

УДК: 616-002.78:616.36-092-08

І.Ю. ГОЛОВАЧ, д. мед. н., професор

/Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ/

Уратзнижуюча терапія при подагрі у практиці сімейного лікаря

Резюме

В оглядовій статті представлено сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів з подагрою та призначення уратзнижуючої терапії. Менеджмент подагри охоплює і об'єднує два напрями: по-перше, адекватне лікування гострих подагричних епізодів; по-друге, стійке зниження сироваткового рівня уратів нижче 360 мкмоль/л (6 мг/дл) або нижче, щоб запобігти рецидивам і сприяти розсмоктуванню тофусів. Представлено механізми дії різних класів уратзнижуючих препаратів, рекомендовано дози та алгоритм їх призначення. Розглянуто питання нефротоксичності алопуринолу та дози препарату залежно від швидкості клубочкової фільтрації. Критеріями ефективності уратзнижуючої терапії є зниження рівня сечової кислоти до цільових значень, відсутність гострих нападів подагри та резорбція тофусів.

Ключові слова: подагра, подагричний артрит, уратзнижуюча терапія, алопуринол, фебуксостат

Подагра – це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається внаслідок запалення у місці відкладення кристалів моноурату натрію у осіб з гіперурикемією, зумовленою зовнішньосередовищними і/або генетичними чинниками [1]. Подагра – це не тільки хронічне, але й неухильно прогресуюче захворювання. Зміни в суглобах починаються ще до першого нападу артриту, а при гострому подагричному запаленні зміни торкаються навколосуглобових тканин, суглобового хряща, субхондральної кістки, де активно акумулюються кристали моноурату натрію, викликаючи запалення і пошкодження [5].

Загально визнано, що головним предиктором розвитку подагри є гіперурикемія. При перевищенні певного рівня сечової кислоти в сироватці крові (>400 мкмоль/л) відбувається насичення тканин моноуратом натрію, створюються умови для його кристалізації, відкладання депозитів кристалів і отже – розвитку подагри [15]. Європейська протиревматична ліга (EULAR) рекомендує вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти >360 мкмоль/л, що ґрунтується на результатах досліджень, які продемонстрували 4-разове збільшення ризику розвитку подагри у чоловіків і 17-разове – у жінок при перевищенні вказаного рівня [1, 4].

Менеджмент подагри охоплює і об'єднує два напрями: по-перше, адекватне лікування гострих подагричних епізодів; по-друге, стійке зниження сироваткового рівня уратів нижче 360 мкмоль/л (6 мг/дл) або нижче у деяких випадках, щоб запобігти рецидивам і сприяти розсмоктуванню тофусів [2, 13, 19]. Отже, цільовими рівнями сечової кислоти є 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для всіх пацієнтів з подагрою та 300 мкмоль/л (5 мг/дл) – у разі наявності тофусів. Основу ведення пацієнтів становить уратзнижуюча терапія. Зниження концентрації уратів може бути досягнуто шляхом зниження продукції сечової кислоти (інгібітори ксантиноксидази: алопуринол, фебуксостат), збільшення екскреції уратів нирками (урикозуретики: бензбромарон, пробенецид) або

перетворення уратів на водорозчинний алантоїн (рекомбінантна уриказа: пеглотиказа, расбуриказа). Уратзнижуючі препарати представлені в таблиці 1. Механізм їх дії наведено на рисунку 1.

Таблиця 1. Класифікація уратзнижуючих препаратів

Урикодепресанти (урикостатики)	Урикозуретики	Урикозолітики
Алопуринол Фебуксостат	Пробенецид Бензбромарон Сульфінпіразон	Уриказа Расбуриказа Пеглотиказа

Мета лікування подагри – досягнення сироваткового рівня сечової кислоти <360 мкмоль/л, припинення атак подагричного артриту і розсмоктування тофусів. Спостереження за пацієнтом передбачає регулярний контроль сироваткового рівня сечової кислоти, частоти нападів артриту і розмірів тофусів. Відомо, що сироватковий рівень сечової кислоти корелює з частотою гострих нападів артриту, появою і ростом тофусів, а зниження цього показника зумовлює зменшення нападів артриту і зменшення тофусів.

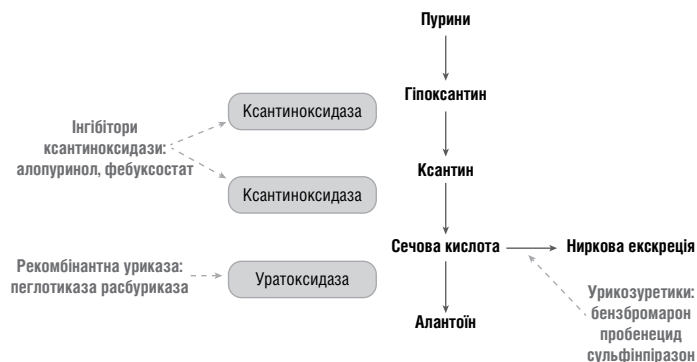


Рис. 1. Механізм дії урикодепресивних, урикозуретичних і урикозолітичних препаратів

При цьому за точку насичення приймають вказаний рівень сечової кислоти (360 мкмоль/л). Водночас є дані, які засвідчують факт того, що більш низький рівень сечової кислоти може бути більш корисним, особливо у пацієнтів з тофусною подагрою.

Згідно з рекомендаціями EULAR та ACR уратзнижуюча терапія показана пацієнтам з діагностованою подагрою за наявності принаймні двох нападів гострого артриту на рік, наявності тофусів, хронічної подагричної артропатії, нефролітазу, коморбідних станів, що можуть ускладнити лікування подагри (серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок тощо). Уратзнижуюча терапія повинна обговорюватися при перших ознаках подагри [13] та може бути розпочата під час гострого нападу за умов забезпечення ефективної протизапальної терапії [25]. У рекомендаціях EULAR підкреслюється, що кожне клінічне рішення є індивідуальним, зваженим щодо відношення користь/ризик та має враховувати побажання пацієнта. Зазвичай гіпоурикемічну терапію розпочинають не раніше 1–2 тижнів після того, як гострий напад було повністю знято. При первинному призначенні уратзнижуючих препаратів чи у разі збільшення дози внаслідок зниження рівня уратів в організмі спостерігається підвищення частоти гострих нападів подагри, так звана «мобілізація гострих нападів подагри». Тригерним чинником для розвитку гострого подагричного артриту є коливання концентрації уратів крові. Тому розпочинати уратзнижуючу терапію необхідно з малих доз препаратів та збільшувати дозу поступово (start low, go slow) [14]. Попередження гострих нападів подагри, що виникають внаслідок розчинення депозитів кристалів моноурату натрію пері- та інтратартикулярно, рекомендують проводити впродовж перших 3–6 місяців уратзнижуючої терапії, застосовуючи протизапальні препарати. Зазвичай використовують колхіцин 1 мг на добу або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у низьких дозах. При уратзнижуючій терапії відомий американський ревматолог N. Edwards вважає за доцільне проводити моніторинг вмісту сечової кислоти у крові так само, як ми здійснюємо моніторинг рівня глюкози в крові при цукровому діабеті при призначенні цукрознижуючої терапії чи моніторинг артеріального тиску при використанні антигіпертензивних засобів. Період рекомендованого моніторингу – 6–12 місяців, що відповідає часу «мобілізації нападів подагри» [10].

Зниження рівня уратів крові до цільового значення досягається швидше, ніж зменшення в розмірах тофусних відкладень. Встановлено, що кількість резорбованих тофусів зворотно пропорційно рівню урикемії. При адекватній і раціональній уратзнижуючій терапії тофуси суттєво зменшуються в розмірах приблизно через 1 рік після початку лікування. Час, необхідний для розчинення депозитів кристалів, пов'язаний з тривалістю захворювання, загальним кристалічним навантаженням (кількістю і розмірами тофусів) і досягнутим рівнем сечової кислоти [4]. Наприклад, у більшості (90%) пацієнтів з тривалістю подагри менше 10 років спостерігалось повне розсмоктування тофусів через 12 місяців терапії; рівень сечової кислоти в сироватці крові в середньому становив 291 мкмоль/л (4,9 мг/дл). Аналогічних результатів вдалося досягти лише у 25% пацієнтів з тривалістю подагри більше 10 років [7]. Ймовірно, така різниця в досягненні результатів пов'язана з загальним кристалічним

навантаженням. При цьому швидкість зменшення подагричних тофусів приблизно подвоюється при досягненні концентрації сечової кислоти в крові 238 мкмоль/л (4 мг/дл) порівняно з 360 мкмоль/л (6 мг/дл) [16].

При виникненні гострого нападу подагри не рекомендується припиняти лікування, інакше перебіг нападу може затягнутися.

До урикодепресантних (урикоостатичних) препаратів відносяться алопуринол та фебуксостат.

Алопуринол

Алопуринол залишається препаратом, що найширше використовується для зниження рівня уратів [18]; він використовується в клінічній практиці з 1964 року. Його первинний ефект полягає в гальмуванні ферменту ксантиноксидази, який конвертує гіпоксантин на ксантин, і далі – на сечову кислоту. Алопуринол – це структурний аналог гіпоксантину, перетворюється ксантиноксидазою на оксипуринол, що є ще більш дієвим інгібітором ксантиноксидази. Через схожість з гіпоксантином алопуринол бере участь у широкому спектрі пуринових і піримідинових реакцій, що позбавляє його селективності і адресного впливу на патологічний процес, що викликає подагру [3].

Згідно з рекомендаціями [13, 19, 25] терапію алопуринолом слід розпочинати з дози 100 мг на добу при нормальній функції нирок, за наявності ниркової недостатності титрувати дозу потрібно з 50 мг на добу. Кожні 2–4 тижні необхідно контролювати концентрацію сечової кислоти в сироватці крові та підвищувати дозу алопуринолу на 50–100 мг до досягнення цільового рівня – 360 мкмоль/л або 300 мкмоль/л для пацієнтів з тофусною подагрою. Максимальна рекомендована доза алопуринолу становить 800 мг на добу. При збільшенні частоти нападів подагри на початку лікування, навіть на фоні профілактичного лікування, швидкість титрування дози необхідно сповільнити і зменшити дозу до 50 мг.

Найбільш часто призначають дозу алопуринолу 300 мг на добу (так звана стандартна доза). За даними різних досліджень саме така доза алопуринолу знижує рівень сечової кислоти до цільового менше ніж у 50% пацієнтів [6, 8]. Тому у більшості пацієнтів з подагрою при призначенні алопуринолу не вдається досягти контролю рівня урикемії. Рекомендується призначати 200–300 мг алопуринолу при інтермітуючій подагрі, 400–600 мг – при хронічній тофусній подагрі, хоча орієнтуватися треба на показники концентрації сечової кислоти, тому можуть знадобитися більш високі дози алопуринолу. Нагадаємо, що максимальною дозою алопуринолу є 800 мг на добу. На рисунку 2 представлено алгоритм повільного титрування дози алопуринолу до досягнення цільових значень сечової кислоти. За наявності ураження нирок та хронічної ниркової недостатності титрування дози алопуринолу необхідно здійснювати дуже повільно, орієнтуючись на швидкість клубочкової фільтрації. У таблиці 2 наведено рекомендації щодо дози алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну.

Іншим підходом до оцінки необхідної дози алопуринолу є розрахунок індивідуальної дози препарату для пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Запропоновано стартувати з дози алопуринолу 1,5 мг на 1 мл швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [20].

Таблиця 2. Рекомендовані дози алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну

Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза алопуринолу
Більше 100	300 мг на добу
60	200 мг на добу
40	150 мг на добу
20	100 мг на добу
10	100 мг за альтернуючою схемою
Менше 10	100 мг 3 рази на тиждень

Наприклад, при ШКФ 38 мл/хв стартова доза алопуринолу становитиме $38 \times 1,5 \text{ мг} = 57 \text{ мг}$ [20]. У практичному плані це відповідає недавнім керівним принципам Американського коледжу ревматології (ACR), які передбачають початкову дозу алопуринолу 50 мг на добу у пацієнтів з 4-ю або 5-ю стадією хронічного захворювання нирок і 100 мг щодня – для всіх інших когорт пацієнтів. [13].

Алопуринол зазвичай добре переноситься, незначні шкірні реакції реєструються приблизно у 2% хворих [3, 21]. Препарат є безпечним, однак поява алергічних реакцій суттєво утруднює його використання. Одним із найбільш серйозних і навіть потенційно смертельних побічних ефектів є алопуринол-асоційований синдром гіперчутливості, що характеризується висипом (наприклад, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит), еозинофілією, лейкоцитозом, пропасницею, гепатитом і нирковою недостатністю. Частота даного побічного ефекту становить приблизно 0,1%. Факторами ризику цього ускладнення є супутня діуретична терапія, ниркова недостатність, висока доза алопуринолу, ранній початок терапії алопуринолом, застосування алопуринолу при безсимптомній гіперурикемії, похилий вік та носійство HLA-B*5801 гена [21]. Носійство HLA-B*5801 стійко асоціюється із серйозними побічними шкірними реакціями у разі застосування алопуринолу в різних етнічних групах. Недавнє ретроспективне дослідження випадок–контроль повідомило про 100% чутливість і 86,7% специфічність для HLA-B*5801 при прогнозуванні серйозних шкірних побічних реакцій на алопуринол [9]. Клінічний фармакогенетичний консорціум (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) опублікував рекомендації, заявивши, що алопуринол протипоказаний при носійстві HLA-B*5801 [12].

Таким чином, призначаючи алопуринол, з метою уникнення серйозних побічних ефектів необхідно дотримуватися таких правил [3, 5]:

- призначати препарат суворо за показаннями відповідно до останніх рекомендацій;
- розпочинати терапію з низьких доз алопуринолу (зазвичай 100 мг на добу), поступово підвищуючи дозу до максимальної ефективної;
- особливу увагу приділяти особам похилого віку, пацієнтам з нирковою недостатністю і дисфункцією печінки;
- дози алопуринолу співставляти з показниками швидкості клубочкової фільтрації;
- перші 2 місяці від початку прийому алопуринолу проводити моніторинг реакцій гіперчутливості до нього;
- інформувати пацієнта про можливі небажані реакції, за яких необхідно припинити прийом алопуринолу та звернутися до лікаря.

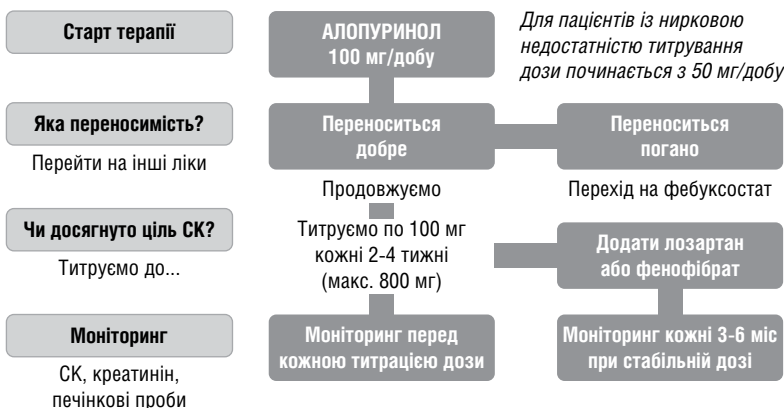
Фебуксостат

Фебуксостат – це новий урикозостатичний препарат, селективний інгібітор ксантиноксидази, схвалений для лікування подагри Європейською комісією в 2008 році. На відміну від алопуринолу, фебуксостат має структуру пуринів (2-(3-ціано-4-ізобутоксифеніл)-4-метиліазол-5-карбоксихильна кислота), але є непуриновим аналогом, змішаним інгібітором ксантиноксидази [2]. Вважають, що саме цей факт уможливує безпечне застосування фебуксостату у пацієнтів з гіперчутливістю до алопуринолу. В той час коли алопуринол гальмує не тільки ксантиноксидазу, але й деякі інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів, фебуксостат діє виключно на ксантиноксидазу, що визначає його селективність, більш тривалий період напіввиведення і кінетично більш істотний ефект. Також не відбувається його екскреція нирками, тому препарат можна безпечно використовувати у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Зазвичай стартовою дозою фебуксостату є 40 мг на добу з подальшим підвищенням до 80 мг на добу або 120 мг на добу кожні 2–4 тижні до досягнення цільових рівнів сечової кислоти – 300 мкмоль/л. На рисунку 3 представлено алгоритм призначення фебуксостату. Оскільки ризик мобілізації гострих нападів подагри є досить високим на самому початку лікування, паралельно слід призначати протизапальну терапію – колхіцин або НПЗП з мінімальною тривалістю 8 тижнів і максимальною – 6 місяців [23]. Водночас немає необхідності підбирати дозу фебуксостату для пацієнтів з нирковою недостатністю.

Значна доказова база фебуксостату підкреслює його високу ефективність та добру переносимість: більше ніж у 14 дослідженнях вивчали ефективність і безпеку різних доз фебуксостату.

У 2005 році було опубліковано результати рандомізованого подвійного сліпого 52-тижневого багатоцентрового дослідження III фази, в якому порівнювали безпеку та ефективність різних доз фебуксостату й алопуринолу (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial – FACT) [6].

**Рис. 2.** Алгоритм призначення і титрування дози алопуринолу у пацієнтів з подагрою

У дослідження було включено 760 хворих. Встановлено, що в дозі 80 мг на добу і більше фебуксостат є набагато більш дієвим, ніж алопуринол у стандартній дозі (300 мг на добу) і дозволяє досягти у 47–66% пацієнтів цільового рівня сечової кислоти крові, а алопуринол – лише у 13%. У зв'язку з цим фебуксостат виявився і більш активним у провокуванні гострих нападів подагри на початку лікування через швидке зниження рівня уратів крові. Натомість через 1 рік спостереження число гострих нападів подагри було співставним в обох групах, на 50–80% зменшилися розміри тофусів. Через 2 роки у половини пацієнтів, що використовували фебуксостат і досягли цільового рівня сечової кислоти 300 мкмоль/л (5 мг/дл), відзначена повна резорбція тофусів. У даному дослідженні частота небажаних явищ була однаковою у всіх групах. Найбільш часто відзначалися підвищення рівня печінкових ферментів, діарея, головний біль. Серйозні побічні явища спостерігалися у 51 хворого з однаковою частотою у всіх групах; у 34 із цих пацієнтів терапія була продовжена.

Висловлювалися побоювання щодо серцево-судинної безпеки фебуксостату. Під час III фази клінічних досліджень, що порівнювали фебуксостат і алопуринол, повідомили про невелике число серцево-судинних побічних ефектів в обох групах лікування. В той час як більшість пацієнтів у цих дослідженнях мали й інші серцево-судинні фактори ризику, залишається невизначеним, чи пов'язаний підвищений ризик несприятливих серцево-судинних результатів із застосуванням інгібіторів ксантиноксидази. У даний час продовжується III фаза рандомізованого дослідження 7500 хворих на подагру з чітко визначеними ССЗ. Метою дослідження є оцінка ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту і нестабільної стенокардії, що потребує реваскуляризації) у хворих, що приймають алопуринол і фебуксостат [24]. Враховуючи широке визнання зв'язку між подагрою і серцево-судинними захворюваннями, а також часто тяжким перебігом подагри в цій групі пацієнтів, необхідність проведення уратзнижуючої терапії не викликає сумнівів. Водночас немає даних про необхідність обмеження дози інгібіторів ксантиноксидази у таких пацієнтів.

Отже, перевагами фебуксостату є [2]:

- забезпечує швидке досягнення цільових значень сечової кислоти і подальший жорсткий контроль;
- в три рази ефективніший за алопуринол щодо контролю цільових значень сечової кислоти;
- забезпечує зворотний регрес депонованої сечової кислоти;
- не вимагає корекції дози у пацієнті похилого віку і пацієнтів з порушенням функції нирок;
- значно ефективніший за алопуринол при початкових високих рівнях сечової кислоти;
- має значно меншу кількість побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази.

Урикозуричні препарати (пробенецид, бензбромарон, сульфінпіразон) підвищують нирковий кліренс уратів і використовуються як препарати другої лінії гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з подагрою при зни-

женій ренальній екскреції уратів. Механізм їх дії пов'язаний зі впливом на URAT1 – транспортер аніонів у нирках [11]. Бензбромарон за здатністю гальмувати URAT1 перевищує пробенецид і сульфінпіразон.

Як правило, показаннями до їх застосування є резистентність або непереносимість алопуринолу. Перед призначенням урикозурикетів необхідно визначити екскрецію уратів у добовій сечі. Ці препарати ризиковано призначати пацієнтам з екскрецією уратів більше 800 мг на добу, також вони протипоказані при нефро- та уролітіазі. При використанні урикозурикетів необхідно збільшити кількість вживаної рідини до 2–2,5 л на добу, а також підтримувати рівень рН сечі вище 6,0 з метою профілактики утворення уратних каменів.

За даними літератури алопуринол знижує рівень уратів у сироватці крові в середньому на 27–44% при прийомі дози 300 мг на добу, водночас бензбромарон знижує рівень уратів на 54–57% в дозі 80–125 мг на добу [17]. При його застосуванні в дозі 100–200 мг на добу 90% пацієнтів досягли цільового значення рівня сечової кислоти. Використання бензбромарону було обмежено через відомості про його гепатотоксичність, втім він продовжує широко використовуватися в лікуванні подагри, особливо у разі неможливості досягнення цільових рівнів сечової кислоти.

Пробенецид використовують у початковій дозі 0,5 г на добу, поступово підвищуючи її до 2 г на добу. Сульфінпіразон застосовують на початковому етапі в дозі 100 мг на добу, поступово досягаючи максимальної дози – 600 мг на добу.

При неефективності урикодепресантних засобів (алопуринол або фебуксостат) застосовують комбіновану терапію: поєднання алопуринол/фебуксостат з урикозуричними засобами. Так, при комбінації алопуринолу і пробенециду (у разі відсутності результату при монотерапії алопуринолом) у пацієнтів з подагрою рівень урикемії знижувався на 33%, що дозволило досягти цільового рівня сечової кислоти у 83% хворих. Вважається також, що урикозуричні засоби можна дієво використовувати у пацієнтів з діуретик-індукованою подагрою або в разі необхідності прийому діуретичних засобів. Також пробенецид використовується у онкологічних хворих з підвищеним лізисом пухлини та високими показниками сечової кислоти крові при непереносимості чи неефективності алопуринолу.

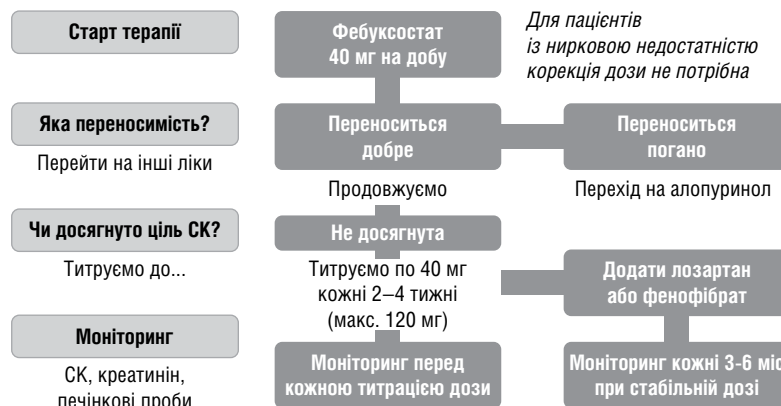


Рис. 3. Алгоритм призначення і титрування дози фебуксостату у пацієнтів з подагрою

Пеглотиказа

Пегільована урикази або пеглотиказа – це урикази, доповнена поліетиленгліколем, що надає їй меншу імуногенність і збільшує період виведення порівняно з уриказою. Урикази – це фермент, відсутній у людини та вищих ссавців.

Дія цього ферменту спрямована на сечову кислоту; урикази знижує рівень уратів за рахунок утворення розчинного і нетоксичного похідного алантоїну. Пеглотиказа зменшує сироваткову концентрацію уратів внаслідок ферментативної деградації сечової кислоти у більш розчинні форми, зокрема до алантоїну, що піддається екскреції. Тактика призначення пеглотикази полягає в наступному: 8 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на 2 тижні протягом 12–16 тижнів. Контроль рівня сечової кислоти повинен проводитися перед кожною інфузією. Під час застосування пеглотикази слід відмінити всі інші уратзнижувачі препарати [5].

У початкових 6-місячних дослідженнях 225 пацієнтів найбільш поширеними побічними ефектами, окрім гострих нападів подагри, були інфузійні реакції, зареєстровані у 26% учасників, які отримували інфузію двічі на тиждень, і у 42% – що отримували інфузію щомісяця. Інші побічні ефекти включали головний біль (11% при щомісячному дозуванні) і нудоту (7%) [22]. Серйозні несприятливі події реєструвалися значно частіше у пацієнтів, які отримували пеглотиказу один раз на два тижні (24%, 95% ДІ 15–34%) та один раз на місяць (23%, 95% ДІ 14–33%), порівняно з плацебо (12%, 95% ДІ 4–25%). Незначну кількість серйозних серцево-судинних побічних реакцій під час періоду дослідження зафіксовано у пацієнтів з наявністю факторів ризику серцево-судинних подій та тривалим анамнезом кардіоваскулярних захворювань.

Застосування пеглотикази при подагрі є найбільш дієвим, вона достовірно знижує рівень сечової кислоти майже до нульового значення з поступовим збільшенням впродовж кількох тижнів. Як і у випадку з фебуксостатом, різке зниження сироваткової концентрації сечової кислоти супроводжується збільшенням частоти гострих нападів артриту на початку лікування. Високий потенціал активності щодо зниження рівня сечової кислоти супроводжується швидким розсмоктуванням тофусів. Препарат може застосовуватися при нирковій недостатності, порушенні функції печінки, а також як альтернатива у хворих при рефрактерній хронічній тофусній подагрі. Обмежує широке застосування пеглотикази висока вартість препарату.

Проведені дослідження також показали, що лозартан і фенофібрат мають антигіперурикемічну дію незалежно від їх здатності знижувати рівень артеріального тиску і сироватковий рівень ліпідів, що робить їх застосування привабливим для хворих з подагрою. Вони можуть використовуватися як засоби другої лінії, додатково до алопуринолу чи фебуксостату, з метою посилення уратзнижувачого ефекту останніх.

Кількість пацієнтів з подагрою щорічно зростає, вони потребують якісного спостереження і лікування з метою сповільнення прогресування захворювання, покращення якості життя, відтермінування настання інвалідизації. Головне завдання лікарів – оптимізувати лікування пацієнтів з подагрою на всіх етапах надання медичної допомоги на підставі останніх діючих рекомендацій.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Барскова В.Г., Ильина А.Е. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Клиницист. – 2010. – №1. – С. 78–82.
2. Барскова В.Г., Ильиних Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 52–58.
3. Головач І.Ю. Сучасна терапія подагри кризь призму ефективності і безпечності // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. – №2 (18). – С. 37–43.
4. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №2 (52). – С. 141–146.
5. Михневич Э.А. Гипоурикемическая терапия подагры // Здоровоохранение. – 2012. – №6. – С. 42–47.
6. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr, Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2450–2461.
7. Ben-Cherit E., Bergmann S., Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: a possible new outlook through microarray analysis // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45 (3). – P. 274.
8. Chao J., Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout // Curr. Rheumatol. Rep. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 135–140.
9. Chiu M., Hu M., Ng M. et al. Association between HLA-B*58:01 allele and severe cutaneous adverse reactions with allopurinol in Han Chinese in Hong Kong // Br. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 167. – P. 44–49.
10. Edwards N.L., So A. Emerging therapies for gout // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 40 (2). – P. 375–387.
11. Gliozzi M., Malara N., Muscoli S., Mollace V. The treatment of hyperuricemia // Inter. J. Cardiology. – 2016. – Vol. 213. – P. 23–27.
12. Hershfield M.S., Callaghan J.T., Tassaneeyakul W. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 93. – P. 153–158.
13. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // Arthritis Care Res. – 2012. – Vol. 64 (10). – P. 1431–1446.
14. Mandell B.F., Edwards N.L., Sundry J.S. et al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: a roundtable discussion // Cleve. Clin. J. Med. – 2010. – Vol. 77 (Suppl. 2). – S2–25.
15. McLean L., Becker M.A. The pathogenesis of gout // Rheumatology Fourth Edition. Ed. by M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. – Philadelphia, 2008. – P. 1813–1827.
16. Perez Ruiz F., Calabozo M., Pijoo J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 47 (4). – P. 356–360.
17. Reinders M.K., van Roon E.N., Jansen T.L. et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68 (1). – P. 51–56.
18. Seth R., Kydd A.S., Buchbinder R. et al. Allopurinol for chronic gout // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 14. – 10 p.
19. Sivera F., Andres M., Carmona L. 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 // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73 (2). – P. 328–335.
20. Stamp L. K. Safety Profile of Anti-gout Agents: An Update // Curr. Opin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 26 (2). – P. 162–168.
21. Stamp L., Taylor W., Jones P. et al. Starting dose, but not maximum maintenance dose, is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64. – P. 2529–2536.
22. Sundry J., Baraf H., Yood R. et al. Efficacy and tolerability of pеглотиказа for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials // J. Am. Med. Assoc. – 2011. – Vol. 306. – P. 711–720.
23. Terkeltaub R., Furst D., Bennett K. et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P. 1060–1068.
24. White W.B., Chohan S., Dabholkar A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 164. – P. 14–20.
25. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIST) // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65 (10). – P. 1312–1324.

Резюме

Уратснижающая терапия при подагре в практике семейного врача

И.Ю. Головач

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

В обзорной статье представлены современные рекомендации по ведению пациентов с подагрой и назначению уратснижающей терапии. Менеджмент подагры охватывает и объединяет два направления: во-первых, адекватное лечение острых подагрических эпизодов; во-вторых, устойчивое снижение сывороточного уровня уратов до 360 мкмоль/л (6 мг/дл) или ниже, чтобы предотвратить рецидивы и способствовать рассасыванию тофусов. Представлены механизмы действия различных классов уратснижающих препаратов, рекомендуемые дозы и алгоритм их назначения. Рассмотрены вопросы нефротоксичности аллопуринола и дозы препарата в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. Критериями эффективности уратснижающей терапии является снижение уровня мочевой кислоты до целевых значений, отсутствие острых приступов подагры и резорбция тофусов.

Ключевые слова: подагра, подагрический артрит, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Summary

Urat-lowering therapy to treat gout in the family doctor' practice

I.Yu. Golovach

Clinical Hospital «Feofania» Government Affairs Department, Kyiv

Current guidelines for management of patients with gout and using of urate-lowering therapy are presented in a review article. Management gout covers unites two directions: firstly, adequate treatment of acute gouty episodes and, secondly, a steady decline in serum urate below 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) or lower, to prevent recurrence and promote resorption of tophi. The mechanism of action of different classes of urate-lowering drugs and recommended dose are presented; algorithm of their using are proposed. The problems of allopurinol nephrotoxicity and dose depending on the glomerular filtration rate are considered. The criteria for effectiveness urate-lowering therapy are to reduce the uric acid level to the target values, the absence of acute gout attacks and tophi resorption.

Key words: gout, gouty arthritis, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat