

Э. А. МИХНЕВИЧ

ГИПОУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены современные методы гипоурикемической терапии при подагрическом артрите. Рассмотрены случаи назначения уратснижающей терапии в соответствии с рекомендациями Европейской противоревматической лиги по лечению подагры (2006). Представлены группы лекарственных препаратов, назначаемых с этой целью, их применение. Описаны сложности при назначении аллопуринола: его эффективность в разных дозах, токсичность. Рассмотрен вопрос нефротоксичности препарата, рекомендуемые дозы при изменениях клубочковой фильтрации. Описан синдром гиперчувствительности к аллопуринолу, факторы риска и правила, которыми следует руководствоваться при лечении аллопуринолом. Представлен новый урикостати́ческий препарат «Фебуксостат», показания для его применения. Описаны препараты уриказы — расбуриказа и пегуриказа. Рассмотрены вопросы целесообразности применения уратснижающей терапии асимптоматической гиперурикемии при кардиоваскулярной патологии и заболеваниях почек.

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

Одной из важных составляющих лечения подагры является гипоурикемическая, или уратснижающая, терапия. На протяжении длительного времени врачи знают о такой терапии, применяют ее, но, как показывает практика, проблемы при назначении аллопуринола остаются, как и четверть века назад.

За последнее время у госпитализированных пациентов с подагрой преобладают подагрические артриты с затяжным течением, хроническая тофусная и рефрактерная подагра [1, 2]. В связи с этим важно определить стратегию оптимизации лечения подагры. Решению этой задачи способствуют рекомендации, разработанные EULAR (Европейская противоревматическая лига) в 2006 г., которые посвящены гипоурикемической терапии [3].

1. Информирование пациента и необходимые советы по изменению образа жизни, касающиеся снижения массы тела при ожирении, диеты и ограничения употребления алкоголя.

2. Уратснижающая терапия показана пациентам с подагрой при рекуррентных приступах острого артрита (более 3 в течение года), хронической артропатии, тофусах и рентгенологических признаках подагры.

3. Терапевтической целью уратснижающей терапии является растворение кристаллов натрия моноурата и предупреждение образования кристаллов. Это достигается поддержанием уровня уратов в крови ниже уровня сатурации (менее 0,360 ммоль/л).

4. 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 нед при необходимости. Доза должна быть подобрана у пациентов с хронической почечной недостаточностью. При появлении

токсических реакций на аллопуринол следует подобрать другой препарат из ингибиторов ксантиноксидазы, урикозурических препаратов или провести десенситизацию аллопуринолом (только в случае легкой сыпи).

5. Урикозурические препараты, такие как пробенецид и сульфинпирозон, можно использовать как альтернативу аллопуринолу у пациентов с нормальной почечной функцией, но они относительно противопоказаны у пациентов с уролитиазом. Бензбромарон назначают пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности, однако он обладает небольшой гепатотоксичностью.

6. Профилактика острых приступов подагры в течение первых месяцев уратснижающей терапии может быть достигнута назначением колхицина (0,5—1 мг/сут) и/или нестероидного противовоспалительного препарата (гастропротекция при показаниях).

В настоящей статье рассмотрены основные проблемные вопросы данной терапии, а также некоторые из новых перспективных методов.

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

Подагра — это не только хроническая, но и прогрессирующая болезнь. Изменения в суставах начинаются еще до первого приступа подагры, а при остром подагрическом воспалении изменения происходят в околосуставных тканях, суставном хряще, субхондральной кости, где аккумулируются кристаллы натрия моноурата. Когда же начинать уратснижающую терапию? Согласно рекомендациям EULAR она показана пациентам с тяжелым течением диагностированной подагры при частых, рекуррентных приступах подагры (более 3 в год), хронической подагрической артропатии, рентгенологических признаках подагры, тофусах, уратном нефролитиазе.

Возможно, инициировать уратснижающую терапию следует как можно раньше. С точки зрения американских экспертов, назначение уратснижающей терапии целесообразно уже после 2 приступов в течение одного года [6]. Британское общество ревматологов рекомендует назначать ее также и пациентам с подагрой, желающим остаться на лечении диуретиками. В любом случае начало лечения должно быть взвешенным, с учетом возможных побочных эффектов назначаемых препаратов. В рекомендациях EULAR подчеркивается, что каждое клиническое решение является индивидуальным, в соответствии

со специфическими характеристиками отдельного пациента, взвешенным в отношении «польза—риск» длительно назначаемого лечения, должно учитывать пожелания больного. Согласие пациента — главный аспект принятия такого решения.

Гипоурикемическую терапию необходимо начинать не ранее 1—2 нед после того, как приступ подагры будет полностью купирован. Некоторые авторы предлагают увеличить этот интервал до 4—6 нед [7]. При первичном назначении уратснижающих препаратов или при увеличении их доз в результате снижения уровня уратов в организме наблюдается учащение острых приступов подагры, так называемая «мобилизация острых приступов подагры». Триггерным фактором для развития острого подагрического артрита являются колебания уровня уратов в крови, что имеет место как в дебюте уратснижающей терапии, так и при ее прекращении либо изменении доз препаратов. Поэтому начинать уратснижающую терапию лучше с малых доз лекарств и постепенно их увеличивать (start low, go slow) [6, 7].

Предупреждение острых приступов подагры, которые появляются в результате растворения депозитов кристаллов натрия моноурата интраартикулярно, рекомендуется проводить в течение первых 3—6 мес 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]. Его дозы следует снижать у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) до 1 таблетки в сутки, а также при побочных реакциях на колхицин (чаще диарея). Однако у некоторых пациентов старшей возрастной группы, страдающих хроническим запором, колхицин помогает не только предотвратить приступ подагры, но и избавиться от запора. Британское общество ревматологов предлагает во всех ситуациях назначать колхицин по 1 таблетке в сутки в течение 6 мес. Лишь в случае его непереносимости рекомендуют НПВП при отсутствии противопоказаний, но длительность приема ограничивают 6 нед. Такого же мнения придерживаются и американские эксперты.

Аллопуринол может вызывать резкие колебания уровня уратов в крови уже через 1 или 2 дня приема, поэтому профилактическое лечение (колхицин, НПВП) необходимо проводить за несколько дней до его назначения [9].

При уратснижающей терапии известный американский ревматолог N. Edwards считает целесообразным проводить мониторинг содержания мочевой кислоты в крови в такой же степени, как осуществляют мониторинг уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом при назначении перорального лечения или мониторинг артериального давления при назначении антигипертензивных средств [6]. Период рекомендуемого мониторинга — 6—12 мес (время «мобилизации приступов подагры»).

Снижение уровня уратов в 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 1 год от начала лечения [10]. По достижении целевого значения уровня мочевой кислоты в крови 0,360 ммоль/л в течение первых 6 мес профилактическое лечение НПВП или колхицином можно прекратить. Только 4% пациентов, у которых концентрация мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л, в течение одного года отмечали повторные приступы подагрического артрита. У больных, страдающих подагрой 20—30 лет, требовалось 2—3 года для достижения оптимального контроля за уровнем мочевой кислоты в крови и положительным клиническим результатом (отсутствие острых приступов подагрического артрита) [11].

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

Одним из важных аспектов при назначении уратснижающей терапии является информирование о целях лечения и его долгосрочном эффекте.

В табл. 1. представлены группы гипоурикемических препаратов.

Таблица 1

Гипоурикемические препараты

Урикоостатический препарат	Урикозурический препарат	Уриколитический препарат
Аллопуринол	Пробенецид	Уриказа
Фебуксостат	Сульфипиразон	Расбуриказа
	Бензбромарон	Пегириказа

К урикоостатическим средствам относится аллопуринол, наиболее часто используемый гипоурикемический препарат. С 1964 г. он 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. Его первичный биологический эффект заключается 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 еще более эффективным ингибитором ксантиноксидазы.

Аллопуринол метаболизируется в печени, период полувыведения — 1—3 ч, но оксипуринол, экскретируемый почками, имеет период полувыведения 12—17 ч. Благодаря фармакокинетическим свойствам его можно назначать 1 раз в сутки по утрам, если суточная доза не превышает 300 мг. Дозу препарата необходимо повышать прогрессивно до целевого уровня урикемии или максимально рекомендуемой дозы. Согласно рекомендациям EULAR терапию аллопуринолом следует начинать со 100 мг в сутки при нормальной функции почек, в то же время при ХПН ее можно снижать до 50 мг. В идеале каждые 3—4 нед необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в крови и по достижении целевого уровня дозу аллопуринола можно фиксировать. Максимальная рекомендуемая суточная доза состав-

ляет 800 мг, британские эксперты повышают ее до 900 мг. 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 назначают дозу аллопуринола 300 мг в сутки (так называемая «стандартная доза»). По данным разных исследований, такая доза препарата снижает уровень мочевой кислоты до целевого уровня менее чем у 50% больных [9, 12—14]. В связи с этим при назначении пациентам с подагрой аллопуринола достичь контроля за заболеванием не всегда удается. Так, 1/3 пациентов, принимающих аллопуринол в среднем 10 лет, в течение последнего года констатировали приступы острой подагры [13].

Управление по продовольствию и медикаментам в США (Food and Drug Administration — FDA) рекомендует 200—300 мг аллопуринола в сутки пациентам с умеренной интермиттирующей подагрой, 400—600 мг — для контроля за хронической тофусной подагрой [15]. Рекомендации также касаются и применения аллопуринола у больных с ХПН: максимальная доза не должна превышать 200 мг в сутки при клиренсе креатинина 10—20 мл/мин и 100 мг в сутки — при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин, при этом не указывается доза аллопуринола для умеренной ХПН. В то же время максимальную дозу препарата рекомендуют уменьшать у пациентов с ХПН не только из-за нефротоксичности, но и значительного увеличения других токсических реакций на фоне ХПН. K. Hande и соавт. еще в 1984 г. предложили рекомендации по дозам аллопуринола относительно клиренса креатинина (табл. 2) [16]. Калькуляцию клиренса креатинина проводили по формуле Кокрофта—Голта. Тем не менее максимально переносимые дозы препарата относительно степени тяжести ХПН не установлены. На небольших группах пациентов с подагрой и ХПН было продемонстрировано, что, во-первых, малые дозы аллопуринола редко достигают целевого уровня уратов в крови — только в 19% случаев; во-вторых, гиперчувствительные реакции на препарат встречаются редко — в 1,6% случаев; в-третьих, испытание более высоких доз, чем предложенные K. Hande и соавт., показало их эффективность и безопасность [17, 18]. Таким образом, в настоящее время оптимальный подход к дозированию аллопуринола у пациентов с ХПН окончательно не разработан.

Побочные реакции на прием препарата относительно редки и представлены кожной макулопапулезной сыпью, часто сопровождающейся зудом. Сыпь раз-

вивается у 2—5% пациентов, обычно на 3-й неделе от начала гипоурикемического лечения. При одновременном приеме ампициллина или амоксициллина частота кожных реакций возрастает до 20% [9]. При снижении дозы аллопуринола сыпь обычно исчезает. Супрессия костного мозга встречается редко и является дозозависимой. Из нежелательных реакций также наблюдаются гастроинтестинальный дискомфорт, тошнота и диарея. Для снижения гастроинтестинальных реакций дозу препарата рекомендуется делить на 2 приема, если она превышает 300 мг в сутки [7].

У пациентов с подагрой часто диагностируют метаболический синдром, нередко отмечают злоупотребление алкоголем, прием НПВП, что при назначении аллопуринола еще в большей степени ухудшает функцию печени. У таких больных чаще наблюдается бессимптомное увеличение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови. Тяжелые гепатотоксические процессы при приеме аллопуринола гистологически определяли как гранулематозный гепатит, холестатическая желтуха, некроз печени [19]. В то же время токсические реакции со стороны печени на аллопуринол, как правило, обратимы при прекращении приема препарата. Гепатотоксичность является одним из признаков синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу (СГА).

По данным литературы, СГА встречается у 0,1—0,4% пациентов (1—4 случая на 1000 населения) [12]. СГА может быть ограничен кожными реакциями, такими как тяжелый токсический эпидермальный некролизис и синдром Стивенса—Джонсона, или различными сочетаниями признаков лихорадки, эозинофилии, лейкоцитоза, печеночной дисфункции, почечной недостаточности и васкулита. Самым важным признаком СГА считается почечная недостаточность, которая встречается более чем в 84% случаев. Приблизительно в 25% случаев такой синдром при развитии полиорганной недостаточности приводит к летальному исходу [9]. В настоящее время определены следующие факторы риска развития СГА [20]:

- 1) первые несколько месяцев приема аллопуринола, чаще первые 6 нед;
- 2) аллель HLA-B*58:01 в китайской и европейской популяциях;
- 3) ХПН;
- 4) одновременный прием тиазидовых диуретиков;
- 5) высокие дозы аллопуринола при дисфункции печени;
- 6) применение аллопуринола у пациентов с асимптоматической гиперурикемией;
- 7) пожилой возраст.

При токсических реакциях на аллопуринол, неэффективности или отсутствии других антигиперурикемических препаратов проводят десенсибилизацию аллопуринолом, которая заключается в назначении стартовых минимальных доз с постепенным их повышением в зависимости от клинико-лабораторных показателей. Существует стандартный протокол проведения десенсибилизации аллопуринолом, где начальная доза составляет 50 мг в сутки с последующим 3-дневным увеличением дозы [21]. В некоторых случаях у пожилых пациентов с сопутствующей комор-

Таблица 2

Рекомендуемые дозы аллопуринола относительно клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
Более 100	300
60	200
40	150
20	100
10	100, альтернирующая схема
Менее 10	100, 3 раза в нед

бидной патологией дозу увеличивают медленнее, с интервалом 5—10 дней. В одном наблюдении 78% больных продолжили принимать препарат после десенсибилизации в течение 33 мес [22].

Таким образом, назначая аллопуринол, во избежание серьезных побочных реакций необходимо:

- 1) назначать препарат по показаниям и придерживаться рекомендаций EULAR;
- 2) особое внимание уделять людям пожилого возраста, китайской расы, пациентам с ХПН и дисфункцией печени;
- 3) дозы аллопуринола сопоставлять с показателями клубочковой фильтрации почек;
- 4) первые 2 мес приема препарата вести мониторинг реакций гиперчувствительности к нему;
- 5) проинформировать пациента о возможных нежелательных реакциях, при появлении которых прервать прием аллопуринола и обратиться к врачу.

Фебуксостат — это новый урикозостатический препарат, селективный ингибитор ксантиноксидазы, одобренный Европейской комиссией для лечения подагры в 2008 г. и FDA — в 2009 г.

В отличие от аллопуринола фебуксостат имеет структуру пуринов, но является непуриновым аналогом, смешанным ингибитором ксантиноксидазы. Полагают, что именно это 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 существенный эффект. Также он не экскретируется почками и может применяться у пациентов с ХПН. Объединяет эти 2 урикозостатика их печеночный метаболизм. Как и аллопуринол, фебуксостат назначают 1 раз в сутки, выпускают в таблетках по 40 мг и 80 мг. По стоимости препарат превосходит аллопуринол.

В более 14 исследованиях определяли эффективность и безопасность различных доз фебуксостата [23]. В широкомасштабном трехфазном проспективном исследовании FACT сравнивали применение аллопуринола в стандартной дозе 300 мг в сутки и фебуксостата в дозе от 40 до 240 мг в сутки [14, 24]. Установлено, что в дозе 80 мг в сутки и более фебуксостат намного эффективнее аллопуринола в стандартной дозе и позволяет достичь у 47—66% пациентов целевого уровня мочевой кислоты в крови (0,300 ммоль/л), а аллопуринол — только у 13%. В связи с этим фебуксостат оказался и более активным в провоцировании острых приступов подагры в начале лечения из-за быстрого снижения уровня уратов в крови. Через 1 год наблюдения число острых приступов подагры сравнялось в обеих группах, на 50—80% уменьшились размеры тофусов. Через 2 года у 50% пациентов, применяющих препарат и имеющих уровень мочевой кислоты менее 0,300 ммоль/л, отмечена полная элиминация тофусов.

Побочные реакции фебуксостата: повышение уровня печеночных ферментов в крови, кожная сыпь, тош-

нота, диарея, головные боли, головокружение. В исследовании FACT наблюдалось небольшое превалирование кардиоваскулярных побочных эффектов. У 11 из 670 пациентов, получавших фебуксостат, и у 3 из 268 больных, леченных аллопуринолом, Н. Schumacher и соавт. констатировали фибрилляцию предсердий, стенокардию и инфаркт миокарда [24]. Различия не были статистически значимыми, тем не менее дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

На основании проведенных исследований рекомендовано начинать прием фебуксостата со стартовой дозы 40 мг в сутки. Если через 2 нед уровень мочевой кислоты не снизится до 0,300 ммоль/л и ниже, то его дозу повышают до 80 мг. Поскольку риск мобилизации острых приступов подагры высок в самом начале лечения, параллельно следует назначать профилактическое лечение колхицином или НПВП с минимальной длительностью до 8 нед и максимальной — до 6 мес [2, 12]. Подбирать дозу пациентам с ХПН не обязательно.

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 рефрактерности к нему, то есть при неспособности 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 применению служат резистентность или непереносимость аллопуринола. Перед назначением урикозурического средства собирают суточную мочу, чтобы удостовериться в отсутствии избытка экскретируемых уратов. Препараты рискованно применять пациентам с экскрецией уратов более 800 мг за 24 ч, они противопоказаны при нефро- и уролитиазе. При их назначении необходимо увеличить количество выпиваемой жидкости и поддерживать уровень pH в моче выше 6,0 для профилактики образования уратных камней. Урикозурические препараты противопоказаны пациентам с ХПН, за исключением бензбромарона — сильного урикозурического препарата, более активного, чем аллопуринол, пробенецид и сульфинпиразон. По данным литературы, аллопуринол снижает уровень уратов в крови в среднем на 27—44% при назначении 300 мг в сутки, в то время как бензбромарон снижает уровень уратов на 54—57% в дозе 80—125 мг [25]. При его применении в дозе 100—200 мг в сутки у 90% пациентов уровень уратов в крови достигал целевого значения. Использование бензбромарона было ограничено сведениями о гепатотоксичности: имеются сообщения о фульминантном гепатите, тем не менее в некоторых европейских странах препарат продолжают применять [6, 12]. Пробенецид используют в начальной дозе 0,5 г в сутки, постепенно повышая ее до 2 г. Суль-

финпиразон имеет стартовую дозировку 100 мг в сутки с максимальным увеличением до 600 мг. Все 3 препарата могут вызывать гастроинтестинальные побочные реакции и кожные сыпи.

В случаях когда аллопуринол и урикозурические препараты по отдельности не эффективны в контроле гиперурикемии и снижении частоты приступов подагрического артрита, применяют комбинированное лечение препаратами обеих групп. Так, при комбинации аллопуринола и пробенецида в отсутствие результата при назначении одного аллопуринола у пациентов с подагрой уровень урикемии снижался на 33%, что позволило достичь целевого уровня урикемии у 83% больных [26].

Уриказ — это фермент, отсутствующий у человека и высших приматов, но имеющийся у других млекопитающих. Снижает уровень уратов в крови за счет образования растворимого и непатогенного производного аллантаина. В настоящее время не применяется для лечения подагры. Впоследствии из грибка *Aspergillus flavus* была получена рекомбинантная бактериальная уриказ — расбуриказ. Сегодня ее назначают для профилактики туморального лизис-синдрома [27]. Этот препарат применен и исследован на небольшой группе пациентов с рефрактерным течением подагры [28]. Расбуриказ способна снижать уровень мочевого кислоты у тех больных, у которых другое лечение было неэффективно. В некоторых случаях наблюдалось быстрое разрешение тофусов. В то же время, как чужеродный протеин, расбуриказ имеет очень короткий период полувыведения и является высоко иммуногенной. Гиперчувствительные реакции немедленного типа, включая анафилаксию, могут также явиться ограничивающим фактором для ее применения. Другой фактор, лимитирующий назначение препарата, — это стоимость одной дозы (8 тыс. долларов США). Поэтому сегодня применение расбуриказы ограничено — только у выборочной группы пациентов с тяжелым течением подагры в качестве «bridge (мост)»-терапии [29].

Пегилированная уриказ, или пегуриказ, — это уриказ, дополненная полиэтиленгликолем (ПЕГ), что придает ей меньшую иммуногенность и увеличивает период полувыведения в сравнении с уриказой. В 2010 г. пегуриказ была одобрена FDA для применения в США у пациентов с подагрой. Установлена оптимальная доза препарата: 8—12 мг 1 раз в 14 или 28 дней [30]. При подкожном введении препарата наблюдалось накопление антител, но не к протеину, а к ПЕГ. При внутривенном введении проблема накопления антител значительно снижалась [31]. Применение пегуриказы при подагре было эффективным в плане снижения уровня мочевого кислоты в крови, в некоторых случаях до нуля, с постепенным нарастанием в течение нескольких недель. Как и в случае с фебуксостатом, резкое снижение уровня уратов в крови сопровождалось учащением острых приступов подагры, но впоследствии в течение нескольких месяцев их число уменьшалось. Высокий потенциал активности в отношении снижения уровня мочевого кислоты в крови сопровождался быстрым исчезновением тофусов. С учетом предварительных данных препарат может применяться при ХПН и дисфункции печени у пациентов с подагрой, а также в качестве

альтернативы у больных при рефрактерной хронической тофусной подагре. В то же время препарат имеет ограничения в применении. Как и другие биологические агенты, он дорого стоит. Хотя пегуриказ и обладает меньшими антигенными свойствами, чем расбуриказ, тем не менее реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции также были констатированы. В настоящее время пегуриказ, как и расбуриказ, рассматривается как препарат для индукционной уратснижающей терапии с последующим переходом на поддерживающее лечение другими средствами [32].

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

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

Уратснижающее действие оказывают также и правильный рацион питания, стремление к нормальной массе тела, умеренные физические нагрузки, адекватное назначение медикаментов при лечении сопутствующей патологии.

Показана ли гипоурикемическая терапия при другой патологии, кроме подагры? Эпидемиологические исследования выявили 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].

Гиперурикемия ассоциируется также с заболеваниями почек и ХПН. Часто обсуждается вопрос, что 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]. Однако при отсутствии серьезных проспективных исследований лечение асимптоматической гиперурикемии с целью предохранить функцию почек сегодня не считается обоснованным [7].

В заключение следует отметить, что подагра поддается лечению. Количество пациентов с подагрой ежегодно увеличивается, и они нуждаются в качественном наблюдении и лечении с целью замедлить прогрессирование заболевания, увеличить длительность трудоспособности и улучшить качество жизни. Основная задача врачей — оптимизировать лечение пациента с подагрой на всех этапах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В. Г. // *Терапевт. архив.* — 2010. — № 1. — С. 64—68.
2. Terkeltaub R. // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 6, № 1. — P. 30—38.
3. Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1312—1324.

4. Reinders M., Jansen T. // *Clin. Interv. Aging.*— 2010.— Vol. 2, № 5.— P. 7—18.
5. Jordan K., Cameron J., Snaith M., et al. // *Rheumatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1372—1374.
6. Mandell B., Edwards N., Sundry J., et al. // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2010.— Vol. 77 (Suppl. 2)— P. S2—S32.
7. Mandell B., El-Zawawy H. // *Cleveland Clin. J. Med.*— 2010.— Vol. 77, № 12.— P. 919—928.
8. Yang L. // *Drugs.*— 2010.— Vol. 70, № 12.— P. 1603—1613.
9. Chao J., Terkeltaub R. // *Curr. Rheum. Rep.*— 2009.— Vol. 11.— P. 135—140.
10. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2002.— Vol. 47.— P. 356—360.
11. Pascual E., Sivera F. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— Vol. 66.— P. 1056—1058.
12. Richette P., Bardin T. // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 318—328.
13. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1998.— Vol. 57.— P. 545—549.
14. Becker M., Schumacher H., Wortmann R., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353, № 23.— P. 2450—2461.
15. US Nation Library of Medicine. About DailyMed. FDA information: Allopurinol tablet // <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=5047>.
16. Hande K., Noone R., Stone W. // *Am. J. Med.*— 1984.— Vol. 76.— P. 47—56.
17. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., et al. // *J. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 33.— P. 1646—1650.
18. Stamp L., O'Donnell J., Zhang M., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2010.— doi:10.1002/art.30119 [E-pub ahead of print].
19. Tam S., Carolli W. // *Am. J. Med.*— 1989.— Vol. 86.— P. 357—358.
20. Lee H., Ariyasinghe J., Thirumoorthy T. // *Singap. Med. J.*— 2008.— Vol. 49, № 5.— P. 384—387.
21. Bardin T. // *Joint Bone Spine.*— 2004.— Vol. 71.— P. 481—485.
22. Fam A., Dunne S., Iazetta J., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2001.— Vol. 44.— P. 231—238.
23. Ernst M., Fravel M. // *Clin. Ther.*— 2009.— Vol. 31, № 11.— P. 2503—2518.
24. Schumacher H., Becker M., Wortmann L., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2008.— Vol. 59.— P. 1540—1548.
25. Reinders M., Haagsma C., Jansen T., et al. // *Clin. Rheum. Dis.*— 2009.— Vol. 68.— P. 892—897.
26. Reinders M., van Roon E., Houtman P., et al. // *Clin. Rheum.*— 2007.— Vol. 26.— P. 1459—1465.
27. Bessmertny O., Robitaille L., Cairo M. // *Curr. Pharm. Des.*— 2005.— Vol. 11, № 32.— P. 4177—4185.
28. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V., et al. // *J. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 34.— P. 2093—2098.
29. Terkeltaub R. // *J. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 34, № 10.— P. 1955—1958.
30. Ganson N., Kelly S., Scarlett E., et al. // *Arthritis Res. Ther.*— 2006.— Vol. 8, № 1.— P. R12.
31. Sundry J., Ganson N., Kelly S., et al. // *Arthritis Rheum.*— 2007.— Vol. 56, № 3.— P. 1021—1028.
32. Sherman M., Saifer M., Perez-Ruiz F. // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 2008.— Vol. 60, № 1.— P. 59—68.
33. Perez-Ruiz F., Hingorani V., Welp J., et al. // *Program and Abstracts of the EULAR Congress 2010.*— Abstract OP0199.
34. Feig D., Kang D., Johnson R. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1811—1821.
35. Lee B., Toledo A., Anaya-Prado R., et al. // *J. Investig. Med.*— 2009.— Vol. 57, № 8.— P. 902—909.
36. Kang D., Nakagawa T. // *Semin. Nephrol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 43—49.
37. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M., et al. // *Hypertens. Res.*— 2001.— Vol. 24.— P. 691—697.
38. Siu Y., Leung K., Tong M., et al. // *Am. J. Kidney Dis.*— 2006.— Vol. 47.— P. 51—59.
39. Sheldmadine B., Bowden R., Wilson R., et al. // *Anadolu. Kardiol. Derg.*— 2009.— Vol. 9, № 5.— P. 385—389.

Поступила 06.06.11.

HYPOUREMIC THERAPY FOR GOUT

E. A. Mikhnevich

Some current methods of hypouricemic therapy for the gouty arthritis are presented. The cases of prescribing lithates reducing therapy according to the recommendations of the European Anti-Rheumatic League of Gout Treatment in 2006 are considered. The groups of medicinal agents prescribed with this purpose as well as their administration are described. Problems encountered with when Allopurinol is being prescribed — various doses efficiency, toxicity — are characterized. The drug nephrotoxicity, the doses recommended in case of glomerular filtration disorders are considered. Syndrome of hypersensitivity to Allopurinol, risk factors and rules to be observed while treating with Allopurinol are described. A new uricostatic drug Febuxostat and the indications for the drug prescription are presented. Uricase preparations — rasburicase and PEG-uricase — are described. The aspects of the lithates reducing therapy prescribing expediency for asymptomatic hyperuricemia accompanying cardio-vascular pathologies and diseases of kidneys are discussed.

Key words: gout, lithates reducing therapy, Allopurinol, Febuxostat, uricase preparations, gout management optimization.

Адрес для корреспонденции:

Михневич Элеонора Анатольевна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.