



# Подагра и костная ткань

*Подагра, характеризующаяся повышением уровня мочевой кислоты в крови и отложением уратов в суставных, околоуставных тканях, почках и других органах, остается важной мультидисциплинарной проблемой. Актуальность подтверждается многократным увеличением частоты госпитализаций больных, в том числе с целью симптоматического хирургического лечения.*

*Рассмотрению современных подходов к ведению пациентов с подагрой, возможностей фебуксостата в снижении уровня мочевой кислоты, предотвращении появления новых тофусов и улучшении прогноза был посвящен симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», организованный в рамках IV Международного конгресса ассоциации ревматологов 18 сентября 2020 г.*

## **Подагра и костная ткань: остеопороз, остеонекроз, остеодеструкция**

**П**одагра является одним из старейших заболеваний, описанных в медицине. Однако только в середине прошлого века была установлена ее связь с кристаллами моноурата натрия. Между тем, как отметил Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ, к.м.н., руководитель лаборатории микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), в организме различных кристаллов может быть много и у каждого есть своя точка формирования. Формирование кристаллов происходит в определенных тканях и зависит от окружающей среды. Кристаллы моноурата натрия образуются в синовиальной жидкости с последующим осаждением на поверхности хряща, их дальнейшим распространением и формированием макроскопических конгломератов, в том числе с тофусами.

Проникая внутрь хряща, кристаллы моноурата натрия разрушают его, а затем проникают в субхондральную кость. Наблюдается активное костное ремоделирование, характеризующееся фокальной костной резорбцией субхондральной кости. В кости они замещают трабекулярные слои и разрушают кортикальные, в конечном итоге, разрастаясь до узлов.

Индукцированное кристаллами субклиническое воспаление и механическое воздействие тофусов на суставной хрящ, кость, окружающие ткани могут привести к необратимому повреждению сустава и околоуставных структур, поражению различных органов (тофусная подагра), переломам. Однако этот процесс обратим. Правильно подобранное лечение позволяет эффективно и радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях.

Каковы методы диагностики подагры?

Ультразвуковое исследование с феноменом двойного контура и выявлением тофусов является одним из высокоспецифичных методов диагностики подагры. Магнитно-резонансная томография позволяет обнаружить атипичные локализации тофусов, например в поясничном отделе позвоночника. Компьютерная томография обладает высокой чувствительностью в выявлении периартикулярных тофусов и эрозий (внутрикостных тофусов). Наиболее высокий потенциал в ранней диагностике продемонстрировала двухэнергетическая компьютерная томография (DECT). Она позволяет проводить дифференцированную диагностику подагры от других кристаллических артропатий.

Необходимо отметить, что тофусы, как правило, формируются через несколько лет от дебюта подагры. Однако в некоторых случаях могут быть ее первым клиническим проявлением. Следовательно, тофусная подагра может развиваться без предыдущей истории острых приступов подагрического артрита.

М.С. Елисеев привел несколько примеров из клинической практики.

*Клинический случай 1.* Пациент П., 26 лет. В апреле 2020 г., за пять месяцев до визита в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, больному был поставлен диагноз «артрит правого голеностопного сустава». Исходно получал терапию различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но без эффекта, приступ купировался самостоятельно. Прием колхицина в дозе 1,5 мг/сут способствовал уменьшению боли и отека, но не предотвратил рецидив артрита, который развился через 14 дней от начала терапии. Пациент вновь обратился за медицинской помощью. Уровень мочевой кислоты в сыворотке – более 700 мкмоль/л. Кристаллы моноурата натрия не выявлены. Предположительный диагноз – подагра. Назначена терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующим увеличением дозы до 200 мг/сут.

В июне 2020 г., по данным ультразвукового исследования стоп,



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

выявлены неспецифические изменения. По данным компьютерной томографии голеностопных суставов – деструктивные изменения таранной кости, расценены как остеохондрит. Для дифференциальной диагностики выполнена магнитно-резонансная томография правого голеностопного сустава. На основе полученных результатов исключена вероятность новообразования и поставлен диагноз «асептический остео-некроз».

Пациент П. 8 сентября 2020 г. был госпитализирован в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и обследован. Уровень мочевой кислоты в сыворотке составил 481 мкмоль/л, скорость оседания эритроцитов – 4 мм/ч, С-реактивный белок – 1,5 мг/л. Согласно результатам магнитно-резонансной томографии, имели место внутрикостные образования. При исследовании синовиальной жидкости выявлены локализации кристаллов моноурата натрия.

Окончательный диагноз: подагра, хроническое течение, тофусная форма (внутрикостные тофусы). В последние годы активно обсуждается связь между подагрой и другими патологиями. В ходе когортных исследований установлено, что при подагре остеоартрит встречается в два раза чаще. Это существенно повышает значимость своевременной диагностики и лечения подагры, учитывая, что это быстро прогрессирующее заболевание. Примером тому может служить еще один клинический случай.

*Клинический случай 2.* Пациент К., 42 года. Длительность подагры – пять лет. Исходно находился на терапии НПВП. Подозрение на менископатию дало основание для проведения артроскопии сустава. Артроскопия выявила наличие тофусов в толще

и на поверхности менисков большеберцового и бедренного мыщелков, истончение суставного хряща, в некоторых местах – до субхондральной кости.

У больного велика вероятность проведения эндопротезирования коленного сустава в недалеком будущем.

Анализ британской научно-исследовательской базы данных и национальной тайваньской базы данных показал, что даже при небольшой длительности заболевания вероятность проведения тотального эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов у пациентов с подагрой в среднем в 1,5 раза выше, чем у пациентов без подагры.

Данные литературы и собственный опыт свидетельствуют о том, что у 10% пациентов с подагрой при проведении DECT выявляются внутрикостные тофусы, локализованные в тазобедренных суставах. В качестве иллюстрации М.С. Елисеев привел еще один пример из собственной клинической практики.

*Клинический случай 3.* Пациент Л., 41 год. В 2006 г. состоялся дебют подагры с артритов первых плюснефаланговых суставов стоп. С 2017 г. отмечался рост подкожных тофусов и постепенное нарастание болей в тазобедренных суставах с ограничением объема движения. Больному назначена терапия фебуксостатом 120 мг/сут, благодаря чему достигнут целевой уровень мочевой кислоты и регресс тофусных образований.

Именно с приемом препаратов, способных нормализовать сывороточный уровень мочевой кислоты, отождествляется основная цель лечения подагры – достижение целевого уровня мочевой кислоты в крови. Это будет препятствовать кристаллизации

мочевой кислоты, а имеющиеся отложения кристаллов моноурата натрия будут постепенно рассасываться.

Для реализации цели терапии подагры весьма перспективным считается фебуксостат.

Эффективность уратснижающей терапии фебуксостатом (Аденуриком) в профилактике прогрессирования остеоартрита оценивалась в экспериментальном исследовании на животных<sup>1</sup>. Часть мышей получала усиленное питание для развития вторичного метаболического остеоартрита, часть – обычное. Особи на усиленном питании в свою очередь были разделены на группу терапии фебуксостатом в дозе 120 мг/сут и группу без таковой. В ходе исследования была продемонстрирована способность фебуксостата (Аденурика) предотвращать прогрессирование остеоартрита. Так, заболевание не прогрессировало у мышей на обычном питании и усиленном питании, сочетавшемся с приемом фебуксостата. У мышей, получавших усиленное питание, но без терапии фебуксостатом, развилась тяжелая форма остеоартрита.

На сегодняшний день определены не связанные с травмой факторы риска аваскулярных остеонекрозов. К наиболее актуальным при подагре относят внутривенное введение глюкокортикостероидов (ГКС), употребление алкоголя, наличие гиперлипидемии и гиперурикемии.

Остеонекроз развивается у 9–40% пациентов, длительно получающих ГКС. Важно отметить, что остеоонекроз может развиваться при применении низких доз ГКС и даже при локальном использовании мазей<sup>2</sup>.

В литературе описаны единичные случаи аваскулярного не-

<sup>1</sup> Aibibula Z., Ailixiding M., Iwata M. et al. Xanthine oxidoreductase activation is implicated in the onset of metabolic arthritis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016. Vol. 472. № 1. P. 26–32.

<sup>2</sup> Kubo T., Kojima A., Yamazoe S. et al. Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application // J. Orthop. Sci. 2001. Vol. 6. P. 92–94.



## IV Международный конгресс ассоциации ревматологов

кроза у пациентов с подагрой. В качестве примера М.С. Елисеев представил следующий случай из клинической практики.

*Клинический случай 4.* Пациент Н., 36 лет. Дебют подагры состоялся в возрасте 31 года. В анамнезе шесть переломов запястья. Проведенные компьютерная и магнитно-резонансная томографии области таза показали наличие множественных костных эрозий, внутрисуставных тофусов.

Пациенту Н. была назначена уратснижающая терапия фебуксостатом в дозе 120 мг/сут. Прием фебуксостата способствовал достижению целевого уровня мочевой кислоты и полному контролю над заболеванием.

*Клинический случай 5.* Пациент А., 31 год. В 2005 г. подагра дебютировала ростом подтаранного узла в области первого пальца левой стопы. В 2008 г. развился артрит первых плюснефаланговых суставов стоп, коленных суставов, затем – суставов верхних конечностей. Применял противовоспалительные препараты (нимесулид в дозе 100 мг два

раза в день). Диагноз «подагра» был поставлен только в 2015 г. Лечение включало редкие инъекции дексаметазона в/м. С 2016 г. появились боли в тазобедренных суставах. В течение шести месяцев 2018 г. еженедельно получал терапию дексаметазоном в дозе 4 мг в/м.

С 2019 г. наблюдается в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Терапия аллопуринолом оказалась неэффективной. Дексаметазон заменен на метилпреднизолон в дозе 6 мг/сут per os, 9 июля 2019 г. назначена терапия фебуксостатом в стартовой дозе 80 мг/сут с последующим повышением до 120 мг/сут.

Терапия фебуксостатом (Аденуриком) в течение года позволила снизить уровень мочевой кислоты до целевых значений (с 658 до 329–243 мкмоль/л) и поддерживать их в целевом диапазоне (287–351 мкмоль/л) вплоть до сентября 2020 г. Кроме того, на фоне терапии фебуксостатом уровень креатинина оставался стабильным (102–106 мкмоль/л), что свиде-

тельствует об отсутствии прогрессирования хронической болезни почек.

Терапия фебуксостатом в течение года – полутора лет способствовала значимому регрессу тофусов суставов стоп и кистей, постепенному заживлению костных эрозий.

Установлено, что фебуксостат в стандартных дозах эффективнее других уратснижающих препаратов и его эффективность увеличивается с повышением дозы. Так, согласно результатам исследования, проведенного Н. Ellmann и соавт. (2019 г.), абсолютное изменение объема депозитов моноурата натрия в группе фебуксостата было больше, чем в группе аллопуринола<sup>3</sup>.

«На сегодняшний день в нашем распоряжении есть замечательный препарат, который позволяет улучшить прогноз у пациентов с подагрой. Он расширяет возможности контроля над заболеванием без привлечения хирургических методов лечения», – отметил М.С. Елисеев в завершение выступления.

### Лечение подагры: разные страны – разные рекомендации

По словам научного сотрудника лаборатории микрокристаллических артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Екатерины Валерьевны ИЛЫНЬХ, несмотря на то что человечество знает о существовании подагры на протяжении двух тысячелетий, вплоть до 1965 г. (арсенал лекарственных средств пополнился аллопуринолом) возможности терапии заболевания были ограничены.

На сегодняшний день есть понимание патогенеза подагры, существуют разные терапевтические опции, тем не менее потенциально излечиваемое и выводимое в ре-

миссию заболевание до сих пор недостаточно хорошо контролируется.

Безусловно, повысить эффективность лечения можно благодаря внедрению в клиническую практику научно обоснованных рекомендаций, согласованных ведущими экспертами.

Первые рекомендации по диагностике и лечению подагры, разработанные по инициативе экспертов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), вышли в свет в 2006 г. В них было определено, что оптимальное лечение включает нефармакологический

и фармакологический подход. Кроме того, необходимо учитывать специфические и общие факторы риска, стадию болезни. В рекомендациях также было указано, что ключевым аспектом лечения является обучение пациентов правильному образу жизни, подчеркнута необходимость отмены диуретиков в случае их приема, выявления и лечения сопутствующих заболеваний.

В рекомендациях EULAR 2006 г. впервые было прописано назначение колхицина и НПВП для купирования приступа острого артрита, обозначена эффективность низких доз колхицина. Уратснижающая терапия показана при гиперурикемии в сочетании с острыми артритами, тофусами, рентгено-

<sup>3</sup> Ellmann H., Bayat S., Araujo E. et al. Effects of conventional uric acid-lowering therapy on monosodium urate crystal deposits // Arthritis Rheum. 2020. Vol. 72. № 1. P. 150–156.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

логическими изменениями. Был выдвинут постулат о лечении до цели (treat-to-target). В качестве цели терапии аллопуринолом с постепенной титрацией дозы и урикозуриками указано достижение уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л. Этот уровень был определен опытным путем в исследовании *in vitro*. Установлено, что при температуре 37 °С и pH 7,4 концентрация мочевой кислоты более 6,8 мг/дл ассоциируется с образованием кристаллов и агрегацией<sup>4</sup>.

В 2016 г. рекомендации EULAR были обновлены. В них сформулированы три общих принципа и окончательный набор рекомендаций по лечению подагры с высоким уровнем доказательности<sup>5</sup>. Общие принципы ведения пациентов включают полную информированность о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидной патологии, способах лечения острого приступа подагрического артрита и элиминации кристаллов уратов, необходимости снижения сывороточного уровня мочевой кислоты до целевого и менее. Кроме того, каждый пациент должен получить рекомендации относительно образа жизни и регулярно проходить обследование с целью выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых факторов риска, профилактика и терапия которых рассматривается как неотъемлемая часть лечения подагры. Фармакотерапия острого артрита, помимо колхицина и НПВП, предусматривает использование

ГКС *в/с* и *per os*, а при неэффективности этих трех групп препаратов – назначение блокатора интерлейкина 1.

Расширились показания для назначения уратснижающих препаратов. В частности, рекомендуется проводить уратснижающую терапию после первой атаки артрита пациентам моложе 40 лет либо при очень высоком уровне сывороточной мочевой кислоты (более 480 мкмоль/л) и/или сопутствующих заболеваниях (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

Целевым уровнем мочевой кислоты по-прежнему следует считать уровень менее 360 мкмоль/л. Однако с целью растворения всех имеющихся тофусов у пациентов с тяжелой подагрой необходимо стремиться к сывороточной концентрации менее 300 мкмоль/л. Аллопуринол рекомендован как препарат первой линии.

Терапию аллопуринолом проводят с титрацией дозы в соответствии с почечной функцией. Если не удается достичь целевого сывороточного уровня мочевой кислоты или имеется непереносимость аллопуринола, его заменяют на фебуксостат. Возможна комбинация ингибитора ксантиноксидазы с урикозуриком, а для пациентов с рефрактерной подагрой – применение пеглотиказы.

Следует отметить, что толчком для обновления рекомендаций стало появление новых фармпрепаратов и новых данных относительно применяемых методов лечения.

В последнее десятилетие в арсенале уратснижающих средств свою нишу занял еще один ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат. Фебуксостат в отличие от аллопуринола является непуринным селективным ингибитором ксантиноксидазы (КОР). Препарат выпускается в двух дозах – 80 и 120 мг.

Поскольку фебуксостат метаболизируется в печени, а не в почках, его можно назначать пациентам с нарушением функции почек. Кроме того, если аллопуринол связывается только с редуцированной формой энзима, то фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КОР – редуцированной и окисленной, что в конечном итоге обуславливает его более высокий и длительный эффект<sup>6</sup>.

В исследовании, проведенном М.А. Веcker и соавт., было показано, что 28-недельная терапия фебуксостатом в дозе 80 мг/сут позволяла достичь целевого уровня мочевой кислоты (< 6 мг/дл) у 76% пациентов, в дозе 120 мг/сут – у 94% пациентов<sup>7</sup>.

В исследовании FAST сравнивались эффективность и безопасность разных доз фебуксостата (80 и 120 мг) и аллопуринола (300 мг) у пациентов с подагрой<sup>8</sup>. Целевой уровень мочевой кислоты (< 360 мкмоль/л) в трех измерениях был зафиксирован у 53% принимавших 80 мг фебуксостата, у 62% получавших 120 мг фебуксостата и у 21% применявших 300 мг аллопуринола.

В мультицентровом исследовании CONFIRMS по оценке эффектив-

<sup>4</sup> Terkeltaub R., Bushinsky D.A., Becker M.A. et al. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8. Suppl. 1. P. S4.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике // *Современная ревматология.* 2017. Т. 11. № 4. С. 83–88.

<sup>7</sup> Becker M.A., Schumacher Jr.H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 3. P. 916–923.

<sup>8</sup> Becker M.A., Schumacher Jr.H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.



ности и безопасности фебуксостата и аллопуринола при подагре пациенты были рандомизированы на группы фебуксостата 40 или 80 мг/сут либо аллопуринола 200 или 300 мг/сут, в зависимости от почечной функции<sup>9</sup>. Исследование подтвердило преимущество фебуксостата в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови перед аллопуринолом при индивидуально подобранной дозе.

H.R. Schumacher и соавт. оценили эффективность уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек. Участники исследования были рандомизированы на следующие группы: группа плацебо, группы фебуксостата в дозах 80, 120 и 240 мг/сут, группы аллопуринола в дозах 100 и 300 мг/сут. Количество достигших целевого уровня мочевой кислоты составило 0, 44, 45, 60 и 0% соответственно<sup>10</sup>. Был сделан вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по эффективности. Кроме того, переносимость его в любой дозе была хорошей.

В 2017 и 2018 гг. вышли в свет клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России (АРР) по ведению больных подагрой, в которых обозначены три основных направления: терапия острого артрита, подбор уратснижающих препаратов, профилактика острого артрита при назначении уратснижающей терапии.

Согласно рекомендациям АРР, лечение острого приступа артрита должно начинаться как можно раньше, а пациенты должны быть проинформированы и обучены самостоятельному применению препаратов при первых симптомах артрита. Выбор лекарственного

средства основывается на анализе имеющихся противопоказаний, собственного опыта лечения пациентов, времени инициации терапии, числа и типа пораженных суставов.

Для купирования приступа острого артрита используются колхицин, НПВП, ГКС. Колхицин нельзя назначать пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р и/или СYP3A4. Кроме того, следует избегать применения колхицина и НПВП у пациентов с нарушенной функцией почек.

У больных с частыми приступами артрита, имеющих противопоказания для приема колхицина, НПВП, ГКС, для купирования приступов могут быть назначены блокаторы интерлейкина 1. Во время применения последних уратснижающая терапия должна корректироваться. Уратснижающая терапия показана пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита, хроническим артритом и тофусами. При дебюте подагры в возрасте менее 40 лет, наличии почечной патологии, коморбидных состояний ее следует инициировать сразу после первого приступа артрита.

Всем больным рекомендуется достижение нормоурикемии и поддержание уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л. У пациентов с тяжелой тофусной подагрой целевыми являются значения менее 300 мкмоль/л, но не ниже 180 мкмоль/л, так как именно с этими показателями ассоциируется развитие нейродегенеративных заболеваний.

У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендован как препарат первой линии. В случае развития нежелательных явлений или неэффективности терапии

аллопуринолом показан фебуксостат, особенно пациентам с нарушением функции почек.

Необходимо подчеркнуть, что частота приступов артрита возрастает в первые месяцы приема любого уратснижающего препарата, поэтому в начале уратснижающей терапии необходимо принимать колхицин в низких дозах или НПВП (с гастропротекцией при показаниях), а при наличии противопоказаний для их применения – канакинумаб.

Указанная терапия сохраняет актуальность в течение полугода. Соблюдение диеты, безусловно, необходимая часть комплексного лечения подагры. Однако, как показали данные ретроспективного наблюдения, только диета без уратснижающих препаратов не приводит к достижению целевого уровня мочевой кислоты<sup>11</sup>.

Не является основным методом лечение подагры и хирургическое вмешательство. Удаление тофусов рекомендуется только в тех случаях, когда они приводят к развитию тяжелых осложнений или функциональных нарушений.

В 2020 г. опубликованы новые рекомендации Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) по ведению пациентов с подагрой. Они отличаются от рекомендаций 2012 г.

Так, в рекомендациях ACR 2020 г. аллопуринол строго рекомендован в качестве препарата первой линии для снижения уровня мочевой кислоты, даже при тяжелой и умеренной хронической болезни почек. Фебуксостат четко обозначен как препарат второй линии. На старте терапии его следует назначать в низкой дозе – 40 мг/сут.

По мнению Е.В. Ильиных, на определение фебуксостата как препа-

<sup>9</sup> Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febusostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 2. P. R63.

<sup>10</sup> Schumacher Jr.H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febusostat 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.

<sup>11</sup> Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // *Терапевтический архив.* 2015. № 5.



## Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

рата второй линии терапии могли повлиять результаты исследования CARES. Было показано, что на фоне приема фебуксостата возрастает частота смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в конце августа 2020 г. был опубликован метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований, развеявший опасения относительно потенциальных сердечно-сосудистых рисков, связанных с данным препаратом. Установлено, что применение фебуксостата не повышало риск смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний не зависела от его дозы. Это позволило сделать вывод,

что фебуксостат является безопасным препаратом для лечения подагры<sup>12</sup>. В рекомендациях ACR 2020 г. указано, что уратснижающие препараты могут быть назначены до купирования артрита. При инициации уратснижающей терапии в профилактических целях показаны противовоспалительные препараты в течение трех – шести месяцев. Немедикаментозное лечение и диета признаны вторичными методами. В обновленных рекомендациях Французского общества ревматологов (French Society Rheumatology – FSR) 2020 г. диета и немедикаментозное лечение тоже отодвинуты на второй план. Что касается уратснижающей терапии, то она назначается всем пациентам

с диагнозом «подагра», целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови должен быть менее 300 мкмоль/л.

Выбор уратснижающего препарата первой линии основывается на оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> препаратом выбора является фебуксостат. Для улучшения долгосрочной приверженности лечению перво-степенное значение имеет обучение больных.

В заключение Е.В. Ильиных констатировала, что с введением фебуксостата в клиническую практику у пациентов, в том числе со сниженной функцией почек, появилась возможность получать уратснижающую терапию постоянно.

### Назначать ли уратснижающую терапию во время обострения?

**П**о мнению Марины Евгеньевны ЕЛИСЕЕВОЙ, к.м.н., заведующей отделением пансионата для ветеранов труда № 1, одним из спорных вопросов лечения подагры считается вопрос: когда следует начинать уратснижающую терапию?

В 2008 г. в национальных рекомендациях было четко прописано, что нельзя начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита, сначала необходимо купировать воспалительные явления в суставах<sup>13</sup>. В португальских рекомендациях 2014 г. инициация уратснижающей терапии после купирования острого артрита основана лишь на мнении экспертов<sup>14</sup>.

В рекомендациях EULAR 2016 г. конкретные данные по инициации уратснижающей терапии

отсутствуют. Указано лишь, что решение принимается в каждом конкретном случае индивидуально, поскольку доказательной базы недостаточно.

В рекомендациях FSR 2020 г. этот вопрос даже не обсуждается.

Однако в рекомендациях ACR 2020 г. отмечено, что уратснижающая терапия может быть назначена, не дожидаясь купирования приступа артрита.

Острый подагрический артрит сопровождается интенсивной болью, гиперемией, отеком.

Эффективность применения уратснижающих препаратов в острый период оценивалась в ряде плацебоконтролируемых исследований. Установлено, что прием аллопуринола не вызывал повышения боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале, рецидивов, нарастания маркеров воспаления. Кроме того, уровень

мочевой кислоты был ниже у получавших данный препарат.

Как известно, гиперурикемия приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в тканях с последующей острой клинической манифестацией в виде подагрического артрита и переходом заболевания в хроническое<sup>15</sup>. Важно понимать, что субклиническое воспаление возникает уже на этапе формирования кристаллов в тканях, однако уратснижающая терапия, как правило, назначается в хроническую фазу, когда уже наблюдаются структурные повреждения суставов.

Общие принципы лечения при обострении подагры включают раннее начало (предпочтительно в первые часы обострения), продолжительность лечения (прекращение через два-три дня после полного исчезновения симптомов), профилактику обострений (противовоспалительная терапия низкими дозами

<sup>12</sup> Deng H., Zhang B.L., Tong J.D. et al. Febuxostat use and risks of CVD events, death from cardiac-cause and all-cause mortality: metaanalysis of randomized controlled trials // J. Rheumatol. 2020. 200307.

<sup>13</sup> Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

<sup>14</sup> Araújo F., Cordeiro I., Teixeira F. et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout // Acta Reumatol. Port. 2014. Vol. 39. № 2. P. 158–171.

<sup>15</sup> Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. et al. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout // Adv. Ther. 2015. Vol. 32. № 1. P. 31–41.



препаратов в первые месяцы), продолжение уратснижающей терапии во время приступа (лечение не прерывается) с учетом наличия тофусов (прямое показание к длительной терапии) и сопутствующих заболеваний<sup>16</sup>. Стандартными препаратами для профилактики приступов острого артрита являются ГКС, колхицин и НПВП, которые характеризуются эффективностью, доступностью и низкой частотой побочных эффектов при кратковременных курсах. Безусловно, их назначение должно базироваться на четком соблюдении клинических рекомендаций. Насколько эффективно и безопасно применение уратснижающей терапии для купирования острого приступа артрита? В уже упоминавшемся метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований с участием 557 больных подагрой продемонстрировано, что уровень мочевой кислоты был ниже у получавших уратснижающие препараты. Немаловажно, что приверженность лечению была лучше при инициации уратснижающей терапии во время приступа артрита<sup>12</sup>. Почему эти данные так важны? Потому что после обострения пациенты, обученные принимать противовоспалительные средства для купирования приступов артритов, зачастую пренебрегают повторными визитами к врачу, который мог бы назначить уратснижающую терапию. Кроме того, получив информацию о негативном влиянии уратснижающих препаратов на тече-

ние артрита, они могут перестать принимать их во время приступов или вовсе избегать.

Высокий уровень мочевой кислоты является не только признаком тяжелой подагры, но и мощным фактором риска поражения почек, сердечно-сосудистой системы. Отсутствие контроля уровня мочевой кислоты, рост коморбидного фона ассоциируются с увеличением расходов здравоохранения на оказание медицинской помощи в амбулаторном звене и стационаре<sup>17</sup>. Больные подагрой достоверно чаще обращаются за первичной медицинской помощью и чаще госпитализируются с любым диагнозом.

По данным проведенных в ряде европейских стран и США исследований, расходы здравоохранения на пациентов с подагрой увеличиваются главным образом за счет лечения сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, мочекаменной болезни, хронической болезни почек, сахарного диабета 2 типа)<sup>18</sup>.

Это подтверждают результаты собственного исследования. Так, повышение затрат на лечение больных подагрой напрямую связано с наличием сопутствующей патологии и возрастом более 60 лет<sup>19</sup>.

Титрация дозы или профилактики приступов – что лучше?

Ответом на данный вопрос могут служить результаты исследования Н. Yamanaka и соавт. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на груп-

пу терапии с титрацией дозы фебуксостата (10–20–40 мг/сут) каждые четыре недели, группу комбинированной терапии фебуксостатом 40 мг/сут и колхицином 0,5 мг/сут для профилактики приступов и группу контроля, получавшую терапию фебуксостатом в минимальной дозе 40 мг/сут<sup>20</sup>. Через 12 недель на фоне терапии фебуксостатом с титрацией дозы и комбинированной терапии «фебуксостат + колхицин» был получен сопоставимый результат в отношении достижения целевого уровня мочевой кислоты. Следовательно, для профилактики острых приступов артрита можно использовать фебуксостат и титровать его дозу.

Завершая выступление, М.Е. Елисеева отметила, что в настоящее время у специалистов есть четко поставленная цель – снижение и контроль уровня мочевой кислоты, в достижении которой перспективными являются современные уратснижающие препараты.

## Заключение

**П**одводя итог симпозиума, М.С. Елисеев подчеркнул, что уратснижающая терапия – ключевой метод лечения подагры. Своевременное назначение селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата (Аденурика) позволяет добиваться целевого уровня мочевой кислоты, предотвращать формирование тофусов, оказывающих негативное влияние на костную ткань. ☺

<sup>16</sup> Gaffo A.L. Treatment of gout flares. 2019.

<sup>17</sup> Esposti L.D., Desideri G., Saragoni S. et al. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2016. Vol. 26. № 10. P. 951–961.

<sup>18</sup> Morlock R., Chevalier P., Horne L. et al. Disease control, health resource use, healthcare costs, and predictors in gout patients in the United States, the United Kingdom, Germany, and France: a retrospective analysis // Rheumatol. Ther. 2016. Vol. 3. № 1. P. 53–75.

<sup>19</sup> Елисеева М.Е., Воробьев П.А., Цурков В.В. Моделирование затрат на оказание медицинской помощи пожилым больным подагрой с учетом сопутствующей патологии и применением концепции маргинальности // Клиническая геронтология. 2016. № 9–10. С. 27–28.

<sup>20</sup> 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. № 2. P. 270–276.