

Трудности ведения пациентов с подагрой на фоне коморбидных состояний

З.А. Камбачокова, Р.М. Арамисова
Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия. К факторам риска относятся гиперурикемия, генетическая предрасположенность, возраст, мужской пол, избыточная масса тела, диетические особенности, злоупотребление алкоголем, потребление сахаросодержащих напитков и продуктов питания. Гиперурикемия (ГУ) является облигатным фактором риска развития подагры. Клинические проявления подагры на современном этапе отличаются агрессивностью, множественным поражением суставов, развитием подагрической нефропатии и хронической почечной недостаточности. Лечение подагры должно быть максимально персонифицированным в зависимости от фазы течения болезни, возраста, стадии процесса и сопутствующих состояний. Формирование программы терапии при подагре является сложной задачей, так как необходимо обеспечить длительный, непрерывный, часто пожизненный прием препаратов, особенно у полиморбидных больных, трудности терапии у которых связаны с вынужденной полипрагмазией. Согласно рекомендациям EULAR – 2016 г. по лечению хронического подагрического артрита, при непереносимости препарата первой линии аллопуринола или невозможности достижения на фоне его применения целевого уровня мочевой кислоты показаны фебуксостат (Аденурик®). Аденурик® – селективный ингибитор ксантиноксидазы, показанный больным с хронической ГУ с отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе), а так же не ответившим на лечение аллопуринолом или имеющим противопоказания к его назначению. И что очень важно при лечении данным препаратом не требуется коррекция дозы у лиц пожилого возраста, его можно назначать пациентам с хронической почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: подагра, эпидемиология, коморбидность, аллопуринол, фебуксостат.

Difficulties of Gout Management in Patients with Comorbid Conditions

Z.A. Kambachokova, R.M. Aramisova
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

Gout is a systemic tophaceous disease that occurs as a result of the deposition of monosodium urate crystals in tissues. The risk factors include hyperuricemia, ge-

netic predisposition, age, male gender, excess weight, diet, alcohol abuse, consumption of sugar-containing beverages and food. Hyperuricemia (HU) is an obligate risk factor for gout. Clinical manifestations of gout at present are characterized by aggressiveness, multiple joint damage, development of gouty nephropathy, and chronic renal failure. Treatment of gout should be maximally personalized depending on the phase of the disease, age, stage of the process, and the concomitant conditions. The formation of a therapy program for gout is a complex task, since it is necessary to provide long-term, continuous, often lifelong administration of drugs, especially in polymorbid patients whose treatment difficulties are associated with induced polypharmacy. According to the recommendations of the EULAR – 2016 on the treatment of chronic gouty arthritis with intolerance to the drug of the first line of allopurinol or impossibility of achieving the target level of uric acid during its application, Febuxostat (Adenurik®) is indicated. Adenurik® is a selective inhibitor of xanthine oxidase prescribed for patients with chronic HU with deposition of urate crystals (in the presence of tophaceous and/or gouty arthritis, including in anamnesis), as well as not responding to treatment with allopurinol or having contraindications to its use. It is also very important to note that this drug does not require dose adjustment in the elderly, it can be prescribed for patients with chronic renal failure of mild and moderate severity.

Keywords: gout, epidemiology, comorbidity, allopurinol, febuxostat.

Актуальность проблемы

Эпидемиологические данные свидетельствуют о непрерывном росте заболеваемости подагрой в последние десятилетия. Распространенность подагры составляет 1–4% от общей численности населения. Увеличению этого показателя способствуют нерациональное питание, низкая физическая активность, избыточная масса тела и высокая распространенность метаболического синдрома среди населения. Особенностью течения на современном этапе является более агрессивное клиническое течение подагры, что проявляется большим числом вовлеченных суставов, развитием подагрической нефропатии и хронической почечной недостаточности и как следствие высокой инвалидизацией. Хотя заболевание является уделом мужской половины населения, отмечается повышение частоты женской и семейной подагры [1–3].

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности коморбидной патологии среди больных подагрическим артритом. Выявлена высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, сосудистой деменцией. Так, частота выявления АГ у больных подагрой составляет 36–41%, а в сочетании с метаболическим синдромом (МС) может достигать до 80% [4–8].

Несмотря на многовековую историю изучения болезни, хорошо изученные этиопатогенетические и предрасполагающие аспекты заболевания, вопросы терапии подагрического артрита по сегодняшний день остаются актуальными в связи с высокой частотой полиморбидности у пациентов с подагрой. Продолжается поиск наиболее безопасных и эффективных препаратов для лечения этой категории больных [9–12].

В последние годы пересмотрены рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания Европей-

ской антиревматической лигой (EULAR, 2016), Американским колледжем врачей (ACP, 2016), рассмотрены новые классификационные критерии подагры (ACR/EULAR, 2015).

Подагра рассматривается как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [13, 14]. В основе прогрессирования подагры лежит неконтролируемая ГУ, которая представляется единственным независимым фактором риска подагры, при этом риск растет по мере прогрессирования ГУ [15]. Однако диагностическая значимость ГУ в выявлении подагры отнюдь не равна значимости выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в кожных тофусах: частота выявления ГУ в популяции значительно превышает частоту подагры.

Считается, что более 60% лиц с повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) не болеют подагрой. Следует отметить, что чувствительность и специфичность данного признака для диагностики подагры невысокая: чувствительность уровня МК выше 360 мкмоль/л составляет 0,67 (от 0,47 до 0,87), а специфичность – 0,78 (от 0,51 до 1,05) [16].

Таким образом, высока вероятность неправильных диагнозов, преимущественно за счет гипердиагностики. Необходимо подчеркнуть, что во время атаки подагры уровень МК в сыворотке крови может снижаться, поэтому данное исследование следует проводить через некоторое время после разрешения артрита. Уточнение подходов к лечению подагры с коморбидной патологией, выбор эффективных и безопасных медикаментозных препаратов, не повышающих уровень МК в крови, является актуальной проблемой на современном этапе [16].

Эпидемиология подагры

Эпидемиологические данные свидетельствуют о непрерывном росте заболеваемости подагрой в последние несколько десятилетий, причем как в странах с высоким экономическим уровнем жизни, так и в регионах, в которых ранее подагра считалась достаточно редким заболеванием [14]. Высокая заболеваемость может быть обусловлена ростом продолжительности жизни, влиянием таких факторов риска, как прием алкоголя, нарушение диеты, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, длительный прием диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты, цитостатиков.

Считается, что не менее 1–4% взрослых мужчин страдают подагрой. При этом в развитых странах наблюдается рост заболеваемости за счет лиц пожилого и старческого возраста, среди которых распространенность подагры максимальна. Имеются особенности течения подагры у пожилых: короткий первый межприступный период, большее количество пораженных суставов и высокая частота коморбидных состояний (АГ, ИБС, ХСН, СД 2, ХБП) в сравнении с пациентами других возрастных групп [17, 18].

Также описано более частое возникновение подагрического артрита в пожилом возрасте в суставах, пораженных остеоартритом. Дополнительными факторами риска у пожилых является более частое использование лекарственных препаратов и нарушение функции почек, что может усложнять лечение подагры у лиц пожилого и старческого возраста, увеличивая возможность для нежелательных лекарственных взаимодействий и противопоказаний к терапии [19, 20].

Из числа пациентов почти 95% – мужчины старше 40 лет. Это объясняется тем, что некоторые генетические дефекты, приводящие к развитию подагры, могут встречаться только у мужчин. Женщины болеют подагрой примерно в 20 раз реже, но после 50 лет это соотношение несколько уменьшается. Позднее развитие подагры у женщин может быть связано с урикозурическими эффектами эстрогенов. Однако в последние десятилетия отмечается увеличение количества женщин с данной патологией [21, 22].

В отдельных этнических группах жителей Полинезии, Филиппин и Новой Зеландии частота подагры достигает 10%. Самая низкая зарегистрированная распространенность подагры в Европе приходится на Португалию и Чешскую Республику и составляет только 0,3% среди взрослых [23].

Коморбидность у больных подагрой

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности коморбидной патологии среди больных подагрическим артритом. Показана высокая заболеваемость артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, сосудистой деменцией [8, 9]. [24–26].

Проблема сочетания АГ с обменными нарушениями имеет огромную значимость. Связь между уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) изучалась в многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях, включавших свыше 100000 пациентов с АГ. Более чем в половине исследований обнаружена независимая связь между гиперурикемией и риском развития ССЗ [27–29].

Результаты исследований позволяют предположить, что уровень МК вносит существенный вклад в сердечно-сосудистый риск у пациентов с нелеченной АГ. Продемонстрировано, что ГУ повышает риск возникновения и прогрессирования АГ [30].

Установлено, что у больных АГ повышение уровня МК является независимым предиктором повышения риска возникновения сердечно-сосудистых событий (в том числе фатальных) и общей смертности. Доказано, что основной причиной смерти пациентов с подагрой являются ССЗ: до 66% больных подагрой погибают вследствие тех или иных осложнений ССЗ. Результаты исследований свидетельствуют о повышенном риске развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой [31–33].

Рассматривается несколько механизмов участия МК в развитии ССЗ. Установлено, что вследствие избыточной продукции МК почки компенсаторно увеличивают выведение уратов с мочой, что может приводить к развитию различных нефропатий, в частности уратного тубулоинтерстициального нефрита, который редко диагностируется по причине минимальных проявлений. Также ГУ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации. В ряде исследований показана тесная взаимосвязь инсулинорезистентности и ГУ, описаны механизмы, посредством которых гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут увеличивать концентрацию уратов в плазме крови [35, 36].

Распространенность бессимптомной ГУ у пациентов АГ составляет 21,6%. Экспериментально доказано, что умеренное повышение МК может вызывать гломеруло-тубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензиновой системы и повышению артериального давления (АД), при этом все изменения претерпевали обратное разви-

тие после устранения ГУ. Таким образом, ГУ приводит к прогрессированию АГ, которая, в свою очередь, усугубляет нарушение почечной гемодинамики. Кроме этого, происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки артериол, что вызывает повышение сосудистого сопротивления и дополнительную активацию симпатической нервной системы [37, 38].

Актуальной проблемой является подбор патогенетически обоснованной, безопасной гипотензивной терапии у больных подагрой. Известно, что некоторые антигипертензивные препараты могут способствовать росту уровня МК в сыворотке крови и соответственно повышать риск развития подагры. Например, повышение уровня МК в сыворотке крови с развитием подагры – хорошо известный побочный эффект при применении тиазидных и петлевых диуретиков. Кроме того, отмечено, что широко применяемые в клинической практике для лечения АГ тиазидоподобные диуретики и спиронолактон обладают подобными эффектами.

Необходимо помнить и о том, что при стойкой ГУ кристаллизация уратов в просвете почечных канальцев приводит к дисфункции нефрона и дальнейшему снижению диуреза, создающему ложное впечатление о резистентности к диуретикам [39, 40].

В ряде исследований показано, что прием петлевых диуретиков обуславливает возрастание риска рецидивирующего подагрического артрита более чем в 3,5 раза. Возникновение ГУ, связанной с приемом петлевых диуретиков, обусловлено тем, что эти препараты в значительной степени уменьшают почечный клиренс МК и ее солей за счет расстройства функции соответствующих транспортных систем почечных канальцев. Вместе с тем, показано, что торасемид в значительно меньшей степени, чем фуросемид и тиазидные диуретики, угнетает экскрецию МК и, следовательно, не столь существенно способствует нарастанию урикемии [41, 42].

Результаты исследований показали, что блокаторы кальциевых каналов и лозартан снижают уровень МК, что может снижать риск развития подагры. Блокаторы кальциевых каналов могут увеличивать скорость клубочковой фильтрации и, следовательно, скорости выведения МК и креатинина [43, 44].

Ингибиторы АПФ увеличивают почечную экскрецию МК за счет снижения реабсорбции в проксимальных канальцах. Установлено, что ингибиторы АПФ каптоприл, эналаприл, рамиприл и лизиноприл препятствуют повышению уровня МК, вызван-

ному диуретиками. Однако такими эффектами обладают не все ингибиторы АПФ. Например, периндоприл не препятствует развитию гиперурикемии, ассоциированной с приемом диуретика [45].

Новые возможности в лечении ГУ у больных с АГ связаны с применением антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана. Лозартан снижает уровень МК в сыворотке крови на 3–30% как у здоровых, так и у больных АГ. Снижение уровня МК происходит медленно, что предотвращает возможное развитие обострения суставного синдрома у больных подагрой.

Лозартан блокирует две основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов, и защищает структуру почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов. При применении лозартана экскреторный пул МК увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств, при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза.

Следует отметить, что не все сартаны обладают подобными эффектами. В частности, у валсартана, кандесартана, телмисартана, ирбесартана и эпросартана таких эффектов нет [46–49].

Таким образом, у больных подагрой характерна высокая распространенность АГ, а проблема выбора антигипертензивного препарата представляет большие сложности. При проведении дифференцированной антигипертензивной терапии необходимо учитывать влияние на показатели липидного и углеводного обмена, уровень МК, при этом препарат должен обладать высокой антигипертензивной эффективностью.

При выборе терапии необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры. Диуретики, широко назначаемые для лечения АГ, являются фактором риска гиперурикемии и подагры. У пациентов с подагрой или высоким риском ее развития, по возможности следует избегать назначения диуретиков. Сообщалось о повышении уровня МК в плазме крови при применении β-блокаторов в качестве антигипертензивных средств, хотя механизм данного явления остается неясным [40]. Известно, что ацетилсалициловая кислота в малых дозах, которые используются для достижения антиагрегантного эффекта, так же способствует развитию ГУ за счет уменьшения экскреции МК почками [40].

Информация о препарате

АДЕНУРИК® (Берлин-Хеми АГ, Германия)
Фебуксостат, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
80 мг, 120 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена в организме человека, образующимся в результате каскада реакций гипоксантин-ксантин-мочевая кислота. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола и представляет собой сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы (константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ). Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты.

В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфе-

раза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

ПОКАЗАНИЯ

Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в том числе в анамнезе).

Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг).

Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

Проведенные исследования показали высокую эффективность лозартана не только для снижения АД, но и уменьшения ГУ, в том числе у пациентов с подагрой. Учитывая эффективность, хорошую переносимость, метаболическую нейтральность, а также безопасность применения, препаратами выбора у пациентов с АГ в сочетании с подагрой так же являются антагонисты кальция (амлодипин, нифедипин, предпочтительно в форме пролонгированного высвобождения) [50, 51].

Основные принципы лечения подагры

Общие принципы терапии подагры опираются на рекомендации европейской антиревматической лиги и национальные клинические рекомендации ассоциации ревматологов России применительно к условиям общей врачебной практики. Цели терапии: быстрое купирование острого подагрического артрита, предотвращение рецидивов артрита, профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложненной лекарственной терапии.

Согласно рекомендациям EULAR 2016, показаниями к началу уратоснижающей терапии являются:

- повторяющиеся приступы (≥ 2 в год);
- тофусы;
- уратная артропатия и/или наличие камней в почках;
- пациенты молодого возраста (<40 лет) – терапию следует начать с момента установления диагноза;
- пациенты с очень высоким уровнем МК в сыворотке крови ($>8,0$ мг/дл; $480,0$ мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (почечная недостаточность, АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

Уратоснижающая терапия должна способствовать:

- достижению целевого уровня мочевой кислоты $<360,00$ мкмоль/л;
- уменьшению очагов накопления уратов в организме;
- снижению объема (размеров) тофусов;
- значительному сокращению частоты приступов подагры.

У больных с нормальной функцией почек препаратом первой линии является аллопуринол. Заметного влияния на подагрическую нефропатию препарат не оказывает. Его стартовая доза составляет 100 мг/сут, в дальнейшем она повышается на 100 мг каждые две – четыре недели до достижения целевого уровня мочевой кислоты. Препарат можно применять при патологии почек, но без выраженной почечной недостаточности [52]. Применение высоких доз может усугубить хроническую почечную недостаточность. Среди недостатков терапии аллопуринолом указывают серьезные побочные эффекты, такие как аллергические реакции (зуд, сыпь, отек Квинке, васкулит), развитие синдрома Стивенса-Джонсона, диспепсические явления, повышение температуры тела, острая почечная недостаточность, агранулоцитоз.

Новые возможности уратоснижающей терапии (согласно рекомендациям EULAR – 2016) связаны с фебуксостатом. Согласно рекомендациям EULAR – 2016 по лечению хронического подагрического артрита, при непереносимости препарата первой линии аллопуринола или невозможности достичь на фоне его применения целевого уровня МК (менее 6,0 мг/дл, или 360,00 мкмоль/л) показаны фебуксостат (Аденурик®), пробенецид или бензбромарон.

В России селективный ингибитор ксантинооксидазы Аденурик® (МНН – фебуксостат) зарегистрирован в 2016 г. Аденурик® – это современный непуриновый селективный ингибитор фермента ксантинооксидазы, действие которого реализуется за счет ряда последовательных реакций [53–55]:

1. Подавление фермента ксантинооксидазы: так как указанный фермент обладает двумя изоформами, воздействие лишь только на одну изоформу не приводит к значимым результатам. Фебуксостат одинаково эффективно подавляет активность обеих изоформ фермента, приводя к образованию прочных комплексов, которые выбывают из метаболизма.
 2. Формирование связей с ферментом: особенность молекулы фебуксостата заключается не в кратковременной, а в длительной и стойкой инактивации действия ксантинооксидазы.
 3. Устранение возможности повторной активации фермента: ксантинооксидаза обладает способностью реактивации. Фебуксостат образует прочные и стабильные связи с обеими изоформами фермента, что блокирует способность фермента к повторной активации.
 4. Высокая селективность: фебуксостат не оказывает влияния на другие ферменты пуринового обмена, что является также дополнительным преимуществом препарата Аденурик®.
- Препарат Аденурик® способствует:
1. Снижению уровня МК в плазме крови и достижению целевых показателей в подавляющем большинстве случаев.
 2. Поддержанию физиологических уровней мочевой кислоты в плазме крови.
 3. Снижению частоты развития обострений с последующим полным отсутствием эпизодов острого подагрического артрита.
 4. Обратному развитию тофусов.
 5. Надежной профилактике поражений внутренних органов, что является залогом снижения прогрессирования почечной и сердечно-сосудистой патологии.

Установлено, что фебуксостат в отличие от аллопуринола подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы фермента. При этом ингибирование ксантинооксидазы осуществляется посредством образования высокоаффинных связей. Препарат Аденурик® продемонстрировал не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня МК, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Важно и то, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы препарата Аденурик®, его могут применять пациенты с хронической почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, кроме того, он не ассоциируется с прогрессированием хронической почечной недостаточности [56–58].

Взаимодействие препарата Аденурик® с другими лекарственными препаратами клинически незначимо. Ибупрофен и варфарин не влияют на связывание фебуксостата с белками плазмы. Получены данные об отсутствии взаимодействия фебуксостата с колхицином, напроксеном, индометацином. Противопоказаниями для применения фебуксостата являются повышенная чувствительность к фебуксостату или к любому из вспомогательных веществ. С осторожностью следует применять препарат у пациентов с тяжелой стойкой хронической сердечной недостаточностью, с ишемической болезнью сердца в анамнезе, а так же на фоне одновременного применения с меркаптопурином или азатиоприном (так как возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности) [59].

Заключение

В рекомендациях EULAR 2016 г. по диагностике и лечению подагры отмечена важность систематического обследования пациентов с подагрой для вы-

явления сопутствующих заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска (почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемия, артериальная АГ, сахарный диабет и курение). Коррекция выявленных изменений является неотъемлемой частью лечения пациентов с подагрой.

Лечение больных подагрой в первую очередь должно быть направлено на нормализацию пуринового обмена. Важное значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения коморбидной патологии. Особенно это касается фармакологических средств, назначаемых для регулярного приема при АГ, ИБС, СД, дислипидемии. В ряде случаев при назначении некоторых из них наблюдается повышение уровня МК в плазме крови, фармакологический антагонизм препаратов, их побочные эффекты.

Так, при лечении АГ, сочетающейся с подагрой, наиболее опасны тиазидные диуретики, которые вызывают уменьшение объема жидкости в организме и за счет повышения реабсорбции МК в проксимальных отделах канальцев нефрона способствуют развитию ГУ. При выборе антигипертензивных препаратов у больных с АГ и метаболическими нарушениями предпочтительно назначать препараты, положительно или нейтрально влияющие на углеводный, липидный и пуриновый обмены. Доказано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – сартаны (лозартан, кандесартан) имеют умеренный урикозурический эффект. Они обладают метаболической нейтральностью. Агонисты имидазолиновых рецепторов, например рилменидин (Альбарел®), также положительно влияют на метаболический профиль, не увеличивая уровень МК и холестерина в плазме крови.

Следующим моментом обсуждения тактики ведения пациента с подагрой является решение вопроса о назначении уратоснижающей терапии и выборе конкретного препарата. Согласно современным рекомендациям лечение должно проводиться на протяжении всей жизни пациента, препаратом первого выбора является аллопуринол. Если при применении соответствующей дозы аллопуринола не удается достигнуть целевого уровня МК, а так же в случае развития побочных эффектов, связанных с применением аллопуринола или при снижении функции почек аллопуринол следует заменить на фебуксостат, который более эффективен при лечении пациентов с подагрой в сочетании с хронической болезнью почек, чем аллопуринол.

Литература

1. Борисенко Н.А., Селицкая О.В., Филимонова Л.А. и др. Подходы к лечению и реабилитации больных подагрой с коморбидной патологией. Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–15. – С. 827–830. / Borisenko N.A., Selickaya O.V., Filimonova L.A. i dr. Podhody k lecheniyu i rehabilitacii bol'nyh podagroy s komorbidnoj patologiej. Fundamental'nye issledovaniya. 2014; 10–15: 827–830. [in Russian]
2. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52. – С. 141–146. / Eliseev M.S. Novye mezhdunarodnye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu podagry: prostye otvety na prostye voprosy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 52: 141–146. [in Russian]
3. Михневич Э.А. Подагра: учеб.-метод. Пособие. Минск: БГМУ, 2014. – С. 28. / Mihnevich E.A. Podagra: ucheb.-metod. Posobie. Minsk: BGMU, 2014; 28. [in Russian]
4. Барскова В.Г., Ильинских Е.В., Елисеев М.С., Зилов А.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3. – № 8. – С. 40–44. / Barskova V.G., Il'inyh E.V., Eliseev M.S., Zilov A.V., Nasonov E.L. Kardiovaskulyarnyj risk u bol'nyh podagroy. Ozhirenie i metabolizm. 2006; 3: 8: 40–44. [in Russian]
5. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50. – № 6. – С. 15–18. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuyushchih zabolevanij u bol'nyh podagroy. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 50: 6: 15–18. [in Russian]
6. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50. – № 6. – С. 15–18. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuyushchih zabolevanij u bol'nyh podagroy. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 50: 6: 15–18. [in Russian]
7. Барскова В.Г., Елисеев В.Г., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50. – № 6. – С. 15–18. / Barskova V.G., Eliseev V.G., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuyushchih zabolevanij u bol'nyh podagroy. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 50 (6): 15–18. [in Russian]
8. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Здоров'я України. – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 46–48. / Bil'chenko A.V. Giperurikemiya kak faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij i smertnosti. Zdorov'ya Ukraїni. 2009; 10: 1: 46–48. [in Russian]
9. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Роль нового антигиперурикемического препарата Аденирикс (фебуксостат) в лечении подагры: рекомендации EULAR – 2016. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2018. – № 1. – С. 4. / Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Rol' novogo antigiperurikemicheskogo preparata Adenurix (febuksostat) v lechenii podagry: rekomendacii EULAR – 2016. Ehhfektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya. 2018; 1: 4 [in Russian]
10. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. (2003) Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. Arthr. Rheum. 2003; 48; 9: 531.
11. Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R. et al. (2004) Febuxostat (TMX-67), a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 23: 1111–1116.
12. Takano Y., Hase-Aoki K., Horiuchi H. et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. Life Sci. 2005; 76: 1835–1847.
13. Барскова В.Г. Диагностика подагры (лекция). Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 53. – № 4. – С. 62–66. / Barskova V.G. Diagnostika podagry (lekciya). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 53: 4: 62–66. [in Russian]
14. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии 2013 г. с дополнениями от 2016 г. / Federal'nye klinicheskie rekomendacii po revmatologii 2013 g. s dopolneniyami ot 2016 g. [in Russian]
15. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. / Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya / Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2017; 464. [in Russian]
16. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Нарушения пуринового обмена и подагрическая нефропатия. Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 54–57. / Nikolaev A.YU., Milovanov YU.S. Narusheniya purinovogo obmena i podagrisheskaya nefropatiya. Lechashchij vrach. 2006; 10: 54–57. [in Russian]
17. Барскова В. Г. Диагностика и лечение подагрического артрита. Лечащий врач. 2007. – № 2. – С. 88–90. / Barskova V. G. Diagno-

- stika i lechenie podagrisheskogo artrita. Lechashchij vrach. 2007; 2: 88–90. [in Russian]
18. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. и др. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2 типа. Клинич. геронт. – 2005. – Т. 11. № 4. – С. 7–13. / Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonov E.L. i dr. Osobennosti podagry, protekayushchej s sahar-nym diabetom 2 tipa. Klinich. geront. 2005; 11: 4: 7–13. [in Russian]
 19. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012. – Т. 50. – № 6. – С. 15–18. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Cha-stota metabolicheskogo sindroma i soputstvuyushchih zabole-vanij u bol'nyh podagroj. Dannye mnogocentrovogo issledova-niya. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 50: 6: 15–18. [in Russian]
 20. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота маркер и/или новый фактор риска развития сердечно со-судистых осложнений? РМЖ. – 2002. – Т. 10. – № 10. – С. 54–59. / Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Karaulova YU.L. Мос-hevaya kislota marker i/ili novyj faktor riska razvitiya serdechno so-sudistyh oslozhnenij? RMZH. 2002; 10: 10: 54–59. [in Russian]
 21. Кудяева Ф.М., Якунина И.А., Барскова В.Г. и др. Особенности женской подагры по сравнению с мужчинами, сопоставимыми по возрасту и длительности болезни. Научно-практ. ревматол. 2005; 32: 62–66. / Kudaeva F.M., Yakunina I.A., Barskova V.G. i dr. Osobennosti zhenskoy podagry po sravneniyu s muzhchinami, so-postavimymi po vozrastu i dlitel'nosti bolezni. Nauchno-prakt. revmatol. 2005; 32: 62–66. [in Russian]
 22. Барскова В.Г., Якунина И.А., Ильиных Е.В. и др. Особенности подагры у женщин. Тер. арх. – 2005. – Т. 75. – № 5. – С. 58–62. / Barskova V.G., Yakunina I.A., Il'inyh E.V. i dr. Osobennosti podagry u zhenshchin. Ter. arh. 2005; 75: 5: 58–62. [in Russian]
 23. Шуба Н.М. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии. Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 2. – № 52. – С. 14–22. / Shuba N.M. Giperurikemiya – mul'timorbidnaya pato-logiya v revmatologii. Ukr. revmatol. zhurn. 2013; 2: 52: 14–22. [in Russian]
 24. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия/бедро у пациен-тов с артериальной гипертензией: связь с уровнем мочевой кис-лоты. Клини. мед. – 2002. – Т. 80. – № 1. – С. 31–34. / Donskov A.S., Balkarov I.M., Golub' G.V. i dr. Klinicheskoe znachenie indeksa massy tela i indeksa taliya/bedro u pacientov s arterial'noj giperto-niej: svyaz' s urovnem mochevoy kisloty. Klin. med. 2002; 80: 1: 31–34. [in Russian]
 25. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваску-лярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 3. – С. 40–44. / Barskova V.G., Il'inyh E.V., Eliseev M.S. i dr. Kardiovaskulyarnyj risk u bol'nyh podagroj. Ozhirenie i metabo-lizm. 2006; 3: 40–44. [in Russian]
 26. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Метаболический синдром при по-дагре. Вест. Росс. акад. мед. наук. – 2008. – № 6. – С. 29–32. / Eliseev M. S., Barskova V.G. Metabolicheskij sindrom pri podagre. Vest. Ross. akad. med. nauk. 2008; 6: 29–32. [in Russian]
 27. Логинова, Т.К., В.В. Хоменко Порочный круг гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Врач. – 2004. – № 4. – С. 10–11. / Loginova, T.K., V.V. Homenko Porochnyj krug giperurikemiya, podagra i serdechno-sosudistyje zabolevaniya. Vrach. 2004; 4: 10–11. [in Russian]
 28. Эриванцева Т.Н., Олимпиева В.В., Чазова И.Е. и др. Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Тер. арх. – 2006. – Т. 78. – № 4. – С. 9–15. / Ehrivanceva T.N., Olimpjeva V.V., Chazo-va I.E. i dr. Metod ustanovleniya nalichiya metabolicheskogo sindro-ma u pacientov s arterial'noj gipertenziej i ozhireniem. Ter. arh. 2006; 78: 4: 9–15. [in Russian]
 29. Alderman M.H. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease. Cir-culation. 2007; 116: 80–83.
 30. Комаров Ф.И., Сагинова Е.А. Влияние подагры на общую смертность и риск коронарной болезни сердца. Клини. мед. – 2008. – Т. 86. – № 4. – С. 78. / Komarov F.I., Saginova E.A. Vliyanie podagry na obshchuyu smertnost' i risk koronarnoj bolezni serdca. Klin. med. 2008; 86: 4: 78. [in Russian]
 31. Ребров А.П., Магдеева Н.А. Артериальная гипертензия у боль-ных подагрой: возможности лечения. Лечащий врач. – 2008. – № 4. / Rebrov A.P., Magdeeva N.A. Arterial'naya gipertenziya u bol'nyh podagroj: vozmozhnosti lecheniya. Lechashchij vrach. 2008; 4. [in Russian]
 32. Lottmann K., Chen X., SchKdlich P.K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. Curr. Rheumatol. 2012; 14 (2): 195–203.
 33. Shah A., Keenan R.T. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardio-vascular disease: cause and effect? Curr. Rheumatol. Rep. 2010; 12 (2): 118–124. doi: 10.1007/s11926-010-0084-3
 34. Alderman M.H. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease. Cir-culation. 2007; 116: 80–83.
 35. Nishioka K. Hyperuricemia and atherosclerosis. Nippom Rinsho. 1993; 51: 2177–2181
 36. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсу-линорезистентности у больных подагрой и его влияние на фор-мирование клинических особенностей болезни. Тер. арх. – 2004. – Т. 76. – № 5. – С. 51–56. / Barskova V.G., Eliseev M.S., Na-sonov E.L. i dr. Sindrom insulinorezistentnosti u bol'nyh podagroj i ego vliyanie na formirovanie klinicheskix osobennostej bolezni. Ter. arh. 2004; 76: 5: 51–56. [in Russian]
 37. Batuman V. Lead ne Phropathe gout and hypertension. Am. J. Med. Sci. 1993; 305: 241–247.
 38. Heinig M., Johnson R.J. Role of uric acid in hypertension, renal di-sease, and metabolic syndrome. Clev. Clin. J. Med. 2006; 73: 1059–1106.
 39. Handler J. Managing hypertensive patients with gout who take thi-azide. J. Clin. Hypert. 2010; 12: 9: 730–735.
 40. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. Cardiovasc Drugs Ther. 2003; 17 (5–6): 397–414.
 41. Лебедева М.В. Оптимизация антигипертензивной терапии и функция эндотелия у больных подагрой и хроническим урат-ным тубулоинтерстициальным нефритом. Тер. арх. – 2010. – Т. 82. – № 6. – С. 43–46. / Lebedeva M.V. Optimizaciya antigiper-tenzivnoj terapii i funkciya ehndoteliya u bol'nyh podagroj i hronic-heskim uratnym tubulointersticijal'nym nefritom. Ter. arh. 2010; 82: 6: 43–46. [in Russian]
 42. Ребров А.П., Магдеева Н.А. Артериальная гипертензия у боль-ных подагрой: возможности лечения. Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 85–86. / Rebrov A.P., Magdeeva N.A. Arterial'naya giper-tenziya u bol'nyh podagroj: vozmozhnosti lecheniya. Lechashchij vrach. 2008; 4: 85–86. [in Russian]
 43. Feig D.I. Hyperuricemia and Hypertension. Advances in Chronic Kidney Disease 2012; 19: 6: 377–385.
 44. Hayashi K., Ozawa Y., Fujiwara K. et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles--with special references to glo-merular hypertension. Am J Nephrol. 2003 Jul-Aug; 23 (4): 229–244.
 45. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 369–79.
 46. Würzner G., Gerster J.C., Chioloro A. et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens. 2001 Oct; 19 (10): 1855–60.
 47. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 369–79.
 48. González-Ortiz M., Mora-Martínez J.M., Martínez-Abundis E., Balcázar-Muñoz B.R. Effect of valsartan on renal handling of uric acid in healthy subjects. J Nephrol. 2000 Mar-Apr; 13 (2): 126–8.
 49. Würzner G., Gerster J.C., Chioloro A. et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. J Hypertens. 2001 Oct; 19 (10): 1855–60.
 50. Бадюкин В.В. Диагностика и лечение подагрического артрита. Лечащий врач. – 2004. – № 7. – С. 16–20. / Badokin V.V. Diagno-stika i lechenie podagrisheskogo artrita. Lechashchij vrach. 2004; 7: 16–20. [in Russian]

51. Новикова И.М. Антигипертензивная терапия у больных с гиперурикемией. Автореф. канд мед.наук. М.: 2010. / Novikova I.M. Antigipertenzivnaya terapiya u bol'nyh s giperurikemiej. Avtoref. kand med.nauk. M.: 2010. [in Russian]
52. Европейские рекомендации по лечению подагры EULAR 2016. / Evropejskie rekomendacii po lecheniyu podagry EULAR 2016. [in Russian]
53. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Роль нового антигиперурикемического препарата Аденирик (фебуксостата) в лечении подагры: рекомендации EULAR – 2016. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2018. – Т. 1. – № 4. / Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Rol' novogo antigiperurikemicheskogo preparata Adenurik (febuksozata) v lechenii podagry: rekomendacii EULAR – 2016. Ehffektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya. 2018; 1: 4. [in Russian]
54. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Науч-практ. ревматол. – 2011. – № 2. – С. 58–65. / Barskova V.G., Il'inyh E.V., Nasonov E.L. Febuksozat – novyj preparat v terapii podagry. Nauch-prakt. revmatol. 2011; 2: 58–65. [in Russian]
55. Комаров Ф.И., Вермель А.Е. Фебуксостат в сравнении с аллопуринолом у больных гиперурикемией и подагрой. – Клини. мед. 2007. – Т. 85. – № 3. – С. 77. / Komarov F.I., Vermel' A.E. Febuksozat v sravnenii s allopurinolom u bol'nyh giperurikemiej i podagroy. Klin. med. 2007; 85: 3: 77. [in Russian]
56. Комаров Ф.И., Вермель А.Е. Сравнительная оценка фебуксостата и аллопуринола в лечении больных гиперурикемией и подагрой. Клини. мед. – 2006. – Т. 84. – №7. – С. 79. / Komarov F.I., Vermel' A.E. Sravnitel'naya ocenka febuksozata i allopurinola v lechenii bol'nyh giperurikemiej i podagroy. Klin. med. 2006; 84: 7: 79. [in Russian]
57. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xantine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine methabolism pathway. Arthr. Rheum. 2003; 48 (9): 531. / Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xantine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine methabolism pathway. Arthr. Rheum. 2003; 48 (9): 531.
58. Becker M.A., Schumacher H.R., 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. Arthr. Rheum. 2005; 52 (3): 916–23.
59. 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 Research & Therapy. 2010; 12: R63.

Сведения об авторах

З.А. Камбачокова – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Р.М. Арамисова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик