

Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

Харьковский национальный
медицинский университет

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Резюме

В статье рассматриваются основные принципы лечения подагры и гиперурикемических состояний с учетом диеты и медикаментозной терапии.

Приведены примеры основных антиподагрических препаратов с рекомендуемыми дозами. Обращено внимание на проведение дифференцированного подхода к лечению с учетом современных рекомендаций экспертов ACR/EULAR.

Ключевые слова

Подагра, мочевая кислота, диета при подагре, антиподагрическая терапия.

Реформы системы здравоохранения в нашей стране выдвигают новые требования к врачам в плане постоянного обновления и совершенствования своих знаний. Большое внимание при этом отводится процессу самообразования и внедрению в практику новых разработок доказательной медицины. Основная нагрузка в плане диагностики и лечения различной патологии приходится на первичное звено — семейного врача. Учитывая непрерывный рост заболеваний, протекающих с нарушениями общего метаболизма, внимание клиницистов все чаще обращено к подагре, поскольку патогенетически обусловленные нарушения обмена мочевой кислоты (МК) рассматриваются как проявления метаболического синдрома. При этом в литературе встречаются неоднозначные подходы к лечению самой болезни и гиперурикемических состояний.

В связи с этим целью работы был обзор литературных данных современных международных рекомендаций по поводу выбора врачебной тактики при гиперурикемических состояниях и подагре для своевременной диагностики и предупреждения прогрессирования заболевания.

Основными принципами лечения подагры являются [1]:

1. Адекватные физические нагрузки, коррекция обменных процессов и нормализация массы тела.
2. Рекомендации в области питания включают в себя ограничение рыбных продуктов, мяса,

бобовых, крепкого кофе и чая, отказ от употребления алкоголя, а также увеличение объема выпиваемой жидкости до 2 и более литров в сутки. Основной задачей диеты при подагре является сокращение потребления пуринов и предупреждение сдвига кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в сторону ощелачивания, что препятствует образованию мочекислых солей.

Для лечения и профилактики приступов используют определенные ограничения в питании. Прежде всего в рационе ограничивается белок — до 1 г на 1 кг массы тела с целью уменьшения синтеза МК в организме. Больше всего пуринов содержится в тканях животного происхождения — морепродуктах, мясных субпродуктах (почки, печень, язык), красном мясе, консервированных и копченых мясных и рыбных продуктах, жирных сортах рыбы. Исключают также из рациона крепкие мясные бульоны.

3. Стандартная медикаментозная терапия включает лечение острого приступа подагры, лечение хронической подагры и гиперурикемических состояний [1-6].

Купирование острого приступа подагры. При этом первоочередная задача — уменьшить воспаление, интраартикулярную гипертензию и болевой синдром. Гипоурикемические препараты до купирования приступа назначать не следует в связи с их способностью пролонгировать острую атаку.

Препаратами первой линии при купировании острого подагрического артрита являются быстродействующие нестероидные противо-

© Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

воспалительные препараты (НПВП), применяемые в высоких терапевтических дозировках. Подбирать их необходимо индивидуально, с учетом высокого риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и центральной нервной системы:

- мелоксикам в дозе 15 мг/сут, целекоксиб в дозе 200 мг 1-2 раза в сутки, диклофенак в дозе 150 мг/сут, в тяжелых случаях — ГКС внутрисуставно;
- этодолак (Этол Форт) является препаратом выбора для лечения острого подагрического артрита — он в целом хорошо переносится и является эффективным. Этодолак — умеренно селективный к ЦОГ-2 НПВП, поэтому обладает одновременно высоким профилем безопасности относительно ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Важным преимуществом этодолака является быстрое начало анальгезии. После приема выраженный анальгетический эффект развивается уже через 30 мин и продолжается в течение 12 часов, то есть в 4 раза быстрее по сравнению с диклофенаком (W.P. Baumert). При этом эффективность анальгезии этодолака практически вдвое выше, чем у диклофенака. В Украине представителем этодолака является препарат Этол Форт (Нобель), применяется по 1 таблетке 400 мг 1-2 раза в сутки. Назначение полной противовоспалительной дозы (800 мг/сут) позволяет приостановить приступ подагры у 80% больных уже на 3-7-й день лечения. С целью увеличения и пролонгации обезболивающего эффекта можно применить Этол SR-микронизированную форму этодолака в дозе 600 мг, по 1 таблетке 1 раз в сутки. Этол SR обезболивает 24 часа [17].

Следующий этап — применение колхицина, которое более успешно при назначении его в первые сутки и даже часы после развития подагрического приступа. Клинический эффект колхицина проявляется быстрее, чем НПВП, но также отмечается высокая частота побочных эффектов после приема:

- колхицин с 1-го дня перорально по 1 мг 3 раза в день, последующие 3 дня — по 2 мг 3 раза в сутки, позже переходят на прием 1 мг/сут до прекращения болевого синдрома;
- реструкта (препарат общеметаболического действия применяют по 2,0 мл в/м от 1 до 3 раз в неделю).

При острых приступах подагры, резистентных к НПВП или колхицину, показано применение глюкокортикоидов (ГК), что позволяет достичь хорошего клинического эффекта. Для перорального применения используются метилпреднизолон в умеренных дозах в течение нескольких дней.

После купирования острого приступа назначают препараты, снижающие гиперурикемию. К ним относят следующие:

1) Урикодепрессивные средства (ингибиторы ксантиноксидазы) препятствуют образованию МК за счет ингибции ксантиноксидазы — фермента, превращающего гипоксантин в ксантин и мочевую кислоту. В меньшей степени они угнетают активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы:

- аллопуринол — классический представитель этой группы, начальная доза — 100 мг/сут, затем увеличивают дозу на 100 мг и доводят до 200-300 мг/сут (при легком течении) и до 400-800 мг/сут (при среднем и тяжелом течении). Обычно уровень мочевой кислоты снижается ко 2-3-му дню и достигает нормальных цифр к 7-10-му дню. При этом по мере снижения уровня МК в крови снижают и дозу препарата. Обычно нормализация уровня МК наступает через 4-6 мес., после чего переходят на поддерживающую дозу — 100 мг/сут. Препарат обладает антиоксидантным и мягким иммунодепрессивным действием (за счет накопления в иммунокомпетентных клетках аденозина).

Нечувствительность к аллопуринолу отмечается крайне редко и связана чаще всего с низким комплаенсом, неадекватными дозами и приемом алкоголя. Побочные реакции на аллопуринол наблюдаются в 5-20% случаев. В основном это:

- обострение подагры;
- макулопапулезные высыпания;
- синдром гиперчувствительности к аллопуринолу [7].

Среди других побочных эффектов могут наблюдаться лихорадка, острый дерматит, гепатит, нефрит, лейкоцитоз, эозинофилия. Чаще побочные реакции отмечаются у пациентов с почечной недостаточностью, при неадекватном подборе дозы препарата, наличии коморбидной патологии, а также при приеме алкоголя:

- оротовая кислота — по 1,5 г 3 раза в сутки принимают в течение 20 дней, затем на такой же период делают перерыв и снова повторяют курс;
- тиопуринол — принимают длительно в дозе 300-400 мг/сут;
- фебуксостат — прием по 80-120 мг однократно, длительно. Позволяет достигать более значительного снижения уровня уратов в крови по сравнению с аллопуринолом у пожилых людей с подагрой или гиперурикемией. Фебуксостат не выводится почками, в связи с чем его можно применять у пациентов с тяжелой формой ХПН.

2) Урикозурические средства — лекарственные препараты, способствующие выведению МК и удалению мочевых конкрементов. Они уменьшают реабсорбцию и увеличивают секрецию МК в почечных канальцах. В связи с механизмом действия урикозурики ограничивают при нефролитиазе и полностью отменяют при ХПН. К данной группе относят:

- пробенецид — начальная доза составляет 250 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением до 1000-2000 мг/сут (в 2 приема);
- бензбромарон — принимают однократно в дозе 0,08-0,1 г/сут;
- сульфипиразон — начальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы до 100-400 мг/сут.

3) Средства смешанного действия (урикодепрессивный и урикозурический эффекты):

- алломарон (100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона) — средняя суточная доза — 1 таблетка в сутки, при выраженной урикемии дозу увеличивают до 2-3 таблеток в сутки. Продолжительность терапии — до 6 мес.

Перед назначением антиподагричных средств рекомендуется установить тип пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный).

4) НПВП. В основном из этой группы применяют ингибиторы ЦОГ-2.

Цели антигиперурикемической терапии [7]:

- Достижение уровня МК <360 мкмоль/л.
- Британская ассоциация ревматологов рекомендует целевой уровень МК <300 мкмоль/л.
- Снижение уровня МК в плазме крови до 420 мкмоль/л не решает проблему, а только замедляет прогрессирование заболевания.
- Необходимо уменьшение очагов накопления уратов в организме.
- Также необходимо уменьшение объема (размеров) тофусов.
- Значительное сокращение частоты приступов подагры.
- Уменьшение влияния различных факторов риска дальнейшей преципитации уратов в кристаллы МК.
- Предупреждение возможных структурных поражений суставов.
- Необходимо достичь корреляции целевого уровня МК с уровнем уратов в сыворотке крови.
- Более низкий уровень МК должен быть у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний.

В настоящее время с позиций доказательной медицины группами международных экспертов был проведен анализ многоцентровых исследований, выработаны современные международные рекомендации и выделены общие принципы лечения больных с подагрой, которые включают следующие моменты:

А. Каждый пациент с подагрой должен иметь достаточную информацию об этиологических факторах болезни, механизмах развития, имеющих современных методах лечения как основного, так и сопутствующих заболеваний, принципах терапии острых подагрических атак и элиминации кристаллов МК с пожизненным контролем концентрации МК в сыворотке крови в пределах целевых значений.

В. Каждый больной с подагрой должен получить соответствующие рекомендации относительно образа жизни: снижения массы тела (при необходимости), отказа от приема алкоголя (особенно пива, крепких спиртных напитков), сладких напитков, жирной пищи, избыточного потребления мяса и морепродуктов. Необходимо обращать внимание пациентов на введение в рацион молочных продуктов с низким содержанием жиров, а также регулярные физические упражнения.

С. Каждый пациент должен систематически проходить скрининговые обследования для выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), инсульт, заболевания периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД) и курение, что рассматривается как неотъемлемая составляющая лечения подагры [7].

Также экспертами EULAR сформулированы рекомендации по лечению больных подагрой [8-10]:

1. Необходимо начинать раннее лечение острого приступа подагры. Все пациенты должны иметь достаточную информацию и уметь самостоятельно подбирать препараты при первых признаках обострения. Выбор медикаментов должен проводиться с учетом противопоказаний, имеющегося опыта пациента при лечении этим препаратом, времени начала обострения, а также числа и типа пораженных суставов.
2. Колхицин является препаратом первой линии терапии острого приступа артрита (в течение 12 ч от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг. Далее рекомендуется прием через 1 час 0,5 мг в первый день, также в комбинации с НПВП (при необходимости с ингибиторами протонной помпы). Необходимо назначение ГК внутрь (в дозе, эквивалентной 30-35 мг/сут преднизолона, в течение 3-5 дней) или пункция сустава с последующим введением ГК. Комбинацию колхицина и НПВП не следует назначать пациентам с выраженными нарушениями функции почек. Колхицин не назначают пациентам, принимающим ингибиторы Р-гликопротеина и/или изофермента СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.
3. При наличии частых приступов артрита и противопоказаний к назначению колхицина с НПВП и ГК рассматривается возможность для лечения приступа ингибиторами ИЛ-1. УСТ должна быть отрегулирована до достижения целевого сывороточного уровня урикемии во время терапии приступа ингибиторами ИЛ-1. Наличие инфекционных заболеваний является противопоказанием к их назначению.

4. Пациенту необходимо разъяснить важность проведения профилактики новых обострений и приступов артрита. Рекомендуется проведение профилактической терапии на протяжении 6 мес. от начала УСТ. Профилактическое лечение рекомендуется проводить колхицином в дозе 0,5-1 мг/сут. При наличии почечной недостаточности доза должна быть снижена. Необходимо также учитывать потенциальную нейрональную и/или мышечную токсичность колхицина, особенно при нарушении функции почек или проведении статинотерапии. Не следует применять одновременно колхицин с ингибитором Р-гликопротеина и/или СУРЗА4. Если пациент не переносит колхицин или имеются противопоказания к его назначению, рассматривается целесообразность профилактического приема низких доз НПВП (при отсутствии противопоказаний).

Целевая группа экспертов при этом настаивает на необходимости обсуждения начала профилактической терапии с каждым пациентом индивидуально.

5. После первых проявлений болезни при подтвержденном диагнозе подагры УСТ должна быть обсуждена с каждым пациентом. Данная терапия показана всем пациентам с частыми рецидивами (два и более приступов в год), наличием тофусов, уратной артропатии и/или конкрементами в почках. Инициировать уратоснижающую терапию необходимо сразу после установления диагноза, особенно у лиц молодого возраста (до 40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл или 480 мкмоль/л) и/или при наличии коморбидной патологии (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ИБС, СН). Пациенты должны иметь полную информацию и принимать участие в процессе принятия решений, касающихся проведения уратоснижающей терапии. Пациенту нужно разъяснить, что данная терапия позволяет растворить кристаллические отложения и нивелировать проявления подагры при условии поддержания целевых значений МК. Рекомендация начинать УСТ как можно раньше базируется на мнении экспертов и результатах многоцентровых исследований, подтвердивших кардиоваскулярные и ренальные преимущества назначения ингибиторов ксантинооксидазы.
6. У пациентов, получающих УСТ, необходимо постоянно контролировать сывороточную концентрацию МК (СКМК) и поддерживать ее на уровне 6 мг/дл (360 мкмоль/л) и ниже. Поддержание сывороточного уровня МК на более низком уровне рекомендуется пациентам с тяжелым течением болезни (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) вплоть до полного растворения кристаллов и разрешения заболевания. Целевая

группа экспертов не рекомендует постоянно поддерживать СКМК <3 мг/дл на протяжении длительного времени, так как в ряде исследований показано, что МК может оказывать протекторное влияние в отношении возникновения различных нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера и Паркинсона.

7. Любые препараты, используемые для УСТ, необходимо начинать принимать с низких доз, а затем титровать вплоть до достижения целевых значений СКМК. Следует поддерживать СКМК не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л) пожизненно. После полного растворения кристаллов моноурата натрия следует пожизненно поддерживать СКМК на указанном уровне.
8. У больных с нормальной функцией почек в качестве первой линии терапии для снижения уровня МК рекомендуется аллопуринол. Начальная доза составляет 100 мг/сут с последующим увеличением на 100 мг каждые 2-4 недели до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью аллопуринола, то его следует заменить на фебуксостат или урикозурик либо комбинацию фебуксостата и урикозурических препаратов, особенно при непереносимости аллопуринола.

Фебуксостат является непуриновым селективным ингибитором ксантинооксидазы, разрешен для применения в суточной дозе 80 и 120 мг. Так как препарат метаболизируется в печени, то это позволяет использовать его у пациентов с легкой и средней степенью тяжести при почечной недостаточности.

Урикозурические препараты, такие как бензбромарон (50-200 мг/сут) или пробенецид (1-2 г/сут), рекомендуется назначать в виде монотерапии или в сочетании с аллопуринолом больным, у которых не отмечалось должного ответа на прием только аллопуринола.

Практически все пациенты с подагрой могут применять аллопуринол или фебуксостат. Но последний требует снижения дозы при клиренсе креатинина >30 мл/мин. Фебуксостат может быть более безопасен у лиц с непереносимостью аллопуринола [7].

9. При нарушении функции почек максимальную дозу аллопуринола необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина. В случае если целевые значения СКМК не могут быть достигнуты на фоне приема этой дозы препарата, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.
10. Пациентам с тяжелой кристалл-верифицированной хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой уровень СКМК не может быть достигнут при применении

других лекарственных препаратов в максимальной дозе, показано назначение пеглотиказы. Пеглотиказа представляет собой пегилированную уриказу, которая синтезируется генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* с каталитическим окислением мочевой кислоты в аллантаин. По данным EULAR, пеглотиказа признана мощным уратоснижающим препаратом при лечении рефрактерной подагры.

Целевая группа экспертов рекомендует использовать это лекарственное средство только при тяжелой форме подагры с подтвержденным наличием кристаллов, в случаях, когда последние не могут быть излечены при помощи традиционной УСТ, включая комбинацию ингибитора ксантиноксидазы и урикозурического препарата.

11. Если подагра наблюдается у больных, получающих петлевые или тиазидные диуретики, то необходимо заменить диуретик, если возможно, особенно при наличии артериальной гипертензии, на прием лозартана или блокатора кальциевых каналов. При наличии гиперлипидемии рекомендуется прием статинов или фенофибрата [10, 11].

В 2019 г. состоялся очередной конгресс ревматологов ACR, где вопросам лечения подагры также уделялось внимание. При этом было отмечено, что при назначении лечения следует учитывать следующие моменты:

- аллопуринол является первой линией терапии. Аллопуринол оказывает положительное влияние на компенсацию углеводного обмена при наличии коморбидного сахарного диабета;

- если аллопуринол не эффективен, переходят на фебуксостат;
- целевой уровень МК при тофусной подагре рекомендован менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л);
- при наличии кардиоваскулярной коморбидности фебуксостат не используют, а заменяют на другие препараты;
- фенофибрат, гидрохлортиазиды и витамин С в комплексную терапию включать не рекомендуют [11-15].

Выводы

1. Подагра и гиперурикемические состояния рассматриваются как проявления общеметаболических нарушений. Лечение данных состояний должно проводиться постоянно под контролем содержания МК в сыворотке крови и поддержанием этого показателя на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Допустимы небольшие паузы (по 2 недели) в период нормализации уровня МК в крови.
2. Острый приступ подагры необходимо начинать лечить как можно раньше. Препаратом первой линии при этом является колхицин, который назначают обычно в комбинации с НПВП или ГК.
3. При лечении хронической формы подагры и гиперурикемических состояний препаратом выбора является аллопуринол.
4. При наличии коморбидной патологии, непереносимости отдельных препаратов лечение следует подбирать индивидуально, с учетом имеющихся нарушений с позиций доказательной медицины.

Список использованной литературы

1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шубн. — К.: МОРІОН, 2013. — 672 с.
2. Журавлёва Л.В. Подагра: трудности и ошибки своевременной диагностики / Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров // Практикующий лікар. — 2019. — Т. 8, № 3. — С. 32-35.
3. Желябкина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии / О.В. Желябкина, М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55, № 4. — С. 436-445.
4. Хабижанова В.Б. Рекомендации по диете при подагре // Медицина (Алматы). — 2018. — № 3 (189). — С. 132-136.
5. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C.F. Kuo [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015 Nov. — Vol. 11, N11. — P. 649-662.
6. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения // Вестник ВГМУ. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 7-22.
7. Шуба Н.М. Подагра — мультиморбидная патология / Н.М. Шуба, Г.Д. Воронова // Укр. Ревм. Журнал. — 2015. — № 59 (1). — С. 72-83.
8. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Научно-практическая ревматология. — 2017. — № 55 (6). — С. 600-609.
9. Силантьева Т.С. Подагра в практике врача-интерниста / Т.С. Силантьева, В.К. Казимирко, И.А. Козак и др. // Укр. Ревматол. Журнал. — 2015. — Т. 61 (3). — С. 49-52.
10. Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 0. — P. 1-14.
11. Ragaba G., Elshahalyb M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective — A review // J. Adv. Res. — 2017. — Vol. 8 (5). — P. 495-511.
12. Fanning N. A Burden of Missense Genetic Variants in Urate Secretory Genes Is Associated with Inadequate Response to Allopurinol in People with Gout / N. Fanning et al. // ACR/APR Annual meeting American college of rheumatology. — Atlanta, 2019.
13. Corbitt K. Adherence to Guideline Directed Management of Gout Among VA Providers / K. Corbitt et al. // ACR/APR Annual meeting American college of rheumatology. — Atlanta, 2019.
14. Slobodnick A. Allopurinol Use and Type 2 Diabetes Incidence Among Patients with Gout: A VA Cohort Study / A. Slobodnick et al. // ACR/APR Annual meeting American college of rheumatology. — Atlanta, 2019.
15. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H.K. Choi [et al.] // B.M.J. — 2012 Jan. — Vol. 344. — P. d8190.
16. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. For the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. — 2017. — Vol. 166 (1). — P. 58-68.
17. Раціональне дозування НПЗЗ етодолаку для лікування больового та запального синдромів при ревматичних хворобах суглобів. «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», Укрмедпатентінформ, МОЗ України: Проценко Г.О., Іванова К.А., Інформаційний лист №391-217. випуск 1 з проблеми «Кардіологія і ревматологія». Протокол № 13/12 від 20.12. 2017 р.

Надійшла до редакції 12.05.2020 р.