

Сучасна стратегія ведення хворих на подагру

Л.В. Хіміон, О.Б. Яценко, Т.О. Ситюк, С.В. Данилюк, Н.В. Кича

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено огляд сучасних доказових рекомендацій щодо лікування подагри.

Ключові слова: сечова кислота, подагричний артрит, гіпоурикемічна терапія.

Подагра – системне захворювання організму, основним етіологічним фактором якого є порушення пуринового обміну з розвитком гіперурикемії (ГУ) (збільшення вмісту сечової кислоти (СК) у сироватці крові вище рівня сатурації) з наступним відкладенням у тканинах моноурату натрію і розвитком запального процесу.

Лінійна залежність між рівнем СК у сироватці крові і частотою розвитку подагри встановлена у Фремінгемському дослідженні та дослідженні нормального старіння у США; у великому дослідженні, проведеному у Франції із залученням понад 4200 учасників (1965–1970 рр.) встановлено поширеність подагри на рівні 1,3%, 3,2% та 17,6% в осіб із рівнем СК <356,9 мкмоль/л, 357–469,9 мкмоль/л та >470 мкмоль/л відповідно. Водночас слід пам'ятати, що виявлення ізольованої гіперурикемії недостатньо для встановлення клінічного діагнозу подагри, оскільки лише 10% осіб із гіперурикемією страждають від подагри.

Одним із найчастіших клінічних проявів подагри є розвиток суглобового синдрому у формі гострого або хронічного запального артрити, що відноситься до кристал-індукованих (мікрокристалічних) артропатій і характеризується запаленням у місцях відкладення кристалів моноурату натрію (у суглобових та/або навколосуглобових тканинах). Іншим частим клінічним проявом є формування уратної нефропатії, сечокам'яної хвороби. Прогресування ураження нирок часто є тим фактором, який визначає якість та тривалість життя пацієнтів.

Беручи до уваги наявність генетично зумовленого підвищеного ризику розвитку гіперурикемії та подагри, клініцисту слід пам'ятати, що в більшості випадків для розвитку маніфестного захворювання абсолютно необхідним є вплив додаткових факторів (багата пуринами дієта, метаболічний синдром, захворювання нирок та інші чинники, пов'язані зі способом життя та станом здоров'я).

Епідеміологія

Гіперурикемію виявляють у 4–12% дорослого населення планети, від подагри страждають не менше 1–10% людей в усьому світі (від 1–4% у Північній Америці і Західній Європі до понад 10% у країнах Океанії); мінімальні показники поширеності подагри зареєстровано в низці країн, що розвиваються, – у Мексиці, Венесуелі, на Кубі (0,3–0,4%), Індонезії (1,7%). У США після 1994 року відзначається зростання поширеності захворювання на 1%. Декількома дослідженнями, проведеними в Європі, продемонстровано, що сільські жителі мають меншу поширеність подагри, ніж міське населення.

За експертними оцінками, при подагрі співвідношення чоловіків і жінок становить 4–7:1. Пік захворюваності відзначають у віці 40–50 років у чоловіків та понад 60 років – у жінок (В.О. Насонова, В.Г. Барскова, 2004).

Найбільш вагомими популяційними факторами ризику розвитку подагри:

- ожиріння,
- швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м²,
- збільшення вмісту тригліцеридів у сироватці крові.

Ожиріння, як один із критеріїв метаболічного синдрому, значно підвищує ризик розвитку подагри.

Коморбідність при подагрі і гіперурикемії

На сучасному етапі дані багатьох міжнародних досліджень свідчать про наявність значної кількості коморбідних станів у пацієнтів із гіперурикемією і подагрою (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, ожиріння, дисліпідемія тощо). Продовжуються інтенсивні наукові клінічні та експериментальні дослідження, які мають на меті встановити причинно-наслідковий зв'язок між зазначеними станами та захворюваннями і порушенням обміну СК. На практиці встановити первинність порушення обміну СК чи розвиток коморбідного стану часто буває складним, або навіть неможливим. Кожного пацієнта із гіперурикемією чи подагрою слід розглядати як пацієнта підвищеного ризику розвитку атеросклерозу, дисліпідемії, серцево-судинних захворювань (ССЗ). Саме тому план ведення такого хворого обов'язково включає мультидисциплінарну команду спеціалістів, яких залучає лікар первинної ланки для персоналізованого вирішення проблем кожного пацієнта.

Відомо, що підвищений рівень СК пов'язаний із метаболічним синдромом (МС) (у пацієнтів із МС середній рівень СК на 30–60 мкмоль/л вище порівняно із контролем). При цьому середні рівні СК зростають зі збільшенням кількості наявних ознак МС незалежно від інших факторів (таких, як вік, стать, вживання алкоголю і діуретиків, ШКФ). Продемонстровано зростання рівнів СК від 274 мкмоль/л в осіб без ознак МС до 351 мкмоль/л у пацієнтів із трьома компонентами МС без наступного зростання при збільшенні кількості ознак. Окрім того, аналіз результатів дослідження NHANES III продемонстрував збільшення поширеності МС (за критеріями АТР III) із зростанням рівня СК у сироватці крові: від 18,9% серед осіб із рівнем СК до 357 мкмоль/л до 70,7% – серед пацієнтів із середнім рівнем СК \geq 595 мкмоль/л. В іншому популяційному дослідженні (Туреччина, 1877 учасників) встановлено, що збільшення рівня СК на одне стандартне відхилення супроводжується в осіб обох статей збільшенням ризику МС на 35% незалежно від наявності інших відомих факторів ризику МС.

Дані медичних реєстрів Великої Британії (12 млн осіб) демонструють підтвердження розвитку ряду серйозних коморбідних станів при подагрі – доведено збільшення захворюваності на артеріальну гіпертензію, порушення серцевого ритму, клапанні вади серця, уролітіаз, дисліпідемію, остеоартрит, депресію, анемію, псоріаз із різним ступенем кореляції. Декілька довготривалих досліджень продемонстрували збільшення показників розвитку серцево-судинних подій та смертності серед хворих на подагру. Так, у дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) зазначено, що подагра супроводжується зростанням ризику гострого інфаркту міокарда на 29%. У дослідженні HPSFведено вплив подагри на збільшення ризику смерті від усіх причин (OR 1,28; 95% ДІ 1,15–1,41), смерті від ССЗ (OR 1,38; 95% ДІ 1,15–1,66) та смерті від ІХС (OR 1,55; 95% ДІ 1,24–1,93).

Однак і сьогодні залишається відкритим питання щодо значущості СК як фактора серцево-судинного ризику, тому незначне підвищення рівнів СК у пацієнтів із помірним/низьким загальним серцево-судинним ризиком може розглядатися

як наслідок порушення виведення СК нирками під впливом наявної гіпертензії, ожиріння, інсулінорезистентності. У таких випадках безсимптомна гіперурикемія не потребує медикаментозної корекції. Однак у пацієнтів із метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, ожирінням при наявності ССЗ (ІХС, перенесений інсульт) навіть незначне підвищення вмісту СК може свідчити про розвиток ішемії, оксидативного стресу. СК у такому випадку слугує маркером запалення у серцево-судинній системі і підвищує ризик розвитку гострих серцево-судинних подій, у тому числі фатальних (дані дослідження ARIC та ін.) і потребує лікування.

Клінічний перебіг

У клінічному перебігу подагри прийнято виділяти дві фази. У першій фазі виникають здебільшого інтермітуючі гострі напади подагричного артриту (атаки), що спонтанно зникають переважно за 7–10 днів; у міжнападний період клінічних ознак захворювання немає.

При неадекватній терапії персистуючої гіперурикемії процес переходить у другу клінічну фазу, що проявляється у формі хронічної тофусної подагри з поліартикулярним варіантом перебігу загострень, наявністю клінічної симптоматики у міжнападний період, а також депонуванням кристалів моноурату натрію (тофусів) у м'яких тканинах та суглобах. Поширеність тофусної подагри варіює в різних популяціях, але, за даними деяких авторів, вона виявляється майже у третини хворих, які страждають від подагри понад 10 років.

Без лікування поступово частота гострих нападів зростає, проміжки часу між атаками зменшуються, залучаються раніше інтактні суглоби, запалення розвивається у більш проксимальних суглобах (на верхніх кінцівках), з'являються тофуси, камені сечової кислоти в нирках. Таким чином формується хронічна тофусна подагра.

Під час оцінювання пацієнтів слід пам'ятати, що типовий клінічний картині подагричного артриту може передувати відкладення уратів у нирках; тоді хворі мають анамністичні дані про напади ниркової кольки, пієлонефриту, хірургічні втручання з приводу нефролітіазу.

Діагностика

Золотим стандартом діагностики подагри є дослідження синовіальної рідини або аспірація вмісту тофусу для ідентифікації кристалів моноурату натрію методом поляризаційної мікроскопії. Голкоподібні кристали моноурату натрію виявляються під час гострої атаки, а також у період між нападами у хворих із гіперурикемією переважно у суглобах, що раніше були уражені (W. Zhang та співавтори, 2006). Проте така процедура не є рутинною у вітчизняній клінічній практиці, водночас стан гіперурикемії не є вірогідним діагностичним критерієм, оскільки не завжди виявляється у момент гострого нападу подагри. Тоді захворювання діагностують на основі типової клінічної картини: швидкий розвиток інтенсивного більового синдрому (протягом 24 год), як правило, у межах одного суглоба.

Клінічні прояви ураження суглоба при гострому подагричному артриті:

- гіперемія шкіри;
- набряк;
- підвищення локальної температури та порушення функції суглоба

Найчастіше (до 90%) при першій атаці процес локалізується у першому плесно-фаланговому суглобі. Атака розпочинається у нічний або ранковий час. Гострий подагричний артрит може бути спровокований травмою, вживанням алкоголю, погіршенням у дієті тощо.

Загальні прояви гострого подагричного артриту – лихоманка та лейкоцитоз.

Гіперурикемія виявляється у більшості хворих на подагру, але під час загострення має обмежене діагностичне значення, тому що майже у 50% пацієнтів у цей період спостерігається нормальний рівень сечової кислоти. Визначення рівня СК у добовій сечі не рекомендується.

Для **хронічної тофусної подагри** характерний розвиток множинних тофусів на фоні хронічного артриту, ураження нирок, сечокам'яної хвороби. Тофуси локалізуються підшкірно або внутрішньошкірно у ділянці пальців кистей і стоп, колінних суглобів, на ліктях, вухних раковинах. У жінок у постменопаузі тофуси розташовуються у ділянці вузликів Гебердена. Іноді спостерігаються виразки шкіри зі спонтанним виділенням вмісту у вигляді пастоподібної білої маси.

Якщо причина гострого нападу подагри не була встановлена, особливо у пацієнтів молодого віку з обтяженою спадковістю, з урахуванням частого ураження нирок як структурно, так і функціонально, обов'язковими діагностичними процедурами повинні бути визначення сироваткового рівня креатиніну, ШКФ, і рН-метрія сечі. Оскільки хворі на подагру мають у 2,5 рази вищий ризик розвитку нефролітіазу, що призводить до сечо кислоти нефропатії, до обов'язкових діагностичних процедур потрібно віднести ультразвукове дослідження нирок (Н. J. Kramer та співавтори, 2003). Відомо, що як гіперурикемія, так і подагра супроводжуються підвищеним ризиком розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Поширеність ХХН ≥ 2 стадії серед осіб із рівнем СК $\geq 594,9$ мкмоль/л і осіб без подагри становить 86% і 53% відповідно (США, 2013). Окрім того, показники функціональної здатності нирок впливають на вибір і дозування медикаментозної терапії (як для лікування подагри, так і інших захворювань). Отже хворим на подагру/гіперурикемію слід проводити регулярний моніторинг показників рівня гломерулярної фільтрації (ШКФ).

Клініцисту завжди слід пам'ятати, що гіперурикемія і подагра пов'язані зі збільшеним ризиком формування метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії, серцево-судинних захворювань, тому планове подальше обстеження хворого обов'язково повинно включати:

- Антропометрію (індекс маси тіла, окружність талії)
- Лабораторні обстеження (глюкоза крові, HbA_{1c}, ліпидограма, креатинін, сечовина, аналіз сечі, моніторинг ШКФ, моніторинг рівня СК сироватки крові)
- Інструментальні методи (вимірювання АТ; ЕКГ), за можливості – добове моніторування АТ, ЕхоКГ, УЗД судин ший (для визначення сурогатних маркерів атеросклерозу – товщини комплексу інтима-медіа, діагностики атеросклеротичних бляшок)
- Інші додаткові обстеження залежно від наявних супутніх захворювань

Ведення пацієнтів

Мета: максимально швидке та безпечне зниження інтенсивності більового синдрому та відновлення функціональної здатності ураженого суглоба при гострому подагричному артриті, профілактика хронічного артриту, розвитку ускладнень та коморбідних станів та захворювань.

Після встановлення діагнозу подагри першочерговим завданням лікаря є проведення консультивання і навчання пацієнта.

Відомо, що навчання пацієнтів збільшує ефективність лікування, прихильність до антигіперурикемічної терапії та збільшує кількість хворих, у яких досягнуто цільовий рівень СК за 12 міс.

Навчання пацієнтів повинно включати:

- роз'яснення природи захворювання, індивідуальних факторів ризику, тригерів та можливих наслідків і ускладнень;

- роз'яснення важливості тривалої (постійної) антигіперурикемічної терапії;
- рекомендації щодо корекції способу життя (нормалізація маси тіла, низькопуринова дієта, фізичні навантаження);
- самопоміа: розпізнавання ранніх ознак загострення артриту для самостійного початку лікування гострого артриту якомога раніше від початку симптомів;
- інформування про можливу побічну дію медикаментозної терапії.

Хоча встановлено лише незначний вплив корекції способу життя на рівень СК, однак більшість експертів наголошує на абсолютній необхідності мотивації пацієнтів до виконання рекомендацій зі здорового харчування, фізичної активності, припинення паління і не перевищення помірного рівня вживання алкоголю – насамперед, для зниження серцево-судинного ризику, захворюваності і смертності від ССЗ серед цих хворих.

План ведення хворих на подагру обов'язково повинен включати проведення скринінгу коморбідних станів та захворювань:

- Цукрового діабету
- Артеріальної гіпертензії
- Хронічної хвороби нирок
- Ішемічної хвороби серця
- Ожиріння
- Дисліпідемії
- Депресії

Лікування гострого подагричного артриту

Для лікування гострого нападу подагри застосовують НПЗП, колхіцин та глюкокортикоїди (ГК) (локально та системно). Експертні групи EULAR, ACR, NHS наголошують на важливості обов'язкової оцінки коморбідних станів та медикаментозної терапії, яку приймають хворі на подагру, з приводу інших захворювань для правильного вибору найбільш безпечного алгоритму лікування гострого подагричного артриту. Слід пам'ятати, що колхіцин протипоказаний при вираженому порушенні функції нирок (ШКФ <30 мл/хв), не слід призначати препарат на тлі застосування інших інгібіторів СУРЗА4.

Лікування нападу необхідно починати якомога раніше (протягом перших 12–24 год від початку симптомів). Пацієнт може почати лікування гострого подагричного артриту самостійно (використовуючи рекомендації лікаря, надані заздалегідь під час встановлення діагнозу). Медикаментозна терапія гострого нападу подагри включає НПЗП або/і колхіцин, ГК. Серед додаткових заходів можливе використання локальних аплікацій із льодом та розвантаження ураженого суглоба – ліжковий режим, підняте положення кінцівки.

Нестероїдні протизапальні препарати

За відсутності протипоказань НПЗП є препаратами першої лінії і засобами вибору у випадку гострого нападу подагри. Вибір препарату, режим дозування та тривалість терапії визначаються з урахуванням активності запального процесу, а також супутньої патології у кожного конкретного пацієнта.

При подагричному нападі доцільно застосовувати НПЗП у максимальних терапевтичних дозах для швидкої ліквідації болю та запалення (іноді доводиться навіть перевищувати рекомендовані дози).

Слід також враховувати фармакодинамічні особливості НПЗП, що є доволі різними. Так, метамізол та парацетамол, хоча й належать до НПЗП, але протизапальною активністю не володіють. Тому при лікуванні подагричного артриту, де протизапальна дієє найбільш важливою, використання метамізолу та парацетамолу недоцільне.

Для профілактики виникнення небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту в осіб з несприятливим анамнезом або коморбідним фоном (ерозивно-виразковий захворювання ШКТ, ШКК в анамнезі) доцільно разом із НПЗП призначати інгібітор протонної помпи (омепразол 20–40 мг на добу, пантопрозол 20–40 мг на добу).

Враховуючи, що всім НПЗП властива гепатотоксичність, доцільно віддавати перевагу більш безпечним препаратам. Так, за даними звіту ЕМЕА 2012 у ТОП 5 найбільш гепатобезпечних НПЗП входять цефекоксиб, диклофенак, кетопрофен, напроксен та німесулід.

Колхіцин є також препаратом першої лінії для ліквідації гострого нападу подагри, однак його використання супроводжується частим розвитком побічних ефектів (нудота, діарея). Слід враховувати, що колхіцин ефективний при застосуванні до 12 год від початку загострення, необхідно призначати препарат у низьких дозах (Eular 2016: 1 мг перорально + 0,5 мг у перший день), що може бути достатньо ефективним у деяких пацієнтів. Високі дози колхіцину не збільшують ефективність лікування та призводять до розвитку побічних ефектів (рівень доказовості Ib). Не призначають колхіцин пацієнтам, які приймають деякі інші медикаментозні засоби (сильні інгібітори СУРЗА4) – кларитроміцин, циклоспорин, кетоконазол, ритонавір, верапаміл; не застосовують у хворих із вираженим порушенням функції нирок (ШКФ <30 мл/хв).

Відносна ефективність колхіцину порівняно з різними НПЗП не встановлена, тому можливим є вибір між застосуванням НПЗП або колхіцину залежно від індивідуальних особливостей/наявних протипоказань/вподобань пацієнта.

Незважаючи на недостатність даних щодо переваг комбінованої терапії загострення подагри (колхіцином і НПЗП, колхіцин і ГК), експерти Протиревматичної Ліги (2016) рекомендують розглянути доцільність застосування такої комбінованої терапії при тяжкому загостренні подагри.

При поганій переносимості або неефективності колхіцину чи НПЗП можна розглядати питання про призначення ГК (у дозі, еквівалентній 30–35 мг преднізолону).

ГК застосовують, якщо є протипоказання для лікування із застосуванням НПЗП та колхіцину.

При ураженні одного чи двох суглобів (при виключенні септичного артриту) застосовують внутрішньосуглобове введення *тріамцінолону* (40 мг у великі суглоби, 5–20 мг – у дрібні) або *метилпреднізолону ацетонату* (40–80 мг – у великі, 20–40 мг – у дрібні), або *бетаметазону* (1,5–6 мг).

При множинному ураженні суглобів – системне призначення ГК.

Преднізолон призначають 40–60 мг *per os* у перший день, або метилпреднізолон в еквівалентній дозі, із подальшим зниженням дози по 5 мг кожного наступного дня; або преднізолон у дозі 35 мг *per os* – 5 днів.

Тріамцінолон 40–60 мг внутрішньом'язово або метилпреднізолон 40–125 мг внутрішньом'язово (внутрішньовенно), за потреби повторити введення через 24 год.

Для лікування пацієнтів із частими загостреннями при наявності протипоказань і/або неефективності НПЗП, колхіцину, ГК для ліквідації гострого нападу подагри можливе застосування препаратів, що блокують ІЛ-1 (канакінумаб 150 мг підшкірно однократно) або є антагоністами рецептору до ІЛ-1 (анакінра, 100 мг підшкірно 3 дні) (станом на 01.03.2017 р. не зареєстровані в Україні). Канакінумаб, за результатами РКД, має вищу ефективність порівняно із тріамцінолоном для ліквідації загострення подагри у пацієнтів із неефективністю/протипоказаннями до прийому НПЗП, колхіцину, ГКС. Слід враховувати, що наявність інфекційного процесу будь-якої локалізації, у тому числі – латентного, є протипоказанням до застосування інгібіторів ІЛ-1.

Режим дозування і тривалість терапії гострого нападу подагри мають бути обрані таким чином, щоб максимально знизити інтенсивність запальної реакції. Згідно з клінічним досвідом, досягнення мети відбувається протягом 7–10 днів, до того ж високі дози протизапальних препаратів використовуються переважно на початку терапії з поступовим їх зниженням у міру покращення перебігу симптомів захворювання.

Важливо відзначити, що лікування загострення подагричного артриту має проводитися на фоні безперервного прийому препаратів, що знижують рівень сечової кислоти (антигіперурикемічної терапії). Якщо пацієнт раніше не приймав антигіперурикемічну терапію, необхідно обговорити з ним можливість початку прийому вже під час першої атаки артриту (рекомендації EULAR 2016)

Наявність значної кількості супутніх захворювань у пацієнтів із подагрою диктує врахування цих станів, а також вже призначених лікарських засобів під час вибору медикаментозної терапії гострого артриту.

Гіпоурикемічна терапія

Гіпоурикемічна терапія ефективно запобігає рецидивам подагричного артриту і розвитку ускладнень, пов'язаних із неконтрольованою гіперурикемією.

Мета терапії – досягнення цільових рівнів СК (<360 мкмоль/л у всіх пацієнтів і <300 мкмоль/л – у хворих із тяжкою подагрою: наявність тофусів, поліартричне ураження, часті загострення, ХХН).

Значення зниження сироваткового рівня сечової кислоти до цільового полягає у профілактиці виникнення гострих нападів, ураження нирок і розвитку тофусів, зменшення ризику МС, ССЗ та їх ускладнень.

Сучасними рекомендаціями наголошується на активній тактиці щодо призначення гіпоурикемічної терапії. Слід обговорити з пацієнтом можливість і необхідність призначення такого лікування вже під час першої атаки артриту, одразу після встановлення діагнозу, щонайменше на 6 міс. Особливо це стосується пацієнтів молодого віку (до 40 років), із рівнем СК більше 480 мкмоль/л, з наявними коморбідними захворюваннями (сечокам'яна хвороба, ІХС, СН, артеріальна гіпертензія). Така тактика має на меті максимально зменшити вірогідність ураження нирок, розвиток хронічної тофусної подагри та зменшити серцево-судинний ризик у хворих на подагру.

Обов'язковим є призначення гіпоурикемічної терапії хворим, які мають два і більше загострення за рік, мають тофуси (виявлені клінічними або рентгенологічними методами), уратну артропатію, нефролітаз (у тому числі – в анамнезі).

Найоптимальнішим режимом призначення гіпоурикемічної терапії прийнято вважати термін 2–4 тиж після зникнення симптомів загострення їх призначенням препаратів у низьких дозах із поступовим. Однак підвищенням протягом декількох тижнів або місяців, однак сучасні рекомендації (EULAR 2016) наголошують на можливості і більш раннього початку такої терапії (під час гострого нападу (ACR 2012)). Протягом усього періоду підбору дози препаратів украй необхідним є проведення ретельного моніторингу – визначення рівнів сечової кислоти, контроль ниркової функції, а також можливого розвитку небажаних побічних явищ. Доза препарату підбирається для досягнення цільового сироваткового рівня сечової кислоти – 6 мг/дл (359 мкмоль/л), що доведено асоціюється зі зниженням ризику розвитку повторних нападів і виникненням тофусів. Досягнення нижчого рівня сечової кислоти – 5 мг/дл (300 мкмоль/л) сприяє кращому контролю захворювання, рекомендується для більш швидкого усунення депозитів моноурату натрію у тканинах. Зазначена терапія проводиться протягом тривалого періоду і не є обмеженою часовими проміжками.

Ефективність терапії визначається за досягненням цільового рівня СК у сироватці крові, зменшенням частоти гострих нападів подагри, розсмоктуванням тофусів та відсутністю прогресування уролітазу, що, в свою чергу, зменшує загальний серцево-судинний ризик, показники смертності від ССЗ та покращує якість життя пацієнтів.

На сьогодні для зниження сироваткового рівня сечової кислоти схвалені три групи препаратів:

1. Інгібітори ксантиноксидази
2. Урикозуричні агенти
3. Уриказні агенти.

Слід зазначити, що найчастіше в якості антигіперурикемічних засобів використовуються алопуринол і фебуксостат (Аденурик). Згідно із сучасними рекомендаціями ACR, обидва препарати відносять до терапії першої лінії. Згідно з керівництвом з лікування подагри Європейської протиревматичної Ліги (EULAR 2016), фебуксостат (Аденурик) є препаратом першої лінії для лікування тяжкої подагри та в усіх випадках неефективності/непереносимості алопуринолу. Однак, як зазначено у коментарі експертної групи, таке місце фебуксостату визначається фармакоекономічними міркуваннями (лікування алопуринолом у більшості країн Європи коштує дешевше, ніж лікування фебуксостатом).

Інгібітори ксантиноксидази блокують синтез сечової кислоти та використовуються в разі її надмірної продукції. Під час застосування алопуринолу у середній дозі (300 мг/добу) досягнення цільових рівнів СК за даними низки досліджень відбувається лише у 30–50% хворих з нормальною функцією нирок; збільшення дози до 600–800 мг на добу підвищує ефективність лікування – цільовий рівень СК у середньому досягається у 75–80% пацієнтів, однак зростає і кількість небажаних явищ.

Абсолютно необхідним є дотримання правил зменшення дози алопуринолу при різних ступенях зниження ШКФ. Найчастіше при ШКФ 60–90 мл/хв добова доза алопуринолу не перевищує 300 мг, при ШКФ <60 мл/хв – 100 мг, що у значній кількості пацієнтів не дозволяє досягти цільових рівнів СК і потребує перегляду фармакотерапії з подальшим призначенням фебуксостату (Аденурик). Фебуксостат (Аденурик) 80–120 мг на добу в низці РКД продемонстрував значно більшу ефективність порівняно із алопуринолом (300 мг/добу).

Слід пам'ятати про необхідність моніторингу небажаних явищ при застосуванні алопуринолу (диспептичні прояви, шкірна висипка, підвищення рівнів печінкових трансаміназ (АлТ, АсТ) сироватки крові), а також про можливість розвитку (у незначній кількості пацієнтів) потенційно летального ускладнення – тяжкого алергічного ураження шкіри (SCARs), що є реакцією гіперчутливості, індукованою Т-цитотоксичною відповіддю і проявляється ураженням шкіри (синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз), системними проявами, еозинофілією, високим рівнем метаболіту алопуринолу у сироватці крові – оксипуринолу.

Факторами ризику розвитку SCARs є порушення функції нирок, збільшення концентрації оксипуринолу, перевищення рекомендованих доз алопуринолу при ХХН. Смертність при розвитку SCARs становить 25–30%. За статистичними даними, алопуринол є найчастішою причиною розвитку синдрому Стівенса-Джонсона і епідермального некролізу в Європі. Встановлено, що ризик виникнення тяжких алергічних реакцій може бути пов'язаний з генетичними особливостями (наявність гаплотипу HLA -B* 5801 в осіб неазіатського походження), досліджується доцільність визначення зазначеного генетичного фактора у хворих на подагру перед призначенням лікування алопуринолом.

Фебуксостат (Аденурик) – сучасний високоефективний антигіперурикемічний препарат, селективний інгібітор ксан-

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Фармакотерапія подагри – гіпоурикемічні засоби

Препарати, що схвалені для зниження рівня СК	Режим дозування	Особливості застосування
Інгібітори ксантиноксидази		
Алопуринол	<ul style="list-style-type: none"> - початкова доза – 50–100 мг 1 раз на добу; - підвищення дози кожні 2–4 тиж для досягнення цільового сироваткового рівня сечової кислоти; - підбір дози залежно від кліренсу креатиніну; - у середньому добова доза становить 300 мг/добу, хоча більшість хворих потребують призначення вищих доз препарату (600–900 мг на добу) 	<p>Використовувати з обережністю у хворих із нирковою недостатністю (визначення кліренсу креатиніну). Максимально можлива доза 800 мг/добу, проте доказова база з використання доз більше 300 мг/добу є обмеженою. У 2% пацієнтів можливе виникнення висипу, особливо при поєднаному використанні з ампіциліном, амоксициліном, тіазидними діуретиками, інгібіторами АПФ. Алопуринол може підвищувати антикоагулянтний ефект варфарину</p>
Фебуксостат	<ul style="list-style-type: none"> - 80–120 мг на добу рекомендується пацієнтам із алергією на алопуринол або при його неефективності, порушенні функції нирок; - рекомендується в якості препарату першої лінії у хворих на тяжку подагру; - рекомендується як препарат вибору при м'якому/помірному порушенні функції нирок (ШКФ 59–30 мл/хв); - початкова доза може бути 40 мг/добу, із поступовим підвищенням до середньої дози 80 мг/добу; - максимальна добова доза – 120 мг 	<ul style="list-style-type: none"> - алергічні реакції; - обережність необхідна при серцевій недостатності, захворюваннях печінки
Урикозуричні препарати		
Пробенецид	<ul style="list-style-type: none"> - початкова доза – 250 мг/добу per os; самостійно або в комбінації із алопуринолом; - підвищувати по 500 мг/міс до максимальної 2–3 г/добу (у 2 прийоми) 	<p>Уникати призначення хворим із нефролітіазом та кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Для уникнення ризику нефролітіазу потрібно підтримувати адекватний рівень гідратації. У пацієнтів з обтяженим анамнезом подагри, дебютом захворювання у віці до 25 років, наявністю нефролітіазу в анамнезі потрібно контролювати рівень екскреції сечової кислоти для виявлення надмірної продукції сечової кислоти. У таких пацієнтів слід уникати урикозуричної терапії через високий ризик розвитку нефролітіазу</p>
Бензбромарон	<ul style="list-style-type: none"> - 50–200 мг/добу, самостійно або в комбінації із алопуринолом при недостатній ефективності монотерапії алопуринолом 	<ul style="list-style-type: none"> - алергічні реакції, діарея, посилення болю у суглобах; - не призначати при захворюваннях нирок і печінки, під час вагітності; - при застосуванні необхідно приймати 1,5–2,0 л лужної води
Пеглотиказа	<ul style="list-style-type: none"> - рекомбінантна урикази, рекомендована для лікування резистентної подагри у пацієнтів, які не переносять інші види лікування (США, 2010); - застосовується внутрішньовенно 2 тиж – препарат не зареєстрований в Україні 	<ul style="list-style-type: none"> - застосування можливе лише в умовах стаціонару у зв'язку із можливістю виникнення загрозливих для життя алергічних реакцій; - препарат не зареєстрований в Україні

тиноксидази, з подвійним шляхом виведення з організму (нирки/печінка – практично 50/50) і тому має переваги при лікуванні хворих на ХХН.

У рекомендаціях ACR (2012) алопуринол і фебуксостат (Аденурик) рекомендовані як препарати першої лінії для застосування у всіх хворих на подагру з метою досягнення цільових рівнів СК та попередження розвитку ускладнень гіперурикемії; фебуксостат є більш ефективним у пацієнтів із зниженням ШКФ. У керівництві з лікування подагри Європейської Протиревматичної Ліги (2016) рекомендується починати лікування подагри з алопуринолу і переводити пацієнта на прийом фебуксостату лише після визначення недостатньої ефективності або непереносимості алопуринолу. Однак в обговоренні експерти EULAR зазначають, що дана рекомендація базується не на дослідженнях з ефективності і безпеки фебуксостату, а на міркуваннях вартості лікування (у більшості Європейських країн лікування алопуринолом

значно дешевше порівняно із лікуванням фебуксостатом). У той самий час наголошується, що фебуксостат продемонстрував більшу ефективність порівняно з алопуринолом як у пацієнтів з нормальною, так і зі зниженою ШКФ (також є і більш безпечним щодо виникнення SCARs).

Враховуючи більшу ефективність, фебуксостат також є препаратом вибору при лікуванні тяжкої подагри. Застосування препарату є загалом безпечним, реакції гіперчутливості виникають рідко; препарат може застосовуватись при виникненні алергічних реакцій (у тому числі – SCARs) на прийом алопуринолу.

При відміні препаратів рівень СК повертається до вхідного рівня протягом 3–4 днів, тому антигіперурикемічну терапію потрібно проводити протягом усього життя під ретельним контролем можливих ускладнень.

Відміна препаратів урикознижувальної терапії після тривалого підтримання цільового рівня СК приводить до реци-

диву подагри у 40% пацієнтів протягом 5 років. Тому після встановлення діагнозу подагри контроль рівня СК у сироватці крові має бути регулярними, а застосування медикаментозної терапії для досягнення безпечного цільового рівня – пожиттєвим.

Урикозуричні препарати (пробенецид, бензбромарон) блокують реабсорбцію сечової кислоти на рівні каналців нирок. Спектр використання цих препаратів зводиться до призначення у хворих із підвищеною екскрецією сечової кислоти (близько 90% хворих на подагру), однак вони використовуються рідше, ніж інгібітори ксантиноксидази і є протипоказаними у хворих на нефролітіаз. Рекомендується використання пробенециду, бензбромарону у комбінації з інгібітором ксантиноксидази при недостатній ефективності монотерапії.

Певний урикозуричний ефект справляє антагоніст рецептору ангіотензину II лозартан. Його застосування доцільно у пацієнтів із гіперурикемією, індукованою застосуванням тіазидних діуретиків.

Профілактична терапія

Відомо, що ініціація гіпоурикемічної терапії може супроводжуватися клінічним загостренням подагричного артриту, що пов'язують із можливим різким коливанням рівню СК у сироватці крові. Найбільш вираженими коливання СК бувають у перші 6 міс лікування антигіперурикемічними препаратами.

З метою зменшення ризику розвитку таких загострень рекомендується починати лікування гіпоурикемічними засобами мінімальних доз (алопуринол – 50–100 мг/добу, фебуксостат – 40 мг/добу) та збільшувати їх поступово (з інтервалом 1–2 тиж залежно від динаміки рівня СК сироватки крові), а також призначати НПЗП (в низьких дозах) або колхіцин (в низькій дозі) одночасно на 6 міс для профілактики загострення артриту.

Періодичність обстеження пацієнтів:

- після встановлення діагнозу подагри пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом мультидисциплінарної команди лікарів для початкового обстеження і визначення коморбідних станів та захворювань, оцінки ризику ССЗ, не-

обхідності застосування додаткових обстежень (серцево-судинної системи, нирок, генетичних обстежень);

- під час гострого нападу артриту слід призначити огляд і лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, СРБ, СК, загальний аналіз сечі) – після зменшення/ліквідації больового синдрому;

- у разі призначення антигіперурикемічної терапії слід контролювати рівень СК кожні 10–14 днів із відповідною корекцією дози призначеного препарату; після досягнення цільового рівня СК – контролювати цей показник не рідше 1 разу на 6–12 міс;

- під час підбору дози антигіперурикемічного препарату слід також щомісяця проводити контроль безпеки медикаментозної терапії (біохімічне дослідження крові з визначенням АлТ, АсТ, за необхідності – креатиніну, сечовини, ШКФ), надалі – не рідше 1 разу на 12 міс;

- при лікуванні хронічної тофусної подагри – проводити огляд пацієнта (з оцінкою стану тофусів) 1 раз на 3–6 міс + після кожного загострення, надалі (після ліквідації тофусів) – 1 раз на 12 міс;

- стабільному пацієнту слід проводити повний огляд із визначенням антропометричних показників, рівня загально-го серцево-судинного ризику, показників ліпідогамі, рівня глюкози крові, вимірюванням АТ, перевіркою стану нирок (ШКФ, УЗД) – щороку.

Критерії ефективності терапії:

- зниження концентрації сечової кислоти і досягнення цільових її рівнів;
- зменшення потреби у застосуванні НПЗП, колхіцину та ГК;
- зменшення частоти подагричних нападів, що призводять до втрати працездатності;
- ліквідація тофусів;
- визначати пов'язані з рівнем СК позитивні зміни у ліпідному, вуглеводному обміні, перебігу ХХН, сечокам'яної хвороби, артеріальної гіпертензії.

Прогноз при подагричному артриті загалом сприятливий, але у 20–50% випадків розвивається уролітіаз. Причиною смерті 18–25% хворих на подагру є ниркова недостатність.

Современная стратегия ведения пациентов с подагрой

Л.В. Химион, О.Б. Яценко, Т.А. Сытюк, С.В. Данилюк, Н.В. Кича

В статье приведен обзор современных доказательных рекомендаций по лечению подагры.

Ключевые слова: мочевая кислота, подагрический артрит, гипоурикемическая терапия.

A modern strategy for the management of patients with gout

L. Khimion, O. Yashchenko, T. Sytyuk, S. Danyliuk, N. Kicha

The review of evidence-based recommendation for gout management is given at the article.

Key words: uric acid, gout, urate lowering therapy.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Яценко Оксана Борисовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Сытюк Татьяна Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Данилюк Светлана Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Кича Наталья Васильевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

(Список литературы находится в редакции)

Статья поступила в редакцию 22.02.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. При якому рівні сечової кислоти у сироватці крові починається кристалізація?
 - 800–900 мкм/л
 - 250–300 мкмоль/л
 - Близько 420 мкмоль/л.
2. Який метод дослідження є золотим стандартом для діагностики подагричного артриту?
 - Рентгенографія ураженого суглоба
 - Мікроскопія синовіальної рідини з ураженого суглоба
 - МРТ суглоба
 - УЗД суглоба.
3. Які медикаментозні засоби сприяють підвищенню рівня сечової кислоти у сироватці крові?
 - Сечогінні
 - Інгібітори СУР
 - Жовчогінні.
4. Який цільовий рівень сечової кислоти сироватки крові при лікуванні пацієнта з подагрою і хронічною хворобою нирок?
 - До 420 мкмоль/л
 - До 350 мкмоль/л
 - До 300 мкмоль/л.
5. Дії хворого з повторними атаками гострого подагричного артриту:
 - Записатись на прийом до ревматолога
 - Викликати екстрену медичну допомогу
 - Якнайшвидше почати медикаментозне лікування самостійно згідно з попередніми рекомендаціями лікаря (ревматолога/сімейного лікаря).
6. Гіпоурикемічний препарат першої лінії для лікування тяжкої подагри:
 - Фебуксостат
 - Алопуринол
 - Пеглотиказа.
7. Імунобіологічна терапія гострого подагричного артриту:
 - Антагоністи ІЛ-1
 - Інгібітори ФНПц
 - Анти В-клітинні препарати.
8. Найчастіші коморбідні стани і захворювання у хворих на подагру
 - Ожиріння, атеросклероз, ІХС, ЦД, артеріальна гіпертензія, сечокам'яна хвороба, ХХН
 - ХХН, інсульт, виразкова хвороба 12-палої кишки, виразковий коліт
 - Анорексія, булімія, депресія, безсоння.
9. Профілактика шлунково-кишкових ускладнень при лікуванні НПЗП здійснюється:
 - Інгібіторами протонної помпи
 - Н₂-гістаміноблокаторами
 - Сукральфатом.
10. Профілактика загострень подагричного артриту на початку гіпоурикемічної терапії проводиться за допомогою:
 - Колхіцину і/або НПЗП
 - Сорбентів, інгібіторів протонної помпи
 - ГК.

**Журнал «Семейная медицина» сертифицирован
для проведения непрерывного профессионального
последипломного обучения врачей**

*Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения Украины
«Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів
на передатестаційних циклах»*

**введена форма дистанционного обучения врачей: обучающие
лекции, в конце которых будут опубликованы
вопросы к ним**

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: alexandra@professional-event.com

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 4.

Необходимый минимум – 86% правильных ответов.

Врачам, приславшим 86% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.