

Т.С. Силантьева¹
В.К. Казимирко¹
И.А. Козак²
Л.Н. Иваницкая¹
А.Г. Дубкова¹
В.В. Кутовой¹

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

ПОДАГРА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНТЕРНИСТА

В статье представлены данные об эпидемиологии, патогенезе, терапии при подагре, правилах применения урикодепрессантов и урикозурических средств.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, лечение, гипоурикемические препараты.

Подагра, о которой врачи почти забыли в середине прошлого столетия, в XXI в. все чаще напоминает о себе. За последние 20 лет заболеваемость первичной подагрой повысилась более чем в два раза [2]. Об актуальности проблемы свидетельствует большое количество публикаций последних лет, посвященных подагре и гиперурикемии [1, 4–6, 15]. Сегодня детально изучена патогенетическая взаимосвязь и доказано значение ассоциации гиперурикемии и подагры с инсулинорезистентностью, ожирением, артериальной гипертензией, с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, поражением почек, а, следовательно, и с повышением смертности [3, 6, 14, 17, 19]. Гиперурикемия рассматривается как весомый фактор риска развития: гипертензии — 2–3-кратное повышение риска за 5–7 лет; повреждения почек — 5-кратное повышение риска за 2 года при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови >330 мкмоль/л; кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний — 3–5-кратный риск. В связи с этим ставится задача выявления лиц с гиперурикемией и ее коррекция. Проблема гиперурикемии и подагры вызывает интерес также в связи с развитием трансплантологии и применением пациентам после пересадки органов циклоспорина и такролимуса, нарушающих почечный транспорт уратов и способствующих развитию гиперурикемии [16].

В развитых странах подагрой болеют не менее 1–3% взрослого населения, а гиперурикемию выявляют у 4–20%. В Украине распространенность заболевания составляет 5–28 случаев на 1000 мужчин и 1–6 случаев на 1000 женщин, а распространенность гиперурикемии — 15–20% [8–10, 12, 18].

Несмотря на то что о подагре известно и врачам, и практически всему населению, сегодня эта

болезнь остается поздно диагностируемым и плохо курируемым заболеванием, и в то же время, по мнению многих клиницистов, подагра относится к тем заболеваниям, которые можно контролировать, предупреждать развитие рецидивов артрита и осложнений. Об этом свидетельствует то, что с введением в терапию подагры гипоурикемических средств частота случаев тофусной подагры снизилась [12].

Так почему сегодня так много больных с поздней тофусной стадией подагры, с подагрической нефропатией? Понимать сущность подагры и знать детально возможности терапии этого заболевания обязан не только ревматолог, но и каждый врач-интернист. Это особенно важно, поскольку современная концепция медицинской помощи предусматривает, что именно врач первичного звена будет лечить 80% всех больных. И среди этих лиц обязательно будут больные подагрой.

Подагру рассматривают как хроническое системное заболевание, развивающееся в результате нарушения пуринового метаболизма, что обуславливает увеличение количества мочевой кислоты в крови (гиперурикемию) и отложение кристаллов натриевой соли мочевой кислоты (уратов), слабо растворимых в жидкостях организма, в тканях опорно-двигательного аппарата, почках, мочевых путях, других внутренних органов с индукцией вторичных реактивных воспалительных изменений. Однако подагру нельзя идентифицировать с гиперурикемией: бессимптомная гиперурикемия прогрессирует до клинических проявлений подагры у 1 из 30 лиц в общей популяции. Риск развития подагры повышается по мере увеличения урикемии: при нормальном содержании мочевой кислоты риск составляет 5 на 1000, а при уровне $>0,6$ ммоль/л — 305 на 1000 человек. Чаще подагрой болеют мужчины, что связано с более высокой и длительной

урикемией, развивающейся еще в пубертатный период, у женщин — максимальная урикемия наблюдается только после наступления менопаузы. Поэтому у мужчин наиболее высокая заболеваемость наблюдается в возрасте 40–50 лет, у женщин — в ≥ 60 лет. Только у 3–6% пациентов симптомы появляются в возрасте младше 25 лет.

Сегодня довольно подробно изучены биохимия подагры, причины гиперурикемии, установлен предел растворимости уратов, то есть уровень, выше которого могут образовываться кристаллы моноурата натрия, который равен 6,8 мг/дл, а также многие патогенетические механизмы развития острого и обострения хронического подагрического артрита.

Задачи лечения подагры предусматривают: 1) купирование острого артрита; 2) предупреждение рецидивов артрита, развития хронического артрита, образования и роста тофусов, развития уролитиаза [7, 10, 13, 15].

Первая задача — купирование приступа острого артрита — эффективно решается с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина или глюкокортикоидов. Из НПВП более эффективными и чаще применяемыми являются неселективные с более выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием. Боль, воспаление проходят, восстанавливается функция сустава и чаще всего — пациент забывает о болезни на некоторое время, а именно до следующего приступа артрита. Но следует помнить, что применение этих средств не предотвращает прогрессирование подагры, не излечивает больного, а лишь устраняет один из симптомов подагры. Подагра — коварное заболевание, и если мы не снизим уровень урикемии, оно все чаще будет напоминать о себе более длительными приступами артрита, пока однажды боль в суставах станет постоянной, появятся деформация суставов, тофусы, поражение почек, и тогда восстановить работоспособность больному будет практически невозможно. Поэтому важнейшей и основной частью лечения при подагре является решение второй группы задач, что достигается с помощью терапии, направленной на снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. В соответствии с рекомендацией Европейской лиги по борьбе с ревматизмом, в настоящее время целевым при лечении подагры считается уровень урикемии, не превышающий 0,36 ммоль/л (6,0 мг/дл). Превышение этой нормы ассоциируется с повышением риска развития подагры у мужчин в 4 раза, у женщин — в 17 раз [12].

Известно, что гиперурикемия обусловлена одним из следующих механизмов: повышением синтеза мочевой кислоты в организме (метаболический тип); нарушением экскреции мочевой кислоты почками (почечный тип); или сочетанием этих механизмов (смешанный тип). Многочисленные исследования свидетельствуют, что именно уменьшение экскреции мочевой кислоты имеет место у 90% пациентов с первичной подагрой.

Для того чтобы установить тип гиперурикемии, необходимо не только определить уровень урикемии, но также концентрацию мочевой кислоты в суточной порции мочи. Урикозурия в норме составляет 600–800 мг/сут (1,8–3,6 ммоль/сут), клиренс мочевой кислоты — 9 мл/мин. О повышенном образовании мочевой кислоты (при обычной диете, содержащей пуриновые основания) свидетельствует выделение с мочой уратов >800 мг/сут. Содержание в суточной моче уратов <600 мг/сут наблюдается при гиперурикемии почечного происхождения.

С учетом метаболизма пуринов базисная терапия подагры возможна либо путем уменьшения синтеза мочевой кислоты в организме и поступления уратов с пищей, либо путем повышения экскреции уратов почками, что, учитывая частоту последних нарушений, было бы наиболее эффективным.

Следует помнить, что у 50% пациентов с подагрой во время острого приступа артрита определяется нормальный уровень урикемии, что объясняется урикозурическими эффектами секреции адренокортикотропного гормона и стимуляции надпочечников в результате стресса, обусловленного болью, и на этот уровень нельзя ориентироваться при проведении базисной терапии.

Антигиперурикемическая терапия включает комбинацию немедикаментозных и медикаментозных методов, требует комплексного и длительного лечения и является сложной проблемой, что возможно только при сотрудничестве врача и больного [10–13].

Важное значение имеет изменение образа жизни: прекращение злоупотребления алкогольными напитками, уменьшение массы тела при ожирении, замена тиазидных диуретиков (в случае их применения больным). Исследования последнего десятилетия показали, что даже строгая, малопуриновая диета уменьшает урикемию лишь на 0,06 ммоль/л (на 15–20%), а суточную урикозурию — не более чем на 200–400 мг, что незначительно для большинства пациентов. Однако в случае умеренной гиперурикемии соблюдение диеты может обусловить лечебный эффект, а если учитывать, что диетические погрешности могут провоцировать приступ подагры, то очевидно, что соблюдение этих рекомендаций необходимо всем больным подагрой.

В соответствии с рекомендациями EULAR (2011), проведение медикаментозной терапии, направленной на нормализацию уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, показано пациентам: с приступами острого артрита более 1 раза в год, с хроническим артритом, при наличии тофусов, нефролитиаза или рентгенологических признаков подагры [15].

Из антигиперурикемических средств применяют препараты двух групп: урикодепрессанты и урикоэлиминаторы. Доказано, что терапия как урикодепрессантами, так и урикозурическими средствами способствует уменьшению тофусов со схожей скоростью, если концентрация уратов снижается до одинакового уровня [12, 16].

Стандартная клиническая практика заключается в достижении целевого уровня урикемии за счет постепенного повышения дозы антигиперурикемического препарата (титрования) в течение первых недель — месяцев лечения и применение препарата в поддерживающей дозе в течение всей жизни.

Имеющиеся сегодня в распоряжении врача урикодепрессанты, аллопуринол и фебуксостат, ингибируют фермент ксантиноксидазу и тем самым снижают синтез мочевой кислоты.

Для снижения урикемии чаще применяют аллопуринол. Он эффективен как при гиперпродукции, так и недостаточной экскреции уратов почками. Аллопуринол назначают по 100 мг/сут с последующим повышением дозы на 100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня урикемии. Максимальная доза — 800 мг/сут [10, 12, 13].

У 2% пациентов при применении аллопуринола могут развиваться относительно легкие побочные реакции, такие как зуд, дерматит, крайне редко — серьезные повреждения печени, связанные с токсичностью препарата, а также тяжелые реакции гиперчувствительности — тяжелый дерматит, сопровождающийся признаками васкулита, лихорадкой, печеночной и почечной дисфункцией. При легких проявлениях проводят десенсибилизацию, которая эффективна у половины пациентов. При первых признаках токсического эффекта аллопуринол необходимо отменить и рассмотреть возможность назначения других препаратов.

Недавно появился урикодепрессант — фебуксостат, он, в отличие от аллопуринола, ингибирует и окисленную, и восстановленную формы ксантиноксидазы, но по эффективности при длительном применении препараты практически не отличаются. Стартовая доза фебуксостата 40 мг/сут, через 2 нед, если не достигнут целевой уровень урикемии, возможно повышение дозы до 80–120 мг/сут. Есть рекомендации об осторожности применения фебуксостата у пациентов с уже имеющейся ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью [10, 12].

Урикозурические средства для коррекции гиперурикемии при лечении подагры применяли еще до появления урикодепрессантов. Если в 80–90 годах XX ст. в Украине урикозурики наравне с урикостатиками занимали важное место в патогенетическом лечении при подагре, в последующие годы роль урикозурических средств стала заметно скромнее, а затем они исчезли с нашего рынка. Испытание временем выдержали лишь некоторые из этих препаратов. Широко применяемые в прежние годы сульфинпиразон и бензбромарон в настоящее время не используют из-за их токсичности и недоступности [12]. А между тем, есть группа больных подагрой, для которых эти средства являются необходимым компонентом успешной терапии — это случаи неэффективности монотерапии урикостатиками, резистентности к аллопуринолу, непереносимости и развития побочных эффектов, лица со значительным снижением элиминации мочевой кислоты почками. Урикозурические препара-

ты можно применять в качестве препаратов I ряда у пациентов с первичной (идиопатической) формой подагры со значительным уменьшением выделения уратов почками, но при этом необходимо соблюдать ряд требований [7]. Их можно назначать как альтернативу ингибиторам ксантиноксидазы у пациентов с нормальной функцией почек, но они неэффективны у лиц с почечной недостаточностью, если клубочковая фильтрация <50 мл/мин, и противопоказаны, если экскреция мочевой кислоты в суточной моче ≥800 мг и наблюдается нефролитиаз [20].

В настоящее время в разных странах мира в качестве урикозурического средства применяют преимущественно пробенецид. Препарат увеличивает выделение мочевой кислоты почками благодаря ингибированию анионного обменника — транспортера URAT1, ответственного за реабсорбцию профильтрованных уратов почечным проксимальным канальцем [16]. Пробенецид назначают в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед, в дальнейшем дозу повышают каждые 1–2 нед на 500 мг до достижения целевого уровня урикемии. Максимальная доза 2–3 г/сут. Лечение пробенецидом в невысоких дозах можно успешно проводить в течение ряда лет [16]. Из побочных эффектов стоит отметить диспептические расстройства и аллергические реакции, возникающие редко.

При назначении патогенетического лечения больным подагрой важно соблюдать ряд правил: 1) назначать гипоурикемические препараты только после полного разрешения острой подагрической атаки (через 2–4 нед), однако, если до развития приступа больной принимал их, режим применения не меняют и дополнительно назначают противовоспалительную терапию; 2) для профилактики развития суставного криза после начала терапии по снижению концентрации мочевой кислоты назначают низкие дозы НПВП или колхицин (0,6 мг 2 раза в сутки пациентам с нормальной функцией почек, дозу снижают при ее нарушении и пациентам в возрасте старше 70 лет, на период 6 мес); 3) уровень урикемии необходимо постоянно мониторировать, а дозу препарата — титровать для определения минимально эффективной; 4) при приеме этих препаратов рекомендуется выпивать жидкости не менее 2–3 л/сут, диурез должен составлять не менее 2 л/сут; 5) для снижения кислотности мочи и риска образования камней курсами назначают цитратные смеси.

Если при применении аллопуринола или фебуксостата сохраняется гиперурикемия и уратурия, превышающая 800–1000 мг/сут, дополнительно назначают пробенецид. Пробенецид можно назначать сочетанно как с аллопуринолом, так и с фебуксостатом. Одновременное применение аллопуринола и фебуксостата недопустимо [7, 16].

Терапию считают эффективной при достижении целевой урикемии, предотвращении рецидивов артрита, уменьшении числа и исчезновении тофусов, стабилизации уролитиаза.

К сожалению, часто после устранения проявлений острого подагрического артрита лечение подагры прекращается до следующего приступа, что усугубляет течение болезни. Большое значение имеет информированность пациента с подагрой. Больной должен знать о последствиях гиперурикемии, о факторах, провоцирующих приступ артрита, о назначаемых препаратах и проводимых лечебных мероприятиях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барскова В.Г. (2009) Диагностика и лечение подагры. Гринвуд, Москва, 24 с.
2. Барскова В.Г. (2010) Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. Терапевтический архив, 1: 68–73.
3. Бильченко А.В. (2009) Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Здоров'я України, 10(1): 46–48.
4. Борткевич О.П., Білявська Ю.В. (2011) Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції. Здоров'я України, 2(17): 69–71.
5. Головач І.Ю. (2013) Особливості фармакотерапії у пацієнтів із подагрою із застосуванням пробенециду. Український ревматологічний журнал, 1(51): 90.
6. Дзяк В.Г., Хомазюк Т.А. (2010) Подагра: «капкан» метаболічних проблем. ТОВ Роял Принт, Дніпропетровськ, 112 с.
7. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. (2005) Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. Литтерра, Москва, 544 с.
8. Кинев К.Г. (1980) Подагра: Пер. с болг. Медицина, М, 128 с.
9. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2012) Динамика стану здоров'я народу України та регіональні особливості. (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 211 с.
10. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2013) Національний підручник з ревматології. МОРІОН, Київ. 672 с.
11. Поворознюк В.В., Дубецька Г.С. (2011) Гиперурикемия та подагра в людей різного віку та статі. Новости медицины и фармации, 9(364): 16–18.
12. Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.) (2011) Ревматология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 720 с.
13. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. (2006) Ревматичні хвороби та синдроми. Книга плюс, Київ, 680 с.
14. Свищенко Е.П. (2012) Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Здоров'я України, 7(284): 9.
15. Шуба Н.М. (2013) Гиперурикемия — мультиморбидная патология в ревматологии. Український ревматологічний журнал, 2(52): 7–10.

16. Джон Х. Клиппел (ред.) (2012) Ревматические заболевания. Том 2: Заболевания костей и суставов: Пер. с англ. ГЭОТАР-Медиа, Москва: 229 – 264.

17. Lottmann K., Chen X., Schädlich P.K. (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. Curr. Rheumatol. Rep., 14(2): 195–203.

18. Pacifico L., Cantisani V., Anania C. et al. (2009) Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. Eur. J. Endocrinol., 160(1): 45–52.

19. Sophie L. Stocker, Kenneth M. Williams, Andrew J. McLachlan, Garry G. Graham and Richard O. Day. (2008) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction between Allopurinol and Probenecid in Healthy Subjects. J. Clin. Pharmacokinet., 47(2), с.111–118.

20. Yu T.F et al. (1962) Renal function in gout. Am.J.Med, 33: 829–844.

ПОДАГРА В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНТЕРНІСТА

**Т.С. Силантьєва, В.К. Казимирко,
І.О. Козак, Л.М. Іваніцька,
А.Г. Дубкова, В.В. Кутувий**

Резюме. У статті наведено дані про епідеміологію, патогенез, терапію при подагрі, правила застосування урикодепресантів і урикозуричних препаратів.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, лікування, гіпоурикемічні препарати.

PODAGRA IN PRACTICE OF INTERNISTS

**T.S. Silantieva, V.K. Kazimirko,
I.A. Kozak, L.M. Ivanitskaya,
A.G. Dubkova, V.V. Kutovyi**

Summary. The article presents data on the epidemiology, pathogenesis, treatment of podagra, application rules of urecemic depressants and hypoureccemic medications.

Key words: podagra, hyperurecemia, treatment, hypoureccemic medications.

Адрес для переписки:

Силантьєва Татяна Сергеевна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Пациентам с псориазом стоит провериться на наличие у них увеита

Подготовила Анна Антонюк

Специалисты Университета Копенгагена (University of Copenhagen), Дания, считают необходимой проверку пациентов с псориазом (ПС) и псориазическим артритом (ПсА) на наличие увеита (УВ), и наоборот, больных УВ — на псориазическое поражение кожи и суставов («JAMA Dermatology»), базируясь на данных общенационального исследования (01.01.1997 — 03.12.2011) с участием 74 129 пациентов с ПС и 13 114 с УВ в возрасте ≥18 лет. Заболеваемость УВ в общей популяции составляла 2,02 на 10 тыс. человеко-лет (95% ДИ 1,99–2,06), 2,88 на 10 тыс. человеко-лет (95% ДИ 2,33–3,56) среди лиц с диагностированным

ПС средней степени тяжести, 4,23 на 10 тыс. человеко-лет (95% ДИ 2,40–7,45) — с тяжелой формой ПС и 5,49 на 10 тыс. человеко-лет (95% ДИ 3,36–8,96) — с ПсА. Риск развития УВ у пациентов с ПС средней степени тяжести составил 38% (ОШ 1,38; p=0,02), с тяжелой формой ПС — 40% (ОШ 1,4; p=0,34) и 150% (ОШ 2,5; p<0,001) — у пациентов с ПсА. У пациентов с УВ повышен риск развития ПС средней тяжести на 59% (ОШ 1,59; p<0,001), тяжелого ПС — в >2 раза (ОШ 2,17; p<0,001), ПсА — почти в 4 раза (ОШ 3,77; p<0,001).

Egeberg A., Khalid U., Gislason G.H. et al. (2015) Association of psoriatic disease with uveitis: a danish nationwide cohort study. JAMA Dermatol., July 29 [Epub ahead of print].

Pullen L.C. (2015) Patients with psoriasis should be examined for uveitis. Medscape Medical News, July 30 (<http://www.medscape.com/viewarticle/848887>).