

Основные положения международных и российских рекомендаций по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой

*И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, М.С. Петрова,
Р.А. Башкинов, А.Ю. Фонтуренко*

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.
Мечникова*

Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург

Введение

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) – повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [1–5]. Ее распространенность в Российской Федерации составляет 16,8–25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин в возрасте от 25 до 64 лет [6–10]. Подагрой следует считать хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекислового обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты, в тканях откладываются кристаллы натриевой соли (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [11]. В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [2, 3].

Несмотря на имеющиеся данные о механизмах развития и факторах риска ГУ и подагры, терапия этих состояний не всегда успешна. Одной из причин является высокая частота коморбидных состояний, наиболее значимым из которых признана патология сердечно-сосудистой системы и почек (рис. 1) [12–24].

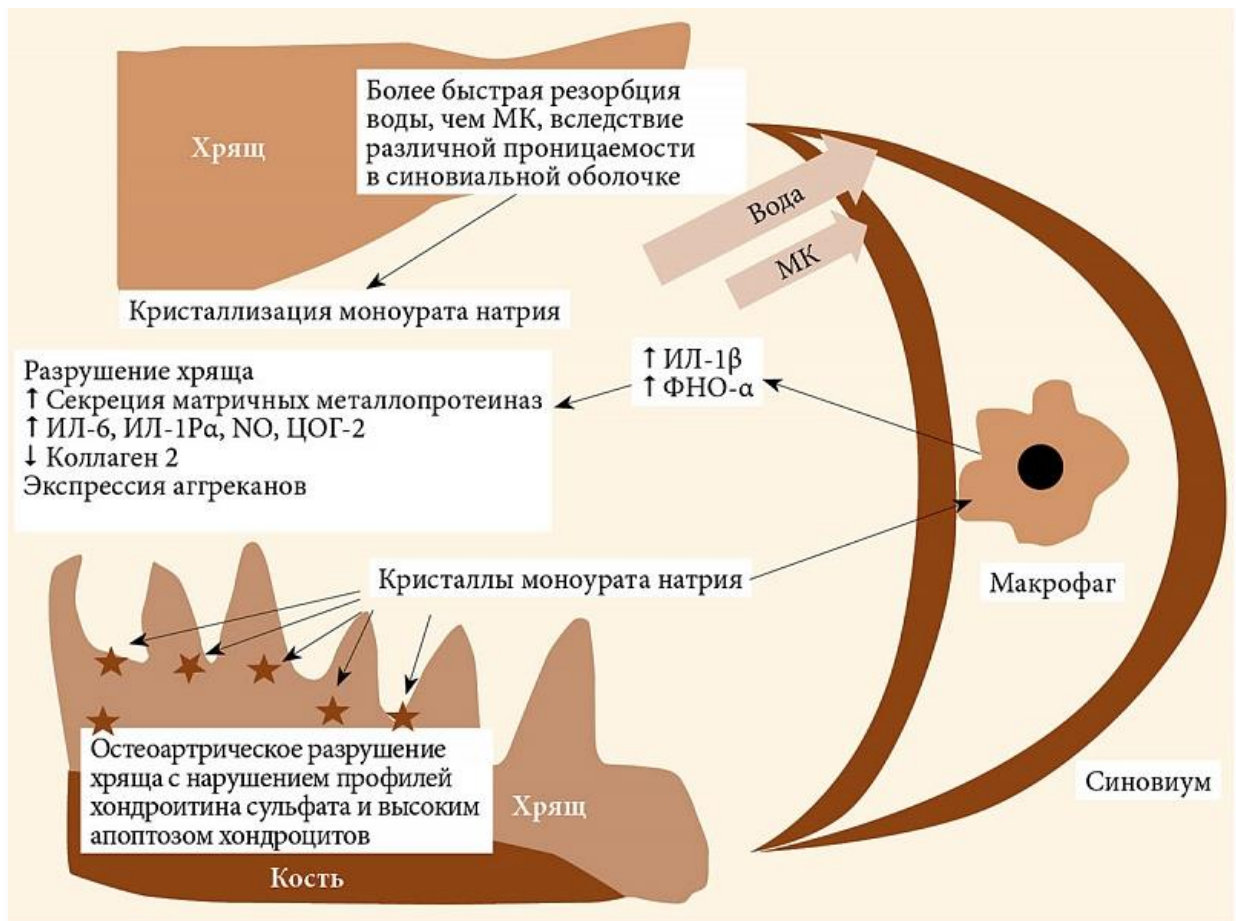


Рис. 1. Связь гиперурикемии с коморбидными состояниями

Согласно результатам проспективных исследований, ГУ служит предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), сердечной недостаточности (СН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой и общей смерти [20–23]. Доказано также, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом (СД) 2 типа и метаболическим синдромом (МС) [21, 25]. Необходимо отметить, что в качестве связующих звеньев подагры, ожирения и дислипидемии указываются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [17]. По данным рандомизированных исследований, при подагре частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) варьировалась от 36 до 41% случаев, при сочетании подагры и МС – увеличивалась до 72% [26]. Риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни у больных АГ и ГУ в три – пять раз выше, чем у пациентов с АГ и нормоурикемией [27]. У лиц с СН повышенный уровень МК рассматривался в качестве предиктора плохого прогноза и трансплантации сердца [28]. У пациентов с ИБС при увеличении МК от самого низкого к самому высокому квартилю отмечено повышение смертности в пять раз. В случае увеличения уровня МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) сердечно-сосудистая летальность возрастала на 26% [29]. У больных СД 2 типа подъем уровня МК на каждый квартиль значительно повышал частоту ОНМК. Значения МК более 295 мкмоль/л ассоциировались с возрастанием риска фатального и нефатального ОНМК, при этом связь оставалась значимой даже после исключения других сердечно-сосудистых факторов риска [17]. Установлено, что ГУ вызывает констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвует в развитии дисфункции эндотелия [24]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность фермента ксантиноксидазы (КСО) могут способствовать повреждению сосудов, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа [25].

Патология почек при подагре связана со снижением экскреции МК, индуцированной кристаллизацией уратов в почках на фоне повышения их выведения (больше 800 мг/сут). В этих случаях развивается уратная подагрическая нефропатия. При подагрической нефропатии отмечаются мочекишная блокада канальцев почек, мочекишный нефролитиаз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Необходимо отметить, что в некоторых случаях ГУ дебютирует с клинических проявлений мочекаменной болезни [1].

В настоящее время доказана патогенетическая связь между остеоартритом и ГУ (рис. 2) [12]. Прогрессирование остеоартрита приводит к образованию уратов, а образование уратов способствует дальнейшему прогрессированию заболевания.



Примечание. ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Рис. 2. Ураты и остеоартрит – патогенетическая конвергенция

Уратснижающая терапия у пациентов с коморбидной патологией способна существенно улучшить общий прогноз.

Рекомендации по уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии у коморбидных пациентов

В рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2018 г. и Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г. гиперурикемия рассматривается как один из факторов сердечно-сосудистого риска, в связи с чем определение уровня МК показано всем пациентам с АГ [28]. Невыполнение данной рекомендации считается дефектом оказания медицинской помощи. Согласно консенсусу ESC и РКО, при бессимптомной ГУ и высоком сердечно-сосудистом риске должна проводиться уратснижающая терапия [30].

При ГУ и высоком сердечно-сосудистом риске рекомендуется:

- считать высоким уровень МК более 360 мкмоль/л;
- оценивать наличие сопутствующих заболеваний;
- считать целевым уровень МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л;
- информировать больных о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих патологиях и сердечно-сосудистых факторах риска;

- информировать пациентов о необходимости изменения образа жизни, диеты;
- информировать пациентов о необходимости снижать массу тела при наличии избыточной массы;
- информировать больных о важности строго придерживаться назначенного лечения;
- по возможности отменять препараты, влияющие на уровень МК;
- начинать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК (ниже 300 мкмоль/л);
- рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим действием) у не достигших целевого уровня МК пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП).

Уратснижающая терапия показана лицам со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков. Таковая необходима для профилактики острой мочекислон нефропатии.

Медикаментозная коррекция бессимптомной ГУ необходима родственникам пациентов с наследственным дефицитом ферментов, регулирующих синтез МК. Речь, в частности, идет о дефиците гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, который ассоциируется с синдромом Леша – Нихена.

Пациенты с отягощенной наследственностью в отношении дебюта подагры в молодом возрасте должны быть обследованы на предмет увеличения экскреции мочевои кислоты с мочой. Экскреция > 1100 мг/сут связана с 50%-ным риском образования уратов. Нормализацию уровня МК у данных пациентов необходимо начинать с назначения диеты (ограничения пуринов). Если это не способствует уменьшению экскреции МК менее 1000 мг/сут, следует рассмотреть возможность применения ингибиторов КСО. Доза указанных препаратов должна быть скорректирована до достижения целевои значений – менее 800 мг/сут.

Стратегия лечения подагры

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях экспертов Ассоциации ревматологов России 2017 г. [7], Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016–2018 гг. и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2020 г. Данные документы содержат информацию о методах лечения острого приступа подагры, показаниях к проведению уратснижающей терапии, мероприятиях по изменению образа жизни и препаратах, которые часто назначаются пациентам с коморбидностью [31].

Общие принципы ведения пациентов с подагрой следующие:

- информировать о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК менее 360 мкмоль/л;
- информировать о необходимости изменения образа жизни (снижение массы тела, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких

- алкогольных напитков) и подслащенных напитков, избегание переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов, потребление обезжиренных молочных продуктов, регулярные физические упражнения);
- систематически проводить скрининг для выявления коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая ХБП, ИБС, СН, ОНМК, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД 2 типа и курение, а также их профилактику и терапию.

Течение заболевания характеризуется приступами подагрического артрита и периодами ремиссии. Следовательно, будут различаться цели лечения. В первом случае оно направлено на купирование приступа, во втором – на профилактику повторных обострений суставного синдрома, внесуставные проявления подагры (тендиниты, нефропатию и др.).

Как было отмечено ранее, при подагре помимо медикаментозных методов лечения используются немедикаментозные. В частности, из рациона исключают продукты, содержащие большое количество пуринов. Ограничивают потребление соли и жира (жиры обладают гиперурикемическим действием). Добавляют щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиленного выведения из организма уратов. Общее количество потребляемой свободной жидкости увеличивают до 2,5 л/сут, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. При сочетании подагры с ожирением назначают гипокалорийный стол – сокращение потребления хлебобулочных изделий, каш, легкоусвояемых углеводов, жиров. При этом больным не рекомендуется голодание, так как оно уже в первые дни приводит к увеличению урикемии.

Для купирования острой подагрической атаки в качестве препаратов первой линии показаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин.

Колхицин является мощным ингибитором фосфатазы. Он тормозит процессы деления клеток. Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией pH тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК. Колхицин можно назначать по 0,5 мг каждый час до купирования артрита или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг), по 1,0 мг через каждые три часа до максимально допустимой дозы (8 мг), в первый день по 1,0 мг три раза в сутки после еды, во второй – по 1,0 мг утром и вечером, в последующие – по 1,0 мг в сутки. В целях предупреждения повторных атак, особенно в первые месяцы после начала уратснижающей терапии, целесообразно назначение колхицина в дозе 1,0–2,0 мг/сут ежедневно, поддерживающая доза – 0,5–1,0 мг/сут. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности. При длительном лечении возможно развитие миелосупрессии (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения), обратимой алопеции, печеночной недостаточности, миопатии, периферических невритов.

Нестероидные противовоспалительные препараты также широко применяются для купирования подагрической атаки. С учетом развития побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается

селективным ингибиторам циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) (например, нимесулиду, эторикоксибу, мелоксикаму).

В случае неэффективности или наличия противопоказаний для применения НПВП и колхицина используют глюкокортикостероиды (ГКС). Так, преднизолон принимают перорально 0,5 мг/кг в первый день, с последующим снижением по 5 мг через день. Дексаметазон – внутримышечно 8 мг, при необходимости введение повторяют через 24–48 часов. Дипроспан вводят периартикулярно, при этом доза зависит от размера сустава. Метилпреднизолон получают внутривенно капельно в дозе 250–500 мг, при необходимости введение повторяют через 24 часа.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями для назначения колхицина, НПВП и ГКС (перорально и периартикулярно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1) (канакинумаба в дозе 150 мг подкожно). При необходимости повторного введения интервал между инъекциями должен быть не менее 12 недель. В отсутствие эффекта после первой инфузии повторные проводить нецелесообразно.

Согласно рекомендациям EULAR 2016 г. [32], показаниями к началу уратснижающей терапии являются повторяющиеся приступы подагрического артрита (не менее двух в год), наличие тофусов, уратная артропатия и/или наличие уратов в почках, молодой возраст пациентов и уровень МК в сыворотке крови выше 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или сопутствующие заболевания, такие как ХБП, АГ, ИБС, СН. Препаратом первого выбора считается аллопуринол. Терапию аллопуринолом необходимо начинать с низких доз (100 мг/сут), при необходимости увеличивать их на 100 мг через каждые две – четыре недели до достижения целевого уровня МК. Длительность такой терапии составляет шесть месяцев. В последующем назначается поддерживающая доза – 100 мг/сут. При недостаточности функции почек доза аллопуринола зависит от величины клиренса креатинина. При значениях более 60 мл/мин аллопуринол назначается в дозе 200 мг/сут, менее 40 мл/мин – 100 мг/сут, менее 10 мл/мин – 100 мг в течение трех дней. Применение более высоких доз может усугубить течение ХБП. Противопоказаниями к применению аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ).

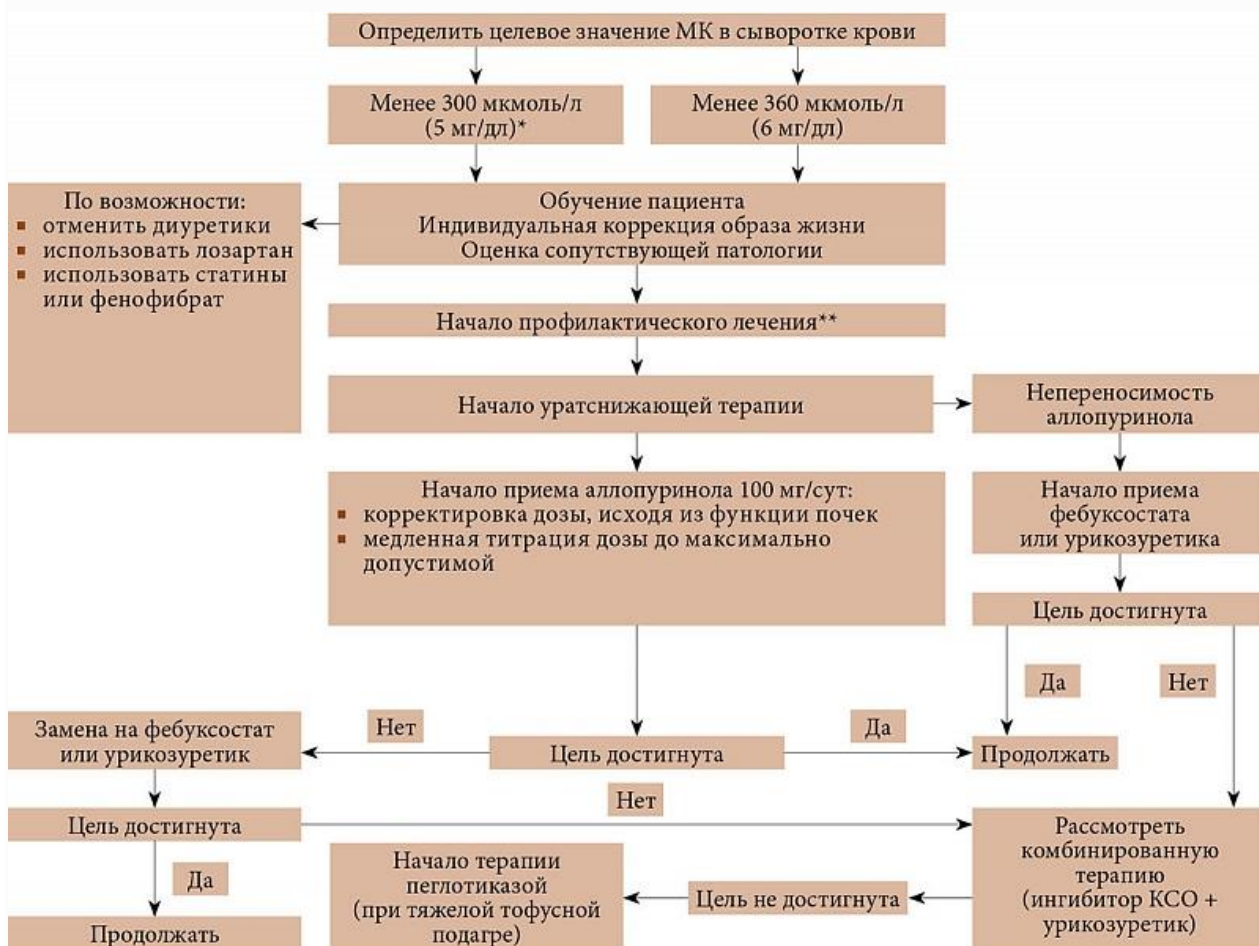
Согласно рекомендациям EULAR, при недостаточной эффективности аллопуринола или наличии противопоказаний для его применения назначают фебуксостат [31]. Это непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, оказывающий минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен. Препарат метаболизируется исключительно в печени.

В соответствии с рекомендациями ACR решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола [35]. Однако необходимо более детальное изучение данного вопроса после получения результатов уже начавшихся и планируемых исследований, посвященных сравнению влияния такой терапии на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГУ.

Показаниями для назначения урикозурических препаратов служат гипокскреторный тип подагры в отсутствие подагрической нефропатии,

смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг/сут, непереносимость аллопуринола. К этой группе препаратов относятся пробенецид (0,5 г по четыре таблетки в день), сульфинпразон (0,1 г не более 0,6 г в день), Этамид (0,7 г три-четыре раза в день), бензбромарон (0,08–0,10 г один раз в день до 0,6 г). Кроме того, может применяться комбинированный препарат, содержащий в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона. Перспективными представляются новые урикозуретики, точкой приложения которых являются уратные транспортеры, транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках. К таковым относятся лезинурад и веринурад.

Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа как средство последней надежды. Пеглотиказа – препарат пегилированной уриказы, продуцируемой генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующей окисление мочевого кислоты в аллантаин (рис. 3).



* Для пациентов с тяжелой формой подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы).

** Рекомендуется в течение первых шести месяцев: колхицин 0,5–1,0 мг/сут, дозу следует уменьшить у больных с нарушением функции почек, если колхицин противопоказан, следует проводить профилактику НПВП в низких дозах, если нет противопоказаний.

Рис. 3. Схема лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой

Лечение коморбидных состояний

При подагре терапия коморбидных состояний основывается на следующих рекомендациях:

- коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения и отказ от курения;
- по возможности замена диуретиков у получающих петлевые или тиазидные диуретики;
- при АГ назначение лозартана и блокаторов кальциевых каналов, так как данные препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом;
- при гиперлипидемии предпочтительны статины или фенофибрат;
- отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты (при приеме по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется.

Заключение

У пациентов с ГУ и подагрой достичь целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови возможно при соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни, коррекции коморбидных состояний и применению уратснижающей терапии.

Источник: Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой // Журнал "Эффективная фармакотерапия". 2021. Т. 17. № 7. С. 32–38.