

Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги)

В.В.Цурко^{1,2}, М.А.Громов², М.Е.Елисеева³

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова МЗ РФ

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова МЗ РФ

³Пансионат ветеранов труда №1, Москва

Уратснижающие препараты широко применяются у пациентов с подагрой, которая почти всегда сопровождается повышением уровня мочевой кислоты (гиперурикемия) в сыворотке крови и отложением кристаллов моноурата натрия в тканях различных органов (образование тофусов). Это состояние в большинстве случаев контролируется аллопуринолом и фебуксостатом.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, аллопуринол, фебуксостат.

Gout Therapy that Reduces Urates, Focus on Febuxostat (Based on the Materials Recommended by the European Antirheumatic League)

V.V.Tsurko^{1,2}, M.A.Gromov², M.E.Eliseeva³

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

³Labor Veterans Home No.1, Moscow

Urate reducing drugs are widely used in patients with gout, which is almost always accompanied by an increased the level of uric acid (hyperuricemia) in the blood serum and the deposition of sodium monoaurate crystals in the tissues of various organs (tofus formation). This condition is in most cases controlled by allopurinol and febuxostat.

Keywords: gout, hyperuricemia, allopurinol, febuxostat.

Подагра – системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Традиционно болезнь считалась патологией мужчин среднего возраста, однако в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости (за счет пациентов старших возрастных групп, а также женщин), который связывают с увеличением продолжительности жизни, наличием хронической болезни почек (ХБП), длительным приемом диуретиков, антикоагулянтов, низких доз аспирина, злоупотреблением алкоголя [2, 3].

Рост заболеваемости подагрой приводит к значительным экономическим затратам, связанным с лечением, главным образом, сопутствующей патологии, а ведение пациентов осложняется частой ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП, метаболическими расстройствами, в том числе сахарным диабетом второго типа (СД 2), а также высоким риском осложнений сопутствующих болезней и особенно с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [4–6].

Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же с момента установления диагноза у пациентов до 40 лет и/или у пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови более 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и др. Врач должен помнить и принимать во внимание, что появление симптомов подагры в молодом возрасте является индикатором тяжести подагры и требует раннего назначения уратснижающей терапии непосредственно с появлением первых симптомов, то есть в большинстве случаев вскоре после первого приступа острого подагрического артрита [7, 8].

Правильно подобранная уратснижающая терапия позволяет снизить частоту обострений подагры и предупреждает их повторное появление после растворения всех кристаллов. Кроме того, эффективная уратснижающая терапия уменьшает размер и количество тофусов и способствует их полному исчезновению [9, 10]. Лечение урикоstaticами проводят с целью поддержания целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл, т.е. ниже точки супернасыщения моноурата натрия, с целью растворения всех имеющихся тофусов, и после их растворения поддержания уровня в сыворотке менее 6 мг/дл путем снижения дозы уратснижающих препаратов во избежание нового образования кристаллов [11].

Подагра, как хроническое заболевание с выраженной коморбидностью, является фактором риска развития нарушений функции почек и сердечно-сосудистых патологий. Поэтому всегда следует учитывать положительный эффект ингибиторов ксантиноксидазы на состояние сердечно-сосудистой системы и почек [12, 13].

Отсрочка начала уратснижающей терапии до двух и более приступов острого подагрического артрита может привести к усиленному отложению кристаллов моноурата натрия, к их более трудному растворению, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [14, 15].

Применение аллопуринола имеет историю в несколько десятилетий и показало, что может достоверно снижать заболеваемость и смертность у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и подагрой в анамнезе, но есть и противоречивые мнения [16–18]. Результаты исследований по применению аллопуринола у пациентов с хронической подагрой показали снижение риска инфаркта миокарда приблизительно на 20%, которые в некоторых исследованиях ставятся под сомнение [19–23]. Уратснижающая терапия может значительно снизить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но необходим регулярный и тщательный контроль за уровнем мочевой кислоты, так как не рекомендуется поддерживать уровень мочевой кислоты ниже 3 мг/дл в долгосрочной перспективе.

F.Perez-Ruiz и соавт. показали, что через 5 лет после отмены уратснижающих препаратов обострения развиваются примерно у 40% успешно пролеченных пациентов [24]. Медико-экономические исследования уратснижающих препаратов показали, что тактика постепенного увеличения дозы аллопуринола в качестве терапии первой линии оказалась экономически выгодной [25, 26]. Прием аллопуринола начинают с низких доз (100 мг в сутки) для снижения риска острых приступов в начале терапии и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций (СНКР), возникающих при назначении высоких доз препарата в начале лечения. Самая распространенная доза аллопуринола составляет 300 мг/сут, и она не позволяет достичь целевого уровня МК в сыворотке, равного 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у 30–50% пациентов с нормальной функцией почек, поэтому необходимо увеличить дозу с целью достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение аллопуринола в дозе до 600–800 мг/сут позволяет достичь концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) в 75–80% случаев [27].

Урикозурические препараты рекомендуется по возможности, применять отдельно от аллопуринола или в комбинации с ним у тех пациентов, у которых монотерапия аллопуринолом не позволяет достичь надлежащего контроля за уровнем мочевой кислоты [28].

Впервые за последние 50 лет появился существенный альтернативный вариант лечения подагры. Фебуксостат – инновационный оригинальный препарат уратснижающей терапии, являющийся сильным селективным ингибитором ксантиноксидазы, зарегистрированный в России под торговым наименованием Аденурик®.

В отличие от аллопуринола, фебуксостат связывается с обеими формами ксантиноксидоредуктазы – редуцированной и окисленной и не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов и пиримидинов. Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В ходе II фазы краткосрочного исследования в трех крупных РКИ показана более высокая уратснижающая эффективность фебуксостата в суточной дозе 80 или 120 мг по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг [28, 29].

Несмотря на сведения о редких нежелательных кожных реакциях у пациентов, принимающих фебуксостат, недавно полученные данные не подтвердили перекрестную реактивность аллопуринола и фебуксостата. Наличие аллергических реакций на

аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата, но одновременно диктует необходимость тщательного мониторинга за пациентами, принимающими фебуксостат [29–33].

Фебуксостат более эффективен при лечении пациентов с ХБП, чем аллопуринол, при приеме в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина, поэтому у данной группы пациентов фебуксостат не противопоказан у [35].

Немаловажно отметить, что в рутинной практике врачи общей практики в большинстве своей врачебной деятельности оказывают не только первую помощь, но играют ведущую роль в длительном ведении пациентов и терапии, направленной на контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Одновременно важное значение имеет привлечение самих пациентов к контролю над этой хронической патологией. Можно надеяться и верить, что современные практические рекомендации, в которые включено длительное применение фебуксостата, позволят врачам общей практики и другим специалистам значительно улучшить качество медицинской помощи.

Литература

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры: научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч. практ. ревматология. 2004; 1: 5–7. / Nasonova V.A., Barskova V.G. Ranniy diagnostika i lechenie podagry: nauchno obosnovannoe trebovanie uluchsheniya trudovogo i zhiznennogo prognoza bol'nyh. Nauch. prakt. revmatologiya. 2004; 1: 5–7. [in Russian]
2. Simkin P.A. The pathogenesis of podagra. Ann. Intern. Med. 1977; 86 (2): 230–233.
3. Воробьев П.А., В.В. Цурко, Елисеева М.Е. Подагра в гериатрической практике (методические рекомендации, часть I). Клин. геронтол. 2016; 3–4 (22): 3–9. / Vorob'ev P.A., V.V. Curko, Eliseeva M.E. Podagra v geriatricheskoy praktike (metodicheskie rekomendacii, chast' I). Klin. gerontol. 2016; 3–4 (22): 3–9. [in Russian]
4. Sattui S.E., Singh J.A., Gaffo A.L. Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2014; 40 (2): 251–278.
5. 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 (ESCSIT). Ann. Rheum. Dis. 2006; 65: 1312–1324.
6. Rothenbacher D., Primates P., Ferreira A. et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 973–981.
7. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. Curr. Opin. Rheumatol. 2011; 23:156–60.
8. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59: 1540–1548.
9. Chandratte P., Roddy E., Clarson L. et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 2031–2040.
10. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59: 1540–1548.
11. Chandratte P., Roddy E., Clarson L. et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 2031–2040.
12. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). Joint Bone Spine 2015;82:141–143.

13. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2014; 40: 125–143.
14. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2013; 15: 435–442.
15. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of Febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66: 945–950.
16. Clarkson L.E., Hider S.L., Belcher J. et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 642–647.
17. Richette P., Perez-Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29 (Suppl 3): 9–15.
18. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol.Rev.* 2011; 19: 265–271.
19. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H. et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1358–1364.
20. Givertz M.M., Anstrom K.J., Redfield M.M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015; 131: 1763–1771.
21. Grimaldi-Bensouda L., Alperovitch A., Aubrun E. et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 836–842.
22. de Abajo F.J., Gil M.J., Rodríguez A. et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart.* 2015; 101: 679–685.
23. Kok V.C., Horng J.T., Chang W.S. et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS ONE.* 2014; 9: e99102.
24. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 4002–4006.
25. Meltzer M., Pizzi L.T., Jutkowitz E. Payer decision-making with limited comparative and cost effectiveness data: the case of new pharmacological treatments for gout. 2012.
26. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T. et al. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann. Intern. Med.* 2014; 161: 617–626.
27. Rees F., Jenkins W., Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 826–30.
28. Reinders M.K., Haagsma C., Jansen T.L. et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 892–897.
29. Kydd A.S., Seth R., Buchbinder R. et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD010457.
30. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr, Wortmann R.L. et al. 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. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 916–923.
31. Schumacher H.R.Jr, Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1540–1548.
32. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: R63.
33. Abeles A.M. Febuxostat hypersensitivity. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 659.
34. Bardin T., Chalès G., Pascart T. et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine.* 2016; 83: 314–317.
35. Hira D., Chisaki Y., Noda S. et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology* 2015; 96: 90–98.

Сведения об авторах

Цурко Владимир Викторович – д.м.н., профессор кафедры гематологии и гериатрии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Громова Маргарита Александровна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Елисеева Мария Евгеньевна – зав. отделением ГБУ ПВТ №1, Москва