

УДК 616-002.78

І. Ю. ГОЛОВАЧ

/Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Центр ревматології, Київ, Україна/

Сучасні рекомендації з менеджменту подагри

Резюме

Лише у 20 % пацієнтів гіперурикемія реалізується в подагру як клінічно окреслене захворювання. В Мадриді на Конгресі Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2013 році був зроблений висновок, що подагра – це два різних захворювання, одне з яких є метаболічним і проявляється гіперурикемією (її ще називають «хімічною подагрою»), а другий компонент подагри – це власне типове запалення суглобів улюблених локалізацій внаслідок відкладання в тканинах кристалів моноурату натрію. Тобто подагра – це завжди гіперурикемія, але гіперурикемія – це не завжди подагра.

Головними принципами менеджменту подагри є лікування гострого нападу захворювання за допомогою колхіцину, нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикостероїдів і їх комбінації; подальша профілактика гострого нападу мінімальними дозами вищезгаданих препаратів; тривала довгочасна уратознижуюча терапія. Вважається, що непуриновий селективний інгібітор ксантиноксидази з потужною гіпоурикемічною дією та доказовою базою фебуксостат в 2–3 рази ефективніший за алопуринол.

Ключові слова: гіперурикемія, подагра, подагричний артрит, колхіцин, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди, уратознижуюча терапія, фебуксостат

Подагра і подагричний артрит належать до нозологій, які часто зустрічаються в практиці сімейного лікаря і, звичайно, ревматолога. Подагра – це системне метаболічне тофусне захворювання, що розвивається в зв'язку з запаленням у місці відкладання кристалів моноурату натрію в осіб із гіперурикемією, зумовленою зовнішньосередовищними і / або генетичними чинниками.

Гіперурикемія у своєму розвитку проходить декілька стадій. Кожну стадію ми можемо сприймати як окреме захворювання. Отже, все починається з **безсимптомної урикемії**, тобто з безсимптомного підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові. Якщо гіперурикемію не контролювати, рано чи пізно вона маніфестує першим гострим нападом подагри. Якщо її гіперурикемію надалі не контролювати, **гостра фаза** (гостре запалення суглобів) повторюється і подагра вступає в наступну стадію – **інтермітуючу подагру**, і з часом переходить у **прогресуючу подагру** – стадію тофусної подагри (стадію ускладнень і високої коморбідності). На рисунку 1 наочно представлено **природний перебіг подагри**, тобто безсимптомна гіперурикемія завершується гострою клінічною маніфестацією, далі гострі напади подагри чергуються, виникають з певною частотою, але з часом стають більш тривалими, більш резистентними, більш жорсткими, і надалі захворювання вступає в стадію прогресуючої подагри, коли є не тільки запалення, а й деструкція і пошкодження суглобових тканин.

Гіперурикемія – це не захворювання, а лабораторний феномен – **підвищення рівня сечової кислоти** в сироватці крові **у жінок вище 360 мкмоль/л, у чоловіків вище 420 мкмоль/л**. В Європі та США запропоновані інші одиниці вимірювання (в мг/дл), тому в цих одиницях гіперурикемія визначається як підвищення її рівня **у жінок вище 6 мг/дл, у чоловіків – 6,8 мг/дл** (за наступною формулою розрахунку: значення показника в мг/дл $\times 59,6$ = значення показника в мкмоль/л).

Але **гіперурикемія – це не завжди подагра**. Лише у 20 % пацієнтів гіперурикемія реалізується в подагру як клінічно окреслене захворювання. Загалом гіперурикемія є проявом метаболічних порушень, метаболічного синдрому, і є тлом для розвитку інших захворювань, передусім кардіоваскулярних, атеросклерозу, цукрового діабету тощо. А подагра асоціюється вже з ураженням суглобів, нирок, розвитком ниркової недостатності, деструкцією суглобів, тофусами тощо.

У Мадриді на Конгресі Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2013 році був зроблений висновок, що подагра – це два різних захворювання, одне з яких є метаболічним і проявляється гіперурикемією (її ще називають «хімічною подагрою»), а другий компонент подагри – це власне типове запалення суглобів улюблених локалізацій внаслідок відкладання в тканинах кристалів моноурату натрію. Тобто **подагра – це завжди гіперурикемія, але гіперурикемія – це не завжди подагра!**

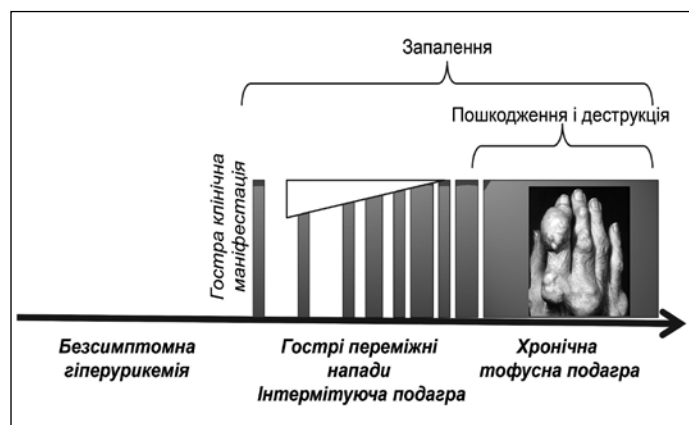


Рис. 1. Природний перебіг подагри

Згідно з сучасними рекомендаціями, **цілями лікування подагри** є:

- лікування та запобігання гострим нападам подагри;
- терапія, спрямована на зниження рівня сечової кислоти;
- ідентифікація та лікування коморбідних станів.

На рисунку 2 схематично зображено метаболізм сечової кислоти і точки прикладання лікарських препаратів. Під впливом ферменту ксантиноксидази гіпоксантин перетворюється на ксантин і далі → на сечову кислоту. Коли сечова кислота надмірно накопичується, вона починає відкладатися в тканинах, тоді як у нормі вона мала б виводитися нирками шляхом ниркової екскреції. До препаратів, які запобігають утворенню сечової кислоти, належать **інгібітори ксантиноксидази (алопуринол і фебуксостат)**.

Існує ще велика група **урикозуричних препаратів**, які посилюють ниркову екскрецію сечової кислоти:

- бензбромарон;
- пробенецид;
- лезинурад (новий препарат);
- веринурад;
- лозартан;
- фенофібрат.

Крім того, в світі створені штучні біологічні ферменти, так звані **разбуриказа і пегільована уриказа (ПЕГ-уриказа)**, які перетворюють токсичну сечову кислоту на нетоксичний алантоїн. На жаль, ці препарати не представлені на українському фармакологічному ринку.

У сучасних рекомендаціях запропоновано **цілі лікування подагри**. Відтак, ми лікуємо подагру до досягнення певних цільових значень, і цими значеннями є наступні **рівні сечової кислоти**:

- <360 мкмоль/л (6 мг/дл) для усіх пацієнтів;
- <300 мкмоль/л (5 мг/дл) для пацієнтів з тяжкою тофусною подагрою.

Чому саме ці цифри були обрані для цільових значень лікування подагри? Тому що **розчинність сечової кислоти** визначається межею **404 мкмоль/л (6,8 мг/дл)**. Якщо концентрація вища, сечова кислота починає депонуватися, випадати в осад. Там, де вона випала в осад, зазвичай виникає запалення. Тому **цільові рівні лікування подагри мають бути нижчими, ніж рівень розчинності сечової кислоти**.

Підходи до лікування залежать від стадії, етапу хвороби. На **безсимптомній фазі** ми проводимо профілактику переходу безсимптомної гіперурикемії у власне подагру. Коли виникла **гостра подагра**, основний підхід – якомога швидше припинити напад. Цілі лікування **інтермітуючої і хронічної подагри** збігаються – це запобігання загостренню, урикозостатична терапія і досягнення цільових рівнів сечової кислоти.

Менеджмент подагри у пацієнтів ми ґрунтуємо на наступних міжнародних рекомендаціях (далі – Рекомендації):

- Рекомендаціях Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology; ACR) 2012 та 2019 років;
- Рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism; EULAR) 2014 року;
- Рекомендаціях міжнародного ревматологічного об'єднання Ініціатива 3I («The 3e (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative»; 3E Initiative) 2014 року.



Рис. 2. Схема метаболізму сечової кислоти і точки прикладання лікарських препаратів

Безсимптомна гіперурикемія

Згідно з цими Рекомендаціями, фармакологічне лікування безсимптомної гіперурикемії призначати не доцільно. З метою її корекції застосовуються наступні **немедикаментозні підходи**:

- передусім, навчання пацієнтів щодо самого захворювання, методів лікування і його цілей, дієтичного харчування, способу життя тощо;
- дотримання протиподагричної дієти (обмеження пуринів тваринного походження, морепродуктів, фруктози, фруктів з високим вмістом фруктози, солодких газованих напоїв);
- виключення алкоголю, особливо пива та міцних алкогольних напоїв, при цьому дозволяється вживання сухого вина;
- зниження маси тіла та, відтак, зниження інсулінорезистентності;
- адекватний водний баланс (>2 л/добу), перевагу слід віддавати лужним мінеральним водам;
- адекватне фізичне навантаження;
- лікування коморбідних станів / захворювань;
- уникати призначення препаратів, які мають гіперурикемічну дію (якщо вони не є основними).

Гострий напад подагри

Відповідно до Рекомендацій, у разі **гострого нападу подагри** призначають **наступні препарати**:

- колхіцин;
- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- глюкокортикостероїди (ГКС);
- або, в певних ситуаціях, – **комбіновану терапію** цими препаратами.

У Рекомендаціях акцентується увага на тому, що **НПЗП повинні призначатися в повній протизапальній дозі**. Напад подагри розглядають як надзвичайно деструктивне, агресивне запалення, тому його лікування має носити елементи агресивності – НПЗП у повній протизапальній дозі.

Схема призначення колхіцину наступна (незалежно від походження і дозування: в Європі він випускається в таблетках 0,5 мг, в США 0,6 мг): спочатку дається 2 таблетки, через годину – ще 1 таблетка і далі по 1 таблетці 3 рази на день 7–10 днів, до припинення гострого нападу подагри.

Глюкокортикостероїди також використовуються у високих дозах: **30–35 мг** впродовж декількох (2–5) днів з наступним поступовим зниженням дози до повної відміни. Можливе також внутрішньосуглобове введення ГКС.

Основний критерій вибору терапії – це вираженість болювого синдрому, яка оцінюється за візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ). Якщо **біль слабкий і помірний**, доцільно **починати лікування з монотерапії**. Але якщо **біль перевищує 6 балів за критеріями ВАШ**, то відразу потрібно «стартувати» з **комбінованої терапії**. При цьому можливе поєднання будь-яких препаратів між собою, адже головна мета – якомога швидше припинити гострий напад подагри. Тому колхіцин можна поєднувати з НПЗП, з ГКС; ГКС пероральні і внутрішньосуглобові; ГКС і НПЗП тощо.

Через 24 години потрібно оцінити правильність призначень. Якщо терапія вибрана вірно і препарати призначені в адекватних дозах, то **рівень болювого синдрому за ВАШ має знизитися рівно на 50%**, тобто було, наприклад, 8 балів, через добу має стати 4 бали або було 6 балів – має стати 3 бали. Якщо це відбулося, лікування слід продовжити, оскільки воно є адекватним. Якщо стан пацієнта не покращується або позитивні зміни мінімальні, передусім потрібно переглянути діагноз (можливо, це не подагра), перейти на інший препарат, застосувати комбіновану терапію або в таких випадках (випадках гострого подагричного артриту) можна використовувати інгібітори інтерлейкіну 1 (Анакінра 100 мг підшкірно 3 дні і Канакінумаб 150 мг підшкірно одноразово) – препарати, які також, на жаль, не зареєстровані на фармацевтичному ринку України. Тобто, коли йдеться про гострий напад подагри, то секрет не в тому, що використовується, а як швидко розпочато терапію після того, як починається атака!

Хронічна подагра

Корекція тільки гострих нападів подагри і контроль над запаленням – це помилкова, хибна стратегія! Хоча більшість пацієнтів з подагрюю, на жаль, лікуються саме таким чином: від однієї атаки гострого запалення до іншої. Але період після зняття гострого нападу – це час для **проведення профілактики нападів гострої подагри і досягнення цільових рівнів сечової кислоти**. З цієї метою призначається **протизапальна терапія низькими дозами НПЗП, або колхіцину, або ГКС**. Триває вона **від 3 до 6 місяців**, до досягнення цільових значень сечової кислоти, тобто цілей лікування подагри. Метою проведення **уратознижуючої терапії** є сприяння розчиненню кристалів сечової кислоти та запобігання їх утворенню. **Препаратами 1-го ряду є інгібітори ксантиноксидази (алопуринол і фебуксостат)**. У разі їх недостатнього терапевтичного потенціалу до лікування додають вищезгадані **урикозуричні препарати** (як виявилось, лозартан і фенофібрат також проявляють подібний ефект). Тому сфера застосування уратознижуючої терапії коливається між застосуванням інгібіторів ксантиноксидази та їх комбінації з урикозуричними препаратами.

Коли розпочинати уратознижуючу терапію? Вважають, що вже при першому нападі подагри потрібно провести розмову з пацієнтом щодо необхідності початку такої терапії. Рекомендації щодо показань до початку уратознижуючої терапії наступні:

- принаймні 2 напади на рік;
- наявність тофусів;
- подагрична хронічна артропатія;
- рентгенологічні ознаки подагри;
- нефролітаз;
- коморбідні стани, що можуть ускладнити лікування подагри (передусім, з боку серцево-судинної системи; хронічна хвороба нирок).

Отже, **лікувати подагру потрібно до досягнення цільових рівнів сечової кислоти!** Власне, так само, як ми лікуємо артеріальну гіпертензію до досягнення цільових рівнів артеріального тиску, так, як ми лікуємо цукровий діабет до досягнення цільових рівнів глікованого гемоглобіну, подагру слід лікувати до досягнення рівня сечової кислоти 360 мкмоль/л і, у разі тофусної подагри, до 300 мкмоль/л і нижче.

У проведених дослідженнях було чітко показано, що **частота нападів подагри суттєво знижується за досягнення цільового рівня (таргетного значення) сечової кислоти**. Зокрема, дослідження **Li-Yu J. et al. (2001)** демонструє результати однорічного спостереження за пацієнтами, які приймали уратознижуючу терапію (рис. 3). У разі досягнення цільових значень <6 мг/дл (<360 мкмоль/л) впродовж року був зафіксований лише один напад подагри. У тих пацієнтів, які не досягли цільових значень сечової кислоти, таких нападів упродовж року було шість. Тому нездатність досягти цільового рівня сечової кислоти є незалежним предиктором смертності у пацієнтів з подагрюю. **Контроль подагри з досягненням цільових значень сечової кислоти 6 мг/дл (360 мкмоль/л) і нижче слід розглядати як маркер поліпшення виживання таких пацієнтів.**

Як довго проводиться уратознижуюча терапія? В англійській літературі є чудове словосполучення «**long life**», і перекладається воно українською як **довічно**, або **тривало**. Тобто подагра (подагричний артрит) розглядається як хронічне метаболічне захворювання, яке **потребує контролю все життя**.

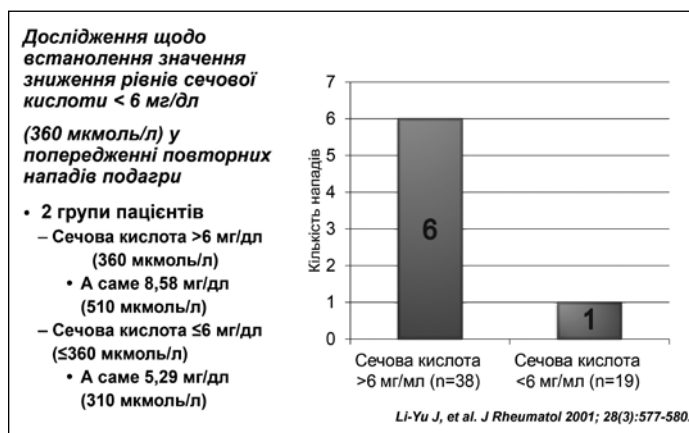


Рис. 3. Важливість досягнення цільових рівнів сечової кислоти <6 мг/дл (<360 мкмоль/л)

Щодо **схеми проведення уратознижуючої терапії**, то звичай вона починається з **призначення алопуринолу** в мінімальній дозі **100 мг/добу** (рис. 4). Під час лікування оцінюється його переносимість, а через 2–4 тижні – рівень сечової кислоти, і дається відповідь на запитання: «Чи досягнута таргетна ціль лікування подагри, тобто чи досягнуто рівня сечової кислоти 360 мкмоль/л?». Якщо такий рівень сечової кислоти досягнуто, слід продовжити уратознижуючу терапію алопуринолом у дозі 100 мг на добу. Якщо ні – потрібно підвищити його дозу до 200–300 мг на добу, до досягнення цільових значень сечової кислоти, щомісячно визначаючи її рівень у сироватці крові. Максимальна добова доза алопуринолу – 800 мг.

Інша справа, що алопуринол має багато побічних ефектів і погано переноситься. Тому вся ревматологічна спільнота вітала появу на фармацевтичному ринку України нового селективного інгібітора ксантиноксидази **фебуксостату**, який діє набагато потужніше за алопуринол. **Тактика його стартового призначення** (рис. 5) така сама, як і алопуринолу: потрібно починати з мінімальної дози **40 мг/добу**, оцінити переносимість, а через 4

тижні – ступінь досягнення цільових значень сечової кислоти. Якщо мета не досягнута – збільшити дозу до 80 мг, максимально – до 120 мг на добу.

Отже, **фебуксостат** – це непуриновий селективний інгібітор ксантиноксидази з потужною гіпоурикемічною дією та потужною доказовою базою. У багатьох клінічних дослідженнях (3 клінічних дослідження III фази: APEX, FACT, CONFIRMS, 2 відкритих розширених дослідження: EXCEL, FOCUS) з участю понад 5000 пацієнтів з подагрою було показано, що **ефективність фебуксостату** щодо досягнення цільових рівнів сечової кислоти **вища, порівняно з алопуринолом. Навіть у пацієнтів з високим рівнем сечової кислоти** (стартово більше 600 мкмоль/л) фебуксостат «працював» краще (рис. 6, 7).

Вважається, що **фебуксостат в 2–3 рази ефективніший за алопуринол**. 40 мг фебуксостату приблизно відповідає 300 мг алопуринолу. Це, звичайно, підвищує зручність та прихильність до застосування препарату.

Перевагами фебуксостату є те, що він:

- забезпечує швидке досягнення цільових цифр сечової кислоти і подальший жорсткий контроль;



Рис. 4. Схема проведення уратознижуючої терапії з початковим призначенням алопуринолу

Рис. 5. Схема проведення уратознижуючої терапії з початковим призначенням фебуксостату



Рис. 6. Фебуксостат vs алопуринол

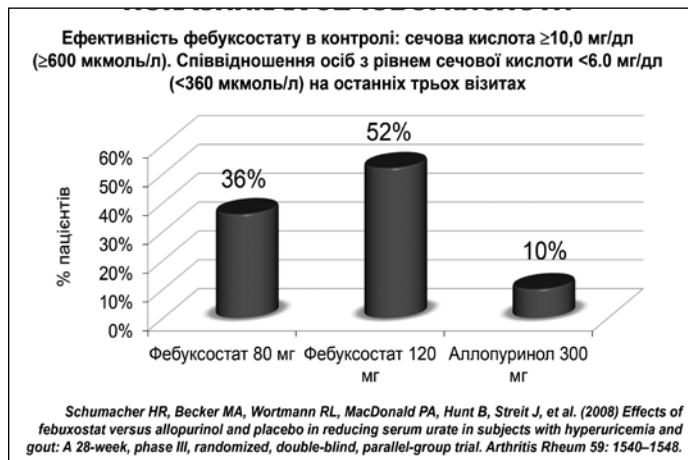


Рис. 7. Фебуксостат vs алопуринол при високих показниках сечової кислоти

- у 3 рази ефективніший за алопуринол у контролі цільових значень сечової кислоти;
- забезпечує зворотний регрес депонованої сечової кислоти, а це означає, що тофуси при застосуванні фебуксостату можуть розчинитися; не вимагає корекції дози у літніх пацієнтів і пацієнтів із порушенням функції нирок;
- діє значно ефективніше за алопуринол при початково високих рівнях сечової кислоти;
- має значно меншу кількість побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази.

На нашому ринку **фебуксостат** представлений препаратом під назвою **Аденурік®** фармацевтичної компанії «Берлін Хемі».

Отже, **головними принципами менеджменту подагри** є наступні:

Резюме

Современные рекомендации по менеджменту подагры

И. Ю. Головач

Клиническая больница «Феофания» ГУД, Центр ревматологии, Киев, Украина

Лишь у 20 % пациентов гиперурикемия реализуется в подагру как клинически очерченное заболевание. В Мадриде на Конгрессе Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2013 году был сделан вывод, что подагра – это два разных заболевания, одно из которых является метаболическим и проявляется гиперурикемией (ее еще называют «химической подагрой»), а второй компонент подагры – это собственно типичное воспаление суставов любимых локализаций вследствие отложения в тканях кристаллов моноурата натрия. То есть подагра – это всегда гиперурикемия, но гиперурикемия – это не всегда подагра.

Главными принципами менеджмента подагры является лечение острого приступа подагры с помощью колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов, ГКС и их комбинации; дальнейшая профилактика острого приступа минимальными дозами этих препаратов; продолжительная пожизненная уратоснижающая терапия. Считается, что непуринный селективный ингибитор ксантиноксидазы с мощным гипурикемическим действием и доказательной базой фебуксостат в 2–3 раза эффективнее алопуринола.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, подагрический артрит, колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, уратоснижающая терапия, фебуксостат

1. Лікування гострого нападу подагри проводиться за допомогою колхіцину, НПЗП, ГКС і їх комбінацій.

2. Подальша профілактика гострого нападу – це протизапальна терапія мінімальними дозами колхіцину, НПЗП і ГКС.

3. Тривала довічна уратознижуюча терапія.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Пост-стаття підготовлена редакцією видавництва

«Медікс-груп» за матеріалами доповіді,

представленої на онлайн-тренінг-програми

для лікарів: «Мистецтво лікування:

післядипломний курс професійного вдосконалення»,

20.03.2020

Summary

Current Gout Management Guidelines

I. Y. Golovach

Feofaniya Clinical Hospital DUS, Rheumatology Center, Kiev, Ukraine

Only 20 % of patients have hyperuricemia implemented in gout as a clinically defined disease. In Madrid, at the Congress of the European League Against Rheumatism (EULAR) in 2013, it was concluded that gout is two different diseases, one of which is metabolic and manifests as hyperuricemia (also called “chemical gout”), and the other the gout component is actually a typical inflammation of the joints of the favorite localization due to the deposition of sodium monourate crystals in the tissues. That is, gout is always hyperuricemia, but hyperuricemia is not always gout.

The main principles of gout management are the treatment of acute gout attack with colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, and combinations thereof; further prevention of acute attack with minimal doses of the aforementioned drugs; long-term lifesaving therapy. A non-purine selective xanthine oxidase inhibitor with potent hypouricemic action and evidence-based febusostat is thought to be 2–3 times more effective than allopurinol.

Key words: hyperuricemia, gout, gouty arthritis, colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, urato-reducing therapy, febusostat