолом. Представлен новый урикоstaticический препарат фебуксостат, показания для его применения. Описаны препараты уриказы – расбуриказа и пегуриказа. Рассмотрены вопросы целесообразности применения уратснижающей терапии при асимптоматической гиперурикемии при кардиоваскулярной патологии и заболеваниях почек. Отмечена необходимость оптимизации лечения пациентов с подагрой.

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат, препараты уриказы, оптимизация лечения подагры.

Михневич Элеонора Анатольевна

г. Минск 220112

Пр. Независимости, д.78 кв.4

Тел. Дом. 2-80-38-93.

Тел. Моб.731-16-65 (Велком)