

А. В. Полянская, Т. С. Мотошко, С. В. Хидченко,
В. Г. Апанасович, В. М. Сиденко

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлен обзор литературных данных по основным аспектам лечения подагрического артрита. Уделено внимание целям и особенностям диетического, медикаментозного и физиотерапевтического лечения подагры. Приведены рекомендуемые лекарственные препараты и их комбинации в лечении подагрического артрита, показания к хирургическому лечению тофусов. Описаны методы интенсивного обучения пациента, которое включает убеждение в необходимости изменить образ жизни, отказ от курения и алкоголя; стремление к идеальной массе тела и соблюдение диеты; информирование о характере клинических проявлений острого подагрического артрита и последствиях неконтролируемой гиперурикемии; о целях и особенностях лечения подагры; способах быстрого купирования острого подагрического артрита, о побочных эффектах лекарственной терапии. Представлены основные терапевтические ошибки в лечении острого периода подагры. В обзор включены исследования по анализу эффективности различных препаратов для лечения подагрического артрита, описана тактика врача при некоторых коморбидных состояниях. Показана необходимость правильного понимания всех вопросов лечения и выбора наиболее оптимальных препаратов индивидуально для каждого пациента с подагрой.

Ключевые слова: подагра, подагрический артрит, мочевая кислота, диета, медикаментозное лечение, физиотерапия, изменение образа жизни

A. V. Polyanskaya, T. S. Motoshko, S. V. Hitczenko, G. V. Apanasovich, V. M. Sidenko

GOUT TREATMENT

The article provides an overview of the literature data on key aspects of the treatment of gouty arthritis. Paying attention to the objectives and characteristics of dietary treatment, medication and physical therapy of gouty arthritis. Shows the recommended medications and combinations thereof in the treatment of gouty arthritis, tophi indications for surgical treatment. The methods of intensive patient education, which includes a belief in the need to change their lifestyle, smoking cessation and alcohol; the pursuit of the ideal body weight and dieting; information on the nature of the clinical manifestations of acute gouty arthritis and consequences of uncontrolled hyperuricemia; about the purposes and characteristics of the treatment of gout; methods of rapid relief of acute gouty arthritis, the side effects of drug therapy. The main therapeutic errors in the treatment of acute gout period. The review includes studies to analyze the effectiveness of various drugs for the treatment of gouty arthritis, the doctor described the tactics under certain comorbid conditions. The necessity of a proper understanding of all the issues of treatment and selection of the most appropriate drug for the individual patient with gout

Keywords: gout, gouty arthritis, uric acid, diet, medication, physiotherapy, lifestyle change

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешне средовыми и/или генетическими факторами [11]. В основе возникновения заболевания лежит накопление в организме пациента, страдающего подагрой, мочевой кислоты (МК) и уменьшение её выведения почками, что приводит к гиперурикемии. Центральным клиническим проявлением подагры является рецидивирующий острый или хронический артрит и образование подагрических узлов — тофусов.

Целями лечения подагры являются уменьшение суставного болевого синдрома, предупреждение прогрессирования заболевания и отложения депозитов МК в суставах и почках, профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии. В статье представлен обзор литературных данных по основным аспектам лечения подагрического артрита.

Лечение подагры состоит из комбинации немедикаментозных, медикаментозных и хирургических мероприятий.

Основной нефармакологического лечения подагры является интенсивное обучение пациента, которое включает убеждение в необходимости изменения образа жизни, стремление к идеальной массе тела (ИМТ — 18–23 кг/м²) и соблюдение сбалансированной диеты; отказ от курения и алкоголя; выполнение регулярных умеренных физических нагрузок и соблюдение достаточной гидратации; информирование о характере клинических проявлений острого подагрического артрита и последствиях неконтролируемой гиперурикемии; о целях и особенностях лечения подагры; способах быстрого купирования острого подагрического артрита, о правильном подходе к лечению коморбидных состояний, о побочных эффектах лекарственной терапии. Пациентам с подагрой показан образ жизни, который поддерживал бы идеальное здоровье, в целом, а также был оптимальным при сопутствующей патологии: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), ожирении, сахарном диабете 2-го типа.

Рекомендации по питанию пациентов с подагрой [10]:

— избегать употребления богатых пуринами потрохов (мозги, почки, печень), а также слабоалкогольных напитков и блюд с высоким содержанием фруктозы;

— ограничить употребление красного мяса (свинины, баранины, говядины), морепродуктов, натуральных сладких фруктовых соков, столового сахара, сладких напитков и блюд, соли, соусов, подлив, алкоголя, особенно пива, вин и крепких алкогольных напитков;

— поощрять увеличение в пищевом рационе обезжиренных молочных продуктов и овощей.

Следует отметить низкий уровень доказательности утверждения о том, что вмешательство в образ жизни может благоприятно повлиять на течение подагры. Исследование Dessein, P. H. (2000 г.) показало, что низкокалорийная диета с обычным количеством белка у пациентов с подагрой помимо уменьшения массы тела может приводить к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [60], в другой работе было выявлено, что прием сухого обезжиренного молока может снижать частоту приступов артрита [18].

Медикаментозное лечение подагры включает анальгетическую, противовоспалительную терапию острого подагрического приступа, профилактику рецидивов острого подагрического артрита и антигиперурикемическую терапию.

При развитии острого подагрического артрита лечение следует начинать как можно раньше, лучше в первые 24 часа от начала артрита, не позднее 36 часов от начала атаки, иначе заболевание может принять затяжное течение [25]. При остром приступе подагры в зависимости от сопутствующих заболеваний и переносимости назначают колхицин (до 2 мг в сутки), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или глюкокортикостероиды (ГКС) (внутрь, внутримышечно или внутрисуставно). Результаты 26 клинических исследований с использованием колхицина, НПВП и ГКС в лечении подагры показали, что все перечисленные препараты могут с успехом применяться для купирования приступа подагрического артрита, при этом низкие дозы колхицина не менее эффективны, чем высокие, при лучшем профиле безопасности [4]. Колхицин обладает противовоспалительными и антимитотическими свойствами, тормозит образование хемотаксического фактора в процессе фагоцитоза кристаллов уратов нейтрофильными лейкоцитами. Наиболее известный режим лечения острого подагрического артрита: начальная доза колхицина — 1 мг, далее — по 0,5 мг каждые 2–3 часа до купирования артрита или наступления побочных эффектов.

НПВП, обладают иным механизмом действия, чем колхицин, но не уступают ему по эффективности и значительно менее токсичны [1]. В лечении болевого синдрома при остром подагрическом артрите применяются такие НПВП, как диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, дифлунизал, оксикодон, люмиракоксиб, лорноксикам, парацетамол и другие. Для купирования подагрической атаки диклофенак натрия назначается в первые сутки в дозе 200 мг, а затем по 150 мг в сутки. Преимуществом препарата является его хорошая переносимость

и нарастание клинического эффекта по мере увеличения дозы. Диклофенак натрия можно вводить и внутримышечно по 75 мг 1–2 раза в сутки. Широкое применение получили селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 — нимесулид, мелоксикам из-за малой частоты развития побочных эффектов при их применении, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Одним из новых и наиболее эффективных препаратов для лечения острой боли, в том числе и остро го подагрического приступа, является эторикоксид в дозе 120 мг. Его анальгезирующее действие наступает быстро (в среднем, через 24 минуты) и длительно сохраняется (в течение 24 часов), что для пациентов с острым артритом очень важно [3]. Повышение максимальной дозы любого НПВП, как и сочетание с другими НПВП и парацетамолом, неэффективно в отношении анальгезии, однако количество нежелательных явлений (НЯ) при этом растет [21]. Для купирования приступа подагрического артрита эторикоксид безопаснее индометацина. Так, было проведено 2 двойных слепых, рандомизированных, 7-дневных контролируемых исследования, в которых сравнивали эторикоксид в дозе 120 мг 1 раз в день и индометацин в дозе 50 мг 3 раза в день у пациентов с атакой остро го подагрического артрита [35, 40]. В первое исследование вошло 150 пациентов из 11 стран, во второе — 189 из 8 стран. Эффективность препаратов была одинаковой, однако НЯ, связанные с приемом препарата, отмечались в 2 раза чаще у пациентов, получавших индометацин, по сравнению с лечеными эторикоксидом. Отмена препарата также чаще наблюдалась в группе индометацина. Немаловажное значение имеет риск сердечно-сосудистых катастроф при применении НПВП. Один из последних метаанализов сердечно-сосудистых рисков включал 31 исследование, 116 429 пациентов с подагрой и более чем 115 000 человеко-лет наблюдения [43]. Проанализированы следующие препараты: эторикоксид, диклофенак натрия, напроксен, целекоксид, люмиракоксид, ибупрофен, рофекоксид и плацебо. В итоге все препараты находились в зоне повышенного риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, но риск развития инфаркта миокарда при приеме эторикоксида был невысоким и не превосходил таковой диклофенака натрия и напроксена.

Хороший эффект ГКС при остром приступе подагры известен давно, их применение считается безопасным и показано при невозможности использования НПВП или колхицина из-за непереносимости этих препаратов, наличия почечной недостаточности, язвенного поражения желудочно-кишечного тракта. Наиболее эффективно парентеральное введение ГКС. ГКС обладают быстрым и стойким эффектом, хорошо переносятся, обладают малым числом побочных реакций, однако возможно появление переходящей гипергликемии. При назначении ГКС необходимо учитывать тяжесть артрита, возраст пациента, сопутствующую патологию. Выбор ГКС базируется на количестве воспаленных суставов. При артрите 1–2 суставов рекомендован прием ГКС внутрь или их внутрисуставные инъекции. В случае невозможности последних (например, полиартикулярное поражение, нежелание пациента, подозрение на инфекцию) показано назначение ГКС внутривенно (преднизолона в дозе 1–2 мг/кг в день, метилпреднизолона — 0,5–1 мг/кг в день, дексаметазона — 0,1–0,15 мг/кг в день в течение 3–5 дней). При отсутствии противопоказаний можно прибегнуть к однократному внутримышечному введению 60 мг триамцинолона ацетонида (кеналог) или солей бетаметазона (дипроспан) с последующим при необходимости назначением преднизолона перорально [10].

При тяжелом течении подагры (боль ≥ 7 –10 по визуальной аналоговой шкале, полиартикулярном поражении и вовлечении более одного крупного сустава назначается комбинированная терапия. Она представляет собой полную дозу одного препарата и профилактическую дозу другого препарата из описанных выше. Рекомендуемые комбинации следующие:

1. НПВП + ГКС внутрисуставно;
2. колхицин + ГКС per os, внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно (один из способов);
3. ГКС внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно (один из способов) + ГКС перорально.

Сочетание ГКС (кроме внутрисуставного введения) и НПВП не показано из-за их синергического токсического действия на желудочно-кишечный тракт [10].

При полиартикулярном поражении, хроническом артрите, тофусной форме подагры, рефрактерности или наличии противопоказаний к терапии НПВП и колхицином может возникнуть потребность в использовании более действенных препаратов — биологических агентов, ингибирующих интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) [15]. Такими препаратами являются Канакинумаб [38], Анакинра [37] и Рилонацепт [41]. ИЛ-1 β — провоспалительный цитокин, играющий ведущую роль в развитии подагрического артрита. Синтез ИЛ-1 индуцируется кристаллами МК через систему Toll-подобных рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки, путем активации цитозольного белка NLRP3 (криопирин). Белок NLRP3 в свою очередь активирует каспазу 1, под действием которой образуется активная форма ИЛ-1 β , вовлекающая различные типы клеток эффекторов воспаления, запуская каскад клеточных иммунных реакций, в том числе миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и синтез других зрелых форм провоспалительных белков. Было показано, что селективная блокада ИЛ-1 β эффективно уменьшает боль, воспаление и риск рецидивов обострений у пациентов с острым подагрическим артритом, а также риск повторных обострений при назначении уратснижающих препаратов [16, 32]. Канакинумаб — это человеческое моноклональное антитело к ИЛ-1 β , селективный блокатор ИЛ-1 β . Анакинра является антагонистом клеточного рецептора ИЛ-1 и помимо ИЛ-1 β связывается также с рецептором ИЛ-1 α . Рилонацепт — это растворимый рецептор, нейтрализующий не только ИЛ-1 β , но и ИЛ-1 α [20].

Наиболее изученными в отношении влияния на риск обострений артрита являются канакинумаб и рилонацепт. В двойном слепом рандомизированном исследовании 432 пациентов с подагрой продемонстрировано, что вероятность одного или более приступов артрита у пациентов, получавших параллельно приему аллопуринола в дозе 100–300 мг в сутки подкожные инъекции канакинумаба в разных дозах (от 25 мг до 300 мг однократно) меньше, чем при приеме колхицина в дозе 0,5 мг в сутки, причем независимо от дозы канакинумаба [32]. Другое исследование показало, что помимо преимуществ канакинумаба в дозе 150 мг в терапии остро го приступа артрита при сравнении с триамцинолоном ацетонидом в дозе 40 мг, его применение в сравнении с триамцинолоном приводило к снижению вероятности остро го приступа артрита через 12 недель на 62% и через 24 недели наблюдения — на 56% [31]. Имеются сообщения об успешном использовании канакинумаба у наиболее тяжелой категории пациентов с подагрой для купирования артрита и его последующей профилактики вначале уратснижающей терапии аллопуринолом даже в случае резистентности к другим противовоспалительным

тельными препаратами [6]. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что подкожное еженедельное введение рилонацепта в дозе 160 мг было в несколько раз эффективнее плацебо в отношении риска острых приступов артрита в первые 16 недель приема аллопуринола при сопоставимой частоте нежелательных явлений [36].

Необходимо отметить, что при остром приступе подагрического артрита любые физиотерапевтические процедуры противопоказаны, за исключением криотерапии, необходимо также избегать назначения анальгетиков при им-

мунном характере воспаления и мазей с НПВС в связи с их неэффективностью в острый период подагры. Терапия аллопуринолом во время острого приступа подагры почти всегда вызывает ухудшение течения артрита. Отсутствие лечения острого артрита может привести к развитию гипертонического криза и других осложнений из-за выраженного болевого синдрома, а длительное лечение НПВП при отсутствии эффекта — к нежелательным побочным эффектам этих препаратов. В таблице 1 представлены основные терапевтические ошибки при остром приступе подагрического артрита.

Таблица 1. Основные терапевтические ошибки в острый период подагры [3]

Ошибка	Последствие
Назначение физиотерапии (любой, кроме криотерапии)	Неэффективность, часто ухудшение симптоматики
Назначение анальгетиков	Неэффективность при иммунном воспалении
Назначение мази	Неэффективность
Назначение аллопуринола в период приступа	Ухудшение течения артрита почти в 100% случаев
Отсутствие лечения*	Выраженная болезненность артрита, что может привести к гипертоническим кризам и т. д.
Длительное лечение НПВП при отсутствии эффекта	Возникновение НЯ. Другой диагноз

Примечание* — риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает при остром артрите и в течение 60 дней после его развития [42].

Антигиперурикемическая терапия проводится вне приступа подагрического артрита пациентам с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами и/или рентгенологическими изменениями [1]. Цель лечения — сывороточный уровень МК ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов [25]. Отмечено, что увеличение сывороточного уровня МК коррелирует с возрастанием частоты приступов артрита и ростом тофусов, а снижение этого показателя приводит к урежению острых приступов артрита и уменьшению тофусов [7]. При этом за точку насыщения принято принимать указанный уровень МК (0,36 ммоль/л), однако нет доказательств, что целью терапии не следует считать более низкие уровни МК и для определения оптимального значения этого показателя данных пока недостаточно [28]. Та же целевая сывороточная концентрация МК указана и в рекомендациях Европейского общества ревматологов [46], однако рекомендации по лечению подагры Британского общества ревматологов и Британского общества лиц, оказывающих профессиональную медицинскую помощь в области ревматологии, предлагают считать целью лечения более низкий уровень МК — 0,3 ммоль/л [23]. Рекомендация также не определяет и конкретных инструментов оценки. Так, нет ответа, насколько часто должен проводиться мониторинг сывороточного уровня МК, что считать за типичный приступ артрита у пациентов с хроническим артритом (например, частота приступов может быть невелика, но их продолжительность может быть длительной, часто при слабой или умеренной интенсивности боли), достаточно ли визуальной оценки наличия подкожных тофусов или для контроля за их уменьшением необходимо проведение инструментальных методов исследования [7].

Урикостатики аллопуринол является препаратом первой линии уратснижающей терапии. В качестве альтернативы могут использоваться селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (фебуксостат) и урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид, сульфипиразон), а уриказа (медьсодержащий фермент, относящийся к классу оксидоредуктаз) в качестве монотерапии должна рассматриваться только у пациентов с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии неэффективны или противопоказаны [7].

Механизм действия аллопуринола связан с его способностью угнетать активность фермента ксантиноксидазы, который катализирует окисление гипоксантина до ксантина и дальнейшее его превращение в мочевую кислоту. Нарушая, таким образом, синтез МК, аллопуринол снижает ее уровень в организме, а также способствует растворению уратов.

Терапия аллопуринолом — адекватная длительная антигиперурикемическая терапия. Она должна начинаться с низких доз (100 мг) и при необходимости повышаться на 100 мг каждые 2–4 недели. Дозы нужно особенно тщательно подбирать у пациентов с хронической болезнью почек [1].

Нет консенсуса относительно того, когда после приступа артрита следует начинать антигиперурикемическую терапию. Принято инициировать прием антигиперурикемических препаратов не ранее чем через 2–4 недели после полного купирования приступа артрита, начиная с низких доз, постепенно увеличивая дозу до достижения целевого уровня МК в сыворотке, при тщательном мониторинге уровня МК, почечной функции и неблагоприятных реакций, но это не подтверждено данными исследований [7].

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначением низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. Фебуксостат и бензбромарон — альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы [7]. Два небольших исследования показали, что постепенное увеличение дозы аллопуринола у пациентов со сниженной функцией почек позволяет чаще достигать целевого уровня МК без серьезных неблагоприятных реакций по сравнению со стандартной схемой дозирования [39, 44]. Возможно и сочетанное назначение аллопуринола и бензбромарона, за исключением случаев тяжелой почечной недостаточности [22].

Фебуксостат (аденурик) — селективный ингибитор ксантиноксидазы имеет структуру пуринов, но является непуриновым аналогом. Это химическая особенность делает возможным применение фебуксостата у пациентов с гиперчувствительностью к аллопуринолу. В то время как аллопуринол ингибирует не только ксантиноксидазу, но

и некоторые другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов, фебуксостат действует исключительно на ксантиноксидазу, что определяет его селективность, более длительный период полувыведения и кинетически более существенный эффект. Фебуксостат не экскретируется почками в отличие от аллопуринола. Объединяет эти два урикостатики их печеночный метаболизм. Как и аллопуринол, фебуксостат назначается 1 раз в день. Рекомендовано начинать его прием со стартовой дозы 40 мг в сутки. Если через 2 недели уровень МК не снизился ниже 0,3 ммоль/л, то дозу препарата повышают до 80 мг в сутки. При сохраняющейся активности подагры и рефрактерности к общепринятым дозам суточную дозу фебуксостата можно увеличивать и до 120 мг в сутки, что принято во многих странах. Прием фебуксостата может вызывать следующие побочные реакции: повышение уровня печеночных ферментов в крови, кожную сыпь, тошноту, диарею, головные боли, головокружение [10].

Эффект низких доз фебуксостата оценивался в нескольких исследованиях, где сравнивался с плацебо или аллопуринолом. Так, в двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы в Японии было включено 256 пациентов, которые принимали ежедневно 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола в течение 8 недель [24]. Снижение МК было более выраженным в группе пациентов, принимающих фебуксостат. Достижение целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) отмечалось у 82% пациентов, принимающих фебуксостат и у 69% — получающих аллопуринол. Многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование, посвященное эффективности и безопасности различных доз фебуксостата (40, 80 и 120 мг), принимаемых однократно, у пациентов с подагрой и гиперурикемией проводилось в течение 28 дней [13]. Исследование подтвердило дозозависимый эффект фебуксостата, при этом и количество пациентов с достигнутым уровнем МК <6,0 мг/дл (360 мкмоль/л), и степень снижения уровня МК были достоверно выше в группах пациентов, принимавших любую дозу фебуксостата, по сравнению с получавшими плацебо, за весь период исследования. Так, в группе пациентов с дозой 120 мг фебуксостата 94% достигли целевого уровня МК, в группе с 80 мг — 76%, с 40 мг — 54%, в группе плацебо — 0%. Было показано также, что пациенты с исходно высоким уровнем МК реже достигали ее целевого сывороточного уровня при дозе препарата 40 мг по сравнению с дозами 80 и 120 мг. Таким образом, терапевтические дозы фебуксостата находятся в диапазоне 80–120 мг. Интересно, что обострение острого артрита возникало чаще на высокой дозе, что согласуется с аналогичными данными по применению других антигиперурикемических препаратов (аллопуринола или бензбромарона). В отношении НЯ данное исследование не выявило достоверной разницы между фебуксостатом и плацебо. Во всех группах пациентов с подагрой с одинаковой частотой регистрировались боли в животе и диарея. Повышение уровней печеночных ферментов без сопутствующего повышения билирубина отмечалось у 3–5% пациентов во всех группах, однако это было расценено как влияние колхицина, назначаемого в качестве профилактики артрита. После его отмены уровень печеночных ферментов снижился. Из-за НЯ 6 человек из 153 прекратили терапию фебуксостатом, летальных исходов во время лечения не было [2]. В крупное исследование III фазы — APEX (Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) [33] было включено 1067 пациентов с подагрой, у ко-

торых уровень МК превышал 480 мкмоль/л. В этой работе сопоставлялись безопасность и эффективность различных доз фебуксостата с плацебо и аллопуринолом. Кроме того, изучалась эффективность лечения у пациентов с поражением почек. Для этого были расширены показания: пациенты с сывороточным уровнем креатинина от 1,5 до 2,0 мг/дл не исключались из исследования. Всего было включено 40 пациентов с умеренными нарушениями функции почек (сывороточный креатинин от 1,6 до 2,0 мг/дл). Пациенты были рандомизированы в группы получающих плацебо, фебуксостат (80, 120 и 240 мг) или аллопуринол. Исследование продолжалось в течение 28 недель. В группах пациентов, получающих фебуксостат, подбора дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах, принимающих аллопуринол, уровень креатинина учитывался. Пациенты с уровнем креатинина $\leq 1,5$ мг/дл принимали 300 мг аллопуринола. Пациенты с уровнем креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл принимали 100 мг аллопуринола. Количество пациентов с целевым уровнем МК на последующих 3 визитах в группах пациентов, получавших 80, 120 и 240 мг фебуксостата, 300/100 мг аллопуринола и плацебо, составило 48; 65; 69; 22 и 0% соответственно ($p < 0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с аллопуринолом и плацебо). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек этот показатель составил соответственно 44; 45; 60; 0 и 0%. А через 28 недель целевой уровень МК был получен у 76; 87; 94; 41 и 1% соответственно ($p < 0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с аллопуринолом и плацебо). Частота и спектр нежелательных явлений между группами не различались. Наиболее часто встречались нарушения печеночных ферментов, головные боли, расстройства со стороны ЖКТ. У пациентов с нарушением функции почек 240 мг фебуксостата не приводили к увеличению частоты побочных эффектов. Таким образом, фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК и хорошо переносятся в любой дозе [2]. В дальнейшем были опубликованы данные оценки четырехгодичного приема фебуксостата у 61 пациента с подагрой (исследование FOCUS) [34]. Независимо от дозы препарата, количество пациентов с целевым уровнем МК было стабильным и составляло 78% на 1-м году, 76% на 2-м году, 84 и 90% на 3-м и 4-м году приема фебуксостата. Количество пациентов, нуждающихся в противовоспалительной терапии по поводу возникающих обострений, снизилось значительно, особенно в течение первых 2 лет. Из 26 пациентов с тофусами на момент включения в исследование у 20 (76,9%) человек тофусов через 4 года не отмечалось. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея, желудочно-кишечные проблемы, повышение содержания печеночных ферментов, головные боли, гиперлипидемия.

Урикозурические препараты пробенецид и сульфинпразон могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны пациентам с уролитиазом. Урикозурические средства понижают обратное всасывание уратов в канальцах почек и повышают вследствие этого выделение почками МК. Было показано, что пробенецид и сульфинпразон эффективны, но не в такой степени, как аллопуринол. Бензбромарон превосходит аллопуринол по способности снижать уровень МК, однако применение его приостановлено во многих европейских странах из-за гепатотоксичности. К тому же его не рекомендуется назначать при уролитиазе. У пациентов с подагрой и не-

фрוליтазом рекомендуется использование курсами цитрат-гидрокарбонат-калий-натриевой смеси (блемарен), особенно в начале антигиперурикемической терапии урикозурическими препаратами для снижения кислотности мочи и риска камнеобразования [1].

Уриколитический препарат уриказы — это фермент, который отсутствует у человека и высших приматов, но присутствует у других млекопитающих. Она обладает способностью снижать уровень уратов в крови за счет образования растворимого и непатогенного производного аллантаина. Из грибка *Aspergillus flavus* была получена рекомбинантная бактериальная уриказа — расбуриказа. Этот препарат был применен и исследован у небольшой группы пациентов с рефрактерным течением подагры. Расбуриказа способна снижать уровень МК у тех пациентов, у которых другое лечение было неэффективным. В некоторых случаях наблюдается быстрое разрешение тофусов. В то же время расбуриказа, как чужеродный белок, является высокоиммуногенной. Гиперчувствительные реакции немедленного типа, включая анафилаксию, ограничивают ее применение [10].

Пегелированная уриказа, или пегуриказа, — это уриказа, дополненная полиэтиленгликолем, что обуславливает ее меньшую иммуногенность и удлиняет период полувыведения в сравнении с уриказой. Применение пегуриказы при подагре длительно и эффективно в плане снижения уровня МК в крови, в некоторых случаях даже до нуля, с постепенным ее нарастанием в крови в течение нескольких недель. Препарат может применяться при хронической болезни почек и печеночной дисфункции у пациентов с подагрой. В то же время пегуриказа имеет ограничения в использовании. Как и другие биологические агенты, она стоит дорого. Хотя препарат и обладает меньшими антигенными свойствами, чем расбуриказа, тем не менее он также вызывает реакции гиперчувствительности и анафилактикоидные реакции. Пегуриказа показана только в случаях тяжелой подагры, а также при непереносимости стандартных лекарственных средств для антигиперурикемической терапии или рефрактерности к ним [10].

Высокая стоимость бензбромарона и фебуксостата в сравнении с аллопуринолом, относительно высокая частота поражения печени при назначении бензбромарона позволяют рассматривать именно аллопуринол в качестве препарата первой линии терапии подагры. Препараты уриказы следует применять только у отдельных пациентов с подагрой в случае отсутствия других терапевтических возможностей; они могут быть показаны пациентам с лейкопенией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевую терапию, приводящую к гиперурикемии [7].

Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и их терапии [5]. Увеличение частоты приступов артрита после начала уратснижающей терапии в течение первых недель, иногда месяцев, остается одной из основных проблем терапии подагры, не зависит от выбора конкретного препарата, может наблюдаться при назначении аллопуринола, фебуксостата, пробенецида и других лекарственных средств [29, 30, 45]. Данных о возможности предотвращать обострения артрита при назначении антигиперурикемической терапии очень мало. Как препарат выбора при их профилактике в настоящее время рассматривается колхицин. Показана возможность уменьшения частоты приступов артрита при использовании его в низких дозах после начала антигиперурикемической

терапии [14]. Рекомендуется проводить профилактику обострения подагры в течение 6 месяцев от начала уратснижающего лечения [25]. У пациентов с нормальной почечной функцией с этой целью применяется колхицин в дозе 0,5–1 мг в сутки, а у пациентов, получающих статины, и при сниженной почечной функции доза препарата должна быть уменьшена [25]. Необходимо учитывать, что абсолютным противопоказанием для назначения колхицина является сочетание почечной и печеночной недостаточности, выраженное снижение клубочковой фильтрации и внепеченочная билиарная обструкция. Колхицин обладает токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта. Пациент и врач должны также знать о потенциальной нейротоксичности и мышечной токсичности во время профилактического приема колхицина. Если колхицин плохо переносится или противопоказан, должна быть рассмотрена возможность профилактики низкими дозами НПВП [25]. Однако доказательств, что НПВП, как и ГКС могут быть эффективны для профилактики обострений при инициации антигиперурикемической терапии нет [7].

Диуретики, широко назначаемые для лечения АГ и сердечной недостаточности (СН), являются фактором риска гиперурикемии и подагры. В тех случаях, когда подагра ассоциируется с диуретиками, необходимо прекратить их прием, если позволяет клиническая ситуация (при отсутствии жизненных показаний, например, СН и других.). Лозартан, ирбесартан и фенофибрат имеют гипоурикемический эффект, что позволяет применять их у пациентов с подагрой при наличии АГ или дислипидемии [1, 17].

Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивый сывороточный уровень МК, предпочтительно ниже 0,30 ммоль/л (5 мг/дл). Оперативное лечение требуется лишь в отдельных случаях: при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции [7]. Чем ниже уровень МК, тем выше скорость, с которой тофусы уменьшаются в размерах, что указывает на необходимость более низкого целевого уровня МК при наличии тофусов [27]. При хирургическом удалении тофусов часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротических изменений в области наложенных швов [12].

Поиск препаратов с антигиперурикемическим действием продолжается. Издавна в терапии подагры использовались растительные лекарственные средства, способствующие уменьшению гиперурикемии. В состав растительного комплекса Урисан входят экстракты корневищ имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Rose), корневищ альпинии лекарственной (*Alpinia officinarum*), листьев ортосифона тычинкового (*Orthosiphon stamineus* Benth.), корневищ имбиря ароматного (*Zingiber aromaticum*), травы хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.), корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). Компоненты Урисана способствуют ощелачиванию мочи, увеличивают почечную фильтрацию, диурез и выведение мочевой кислоты почками, обладают выраженным спазмолитическим эффектом [8]. В 2009 году проводилось исследование, определяющее эффективность и переносимость короткого (в течение 1 месяца) курса лечения Урисаном у пациентов с подагрой [9]. Результаты исследования продемонстрировали хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов. Уровень МК в сыворотке крови, в целом, по группе снизился на 15%. Антигиперурикемическое действие Урисана совместно с противовоспалительной активностью дает возможность применять растительный комплекс в лечении

пациентов с подагрой как в межприступном периоде, так и во время обострения заболевания, а благодаря урикозурической способности Урисана его можно сочетать с аллопуринолом во время титрования дозы для профилактики обострения [8]. Исследование безопасности применения Урисана у пациентов с подагрой в дозе 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев показало отсутствие у этого препарата нефро- и гепатотоксичности, негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Урисан зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для длительной терапии пациентов с подагрой [8].

Для лечения подагрического артрита в межприступный период также используется физиотерапия. Физиотерапевтическое лечение в межприступном периоде подагры включает диатермию, грязевые и парафиновые аппликации. Фонофорез с гидрокортизоном оказывает выраженное противовоспалительное действие. Поступивший с помощью процедуры гидрокортизон в связи с иммуносупрессивным действием способствует ослаблению воспалительного процесса, усилению местного кровотока и лимфообращения, ускорению выведения кристаллов уратов из пораженных тканей. Фонофорез с гидрокортизоном способствует также улучшению функции почек, удалению уратов из организма и снижению их уровня в крови. Теплолечение (аппликации грязи, парафина, озокерита, сочетание грязевых аппликаций с индуктотермией) способствует значительному улучшению функции суставов, уменьшает боли и воспалительные процессы в околосуставных тканях, снижает в них содержание уратов. В комплексном лечении целесообразно проведение бальнеотерапии, использование радоновых, сероводородных, йодобромных хлоридно-натриевых ванн.

Необходимость правильного понимания всех вопросов лечения и выбора наиболее оптимальных препаратов индивидуально для каждого пациента с подагрой поможет успешно справиться с данной патологией, снизить количество рецидивов, минимизировать побочные эффекты терапии, достигнуть нормального уровня МК и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Барскова, В. Г. Рациональные подходы к лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) / В. Г. Барскова // Современная ревматология. — 2008. — № 1. — С. 16–18.
2. Барскова, В. Г. Фебуксостат — новый препарат в терапии подагры / В. Г. Барскова, Е. В. Ильиных, Е. А. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 2. — С. 52–58.
3. Барскова, В. Г. Что должен знать терапевт о ведении больного острым подагрическим артритом / В. Г. Барскова // Современная ревматология. — 2014. — № 3. — С. 84–87.
4. Ватулин, Н. Т. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г / Н. Т. Ватулин, А. С. Смирнова, Ю. П. Гриценко // Современная ревматология. — 2015. — № 9. — С. 70–72.
5. Владимиров, С. А. Лечение хронической подагры: выбор противовоспалительной терапии / С. А. Владимиров, М. С. Елисеев // Практическая медицина. — 2015. — № 3 (Т. 2). — С. 114–118.
6. Елисеев, М. С. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола / М. С. Елисеев [и др.] // Современная ревматология. — 2015. — № 9. — С. 16–22.
7. Елисеев, М. С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы / М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 52. — С. 141–146.
8. Ильина, А. Е. Опыт длительного применения Урисана у больных подагрой / А. Е. Ильина, В. Г. Барскова // Современная ревматология. — 2009. — № 2. — С. 53–55.

9. Ильина, А. Е. Применение урисана при подагре / А. Е. Ильина, В. Г. Барскова // Современная ревматология. — 2009. — № 1. — С. 49–50.
10. Михневич, Э. А. Подагра: учеб.-метод. пособие / Э. А. Михневич. — Минск: БГМУ, 2014. — С. 28.
11. Насонова, В. А. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / В. А. Насонова, В. Г. Барскова // Науч.-практич. ревматол. — 2004. — № 1. — С. 5–7.
12. Павлов, В. П. Хирургическое лечение хронической подагры / В. П. Павлов [и др.] // Научнопрактическая ревматология. — 2000. — № 38. — С. 54–56.
13. Becker, M. A. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout / M. A. Becker [et al.] // Arthr Rheum. — 2005. — № 52. — P. 916–923.
14. Borstad, G. C. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gout arthritis / G. C. Borstad [et al.] // J Rheumatol. — 2004. — № 31. — P. 2429–2432.
15. Cavagna, L., Taylor W. J. The emerging role of biotechnological drugs in the treatment of gout / L. Cavagna, W. J. Taylor // Biomed Res Int. — 2014.
16. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Ilaris. First published 2013.
17. Csaba, A. Dezsi. The different therapeutic choices of ARBs. Which one to give? When? Why? / Csaba, A. Dezsi // American Journal of Cardiovascular Drugs. — 2016. — Vol. 16, Issue 4. — P. 255–266.
18. Dalbeth, N. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial / N. Dalbeth [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2012. — № 71. — P. 929–934.
19. Dessein, P. H. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein / P. H. Dessein [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2000. — № 59. — P. 539–543.
20. Dinarello C. A. An expanding role in interleukin-1 blockade from gout to cancer // Mol. Med. — 2014 Dec 16; 20 suppl 1. — P. 43–58.
21. Doherty, M. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain / M. Doherty [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2011. — № 70. — P. 1534–1541.
22. Hosoya, T. Combined therapy using allopurinol and benzobromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder / T. Hosoya [et al.] // Jpn J Rheumatol. — 1992. — P. 77–90.
23. Jordan, K. M. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout / K. M. Jordan [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2007. — № 46. — P. 1372–1374.
24. Khosravan, R. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase / R. Khosravan [et al.] // J Clin Pharmacol. — 2008. — № 48. — P. 1014–1024.
25. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2014. — № 73. — P. 328–335.26.
26. Neogi, T. Clinical practice. Gout / T. Neogi // J Med. — 2011. — № 364. — P. 443–452.26. Paulus, H. E. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout: a placebo-controlled study of probenecid-treated patients / H. E. Paulus [et al.] // Arthritis Rheum. — 1974. — № 17. — P. 609–614.
27. Perez-Ruiz, F. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout / F. Perez-Ruiz [et al.] // Arthritis Rheum. — 2002. — № 47. — P. 356–360.
28. Perez-Ruiz, F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout / F. Perez-Ruiz, F. Liote // Arthritis Rheum. — 2007. — № 57. — P. 1324–1328.
29. Perez-Ruiz, F. Treating to target: A strategy to cure gout / F. Perez-Ruiz // Rheumatology (Oxford). — 2009. — № 48. — P. 9–14.
30. Sarawate, C. A. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data / C. A. Sarawate [et al.] // J Clin Rheumatol. — 2006. — № 12. — P. 61–5.

31. *Schlesinger, N.* Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicenter, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions / N. Schlesinger, R. E. Alten, T. Bardin // *Ann Rheum Dis.* — 2012. — V. 71 (11). — P. 1839–1848.

32. *Schlesinger, N.* Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study / N. Schlesinger [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — № 70. — P. 1264–1271.

33. *Schumacher, H. R.* Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study / H. R. Schumacher [et al.] // *Arthr Rheum.* — 2005. — № 52. — P. 680.

34. *Schumacher, H. R.* The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study / H. R. Schumacher [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2006. — № 65. — P. 93.

35. *Schumacher H. R.* Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis / H. R. Schumacher [et al.] // *BMJ.* — 2002. — № 324. — P. 1488–92.

36. *Schumacher, H. R.* Riloncept (IL-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: Results of a phase 2 clinical trial / H. R. Schumacher [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64 (3). — P. 876–884.

37. *So, A.* A pilot study of IL-1 inhibitor by anakinra in acute gout / A. So [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2007. — Vol. 9 (2). — P. 28.

38. *So, A.* Canakinumab for the treatment of acute flares of difficult-to-treat gouty arthritis: Results of multicenter, phase II, dose-ranging study / A. So [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62 (10). — P. 3064–76.

39. *Stamp, L. K.* Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic

gout, including those with renal impairment / L. K. Stamp [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2011. — № 63. — P. 412–21.

40. *Rubin, B. R.* et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial / B. R. Rubin [et al.] // *Arthr Rheum.* — 2004. — № 50. — P. 598–606.41.

41. *Terkeltaub L.* The interleukin-1 inhibitor riloncept in treatment of chronic gouty arthritis / L. Terkeltaub [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 1613–7.

42. *Thanassoulis, G.* Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes / G. Thanassoulis [et al.] // *Arch Int Med.* — 2010. — № 170. — P. 1358–64.

43. *Trelle, S.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle [et al.] // *BMJ.* — 2011. — № 342. — P. 7086.

44. *Vazquez-Mellado, J.* Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout / J. Vazquez-Mellado [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2001. — № 60. — P. 981–983.

45. *Wortmann, R. L.* Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials / R. L. Wortmann [et al.] // *Clin Ther.* — 2010. — № 32. — P. 2386–2397.

46. *Zhang, W.* EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2006. — № 65. — P. 1312–1324.