

И.Ю. Головач

Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

АКТУАЛЬНЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ МЕНЕДЖМЕНТА ПОДАГРЫ

Резюме

В обзорной статье обсуждаются результаты недавно опубликованных исследований, касающиеся ведения пациентов с подагрой. Недавние исследования показывают, что лечение, направленное на достижение целевого уровня сывороточной мочевой кислоты, наряду с индивидуализированным подходом, образованием пациента и совместным принятием решения по поводу лечения, приводит к отличной приверженности к уратснижающей терапии (УСТ) и предотвращает обострения подагры в долгосрочной перспективе. Долгосрочная УСТ до достижения цели предотвращает обострения подагры и улучшает качество жизни пациентов. Недавно опубликованное исследование CARES демонстрирует вероятность того, что фебуксостат увеличивает риск смерти у пациентов с существовавшими ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями, и аллопуринол должен оставаться препаратом первого выбора среди агентов УСТ. Существует мало данных о дозировке УСТ для лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой и хроническим заболеванием почек. Тем не менее последние исследования показывают, что доза аллопуринола может быть увеличена выше обычной дозы для пациентов с хроническим заболеванием почек без синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу. Необходимы дополнительные более крупные исследования, касающиеся этого утверждения. Последние исследования показали эффективность фебуксостата, сопоставимую или превышающую эффективность аллопуринола, а также продемонстрировали возможное назначение его пациентам со сниженной функцией почек, аллергической реакцией или резистентностью к аллопуринолу, что значительно улучшает прогноз.

Ключевые слова

Аллопуринол, фебуксостат, хроническая болезнь почек, подагра, уратснижающая терапия.

Подагра и подагрический артрит являются одними из наиболее распространенных воспалительных артритов. Считается, что подагрой страдает 1-3% населения, чаще мужчины в возрасте старше 45 лет, однако сообщается о повышении частоты подагры у женщин. Рост заболеваемости подагрой, который наблюдается во всем мире, связан, по-видимому, с широкой распространенностью факторов риска развития подагры, таких как ожирение, гиподинамия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), прием алкоголя и некоторых медикаментов [1]. Высокая частота коморбидности при подагре, вероятно, объясняется тесной связью гиперурикемии со многими дисметаболическими состояниями и заболеваниями, при некоторых из них она может выступать даже в роли патогенетического фактора.

Патофизиология и клиническая картина подагры хорошо изучены. На фармакологическом рынке есть препараты, снижающие уровень уратов и обеспечивающие долгосрочное «излечение» от подагры при достижении целевых

уровней сывороточной мочевой кислоты (сМК) в течение достаточно длительного периода времени. В 2016 году были представлены обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению подагры [2], согласно которым есть два основных направления в лечении пациентов с подагрическим артритом — купирование острой подагрической атаки и коррекция гиперурикемии с помощью долгосрочной уратснижающей терапии.

Уратснижающая терапия (УСТ) должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. УСТ показана всем пациентам с рецидивирующими приступами артрита (два и более приступов в год), тофусами, уратной артропатией и/или нефропатией, коморбидными заболеваниями. Начинать УСТ следует сразу после установления диагноза у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) при очень высоком сывороточном уровне МК (>8,0 мг/дл, или 480 мкмоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, артериальная гипертензия,

© И.Ю. Головач

ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) [2]. Как EULAR, так и Американская коллегия ревматологов (ACR) указывают на целевые уровни сМК — ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у всех пациентов, страдающих подагрой, и ниже 300 мкмоль/л (5 мг/дл) у больных с тяжелой полиартикулярной тофусной подагрой для обеспечения более быстрого растворения кристаллов и их депозитов. Уровень сМК необходимо регулярно мониторировать [2-4]: на этапе подбора дозы уратснижающих препаратов ежемесячно, в дальнейшем 1 раз в 3-6 мес.

Этот подход недавно был скорректирован ACR, согласно рекомендациям которого подагру следует лечить до контроля симптомов, а не до целевого уровня урикемии [5]. Однако многочисленные клинические и патофизиологические исследования говорят о том, что снижение уровня сМК ниже уровня насыщения является лучшим и самым надежным способом борьбы с симптомами подагры в долгосрочной перспективе, и назначение УСТ без проверки, снижена ли урикемия, является частой причиной неэффективности лечения подагры. Таким образом, первый важный вопрос в лечении подагры: проводится ли лечение до цели (treat to target) или нет?

Подагра ассоциирована с такими коморбидностями, как ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек (ХБП). Недавнее исследование CARES вызвало обеспокоенность по поводу безопасности применения фебуксостата у людей с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и это вызвало предостерегающие рекомендации по использованию этого препарата [6]. Следовательно, возникает вопрос: насколько безопасно назначать фебуксостат пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Коморбидная ХБП затрудняет достижение лечения до целевого уровня сМК при соблюдении общепринятого рекомендуемого режима дозирования аллопуринола, опубликованного более трех десятилетий назад [7]. Это дополнительно усугубляется тем фактом, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин является относительным противопоказанием и для применения фебуксостата. Как же лечить гиперурикемию у пациентов с подагрой с ХБП 3-й стадии или выше? Длительный прием УСТ не всегда соблюдается пациентами, и появляется насущный вопрос: как сохранить приверженность пациентов к постоянной УСТ? Ответы на эти вопросы будут предложены в этом клиническом обзоре согласно недавним исследованиям.

Лечить до целевых уровней сывороточной мочевой кислоты или нет и как этого достигнуть?

Недавний анализ результатов четырех проспективных исследований продемонстрировал, что повышение уровня сМК более 6,0 мг/дл связано с увеличением риска обострений подагры [8]. Тем не менее, может ли снижение уровня сМК до целевых цифр улучшить результаты, ориентированные на пациента, такие как обострения подагрического артрита и качество жизни, было продемонстрировано только в обсервационных исследованиях, как правило, без контрольной группы. Ноттингемское исследование по лечению подагры указало на эффективность комплексного подхода к таким пациентам с вовлечением среднего медицинского персонала. Это исследование было сосредоточено на обучении пациентов, совместном принятии решений к назначению УСТ с целью достижения уровня сМК менее 6 мг/дл [8]. В этом исследовании 517 взрослых с подагрой, по крайней мере с одним обострением в течение предыдущих 12 месяцев, были рандомизированы 1:1 в группы под наблюдением медсестры-исследователя или к семейному врачу. Пациенты в первой группе могли консультироваться по телефону наряду с личным посещением. Аллопуринол был УСТ первого выбора и был назначен 84% пациентам. Фебуксостат и бензомарон были использованы как препараты второй и третьей линии у 14 и 2% участников соответственно. Уровень сМК измеряли с 3-4 еженедельными интервалами, и доза УСТ увеличивалась до достижения цели лечения. Уровни сМК были снижены до менее чем 6 мг/дл у 95% участников, рандомизированных в группу наблюдения медицинской сестры, через 2 года. У них было меньше обострений подагры на втором году лечения (в среднем 2,4 против 1,5). Среднее число личных визитов и телефонных звонков в группе наблюдения медсестры-исследователя составило 9,3 и 8,3 соответственно. Это было значительно ниже, чем при очных посещениях в группе менеджмента пациентов врачами общей практики, — 0,6. Число обострений подагрического артрита было сопоставимым между группами, получающими лечение, и контрольной группой в первый год лечения (в среднем 3,6 против 3,5 соответственно), что, вероятно, связано с низким уровнем назначения противовоспалительных препаратов для профилактики обострений в группе вмешательства. Через 2 года после начала лечения доля пациентов с одним, по меньшей мере, подкожным тофусом при обследовании снизилась с 13,7 до 2,6% в группе вмешательства по сравнению с пациентами без УСТ (8,8% против 9,6%) в контрольной группе.

Последующее наблюдение, проведенное через 16 месяцев после последнего посещения, показало, что пациенты, рандомизированные

в группу лечения под руководством медсестры-исследователя, значительно реже сообщали об обострениях подагры в предыдущие 12 месяцев, чем те, которые были рандомизированы в группу под наблюдением врача [10]. Результаты этих исследований демонстрируют, что УСТ-лечение до цели предотвращает обострения подагры в долгосрочной перспективе и согласуется с результатами предыдущего систематического обзора, проведенного в 2018 году L. Stamp и соавт. [11].

Кроме того, участники этого исследования имели отличную приверженность к УСТ через 1 и 2 года, которая составила более 90% при последующем опросе [10]. Это значительно выше, чем приверженность к УСТ в других исследованиях.

Систематический обзор 24 исследований, опубликованных в 2018 году, показал, что только 46% людей с подагрой могут быть определены как приверженцы УСТ [12]. Последующее собеседование с участниками Ноттингемского исследования, рандомизированными в группу медсестры, показало, что информация о подагре, школы здоровья, которые улучшали знания и понимание заболевания и его лечения, обсуждение восприятия болезни, совместное принятие решений и мониторинг, а также персонализированное последующее наблюдение были отмечены как ключевые механизмы, которые стимулировали прием УСТ и упорство до достижения целевых уровней сМК [13].

В другом недавнем исследовании оценивалась помощь фармацевтов в имплементации УСТ для лечения до цели в 116 городах системы здравоохранения Kaiser Permanente [14]. Это было рандомизированное клиническое исследование (РКИ), и взрослые пациенты, получавшие новый рецепт на аллопуринол, были рандомизированы либо на обычное ведение, либо на менеджмент под руководством фармацевта [14]. Последнее включало образование пациента с предоставлением ему информации о подагре, подходах к лечению и тактике достижения цели (включая мониторинг сМК и правила повышения дозы аллопуринола) и проводилось через интерактивную систему голосовой связи. Фармацевт получал обратную связь при помощи телефонного звонка, если участник не придерживался протокола исследования. Через 1 год пациенты в интервенционной группе имели значительно большую приверженность к лечению аллопуринолом (50% против 37%), принимали более высокую дозу аллопуринола и достигли целевого уровня сМК ниже 6,0 мг/дл (30% против 15%). Тем не менее через 1 год после окончания исследования достигнутые успехи нивелировались. В исследовании по ведению

пациентов под руководством медсестры доля достижения уровня сМК менее 6 мг/дл в течение 2 лет была значительно выше, чем в исследовании под руководством фармацевта (95% против 31%) [9, 14]. Это усиливает доказательства, что личный контакт и обсуждение с пациентом проблемных вопросов лучше способствует приверженности к лечению, чем дистанционный мониторинг.

Нужна ли профилактика обострений?

Большинство пациентов в группе клинического наблюдения медицинской сестры в Ноттингемском исследовании решили не использовать профилактику обострений, когда им были объяснены риски и преимущества противовоспалительной терапии [9].

Другой тактики придерживались в японском РКИ, где участники были рандомизированы в три группы. В первой группе использовали тактику повышения дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут с титрацией каждые 4 недели без применения колхицина, во второй группе — фебуксостат 40 мг/сут вместе с колхицином 0,5 мг/сут, и в третьей группе — фебуксостат 40 мг/сут без ежедневной профилактики колхицина в течение 12 недель [15]. Среднее число обострений на одного участника в этот период составило 1,35, 1,33 и 2,06 соответственно. Это исследование предполагает, что постепенное повышение дозы фебуксостата как уратснижающего препарата и фиксированные высокие дозы с профилактикой обострений при помощи колхицина в низких дозах несут одинаковый риск обострений в краткосрочной перспективе. Тем не менее результаты следует интерпретировать с осторожностью в нашей стране, учитывая недоступность 10 мг дозы фебуксостата и то, что большинству пациентов требуется более высокая доза фебуксостата для достижения цели лечения. Кроме того, доза колхицина, использованная в этом исследовании, была ниже, чем максимальная профилактическая доза 1,0-1,2 мг/сут, рекомендованная в руководствах по лечению подагры [2-4]. Таким образом, пациентам во время старта УСТ необходимо проводить профилактику обострений подагры для повышения приверженности к лечению и улучшения качества жизни.

Как лечить подагру при наличии сопутствующих заболеваний?

Сердечно-сосудистые коморбидности. При подагре крайне высок сердечно-сосудистый риск, связанный не только с традиционными факторами, но и со стойкой гиперурикемией и хроническим воспалением, опосредованным кристаллами моноурата натрия. И любая возможность снижения этого риска у пациентов с подагрой должна быть реализована, при этом необходимо тщательно оценивать сер-

дечно-сосудистую безопасность применяемых препаратов.

Результаты РКИ CARES, опубликованные в 2018 году, показали, что пациенты с подагрой и ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавшие фебуксостат 40-80 мг/сут, имели сопоставимый риск серьезных побочных сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто принимал аллопуринол в дозах до 600 мг/сут [16]. Тем не менее пациенты группы фебуксостата имели статистически значимый на 34% более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и на 22% более высокий риск смерти от любой причины при последующем наблюдении [16]. Это исследование продемонстрировало безопасность фебуксостата для первичной конечной точки основных сердечно-сосудистых событий, но проблемы безопасности были обнаружены во вторичных конечных точках. Эти результаты повышают вероятность того, что фебуксостат имеет более высокий сердечно-сосудистый риск смертности, чем аллопуринол.

Настороженность в отношении сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата возникла после публикаций результатов четырех сравнительных работ, две из которых были проведены в рамках II фазы клинических исследований [17, 18]. Однако частота оцениваемых сердечно-сосудистых событий оказалась крайне мала, что не позволило сделать конкретные выводы. Невелики были и длительность некоторых исследований, число включенных в них пациентов, особенно в группах контроля (принимающих аллопуринол); не прослежены отдельно влияние разных доз препаратов и ответ на терапию (достижение целевого уровня МК), а сами случаи сердечно-сосудистых событий регистрировались ретроспективно. Таким образом, имеющаяся информация была недостаточной для объективной оценки сердечно-сосудистой безопасности исследуемых препаратов [19]. Наконец, в 6-месячном рандомизированном контролируемом исследовании CONFIRMS, включавшем 2269 пациентов с подагрой, в котором тяжелые сердечно-сосудистые события оценивались при проспективном наблюдении, при применении фебуксостата в дозе 40 мг/сут не было ни одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, а при использовании дозы 80 мг/сут они регистрировались в 0,4% случаев, что совпадает с показателем при приеме аллопуринола, при этом оба случая сердечно-сосудистой смерти имели место у пациентов, получавших аллопуринол [20]. В связи с этим крупное проспективное (n=6190, средняя длительность наблюдения — 32 мес.) мультицентровое двойное слепое рандомизированное по подтверждению не худшего

результата лечения исследование CARES должно было стать определяющим.

Однако, как уже подробно обсуждалось [19, 21, 22], результаты CARES недостаточно обоснованы, и само исследование имеет много недостатков. Пациенты наблюдались в среднем в течение 32 месяцев. Около 56,6% пациентов прекратили лечение преждевременно, при этом показатели преждевременного прекращения лечения были одинаковыми в обеих группах лечения (аллопуринола и фебуксостата). В анализе событий, которые произошли во время приема препарата или через 30 дней после прекращения лечения, не было отмечено различий в частоте возникновения первичной конечной точки (7,8 и 7,7% в группах фебуксостата и аллопуринола соответственно), но больше смертей от сердечно-сосудистых заболеваний произошло в группе фебуксостата (4,3%) по сравнению с группой аллопуринола (3,2%) ($p=0,03$), как и смертности от всех причин (7,8% против 6,4%; $p=0,04$). Учитывая, что более половины (56,6%) пациентов досрочно прекратили прием препаратов, а почти половина (45%) пациентов выпали из-под динамического наблюдения, независимо от того, принимали они препараты или нет, для показателя общей смертности различия должны быть нивелированы. Интересно, что при последующем анализе показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или от всех причин у пациентов, которые все еще принимали препараты на момент оценки, не были статистически выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола. К непонятным особенностям дизайна CARES относится включение в исследование только пациентов с подагрой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наконец, поскольку в исследовании CARES отсутствовала контрольная группа, которая не принимала УСТ, даже учитывая разницу в результатах между двумя видами лечения, невозможно с уверенностью определить, представляет ли большая частота событий в группе пациентов, принимавших фебуксостат, фактическое увеличение числа событий или, возможно, меньшее снижение риска по сравнению с аллопуринолом [16, 19, 21]. Интерпретацию осложняет и отсутствие данных о частоте общей и сердечно-сосудистой смертности при естественном течении подагры, возможно, разница в результатах в группах объясняется всего лишь более благоприятными эффектами аллопуринола.

В дополнение к высокой и, вероятно, неизбежной частоте прекращения лечения результаты исследования поднимают некоторые нерешенные вопросы: как можно объяснить несоответствие между первичным исходом, который был сходным в обеих группах, и значительно

повышенным уровнем сердечно-сосудистой смертности в группе фебуксостата? Может ли это быть из-за простой случайности или из-за многократного тестирования и отсутствия стратификации по тяжести сердечно-сосудистого риска? Почему большая часть смертей произошла после прекращения лечения, снижающего уровень уратов? Было ли это обусловлено рецидивом гиперурикемии?

Несмотря на эти оставшиеся вопросы без ответа, результаты исследования CARES поддержали выбор аллопуринола в качестве препарата первой линии среди ингибиторов ксантиноксидазы для лечения подагры [22]. Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время нет неоспоримых доказательств того, что прием фебуксостата приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, но и игнорировать результаты CARES не следует.

В другом сопоставимом исследовании Medscape были проанализированы данные 24 936 пациентов, которым назначали фебуксостат, и 74 808 пациентов, которым был назначен аллопуринол, каких-либо различий в госпитализации по поводу инфаркта миокарда или инсульта между двумя группами [отношение рисков (95% доверительный интервал) 1,01 (0,94-1,08)] не было, также не было обнаружено каких-либо существенных различий в смертности от всех причин или в отдельных сердечно-сосудистых исходах [23].

Последствия РКИ CARES для практикующего врача имеют два аспекта. Во-первых, предложить аллопуринол как УСТ первой линии пациентам с очень высоким кардиоваскулярным риском, информировать пациентов с подагрой и переносимостью аллопуринола о потенциальных рисках сердечно-сосудистой смертности, выявленных в исследовании. Во-вторых, таким пациентам могут быть предложены современные урикозурические препараты или пеглотиказа, однако они на территории Украины не зарегистрированы. Действительно, недавнее когортное исследование с использованием данных US Medicare сообщает о том, что прием пробенецида ассоциируется на 20% более низким риском инсульта или инфаркта миокарда, чем аллопуринол, у людей старше 65 лет и что этот эффект присутствует независимо от сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний [24]. Авторы предполагают, что защитный эффект пробенецида может быть опосредован его инотропным и иммуносупрессивным эффектами. Тем не менее необходимы дополнительные данные РКИ, прежде чем учитывать эти данные на практике.

Другое проспективное когортное исследование в США показало, что у пациентов, страдающих подагрой, получающих аллопуринол

с повышением дозы до максимальной, вероятность возникновения сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин не была ниже, чем у тех, кто не получал лечение такими высокими дозами аллопуринола [25].

Большинство пациентов этого исследования не достигли целевых уровней сМК вплоть до повышения дозы аллопуринола до 800 мг, а риск смертности от всех причин у этих пациентов был всего на 7% ниже [25]. О том, насколько аллопуринол улучшает сердечно-сосудистые исходы у людей с ишемической болезнью сердца, нельзя судить лишь по данным наблюдательных исследований, необходимы РКИ.

Почечные коморбидности.

Лечение подагры в контексте ХБП остается сложной задачей, поскольку в большинстве крупных исследований пациенты с СКФ ниже 30 мл/мин не были включены [9, 16]. Низкий уровень клиренса креатинина требует титрации и ограничения дозы аллопуринола, что, в свою очередь, не позволяет достичь целевого уровня сМК [9]. Фебуксостат, в противовес аллопуринолу, экскретируется с мочой преимущественно в конъюгированном виде, что не приводит к увеличению нежелательных явлений и побочных реакций и делает возможным его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП без коррекции дозы. Именно высокая частота развития кожных реакций во многом является причиной уменьшения максимально допустимой дозы аллопуринола при ХБП, тогда как для фебуксостата характерна значительно меньшая вероятность подобных осложнений, в том числе в случае уже имеющихся реакций на аллопуринол [21, 26]. Вероятность достижения целевого уровня сМК при сниженной функции почек намного выше у фебуксостата [27].

В недавнем исследовании L.K. Stamp и соавт. (2018) [28] продемонстрировали, что большинству пациентов с подагрой требуется более высокая доза аллопуринола, чем рекомендованная K.R. Hande и соавт. [7], для достижения сМК менее 6 мг/дл, и она составляет порядка 700 мг/сут. Тем не менее в этих исследованиях участвовало только 24 участника с СКФ менее 30 мл/мин, и, хотя не было зарегистрировано ни одного случая синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, у шести пациентов с повышением дозы аллопуринола появилась кожная сыпь [29]. В этих исследованиях доза аллопуринола увеличивалась с шагом 50 и 100 мг/сут для пациентов с клиренсом креатинина менее 60 и более 60 мл/мин соответственно [28].

Дозирование УСТ у пациентов с подагрой с ХБП не всегда согласовано между исследованиями. Например, в исследовании CARES участники с СКФ 30-60 мл/мин начинали с 200 мг

аллопуринола, и доза увеличивалась с шагом 100 мг до тех пор, пока не была достигнута цель лечения или максимальная доза 400 мг/сут. Таким образом, основываясь на опыте этих недавних исследований, доза аллопуринола может быть увеличена на 100 и 50 мг в месяц у людей с ХБП 3 и 4 соответственно.

Наблюдательные исследования показывают, что снижение уровня уратов может быть ренопротективным. В исследовании пациентов с ХБП 3-5-й стадии снижение сМК на 1 мг/мл привело к увеличению СКФ на 0,4 мл/мин/1,73 м² [30].

Есть данные об эффективном использовании фебуксостата при тяжелой ХБП (4-5-й стадии). Р.А. Juge и соавт. (2017) [31] назначали фебуксостат пожилым пациентам (70,2±11,8 года) с подагрой и расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², из которых у 31 имелось хроническое поражение сосудов почек и 18 перенесли трансплантацию почки. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, большинство (75%) пациентов принимали препарат в дозе 80 мг/сут, минимальная длительность приема составила 3 мес. Снижение сМК коррелировало с увеличением СКФ и уменьшением протеинурии; у 58% пациентов функция почек либо улучшилась, либо не изменилась. Комплексный систематический обзор и мета-анализ для оценки эффективности и безопасности фебуксостата, используемого для снижения сМК, у пациентов с ХБП и реципиентов почечного трансплантата [32] выявил, что фебуксостат значительно снижает уровни сМК и предотвращает снижение почечной функции, не вызывая каких-либо нарушений, связанных с метаболизмом липидов, у пациентов с ХБП и реципиентов почечного трансплантата. В соответствии с установленными результатами, исследование показало, что кратковременный прием (1-6 мес.) фебуксостата значительно снижал сМК у пациентов с ХБП и реципиентов почечного трансплантата по сравнению с аллопуринолом.

Экспериментальные и клинические исследования показали ренопротективное действие фебуксостата путем ингибирования образования почечного интерстициального фиброза и инфильтрации макрофагов [33, 34].

Таким образом, в отличие от сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек не является неблагоприятным событием и/или неблагоприятным сигналом безопасности при лечении пациентов с подагрой при помощи УСТ.

Деменция и психическое здоровье.

Проспективные когортные исследования показывают, что подагра ассоциируется с депрессией (коэффициент риска — 1,42) и деменцией (коэффициент риска — 1,15) [35, 36]. Другое недавнее исследование продемонстрировало связь между протективным действием гиперурикемии

на развитие сосудистой и смешанной деменции, но не болезни Альцгеймера [37]. Мочевая кислота проявляет антиоксидантные свойства, и существует теоретическое опасение, что снижение содержания уратов в сыворотке ниже критических уровней может привести к нейротоксичности и деменции. Тем не менее это не наблюдалось в недавнем исследовании [38].

В систематическом обзоре обсервационных исследований сМК была ниже у пациентов с болезнью Альцгеймера (стандартное отклонение –0,33) и деменцией, ассоциированной с болезнью Паркинсона (стандартное отклонение –0,67), но не при сосудистой или неуточненной деменции [39]. Хотя ураты являются антиоксидантами, синтез их генерирует гидроксильные свободные радикалы и пероксид водорода, которые могут вызывать окислительный стресс. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для изучения связи между уратами сыворотки и неврологическими заболеваниями.

По нашему мнению, порядок назначения пероральных агентов УСТ при подагре должен дифференцироваться в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска непереносимости аллопуринола [21].

1. У пациентов с подагрой и отсутствием непереносимости аллопуринола в анамнезе, а также в этнических группах с низкой распространенностью HLA B5801 (рис. 1) аллопуринол должен быть препаратом первой линии УСТ. Применение аллопуринола следует начинать с низкой дозы (50-100 мг/сут) и постепенно титровать до достижения целевого уровня МК в крови или пока не будет достигнут максимально допустимый уровень креатинина, в зависимости от того, какое руководство (ACR или EULAR) применяется лечащим врачом. Если целевой уровень МК не достигается при адекватном назначении аллопуринола, выбор дальнейшей терапии должен быть обусловлен сопутствующими заболеваниями и обсуждаться с пациентом. В случае наличия у пациента сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний следует добавлять урикозурический препарат и, если необходимо, постепенно увеличивать его до максимально разрешенной дозы. Если у пациента нет серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска, а также истории инсульта, можно перейти на фебуксостат начиная с 40 мг/сут и постепенно титровать, особенно в случае ХБП.
2. Пациенты, которым противопоказан аллопуринол, должны начинать лечение с урикозурического препарата или фебуксостата в соответствии с их сопутствующими заболеваниями (рис. 2). Если целевая урикемия не достигается после постепенного увеличения

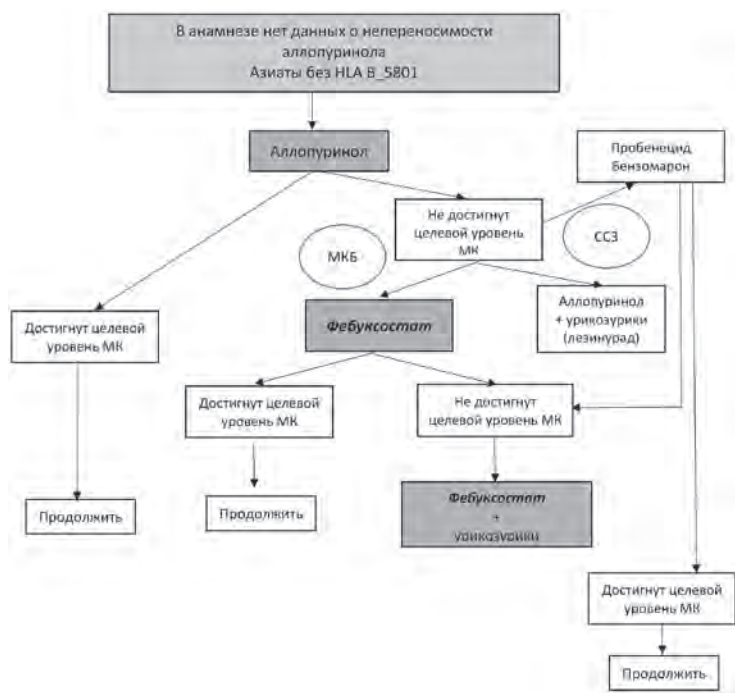


Рис. 1. Предложенная последовательность медикаментозных назначений у пациентов с гиперурикемией без риска непереносимости аллопуринола. HLA B5801 типирование рекомендуется у ханьцев, корейцев, тайцев и вьетнамцев (МК – мочевая кислота, МКБ – мочекаменная болезнь, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания)



Рис. 2. Предложенная последовательность медикаментозных назначений у пациентов с гиперурикемией и непереносимостью аллопуринола (МК – мочевая кислота, МКБ – мочекаменная болезнь, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания)

дозы до максимально допустимой, следует обсудить с пациентом комбинацию фебуксостата с урикозурическим препаратом.

На украинском фармацевтическом рынке появился новый препарат фебуксостата — Ликвестия («Фармак», Украина) в наиболее востребованных дозировках — 80 и 120 мг, а врачи и пациенты получили дополнительную возможность оценить эффективность препарата в различных клинических ситуациях.

Выводы

Таким образом, фебуксостат уже продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с таковой аллопуринола. Более того, появление фебуксостата стало своеобразным спасением для пациентов со сниженной функцией почек, резистентностью к аллопуринолу и аллергической реакцией на него. С внедрением фебуксостата в клиническую практику у пациентов с подагрой появилась возможность постоянно получать уратснижающую терапию, кроме того, у них улучшился прогноз заболевания. Возлагаются большие надежды на расширение применения фебуксостата, ведутся

исследования, связанные с возможностью его использования при бессимптомной гиперурикемии и других состояниях, сопровождающихся повышением уровня сМК. Лечение до цели при помощи УСТ у пациента с подагрой может улучшить такие исходы заболевания, как обострения подагрического артрита, его прогрессирование и формирование тофусов/депозитов МУН. Обучение и вовлечение пациентов является ключом к оптимизации соблюдения режима УСТ. Аллопуринол остается УСТ первой линии у пациентов с подагрой. Должна быть максимальная осторожность при назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском. Нет оснований считать, что применение фебуксостата может быть опасным у таких пациентов, так как плацебо-контролируемых исследований, касающихся этой проблемы, не проводилось, а имеющиеся данные, напротив, показывают возможность уменьшения смертности при снижении уровня МК ниже целевого [40]. Остается открытым вопрос о возможной альтернативе фебуксостату, особенно при неэффективности или плохой переносимости аллопуринола, а также наличии противопоказаний для его использования.

Список использованной литературы

- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheumatol.* — 2019. — Vol. 71. — P. 991-999.
- Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 1. — P. 29-42.
- Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1431-46.
- Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1447-61.
- Qaseem A., Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A., et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American college of physicians // *Ann. Intern. Med.* — 2017. — Vol. 166, № 1. — P. 58-68.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — Vol. 378. — P. 1200-1210.
- Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // *Am. J. Med.* — 1984. — Vol. 76. — P. 47-56.
- Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 1048-1052.
- Doherty M., Jenkins W., Richardson H., et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2018. — 392. — P. 1403-1411.
- Fuller A., Jenkins W., Doherty M., Abhishek A. Nurse-led care is preferred over GP-led care of gout and improves gout outcomes: results of Nottingham Gout Treatment Trial follow-up study // *Rheumatology (Oxford, England)*. — 2019. — Vol. 333. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez333>
- Stamp L., Morillon M.B., Taylor W.J., et al. Serum urate as surrogate endpoint for flares in people with gout: a systematic review and meta-regression analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 48. — P. 293-301.
- Scheepers L., van Onna M., Stehouwer C.D., et al. Medication adherence among patients with gout: a systematic review and meta-analysis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 47. — P. 689-702.
- Latif Z.P., Nakafero G., Jenkins W., et al. Implication of nurse intervention on engagement with urate-lowering drugs: a qualitative study of participants in a RCT of nurse led care // *Joint Bone Spine.* — 2019. — Vol. 86. — P. 357-362.
- Mikuls T.R., Cheetham T.C., Levy G.D., et al. Adherence and outcomes with urate-lowering therapy: a site-randomized trial // *J. Med.* — 2019. — Vol. 132. — P. 354-361.
- Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y., et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 270-276.
- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — Vol. 378. — P. 1200-1210.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 59 (11). — P. 1540-1548.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E., et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 48 (2). — P. 188-194.
- Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES // *Современная ревматология.* — 2018. — № 12 (4). — P. 42-46.
- 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. — Vol. 12 (2). — P. R63.
- Головач И.Ю., Езюдина Е.Д. Фебуксостат в лечении подагры: расширение границ уратснижающей терапии // *Травма.* — 2019. — Vol. 20. — P. 20-31.
- Choi H., Neogi T., Stamp L., et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert // *Arthritis Rheumatol.* — 2018. — Vol. 70. — P. 1702-1709.
- Zhang M., Solomon D.H., Desai R.J., et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol // *Circulation.* — 2018. — Vol. 138. — P. 1116-1126.
- Kim S.C., Neogi T., Kang E.H., et al. Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 71. — P. 994-1004.
- Coburn B.W., Michaud K., Bergman D.A., Mikuls T.R. Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study // *Arthritis Rheumatol.* — 2018. — Vol. 70. — P. 1298-1307.
- Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // *J. Rheumatol.* — 2006. — 33. — P. 1646-1650.
- Van Echteld I.A., van Durme C., Falzon L., et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2014. — Vol. 92. — P. 48-54.
- Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., et al. How much allopurinol does it take to get to target urate? Comparison of actual dose with creatinine clearance based dose // *Arthritis Res. Ther.* — 2018. — Vol. 20. — P. 255.
- Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M., et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study // *Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 2065-2070.
- Liu X., Wang H., Ma R., et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5 // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2019. — Vol. 23. — P. 362-370.
- Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers // *Joint. Bone Spine.* — 2017. — Vol. 84. — P. 595-598.
- Liu X., Liu K., Sun Q., et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* — 2018. — Vol. 16. — P. 1859-1865.
- Omori H., Kawada N., Inoue K., et al. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2012. — Vol. 16. — P. 549-556.
- Sezai A., Soma M., Nakata K., et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NUFLASH trial for CKD) // *J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 66. — P. 98-303.
- Singh J.A., Cleveland J.D. Gout and the risk of incident depression in older adults // *Psychiatry Res.* — 2018. — Vol. 270. — P. 842-844.
- Singh J.A., Cleveland J.D. Gout and dementia in the elderly: a cohort study of Medicare claims // *BMC Geriatr.* — 2018. — Vol. 18. — P. 281.
- Latourte A., Soumare A., Bardin T., et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 328-335.
- Singh J.A., Cleveland J.D. Use of urate-lowering therapies is not associated with an increase in the risk of incident dementia in older adults // *Ann Rheum Disease.* — 2018. — Vol. 77. — P. 1243-1245.
- Khan A.A., Quinn T.J., Hewitt J., et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis // *Age (Dordr).* — 2016. — Vol. 38. — P. 16.
- Perez-Ruiz F. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout // *Arthritis Rheum.* — 2018. — Vol. 70. — P. 954-5.

Надійшла до редакції 31.03.2020 р.