

<https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-2-58-61>

Подагра: новое в клинических рекомендациях

Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика», Ирина Широкова, «Ремедиум»

В последние два десятилетия произошел перелом в изучении подагры – одного из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, представляющего собой серьезную проблему как для пациентов, так и для системы здравоохранения. С учетом научных достижений и их успешного применения в реальной практике усовершенствованы и обновлены международные и российские рекомендации по лечению пациентов, страдающих подагрой. В частности, в 2020 г. изменены и дополнены рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR), в которых обсуждаются новые стратегии ведения больных подагрой [1].

Ключевые слова: подагра, уратснижающая терапия, фебуксостат

Gout: what's new in the clinical guidelines

Yuliya Prozherina, Cand. Sci. (Bio.), RM Analytics, Irina Shirokova, Remedium

Over the past two decades we have seen a breakthrough in the study of gout, one of the most common inflammatory joint diseases representing a great challenge for both patients and the healthcare system.

The international and Russian guidelines for the treatment of patients with gout have been improved and updated in the light of scientific achievements and their successful application in real practice. For example, the guidelines of the American College of Rheumatology (ACR) that discuss new strategies for managing patients with gout were changed and added in 2020 [1].

Keywords: gout, urate-lowering therapy, febuxostat

НОГА В КАПКАНЕ

Подагра – в переводе с греческого (*podos* – нога, *agra* – захват) «нога в капкане» – удачный термин, предложенный в XIII ст. Вильгардуэном, который ярко отражает эмоциональную составляющую приступа боли в сочетании с представлением о его наиболее частой типичной локализации в первом плюснефаланговом суставе стопы.

Но есть и другие толкования термина «подагра». Согласно английской терминологии, подагра – *gout* – происходит от латинского слова *gutta* – «капля», что связано со старинными представлениями XIII ст. о поражении суставов дьявольской жидкостью. На Руси с давних времен болезнь называли «отложениями солей» [2].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

В настоящее время под подагрой понимают системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешне-средовыми и/или генетическими факторами.

При диагностике подагры предлагается считать ГУ уровень мочевой кислоты сыворотки (МК) > 0,36 ммоль/л (6 мг/дл). Эта позиция основана на результатах ряда исследований, показавших 4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин, если уровень МК больше 0,36 ммоль/л [3].

Актуальные классические клинические проявления подагры:

- подагрический артрит;
- тофусы (отложения кристаллов уратов в суставах, костях, хрящах и мягких тканях);
- подагрическая нефропатия;
- нефролитиаз с уратными камнями [2].

НЕУТЕШИТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА

За последние 50 лет заболеваемость подагрой выросла во многих странах мира и ассоциируется с увеличением частоты сопутствующих состояний, связанных с ГУ, таких как ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, хроническое заболевание почек и почечная недостаточность. К дополнительным причинам

относится использование лекарственных средств (ЛС), повышающих риск развития ГУ (например, тиазидные диуретики, ацетилсалициловая кислота в низкой дозе или их комбинация). Частота встречаемости подагры в мире колеблется от 0,1 до 10%, а заболеваемость составляет от 0,3 до 6 случаев на 1000 человеко-лет [4]. В странах Западной Европы и США, согласно последним эпидемиологическим данным, подагра диагностирована, по различным оценкам, у 1–2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет – 6% [3]. В целом в США болезнь поражает 3,9% взрослого населения (около 9,2 млн человек) [5].

Мужское население страдает подагрой значительно чаще, чем женское. Когда мужчина находится в 40-летнем возрасте, это соотношение составляет 7:1. У женщин частота выявления нарушений пуринового обмена и подагры возрастает в период менопаузы, что, по-видимому, связано со снижением уровня эстрогенов. В настоящее время число больных молодого возраста неуклонно растет при увеличении численности больных подагрой среди женщин. «Королевская

болезнь» из болезни избранных постепенно превращается в заболевание, которое потенциально может поразить каждого [3].

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Основные цели терапии подагры – быстрое и безопасное купирование подагрического артрита, предотвращение его рецидивов и осложнений, связанных с ГУ. Как отмечает Марина Светлова, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института Петрозаводского государственного университета, согласно современным представлениям, лечение подагры заключается в комбинации немедикаментозных методов с медикаментозными. Основные направления лечения подагры изложены в рекомендациях Американского колледжа ревматологов (ACR, 2017 г.) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016 г.) [3]. Так, например, в обновленных в 2016 г. рекомендациях EULAR по лечению подагры среди общих принципов терапии этого заболевания на первое место ставится 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.

В частности, в работе F. Rees et al. было показано, что проведение специально организованных школ для пациентов способно в несколько раз повысить вероятность достижения целевого уровня МК. 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) [6].

В 2020 г. американский колледж ревматологов обновил клинические рекомендации по ведению пациентов с подагрой. Предыдущие рекомендации были опубликованы в 2012 г. Ключевые рекомендации в новой версии сводятся к следующему:

Терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, строго рекомендована пациентам с двумя или более приступами подагры, или наличием тофусов, или рентгенологическими поражениями, ассоциированными с подагрой.

Терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, условно рекомендована пациентам с более чем одним приступом подагры, но у которых приступы подагры нечастые (<2 в год).

Терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, не рекомендована после первого приступа подагры, но условно рекомендована, если уровень мочевой кислоты > 9 мг/дл или пациент имеет ≥ 3-ю стадию хронической болезни почек или уролитиаз.

Аллопуринол строго рекомендован в качестве терапии первой линии для снижения уровня мочевой кислоты. С целью минимизировать риск нежелательных явлений аллопуринол следует начинать с дозы ≤ 100 мг/день (≤50 мг/день для пациентов с хронической болезнью почек) с последующей титрацией дозы в течение недель/месяцев до достижения уровня мочевой кислоты < 6 мг/дл.

Препаратами терапии второй линии являются фебуксостат, пеглотиказа, пробенецид.

3–6-месячный сопутствующий курс противовоспалительной терапии

строго рекомендован, когда терапия, направленная на снижение уровня мочевой кислоты, только начата или титруется.

Колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды (системные или внутрисуставные) могут использоваться как терапия первой линии во время приступа подагры. Аджьювантное использование льда локально условно рекомендовано.

Ограничение в употреблении алкоголя, пуринов и кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы условно рекомендовано.

Для пациентов с артериальной гипертензией условно рекомендовано не использовать гидрохлортиазид (повышает уровень мочевой кислоты) и использовать лозартан (снижает уровень мочевой кислоты), если это представляется возможным [5, 7].

ФОКУС – НА УРАТНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Обзор существующих актуальных международных клинических рекомендаций сводится, по сути, к единому подходу (табл.). На сегодняшний день основное патогенетически обоснованное лечение подагры остается прежним – уратснижающая терапия (УСТ).

Однако только половина больных добиваются снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (сМК) до целевых значений. Это происходит потому, что назначаемая УСТ не всегда адекватна, а в иных случаях сопровождается серьезными ошибками из-за незнания показаний и противопоказаний к подобной терапии, неверного подбора отдельных препаратов, схем лечения, неточной оценки эффективности. Особенно важно вовремя начать терапию, правильно ее корректировать во избежание формирования новых отложений МУН и с целью разжижения уже сформировавшихся при тофусной форме подагры [1]. Препаратом первой линии, согласно действующим рекомендациям, является ингибитор ксантиноксидазы (КО) аллопуринол, нарушающий

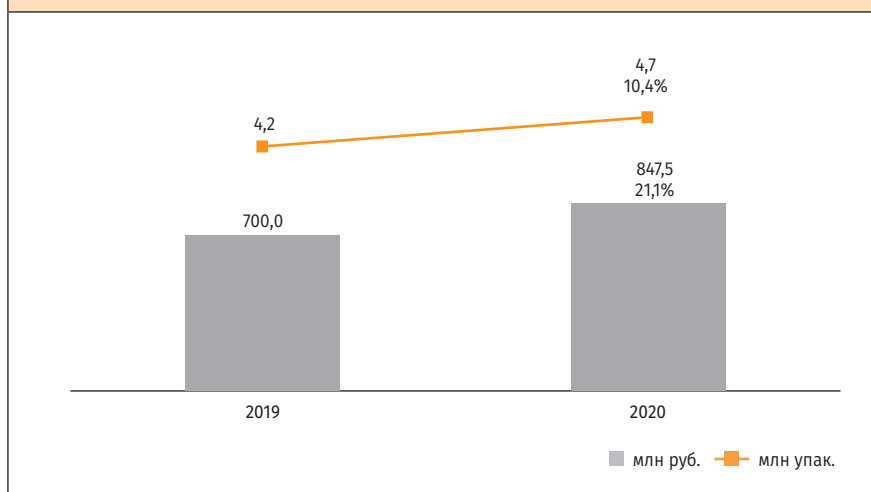
ТАБЛИЦА. Подходы к назначению УСТ, рекомендуемые ревматологическими сообществами [1]					
Показание	EULAR	BSR	ARR	FSR	ACR
Подагра	Аллопуринол, коррективка дозировок проводится с учетом клиренса креатинина			Аллопуринол (СКФ более 60 мл/мин/1,73 м ²) Аллопуринол/Фебуксостат (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м ²) Фебуксостат (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м ²)	Аллопуринол, коррективка дозировок проводится с учетом клиренса креатинина
	Фебуксостат – препарат второй линии УСТ, назначается, если невозможно достичь целевых значений СКМ при приеме максимальных дозировок аллопуринола или при непереносимости аллопуринола			При снижении СКФ	Нет четких указаний
Острый приступ подагры	УСТ относительно не рекомендуется	В случае редких приступов до купирования артрита УСТ не рекомендуется. В случае частых приступов допускается обсудить старт УСТ во время приступа артрита до ремиссии	УСТ относительно не рекомендуется	Новое!! УСТ относительно рекомендуется	Новое!! УСТ относительно рекомендуется

Примечание/Note. EULAR (European League Against Rheumatism, Guidelines 2016) – Европейская антиревматическая лига, рекомендации 2016 г. [3], BSR (British Society for Rheumatology, Guidelines 2017) – Британское общество ревматологов, рекомендации 2017 г. [4], ARR (Association of Rheumatologists of Russia, Guidelines 2018) – Ассоциация ревматологов России, рекомендации 2018 г. [8], FSR (French Society of Rheumatology, Guidelines 2020) – Французское общество ревматологов, рекомендации 2020 г. [7], ACR (American College of Rheumatology, Guidelines 2020) – Американская коллегия ревматологов, рекомендации 2020 г. [9].

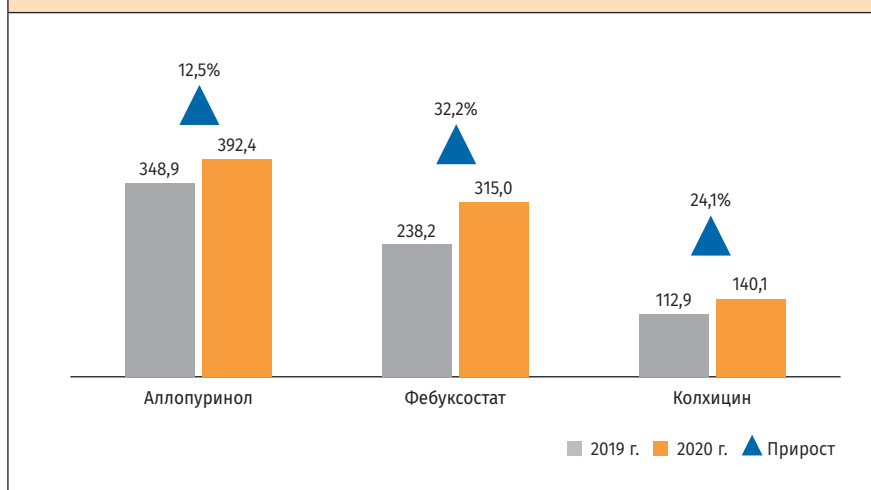
превращение гипоксантина в МК. Однако при практическом применении оказалось, что терапия аллопуринолом не всегда позволяет добиваться целевых значений МК. Это может быть связано как с невозможностью приема высоких доз препарата при нарушении функции почек, так и с неэффективностью данных дозировок у части пациентов, а также с низкой комплаентностью к терапии, в т.ч. и из-за необходимости титровать дозу препарата. 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 [6]. В случае неэффективности и непереносимости аллопуринола, а также у пациентов с почечной недостаточностью препаратом выбора является фебуксостат (Аденурик®) – непуриновый (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. 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. 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 [6]. «Непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат в дозе 80 и 120 мг продемонстрировал более выраженный гипоурикемический эффект при лучшей переносимости, – отметила Елена Беляева, профессор кафедры внутренних болезней медицинского института Тульского государственного

университета. – После приема внутрь фебуксостат быстро и практически полностью абсорбируется. Прием его с пищей или антацидами существенно не влияет на биодоступность. Возраст и пол не влияют на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. У больных с поражением почек препарат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности, поскольку выводится из организма через печень. Титрования дозы в отличие от аллопуринола не требуется» [8]. Кстати, в 2018 г. Министерством здравоохранения России были утверждены Клинические рекомендации «Подагра», в которых отмечено, что «в случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат)». Согласно данным рекомендациям, фебуксостат может

РИСУНОК 1. Динамика продаж препаратов для лечения подагры

Источник: IQVIA

РИСУНОК 2. Динамика и приросты продаж препаратов для лечения подагры по МНН, млн руб.

Источник: IQVIA

применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень мочевой кислоты при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня мочевой кислоты [9].

С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

Согласно данным компании IQVIA, по итогам 2020 г. сегмент препаратов для лечения подагры¹ продемонстрировал устойчивый рост. Его объем превысил 847 млн руб. в ценах закупки, что эквивалентно порядка 4,7 млн упаковок. По сравнению с 2019 г. объем данного сегмента увеличился на 21,1% в стоимостном выражении и на 10,4% в натуральном (рис. 1).

Примечательно, что самым быстрорастущим по итогам 2020 г. среди всех представленных на рынке молекул оказался сегмент препаратов фебуксостата. Прирост его продаж по сравнению с 2019 г. составил +32,2% в руб. (рис. 2), что выше показателей конкурентов и сегмента в целом. Лидирующее место среди ЛП фебуксостата принадлежит бренду Аденурик®. В 2020 г. объем его реализации превысил 272 млн руб. в ценах закупки.

¹ Учитывались объемы продаж препаратов АТС-группы 3-го уровня «M04A».

ИСТОЧНИКИ

- Громова М.А., Цурко В.В. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(2):89–95. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
- Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А. Подагра: взгляд в будущее. Киев: МОРИОН; 2020. 192 с.
- Светлова М.С. Клинические проявления, диагностика и лечение подагры в практике врача первичного звена. Медицинский совет. 2020;(4):136–142. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-136-142>.
- Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения. Вестник ВГМУ. 2017;16(6):7–22.
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis

Care Res (Hoboken). 2020;72(6):744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.

6. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Современные рекомендации по лечению подагры: фокус на уратснижающую терапию. Трудный пациент. 2020;18(3). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10016>.

7. Обновленные рекомендации по лечению подагры. Дата публикации 03.07.2020. Режим доступа: <https://internist.ru/publications/detail/obnovlennye-rekomendatsii-po-lecheniyu-podagry>.

8. Беляева Е.А. Подагра: современные представления. Клиническая медицина и фармакология. 2019;5(1):2–14.

9. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильиных Е.В. и др. Подагра: клинические рекомендации. М.; 2018. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii>.