

Здравоохранение, 2012, 4, С.54-59.

Купирование приступов подагры.

Михневич Э.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Тема лечения подагры остаётся по-прежнему актуальной в связи с неуклонным ростом подагры во всём мире, значительным процентом пациентов с затяжными и хроническими формами подагрического артрита, рефрактерными формами болезни [1]. К тому же, наблюдения последних лет констатируют дефекты в лечении пациентов с подагрой. Так, задержка в назначении противовоспалительного лечения наблюдалась у 29% пациентов, а в 25% случаев пациенты не получали адекватного лечения, находясь на лечении в одном из госпиталей Австралии [2]. При оценке подхода к ведению пациентов с подагрой в Великобритании, он был определён как субоптимальный и мало соответствующий рекомендациям Европейской Противоревматической Лиги, как, в плане диагностики, так и лечения [3,4]. Частично такое положение дел объясняется ведением таких пациентов врачами первичного звена, а в стационаре - терапевтами, а не ревматологами [5].

Рассмотрим эту важную тему с точки зрения рекомендаций EULAR (Европейская Противоревматическая Лига), 2006 года по лечению подагры, а также с учётом мнения американской и других школ ревматологов по этому вопросу, последние научные исследования и разработки, касающиеся этой тематики.

При купировании острых атак подагры на сегодняшний день применяют **3 основные группы препаратов:**

- * нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),
- * колхицин,
- * глюкокортикостероиды (ГКС).

Причём, эти препараты используются в лечении подагры уже на протяжении полу века, но, тем не менее, и сегодня они сохраняют свои позиции.

В процессе применения лекарств для купирования подагрической атаки, в первую очередь, оценивается их *эффективность*, в том числе, скорость наступления улучшения, а во-вторых, их *безопасность*. Взвешенный подход клинициста перед назначением лечения предполагает *оценку сопутствующей патологии* у пациента с подагрой, особенно у людей преклонного возраста, так как подагра часто ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью (ХПН) и хронической сердечной недостаточностью, и это следует учитывать при выборе наиболее адекватного подхода в лечении [6,7].

НПВП наряду с колхицином рассматриваются EULAR в качестве препаратов первой линии при купировании острых атак подагры [8]. НПВП – эта самая распространённая группа препаратов для купирования приступа подагры во всём мире. НПВП применяются у большинства пациентов с острым подагрическим артритом, у относительно здоровых пациентов, без коморбидной патологии. В то же время у пациентов с ХПН, язвами, эрозиями и кровотечениями желудочно-кишечного тракта, хронической недостаточностью кровообращения применение НПВП становится проблематичным [6,9,10].

При отсутствии противопоказаний у пациентов с острой подагрой НПВП могут назначаться в высоких дозах в течение 7-14 дней [4,11,12,13]. Американские ревматологи считают, что наилучший эффект для купирования острого подагрического артрита достигается при назначении НПВП в наивысших суточных дозах на 1-2 дня [14]. Прекращение приёма НПВП проводится ступенчато с постепенным снижением дозы препарата в течение нескольких дней в зависимости от тяжести атаки, до полного исчезновения симптоматики. Такая схема подходит для применения

препаратов НПВП с периодом полувыведения 6-8 часов. Например, ибупрофен назначают по 800 мг 3 раза в день первые 24-36 часов, затем дозу постепенно снижают 200-400 мг за 12 часов в течение 2-7 дней в зависимости от тяжести атаки. При использовании целебрекса назначают 400 мг каждые 12 часов первые 2 дня, затем дозу снижают также шаг за шагом до 200 мг 2 раза в сутки вплоть до полного купирования болей [11,12].

Подбор доз назначаемых НПВП – это процесс относительный, так как существуют определённые индивидуальные вариации. Это связано с размерами тела, размерами поражённых суставов и их количеством, возрастом пациента и сопутствующей патологией. Все эти параметры учитываются, хотя никогда и не изучались. Поэтому сложно рекомендовать точные дозы, ибо высокая доза для старушки с поражением одного сустава стопы будет иной, чем высокая доза для крупного мужчины с избыточным весом с олигоартритом средних и крупных суставов. Взвешивая все эти факторы, опытный клиницист предложит *дозу НПВП минимально эффективную и максимально безопасную* [14].

Практически любой НПВП короткого действия в достаточно высокой дозе может быть эффективен при обострении подагры, однако исследований, сравнивающих различные НПВП при остром подагрическом артрите, немного. Имеющиеся исследования показывают *приблизительно одинаковую клиническую эффективность различных препаратов НПВП при подагре*.

Оптимальной группой НПВП для лечения кристалл-индуцированных артритов, по мнению российских экспертов, являются нимесулиды. Действуя быстро и эффективно, они особенно подходят пациентам с подагрой, в легко растворимой гранулированной форме. При отсутствии положительной динамики при применении других препаратов из группы НПВП в течение 10 дней, Барскова В. рекомендует переводить пациента на нимесулид. Результаты её наблюдений показывают, что применение нимесулида у пациентов с обострением подагры в течение 3-х недель не вызывало серьёзных побочных реакций [15].

При сравнении этодолака в дозе 300 мг 2 раза в день с напроксеном 500 мг 2 раза в день, назначенных для купирования острого подагрического артрита, было найден достоверно более значимый противовоспалительный эффект при назначении этодолака по сравнению с напроксеном. Разница в эффективности препаратов отмечалась в ранние сроки от начала лечения, в то же время оба препарата становились идентичными по эффективности после 7-ого дня лечения [16].

Парентеральное введение НПВП не имеет преимуществ, а более того, к гастроинтестинальным и другим побочным реакциям могут присоединиться и другие, связанные с самой инъекцией. Так, внутримышечное введение кеторолака не отличалось как по эффективности, так и по количеству побочных реакций от таблетированного приёма индометацина [17].

Экспериментальные данные показали, что кристаллы моноурата натрия индуцируют специфическую циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в человеческих моноцитах. В связи с этим селективные ингибиторы ЦОГ-2 можно рассматривать как более эффективные и безопасные препараты, чем неселективные НПВП. Многоцентровое, рандомизированное исследование оценило эффективность и безопасность эторикоксиба в дозе 120 мг в сутки при сравнении его с индометацином в дозе 50 мг 3 раза в день для купирования острой подагрической атаки в течение 8 дней. Оба препарата показали идентичную эффективность в отношении и боли, и воспаления уже спустя 4 часа после приёма первой дозы. Побочные эффекты были менее выражены при приёме эторикоксиба – в 22,7% случаев, чем при применении индометацина – в 46,7% случаев [18]. Таким образом, проявляя почти одинаковую эффективность, применение неселективных НПВП в сравнении с селективными ингибиторами ЦОГ-2 связано с большим риском развития нежелательных реакций. Такой же вывод был сделан при сравнении люмирококсиба в дозе 400 мг в день и индометацина 150 мг в день у пациентов с подагрическим артритом [19].

Несмотря на высокую эффективность НПВП, их применение связано с повышенным риском возникновения гастроинтестинальных осложнений. Для минимизации гастроинтестинальной токсичности НПВП применяют ингибиторы протонной помпы, доказавшие своё гастропротективное действие, а также используют альтернативный выбор селективных ингибиторов ЦОГ-2 [8,13]. Кроме гастроинтестинальных осложнений при приёме НПВП, могут развиваться наиболее серьёзные осложнения со стороны почек и сердечно-сосудистые осложнения.

Сколько же нежелательных реакций может возникнуть за 2 недели применения НПВП? Через 7-10 дней у пациентов с подагрой на фоне применения НПВП может ухудшаться функция почек, проявляясь снижением клубочковой фильтрации на 20-25%. В связи с этим могут усугубиться и признаки сердечной недостаточности. А самый короткий срок появления желудочно-кишечных кровотечений при приёме НПВП – это 2 или 3-ий день от начала лечения [11].

В этой связи абсолютно необходимо перед назначением НПВП оценить функцию почек исследованием не только уровня креатинина, но и гломерулярной фильтрации. Пациенты с подагрой принимают и другие медикаменты для коморбидной патологии, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, способные оказать дополнительное негативное воздействие на функцию почки и развитие гиперкалиемии при добавлении к этим препаратам НПВП. Осторожность следует проявлять и при лечении сопутствующей инфекции нефротоксичными антибиотиками.

С учётом выше сказанного *при применении НПВП необходим мониторинг за всеми параметрами безопасности*: в отношении желудочно-кишечного тракта (гастроскопия, контроль активности печёночных ферментов), почек (креатинин и электролиты крови, клубочковая фильтрация) и сердечно-сосудистой системы. Такой мониторинг особенно важен у пациентов старшей возрастной группы и при существующей

коморбидной патологии в целях предупреждения нежелательных реакций, вызванных назначением НПВС.

Колхицин. Ни один препарат в лечении подагры не выдержал тест испытания временем, как колхицин. Почти 1500 лет шафран луговой использовался для лечения подагры и других артропатий. В 6-ом веке шафран луговой уже был известен своими специфическими терапевтическими свойствами при подагре, главным образом, благодаря своим эффектам в качестве очистительного средства. В 1820 году Pelletier и Caverton из луковицы шафрана лугового, *Colchicum autumnale*, выделили современный препарат колхицин [20].

Исторически диагностическая специфичность в отношении микрокристаллических артритов была связана именно с применением колхицина, но исследований, доказывающих, что колхицин мог бы служить диагностическим тестом, не проводилось. Колхицин описывался как препарат выбора у пациентов, когда диагноз подагры не подтверждён исследованием синовиальной жидкости, из-за его специфической активности в отношении кристалл-индуцированных артритов. По мнению клиницистов, имеющих опыт работы с колхицином, если 10 таблеток колхицина выпито без эффекта, то диагноз подагры можно поставить под вопросом [12,14].

Стандартная схема применения колхицина основана на первом рандомизированном контролируемом исследовании: 1 мг колхицина (таблетки по 0,5 мг производятся в Европе и по 0,6 мг - в США) как нагрузочная доза, затем по 0,5 мг каждые 2 часа до полного ответа на лечение или до появления гастроинтестинальных осложнений (диарея). Используя эту схему, у всех пациентов наблюдалось улучшение в сравнении с плацебо, более чем на 50%, но у всех развилась диарея. У большей половины пациентов улучшение наступило ещё до появления диареи [21].

К сожалению, надо констатировать, что колхицин имеет узкое терапевтическое окно с эффективной концентрацией препарата в плазме при

лечении острой подагры между 0,5 и 3нг/мл и токсическими реакциями, появляющимися на уровне его концентрации в плазме 3нг/мл. Поэтому у многих пациентов побочные эффекты предшествуют или совпадают с улучшением суставной симптоматики. Гастроинтестинальные реакции развиваются у 50-80% пациентов и включают: усиление перистальтики, спазмы в животе, диарея, тошнота и рвота. Внутривенно используемый колхицин был снят с производства из-за потенциально опасных побочных эффектов: угнетение костного мозга, полиорганная недостаточность и смерть [12,22]. В конце прошлого столетия в связи с серьёзными побочными эффектами колхицина его применение было приостановлено в США и некоторых странах Европы.

Но не все отказались от его применения и продолжали экспериментировать. Исследования последних лет показали, что, применяя колхицин в небольших дозах, а именно 0,5 мг 2-3 раза в день, можно добиться положительного клинического эффекта без значительных побочных реакций [8]. Было доказано, что колхицин в небольших дозах эффективен в том случае, если назначается как можно раньше («таблетки в кармане») от появления симптомов и значительно лучше переносится, чем высокие дозы за один и тот же период времени [23].

Рандомизированное контролируемое исследование AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) оценивало уменьшение боли за 24 часа в трёх группах: с низкой дозировкой колхицина – 0,6 мг 3 таблетки за сутки (1,2 мг сразу, затем 0,6 мг 1 час позже); традиционная схема высоких доз колхицина, состоящая из восьми 0,6 мг-вых таблеток (начальная доза 1,2 мг, затем по 0,6 мг каждый час в течение 6 часов) и группа плацебо. Ответ, определяемый как 50% и более уменьшения боли за 24 часа без применения дополнительных медикаментов, был констатирован у 37,8% в группе с низкой дозой колхицина, у 32,7% пациентов с высокой дозой колхицина и у 15,5% пациентов в группе плацебо. Результаты работы говорят сами за себя:

высокие дозы колхицины при лечении острой подагры не улучшают его эффективность, но значительно увеличивают его токсичность [24].

С августа 2009 года колхицин был одобрен FDA (Food and Drug Administration) к применению в США для лечения острого подагрического артрита у взрослых пациентов и в качестве профилактического средства подагрических атак у пациентов в возрасте более 16 лет [25]. Колхицин рекомендуется и EULAR к применению у больных с подагрой и рассматривается в качестве препарата первой линии для купирования острого приступа подагры [8]. Что касается точки зрения ведущих американских ревматологов, то одни из них принимают колхицин в качестве альтернативы к НПВП при купировании атак подагры [14], другие рассматривают колхицин как адъювантный препарат, дополняющий лечение основными противовоспалительными препаратами при купировании острого подагрического артрита [11]. Тем не менее, существует определённый процент пациентов с подагрой, которые остаются чувствительны к колхицину, поэтому даже для небольшого числа пациентов целесообразность его применения очевидна.

Наиболее часто колхицин назначается для профилактического лечения и предупреждения повторных подагрических атак, особенно в начале приёма уратснижающего лечения [26].

При назначении колхицина у людей преклонного возраста необходимо следить за функцией почек и печени. Препарат прекращают принимать при появлении гастроинтестинальных нежелательных реакций. Токсические эффекты колхицина усиливаются при одновременном назначении макролидов, циклоспорина, блокаторов кальциевых каналов и липидоснижающих препаратов [27,28,29]. При одновременном приёме колхицина со статинами, что часто имеет место при подагре, у пациента может быстро, в течение нескольких дней развиваться рабдомиолиз [30]. При появлении малейшей мышечной слабости или миалгий препарат необходимо отменить. Серьёзной нежелательной реакцией также является нейтропения.

Третья группа препаратов, применяемых для лечения обострений подагрического артрита, - это **глюкокортикостероиды**. Несмотря на то, что ГКС применяются при лечении подагры в течение многих лет, применение ГКС недостаточно разработано. Как правило, эта группа препаратов рассматривается в качестве лекарственных средств второй линии для лечения подагрического артрита [8,13,31]. Когда прибегают к лечению ГКС? В двух ситуациях: при противопоказаниях к применению НПВП и колхицина, а также при неэффективности НПВС.

Внутрисуставные инъекции длительнодействующих ГКС доказали свою эффективность при подагре. Так, однократное введение 10 мг триамцинолона ацетонида значительно снижало боль и воспаление в суставе в течение последующих 48 часов без каких-либо побочных эффектов, и не требовало дополнительного лечения [32]. Внутрисуставные введения ГКС особенно показаны пациентам с тяжёлым поражением одного сустава при неэффективности предыдущей терапии НПВП или колхицином. Системное применение ГКС возможно у пациентов с противопоказаниями к применению НПВП и колхицина, с олиго- и полиартикулярным тяжёлым течением подагры. При подозрении на инфекционный артрит как системное, так и внутрисуставное введение ГКС проводить не следует. Сказанное выше соответствует рекомендациям EULAR по применению ГКС при подагрическом артрите [8].

ГКС могут применяться перорально, хотя дозы и длительность назначения изучались мало. Так, приём 35 мг преднизолона 1 раз в сутки в течение 5 дней хорошо переносился и имел эффективность, сравнимую с напроксеном в дозе 500 мг 2 раза в день при остром подагрическом артрите, верифицированном идентификацией кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости [33]. Эти данные согласуются с другим рандомизированным, двойным слепым исследованием, показавшим, что преднизолон в сочетании с парацетамолом проявил приблизительно одинаковую эффективность, как и индометацин в сочетании с парацетамолом

у пациентов с подагроподобными артритами, но без верификации диагноза обнаружением моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах [34]. Эти и другие работы демонстрируют приблизительно одинаковую противовоспалительную активность пероральных НПВП и ГКС при остром подагрическом артрите [35,36]. Это позволило авторам предположить, что ГКС можно рассматривать в качестве препаратов первой линии для лечения острой подагры, по крайней мере, у выборочной группы пациентов.

Кроме этого, при сравнении перорального приёма преднизолона с индометацином у пациентов с подагрическим артритом у обоих препаратов обнаружена эквивалентная противоболевая активность, но применение преднизолона сопровождалось меньшим количеством побочных реакций [37].

Американские ревматологи используют в своей практике различные схемы применения ГКС. Одни предлагают преднизолон 40 мг в сутки в течение 5-6-ти дней, и без снижения дозы прекратить приём, с учётом того, что за этот период атака подагры обычно купируется [14]. Другие предпочитают использовать метилпреднизолон в дозе 0,5-1 мг/кг/день до 4-5-ти дней, затем снижать дозу быстро в течение 2-4-х дней [11]. Такой выбор базируется на том, что небольшое количество пациентов (по разным оценкам, от 5% до 15%) могут иметь проблемы конвертирования преднизолона в его активную форму в печени из-за дефицита соответствующего энзима. В такой ситуации метилпреднизолон становится препаратом выбора.

Ревматологи часто рекомендуют, как правило, всю дозу стероидов принимать утром при длительной терапии, как, например, при системной красной волчанке, думая о сохранении функции коры надпочечников. При подагре этот режим назначения ГКС не оправдан: во-первых, короткий курс лечения, а, во-вторых, даже на достаточной дозе преднизолона при таком режиме дозирования ГКС отмечаются ночные обострения артрита. Поэтому

пациенту с подагрой дозу ГКС в такой ситуации лучше разделить, обязательно с вечерним приёмом ГКС.

ГКС могут также применяться внутримышечно и внутривенно. Особые трудности возникают при лечении пациентов с хроническим подагрическим артритом и затяжным артритом, а также при тяжёлой сопутствующей патологии. Именно в этих случаях, когда НПВП, в силу ряда причин, становятся неэффективны, на помощь приходят ГКС. Российскими учёными было проведено исследование, где изучалось эффективность внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 500 мг 2 последующих дня и 7 мг бетаметазона внутримышечно при затяжном течении подагрического артрита и обострении хронического подагрического артрита [38]. У 41% пациентов наблюдалось купирование обострения подагрического артрита, у 48% пациентов развился синдром рикошета, или ребаунд-синдром, а у 11% пациентов ответа на лечение не было или он был незначителен. Количество нежелательных реакций было достаточно велико в обеих группах. Из наиболее тяжёлых реакций наблюдались подъём артериального давления и бессимптомная ишемия по данным ЭКГ у каждого пятого пациента. Изменения на ЭКГ возникали не у лиц с диагностированной ранее ИБС, а именно у тех пациентов, кто не знал о её существовании. В связи с этим рекомендовано при принятии решения о применении ГКС для лечения обострения подагрического артрита обязательно госпитализировать пациентов, где следует выявлять сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и при необходимости своевременно корректировать нежелательные последствия лечения ГКС [39]. Хотя при применении кортикостероидов и нет абсолютных противопоказаний, с большой осторожностью их следует применять у пациентов с сахарным диабетом, особенно декомпенсированным, при АГ и хронической сердечной недостаточности.

Существует мнение, что системное применение ГКС является менее безопасной альтернативой при лечении обострений подагры в сравнении с

НПВП и колхицином [11,37]. Систематизированный анализ всех проведенных научных исследований (Cochrane Database) с 1965 по 2007 год по оценке эффективности и безопасности ГКС показал, что системное назначение ГКС для купирования острого подагрического артрита, не сопровождалось никакими серьёзными побочными реакциями, при условии короткого срока применения ГКС [40].

Некоторые вопросы тактики лечения.

При лечении подагрических атак существует правило: *чем раньше от начала симптомов начато лечение, тем раньше достигается полный ответ на лечение.* Лечение острой атаки подагрического артрита, как правило, весьма эффективно, так как и боль, и воспаление отвечают достаточно быстро на выбранный метод их купирования при своевременно начатом лечении [6,7,9,12]. Быстрое назначение колхицина или НПВС почти всегда приводит к быстрому разрешению симптомов. Если лечение задержалось на 1-2 дня, то продолжительность симптомов будет более длительная. Известный американский ревматолог R.Wortmann использует в своей работе метод аналогии при разъяснении пациентам необходимости принимать немедленно НПВП или колхицин при появлении малейшей симптоматики [41]. Он сравнивает кристаллы моноурата натрия со спичками, и когда их немного в полости сустава, то боль незначительная, но при их аккумуляции в полости сустава вспыхивает огонь и развивается подагрическая атака. Если же вовремя не начать тушение, то в процесс вовлекается всё больше и больше спичек, и тогда может развиться тяжёлая атака, требующая больше времени и медикаментов для её купирования. Так доктор объясняет необходимость иметь препараты НПВП или колхицина при себе, в кармане у каждого подагрика, и при первых симптомах их принимать.

Скорость наступления противовоспалительного эффекта для ревматолога служит не только показателем эффективности лекарственного средства, но также и диагностическим признаком кристалл-индуцированного воспаления. Как правило, улучшение у пациентов с подагрой при назначении

любого препарата из 3-х групп наблюдается через 1-2 суток, максимум на 3-и сутки, от дебюта лечения. Отсутствие положительной динамики, заставляет думать о другой патологии суставов, в первую очередь, об инфекционном артрите [42].

Частая ошибка при лечении подагрического артрита – это преждевременное прекращение приёма НПВП из-за боязни их токсичности, в то время как ещё присутствуют симптомы болезни, что означает неполное разрешение атаки. Правильно продолжить приём НПВП ещё несколько дней после исчезновения признаков болезни.

Многие ревматологи используют комбинированное лечение для купирования острого подагрического артрита. В тех случаях, когда лечение назначено через несколько дней от начала приступа подагры или нет ответа на применение одного противовоспалительного агента, добавляется препарат другой группы. В рефрактерных случаях, с учётом различных механизмов действия на кристалл-индуцированное воспаление, возможна и комбинация из трёх препаратов разных групп [10,11,14].

Опиоидные анальгетики могут применяться в качестве дополнительного, адьювантного средства к основным препаратам у пациентов с обострением подагрического артрита. Боль при подагре носит исключительно воспалительный генез, а так как анальгетики не обладают противовоспалительным действием, то и в качестве монотерапии малоэффективны [43]. Для купирования болевого синдрома эти препараты могут применяться у пациентов с хронической подагрой при сопутствующем вторичном артрозе.

Криотерапия доказала свою эффективность при подагрическом воспалении [44], и применяется в качестве дополнительного способа противовоспалительного лечения [13].

Возможные подходы к купированию подагрического воспаления в будущем.

Почему этот вопрос важен? Существующие методы лечения подагрических атак известны с 1960 года. В то же время ревматологи сталкиваются, с одной стороны, с тяжёлым течением подагры, рефрактерным к лечению. С другой стороны, многие сопутствующие заболевания делают применение имеющегося в нашем распоряжении лечения проблематичным, а зачастую и вовсе противопоказанным. Поэтому постоянно ведётся поиск новых терапевтических возможностей.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ). Рецепторы меланокортина.

АКТГ был первым препаратом, влияющим на синтез стероидов, используемым в ревматологии. Хотя его применение было полностью вытеснено преднизолоном, АКТГ остаётся достаточно эффективным в лечении острой подагры.

Описанный впервые Hench P. и Kendall E., противовоспалительный механизм действия АКТГ долгое время рассматривался как способность АКТГ стимулировать адреналовую продукцию кортикостерона [45]. В то же время АКТГ – это молекула-предшественник меланокортина, способная активировать рецепторы меланокортина. Исследование способности АКТГ подавлять воспаление через рецепторы меланокортина на модели острой подагры у крыс показало, что введение АКТГ вызывало повышение в крови у крыс уровня кортикостерона и снижало признаки воспаления. С другой стороны, была продемонстрирована также способность низких концентраций АКТГ, введённых внутрисуставно, подавлять воспаление в суставе без повышения уровня кортикостерона крови. В связи с этим был сделан вывод, что АКТГ может обладать противовоспалительными свойствами независимо от его влияния на выброс ГКС [46]. Дальнейшие исследования этой же группы экспериментаторов показали способность антагонистов рецепторов меланокортина блокировать противовоспалительную активность АКТГ и способность селективных агонистов рецепторов меланокортина подавлять подагрическое воспаление [47]. Агонисты рецепторов меланокортина

рассматривают в качестве перспективных противовоспалительных средств, хотя экспериментов по купированию подагры у человека ещё не проводилось.

Антицитокиновая терапия. Ингибиторы интерлейкина-1 (ИЛ-1).

При подагре кристаллы моноурата натрия взаимодействуют и активируют тканевые макрофаги, которые, в свою очередь, запускают механизм активации NALP3 инфламмосомы, мультимолекулярный комплекс, энзим которого капсаза-1 из про-формы ИЛ-1 бета переводит его в активную форму. Секреция ИЛ-1 способствует подагрическому воспалению разными путями, включая стимуляцию адгезии молекул на эндотелиальных клетках сосудов. Именно активация инфламмосом и секреция ИЛ-1 представляются на сегодня главными механизмами патогенеза заболевания [48].

Роль инфламмосом при рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваниях вначале была описана для группы редких аутовоспалительных состояний, генетически детерминированных синдромов, названных криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (криопиринопатии), куда относится и семейная средиземноморская лихорадка [49]. Эти патологические состояния обусловлены гиперпродукцией ИЛ-1. В последующем и другие заболевания, такие как подагра, псевдоподагра, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2-ого типа, где центральная роль в патологическом процессе отводится NLRP3 инфламмосомам, также были включены в группу аутовоспалительных заболеваний. Вклад анакинры, рекомбинантного негликозилированного человеческого растворимого антагониста рецептора ИЛ-1, как в идентификацию, так и в лечение таких синдромов значителен. Впервые анакинра была испытана у пациентов с сепсисом, но без особого эффекта [6]. В последующем её применение было одобрено FDA для лечения ревматоидного артрита. Затем она с успехом была применена в лечении аутовоспалительных заболеваний, ювенильного ревматоидного артрита,

болезни Стилла взрослых и детей, системной красной волчанки, анкилозирующего спондилита, микрокристаллических артритов.

Анакинра была испытана на 10 пациентах с обострением подагрического артрита, у которых предыдущая стандартная терапия была неэффективна или плохо переносилась. Анакинру назначали в течение 3-х дней ежедневно. Большинство пациентов отреагировали на лечение через 24 часа от начала лечения, у всех других значительное уменьшение симптомов наблюдалось через 48 часов. Полное отсутствие симптоматики констатировали в сроки от 3-го до 9-го дня. Побочных эффектов за период лечения не наблюдалось [50]. Таким образом, был сделан вывод, что ингибиторы ИЛ-1, применяемые в лечении ревматоидного артрита, обладают выраженным противовоспалительным действием при подагре. Возможность их применения может рассматриваться как альтернатива при противопоказаниях к другим видам лечения, а также при рефрактерной подагре [51].

Заканчивая вторую часть темы лечения подагры, выражу надежду, что вы почерпнули что-то новое для себя, и если вы подкорректируете подходы к ведению пациентов с подагрой, то в выигрыше остаются все: и пациенты, и врачи.

Литература:

1. Brook R., Forsythe A., Smeeding J. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26(12):2813-21.
2. Gnanenthiran S., Hassett G., Gibson K. and al. Acute Gout Management During Hospitalisation: A Need For A Protocol. *Intern. Med. J.* 2010;9: 356-361.
3. Jasvinder A. Quality of life and quality of care for patients with gout. *Curr. Rheum. Rep.* 2009; 11:154-160.

4. Roddy E., Zhang W., Doherty M. and al. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann.Rheum. Dis.* 2007; 66: 1311-1315.
5. Barber C., Thompson K., Hanly J. Impact of a rheumatology consultation service on the diagnostic accuracy and management of gout in hospitalized patients. *J. Rheumatol.* 2009; 36(8):1699-704.
6. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; Jan;6(1):30-8.
7. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet.* 2010; 23;375:318-28.
8. Zhang W., Doherty M., Bardin T. and 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. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65:1312-1324.
9. Conway N., Schwartz S. Diagnosis and management of acute gout. *Med. Health. R. I.* 2009; Nov;92(11):356-8.
10. Dalbeth N., So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; Oct;69(10):1738-43.
11. Mandell B., Simkin P., Edwards N. and al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: A roundtable discussion. *Clevel. Clin. J. Med.* 2010;2:S2-S25.
12. Wortmann R. Treatment of Acute Gouty Arthritis: One Physician's Approach and Where This Management Stands Relative to Developments in the Field. *Curr. Rheum. Rep.* 2004;6:235-239.
13. Jordan K., Kameron J., Snaith M. and al. British Society for Rheumatology and British Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology.* 2007; 46:1372-1374.
14. Wortmann R. Gout and hyperuricemia. In: Firestien G. ed. *Kelly's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:1481-1524.
15. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. *Тер. Архив.* 2010; 1:с.64-68.
16. Maccagno A., Di Giorgio E., Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr. Med. Res. Opin.* 1991; 12:423-429.

17. Shrestha M., Morgan D., Moreden J. et al. Randomized doubleblind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 26:682-689.
18. Rubin B., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:598–606.
19. Willburger R., Mysler E., Derbot J. and al. Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatology (Oxford)*.2007;46:1126-1132.
20. Wallace S. Colchicine analogs in the treatment of acute gout. *Arthritis and Rheum.*1959;2:389-394.
21. Ahern M., Reid C., Gordon T., et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust. N. Z. J. Med.* 1987; 17:301–304.
22. Richette P, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout, *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010; Dec;11(17):2933-8.
23. Mandell BF. Low-dose and high-dose colchicine have comparable efficacy in the treatment of acute gout, but high dose carries significantly greater risk of adverse effects. *Evid. Based Med.* 2010;15(6):170-1.
24. Terkeltaub R., Furst D., Bennett K. et al. High vs low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1060–1068.
25. Yang LP., Oral colchicine (Colcris): in the treatment and prophylaxis of gout, *Drugs.* 2010;70(12):1603-13.
26. Kuritzky L., Panchal R. Gout: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicines to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2010; 24: 397-401.
27. Roger U., Lins H., Scherrmann J. et al. Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier. *BMJ.* 2005; 331:613.

28. Rollot F., Pajot O., Chauvelot-Moachon L. et al. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38:2074–2077.
29. Simkin P., Gardner G. Colchicine use in cyclosporine treated transplant recipients: how little is too much? *J. Rheumatol.* 2000; 27:1334–1337.
30. Sarullo F., Americo L., Di Franco A. and al. Rhabdomyolysis induced by co-administration of fluvastatin and colchicine, *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2010;74(3):147-9.
31. Jacobs J., Bijlsma J. Insufficient evidence for oral glucocorticoids as first-line therapy for acute gout. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2009;153:A615.
32. Fernandez C., Moguera R., Gonzales J. and al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinalone acetonide. *J. Rheumatology.* 1999;26:22850.
33. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a doubleblind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371:1854–1860.
34. Man C., Cheung I., Cameron P. et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 2007; 49:670–677.
35. Lundberg G. Prednisolone and naproxen both work for pain relief in acute gout, *Medscape J. Med.* 2008;10(9):207.
36. Gaffo A., Saag K. Are glucocorticoids equivalent to NSAIDs for the treatment of gout flares? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2009;5(1):12-3.
37. Cattermole G., Man C., Cheng C. and al. Oral prednisolone is more cost-effective than oral indomethacin for treating patients with acute gout-like arthritis. *Eur. J. Emerg Med.* 2009;16(5):261-6.
38. Фёдорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикостероидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть 1 – предикторы эффективности терапии. *Научно-практич. Ревматология.* 2008; 3: 62-66.
39. Фёдорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и

хроническим подагрическим артритом. Часть 3 – частота развития нежелательных реакций. Научно-практич. Ревматология. 2009; 2: 38-41.

40. Janssens H., Lucassen P., Van de Laar F. and al. Systemic corticosteroids for acute gout. Cochrane Database Syst. Rev. 2008; 16;(2):CD005521.

41. Wortmann R. Effective management of gout: an analogy. Am. J. Med. 1998;105:513-514.

42. Malik A., Schumacher H., Dinnella J. and al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. J. Clin. Rheumatol.2009;15:22-24

43. Kirby B., McTigue J., Edwards N. Pain Management in Gout. Current Pain and Headache Reports. 2008; 12:418-422.

44. Schlesinger N., Detry M., Catton M. and al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. J.Rheumatology. 2002; 29:331-334.

45. Hench P., Kendall E., Slocumb C. and al. The antirheumatic effects of cortisone and pituitary ACTH. Trans. Stud.Coll.Physicians Phila. 1959;18:95-102.

46. Getting S., Lam C., Chen A. and al. Melanocortin 3 receptors control crystal-induced inflammation. Faseb. J. 2006;20:2234-2241.

47. Getting S., Allcock G., Flower F and al. Natural and synthetic agonists of the melanocortin receptor type 3 possess anti-inflammatory properties. J. Leucoc. Biol. 2001;69:98-104.

48. Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. Curr. Rheumatol. Rep.2010;12:135-141.

49. Mitroulis I., Skendros P., Ritis K. Targeting IL-1beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. Eur. J. Intern. Med. 2010;21:157-163.

50. So A., De Smedt T., Revaz S. and al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res. Ther. 2007; 9:R28.

51. Singh D, Huston KK., IL-1 inhibition with anakinra in a patient with refractory gout. J. Clin. Rheumatol. 2009;15(7):366.

Резюме

Представлены современные методы купирования воспалительного и болевого синдромов при подагрическом артрите. Подробно описаны группы лекарственных препаратов, назначаемых с этой целью, тактика их применения. Приведены рекомендации Европейской Противоревматической Лиги по лечению острого подагрического артрита. Описаны трудности лечения некоторых категорий пациентов: с хроническими и затяжными формами подагрического артрита, и при коморбидной патологии. Представлены научные исследования, изучавшие эффективность и безопасность разных групп препаратов у пациентов с подагрой. Описаны новые перспективные методы лечения подагрического артрита.

Ключевые слова: подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность.

Михневич Элеонора Анатольевна

г. Минск 220112

Пр. Независимости, д. 78 кв. 4

Тел. Дом. 2-80-38-93.

Тел. Моб. 731-16-65 (Велком)