

Современные рекомендации по лечению подагры: фокус на уратснижающую терапию

Е.Ю.Погожева, В.Н.Амирджанова,
А.Е.Каратеев
ФГБНУ НИИ ревматологии
им. В.А.Насоновой, Москва

В статье представлены обновленные рекомендации EULAR 2016 г. и клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России 2018 г. по лечению подагры. Обсуждаются цели и основные принципы терапии подагры. Представлены данные об особенностях механизма действия, клинической эффективности и безопасности доступной в РФ уратснижающей терапии. Приведены данные клинических исследований препарата фебуксостат (селективный ингибитор ксантиноксидазы), показана его эффективность в отношении контроля уровня мочевой кислоты, возможность его назначения пациентам с хронической почечной недостаточностью, резистентностью к терапии аллопуринолом и аллергическими реакциями на аллопуринол.

Ключевые слова: подагра, клинические рекомендации, эффективность и безопасность, фебуксостат, Аденурик®.

Current Recommendations for Gout Treatment: Focus on Urate-Lowering Therapy

E.Yu.Pogozheva, V.N.Amirzhanova, A.E.Karateev
V.A.Nasonova Research Institute
of Rheumatology, Moscow

The article presents the updated EULAR recommendations (2016) and clinical recommendations of the Russian Association of Rheumatologists for the treatment of gout (2018). The goals and basic principles of gout therapy are discussed. Data on the features of the mechanism of action, clinical efficacy, and safety of urate-lowering therapy available in the Russian Federation are presented. Data of clinical studies of febuxostat (a selective xanthine oxidase inhibitor) are presented; its effectiveness in controlling uric acid levels, the possibility of its administration to patients with chronic renal failure, resistance to allopurinol therapy, and allergic reactions to allopurinol are shown.

Keywords: gout, clinical recommendations, effectiveness and safety, febuxostat, Adenuric®.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с

этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Как видно из определения, причиной развития данного заболевания является стойкая гиперурикемия. Так, повышение мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови ≥ 420 мкмоль/л у части больных приводит к образованию кристаллов МУН в суставах и мягких тканях. В свою очередь, к развитию гиперурикемии приводит сочетание генетических факторов, повышающих продукцию и снижающих выведение МК, и внешнего воздействия, включающего алиментарный фактор (повышенное потребление продуктов, содержащих пурины, алкоголь), сопутствующую патологию (артериальная гипертензия, ожирение), необходимость приема мочегонных препаратов. Откладывающиеся в синовиальной жидкости и околосуставных тканях кристаллы МУН, провоцируют развитие воспалительной реакции, клинически проявляющейся как острый артрит.

Визитной карточкой данного заболевания являются рецидивирующие атаки острого артрита (воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни, разрешение симптомов ≤ 14 дней, полная регрессия симптомов между эпизодами, моноартрит, гиперемия кожи над пораженным суставом, наиболее частая локализация – 1-й плюснефаланговый сустав, суставы средней части стопы, голеностопный сустав, суставы кистей). Однако в настоящее время имеются данные, что присутствие кристаллов МУН способно поддерживать хронический воспалительный процесс в суставах и близлежащих тканях и во время межприступного периода [2]. В данной связи, очень важным является своевременное назначение эффективной уратснижающей терапии, способной предотвратить развитие приступов артрита и улучшить прогноз заболевания (рис. 1–3).

Основные цели терапии подагры – быстрое и безопасное купирование подагрического артрита, предотвращение его рецидивов и осложнений, связанных с гиперурикемией. В 2016 г. были обновлены рекомендации EULAR по лечению подагры [3]. Среди общих принципов терапии подагры, первое место занимает необходимость полного информирования пациента о его состоянии, коморбидных заболеваниях, эффективных методах лечения острого приступа артрита и необходимости пожизненного поддержания МК ниже целевого уровня. Так, по мнению большинства экспертов, активное вовлечение пациентов в лечебный процесс позволит улучшить их приверженность к терапии. Данная точка зрения получила подтверждение в нескольких исследованиях [4, 5]. В частности, в работе F.Rees и соавт. было показано, что проведение специально организованных школ для пациентов способно в несколько раз повысить вероятность достижения целевого уровня МК [6].

Следующим важным принципом терапии подагры является обучение пациентов правильному образу жизни. Это диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, ограничение продуктов, богатых пуринами животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков, уменьшение массы тела при необходимости, регулярные физические упражнения. Необходимой составляющей терапии подагры является также выявление, лечение и профилактика коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, гиперлипидемия, диабет, ожирение).

Лечение острого приступа артрита (НПВП, колхицин, ГК внутрь и в/суставно) следует начинать как можно раньше. Профилактика приступов артрита должна проводиться в течение первых месяцев

уратснижающей терапии (НПВП, колхицин). Желательно исключить прием диуретиков [3, 7, 8].

Уратснижающая терапия является обязательной при повторном рецидиве артрита, хроническом артрите и наличии тофусов, должна проводиться пожизненно. Уже после первого приступа острого артрита ее рекомендуют назначать пациентам с дебютом заболевания в возрасте <40 лет, при очень высоком уровне МК в сыворотке крови (>480 мкмоль/л), наличии почечной патологии и других коморбидных заболеваний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца). Проведение уратснижающей терапии в остальных случаях (при неосложненной подагре) рекомендовано при неэффективности нефармакологических методов лечения [3, 7, 8]. Данную терапию необходимо проводить под контролем уровня МК (целевое значение 360 мкмоль/л и 300 мкмоль/л – для пациентов с тяжелым течением подагры, не рекомендовано длительное снижение уровня МК <180 мкмоль/л).

Препаратом первой линии является ингибитор ксантиноксидазы (КО) – аллопуринол, нарушающий превращение гипоксантина в МК (см. рис. 1). Аллопуринол, структурный аналог гипоксантина, трансформируется в организме в оксипуринол и экскретируется через почки, при этом только около 30% аллопуринола выводится в неизменном виде. Начинать терапию рекомендуется с 50–100 мг/сут с постепенным увеличением дозы каждые 2–4 нед. до достижения целевых значений МК [3, 7, 8]. Максимально допустимая суточная доза аллопуринола составляет 900 мг/сут.

Однако при практическом применении оказалось, что терапия аллопуринолом не всегда позволяет добиваться целевых значений МК. Это может быть связано как с невозможностью приема высоких доз препарата при нарушении функции почек, так и с неэффективностью данных дозировок у части пациентов, а также с низкой комплаентностью к терапии, в том числе и из-за необходимости титровать дозу препарата [9].

К другим недостаткам данного препарата относится возможность развития тяжелых токсических реакций, особенно при сниженной функции почек, и участие данного препарата в пуриновом обмене из-за структурной схожести с гипоксантином.

В случае неэффективности и непереносимости аллопуринола, а также у пациентов с почечной недостаточностью препаратом выбора является фебуксостат (Аденурик®) – непуринный (селективный ингибитор КО). В отличие от аллопуринола, фебуксостат взаимодействует не только с редуцированной, но и с окисленной формой КО, создает с обеими формами крепкие связи, что позволяет длительно блокировать активность фермента и обеспечивать более выраженное снижение уровня МК [10]. Еще одним преимуществом фебуксостата является то, что благодаря своей структуре, данный препарат практически не оказывает влияния на другие ферменты, участвующие в пуриновом обмене, что и определяет селективность его действия [11].

После приема внутрь фебуксостата происходит быстрое и практически полное его всасывание, и затем связывание с белками плазмы (в основном с альбумином). Метаболизм фебуксостата осуществляется в основном в печени, по большей части за счет конъюгации с помощью ферментной системы уридиндифосфата глюкокурозилтрансферазы (УДФ-ГТ) и только незначительная его часть подвергается окислению с участием изоферментов системы цитохрома P450 [12]. Прием его с пищей или антацидами

Рис. 1. Образование мочевой кислоты и точки приложения ингибиторов ксантиноксидазы



Рис. 2. Терапия острого артрита [7]

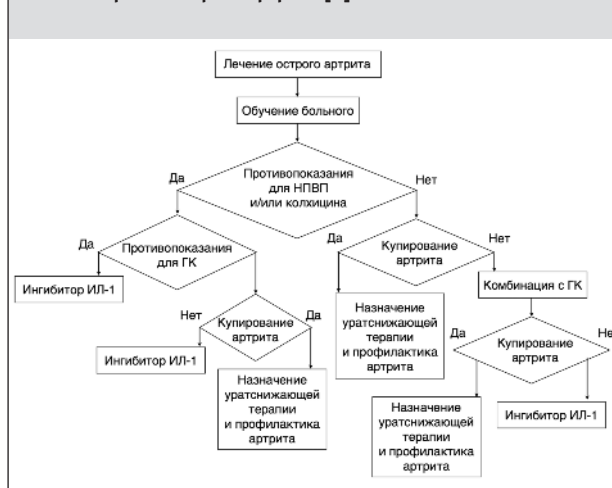
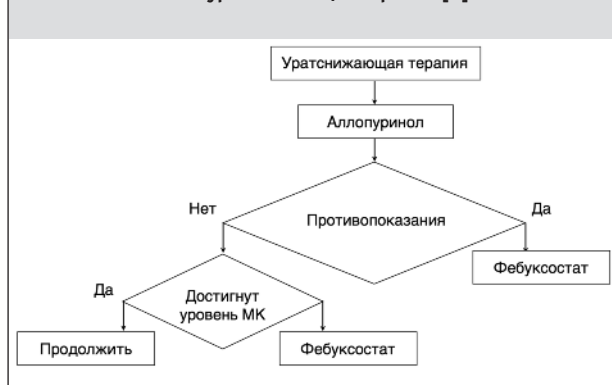


Рис. 3. Назначение уратснижающей терапии [7]



суущественно не влияет на биодоступность. Также немаловажным в практическом смысле является отсутствие взаимодействия препарата с лекарственными средствами, применяющимися для лечения и профилактики острого подагрического артрита (напроксен, индометацин, колхицин) [13, 14]. Препарат и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почки.

В терапии подагры фебуксостат применяют в дозировках 80 и 120 мг/сут за один прием. Доза препарата не требует коррекции в зависимости от пола, возраста, а также наличия легкой и средней степени печеночной и почечной недостаточности [15, 16].

В настоящее время известно, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП). При этом основной проблемой в лечении таких пациентов являются побочные эффекты, вызванные приемом уратснижающих препаратов. Из-за этих неблагоприятных эффектов, необходимо снижение дозы, что приводит к недостаточной эффективности проводимой тера-

пии. Эффективность и безопасность терапии фебуксостатом у пациентов с поражением почек изучались в большом количестве крупных исследований. Полученные данные позволили рекомендовать данный препарат пациентам с ХБП без коррекции дозы [3, 7, 8]. Так, в работе Y. Shibagaki и соавт., изучалась эффективность и безопасность постепенного повышения дозы фебуксостата в течение 6 мес. у 70 больных с ХБП 3Б, 4- и 5-й стадий, проводился мониторинг артериального давления, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии после снижения МК. После 6 мес. наблюдения, снижение СКФ отмечено не было и более чем у 70% пациентов удалось достичь целевого уровня МК, при этом у больных с ХБП стадии 3Б снижение уровня МК составило >40%, а при ХБП 4- и 5-й стадий >50%. Многофакторный анализ показал, что большее снижение уровня МК при применении фебуксостата было связано с увеличением СКФ и тенденцией к снижению протеинурии [17]. Полученные результаты подтверждаются данными другого исследования, в котором анализировались данные 551 пациента из когорты больных, включенных в исследование EXCEL, период наблюдения составлял более 4 лет. Было показано, что более выраженное и устойчивое снижение уровня МК связано с меньшим снижением функции почек ($p < 0,001$), т. о. длительная терапия фебуксостатом препятствовала снижению функции почек у пациентов с подагрой [18].

Большой интерес представляют данные метаанализа, включавшего 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количеством 1317 пациентов. В группе, получавшей фебуксостат, помимо значительного снижения содержания МК в сыворотке крови, среди пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадий было обнаружено значимое повышение СКФ. При этом достоверных различий по частоте развития осложнений между группой фебуксостата и плацебо выявлено не было [19].

В недавно опубликованной работе сравнивались эффективность длительного приема аллопуринола и фебуксостата и их влияние на функцию почек у пациентов с ХБП и гиперурикемией. Это было ретроспективное исследование 316 взрослых пациентов с гиперурикемией и ХБП (СКФ ≤ 60 мл/мин), 83 получали аллопуринол и 233 фебуксостат. Результаты исследования показали, что фебуксостат 40 мг был более эффективен в отношении снижения уровня МК в сыворотке крови, чем аллопуринол 100 мг, и повышал СКФ при длительном приеме, в то время как на фоне терапии аллопуринолом СКФ продолжала снижаться. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод, что длительное применение фебуксостата может оказывать защитное действие на почки. Кроме того, не было выявлено серьезных побочных реакций, и пациенты хорошо переносили препарат [20].

Сходные данные относительно величины уратснижающего эффекта фебуксостата и аллопуринола у пациентов с патологией почек были получены в результате проведенного ранее метаанализа. Так, снижение МК ниже 360 мкмоль/л на фоне терапии фебуксостатом в дозе 80 мг составляла 44–71%, в дозе 40 мг – 43–52%, аллопуринолом 100 или 200 мг – 0–46% через 6 мес. терапии [21].

Эффективность и безопасность фебуксостата была продемонстрирована в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, таких как FACT, APEx, EXCEL CONFIRMS и FOCUS [22–26].

В первом из опубликованных исследований (FACT, 2005 г.) сравнивался прием фебуксостата 80 и

120 мг/сут и аллопуринола в дозе 300 мг/сут у 760 пациентов с подагрой в течение 52 нед. наблюдения. Критериями исключения из исследования, помимо прочих, были признаки почечной недостаточности и заболевания печени, у 35% пациентов выявлялось легкое и умеренное нарушение функции почек. По окончании периода наблюдения, целевых значений уровня МК достигли 53% пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг и 62% – в дозе 120 мг/сут; в группе пациентов, получающих аллопуринол, результат был достигнут у 21%. По частоте нежелательных явлений различий между группами выявлено не было [22].

В исследовании APEx, 2008 г., проводилось сравнение фебуксостата 80, 120 и 240 мг/сут, аллопуринола 300 и 100 мг/сут (в зависимости от уровня креатинина) и плацебо у 1067 пациентов в течение 28 нед., 40% пациентов имели умеренное нарушение функции почек. К концу исследования целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов, получавших фебуксостат (у 76–94% в зависимости от дозы), у 41% использовавших аллопуринол и у 1% пациентов в группе плацебо. Частота и спектр нежелательных явлений в группах не различались, причем у пациентов с нарушением функции почек, прием фебуксостата в дозе, превышающей терапевтическую (240 мг), не приводил к увеличению частоты побочных эффектов [23].

В одном из самых масштабных по числу пациентов (2269 человек) исследовании CONFIRMS сопоставлялся уратснижающий эффект средних доз фебуксостата (40 и 80 мг/сут) и аллопуринола (200 и 300 мг/сут) в течение 26 нед. наблюдения [25]. Так, целевых значений МК удалось достичь 45% пациентов получавших аллопуринол 300 мг и фебуксостат 40 мг и 67%, получавших более высокую дозу фебуксостата (80 мг). При этом у 1483 пациентов с нарушением функции почек уратснижающий эффект фебуксостата был более выраженным (при приеме 40 мг – 50%, 80 мг – 72%), а аллопуринола слабее – 42%. Как и в предыдущих работах, по частоте нежелательных явлений, в том числе сердечно-сосудистых катастроф, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Большой интерес представляют данные исследования FOCUS, в котором анализировалась эффективность терапии фебуксостатом у 61 пациента с подагрой в течение длительного периода наблюдения (4 года). Так, через 1 год терапии, целевого значения уровня МК удалось достичь 78% пациентов, на 2-й год – 76%, на 3-й год – 84% и на 4-й год – 90% больных, и у 76,9% произошло полное рассасывание тофусов [26].

Таким образом, в последние годы арсенал лекарственных средств для патогенетической терапии подагры значительно расширился за счет появления препарата с улучшенным механизмом действия. В клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности, прием фебуксостата обеспечивал более эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом при индивидуально подобранной дозе препаратов, при этом безопасность приема данных препаратов была сопоставима. Несомненным преимуществом фебуксостата (Аденурик®) является возможность его назначения пациентам с хронической почечной недостаточностью, резистентностью к терапии аллопуринолом и аллергическими реакциями на аллопуринол. К тому же отсутствие необходимости в титровании дозы Аденурика позволяет ускорить подбор оптимальной терапевтической дозировки и способствует повыше-

нию приверженности пациентов к лечению подагры. Применение фебуксостата дает пациентам шанс постоянно получать уратснижающую терапию и улучшить прогноз заболевания.

Литература / References

1. Елисеев М.С. Подагра. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: Геотар, 2017. – С. 253–264. / Eliseev M.S. Podagra. Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. M.: Geotar, 2017; 253–264. [in Russian]
2. Chowalloor P.V., Keen H.I. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (5): 638–645.
3. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017; 76: 29–42.
4. Spencer K., Carr A., Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1490–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-2008016
5. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine.* 2011; 78: 456–9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.010
6. 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.
7. Cr.rosminzdrav.ru. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Подагра. 2018 г. Подготовлены Ассоциацией ревматологов России. / Cr.rosminzdrav.ru. Министерство Zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii. Podagra. 2018 g. Podgotovleny Assotziatsiej revmatologov Rossii. [in Russian]
8. 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 (ESCI-SIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (10): 1312–24.
9. Stamp L., Merriman T., Barclay M. et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 170–174.
10. Love B.L., Barrons R., Veverka A., Snider K.M. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy.* 2010 Jun; 30 (6): 594–608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
11. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 Suppl 9: S531.
12. Khosravan R., Grabowski B.A., Wu J.T., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45 (8): 821–41.
13. Khosravan R., Mayer M.D., Wu J.T. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (suppl): 102–3.
14. Khosravan R., Wu J.T., Joseph-Ridge N., et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol.* 2006 Aug; 46 (8): 855–66.
15. Komoriya K., Hoshida S., Takeda K., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics and safety of febuxostat (TMX-67), a nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct; 23 (8–9): 1119–22.
16. Swan S., Khosravan R., Mauer M.D., et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (suppl 9): 529.
17. Shibagaki Y., Ohno I., Hosoya T., Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2014; 37 (10): 919–25.
18. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med.* 2013; 125 (1): 106–14.
19. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C., et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul; 98 (29): e16311. doi: 10.1097/MD.00000000000016311.
20. Yang A.Y. Comparison of long-term efficacy and renal safety of febuxostat and allopurinol in patients with chronic kidney diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020 Jan; 58 (1): 21–28. doi: 10.5414/CP203466.
21. van Echteld IADurme C., Falzon L. et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheum. Suppl.* 2014; 92: 48–54.
22. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8; 353 (23): 2450–61.
23. Schumacher H.R., 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 Nov 15; 59 (11): 1540–8.
24. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R., et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting*; 2006.
25. 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 (2): R63.
26. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, openlabel extension study [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul; 65 Suppl. II: 93.

Сведения об авторах:

Погожева Елена Юрьевна – к.м.н., н.с., ФГБУ НИИР им В.А.Насоновой, Москва

Амирджанова Вера Николаевна – д.м.н., в.н.с., ФГБУ НИИР им В.А.Насоновой, Москва

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., руководитель лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБУ НИИР им В.А.Насоновой, Москва