



# Подагра: что нужно знать

*Подагра – ревматическое заболевание, связанное с нарушением обмена веществ. Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов – тофусов. Патология ассоциируется со значимым снижением качества жизни и риском развития сопутствующих состояний. Актуальным алгоритмам ведения пациентов с подагрой был посвящен сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», состоявшийся в рамках VII Международного конгресса Ассоциации ревматологов (Москва, 16 сентября 2023 г.).*



О.В. Желябина

Управление подагрой и сопутствующими ей заболеваниями подробно прописано во многих национальных рекомендациях<sup>1</sup>, однако повышенные показатели смертности среди больных остаются неизменными. Как отметила научный сотрудник лаборатории микрорекристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой) Ольга Владимировна ЖЕЛЯБИНА, страдающие подагрой умирают от различной коморбидной патологии, развитие которой обусловлено повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. В настоящее время подагра признана наиболее распространенной формой воспалительного артрита<sup>2</sup>.

## Подагра: что нужно знать не только ревматологу

Основная задача, которая стоит перед врачом первичного звена (не перед ревматологом!) и должна быть решена максимально быстро, – адекватное обезболивание.

Приступ подагрического артрита характеризуется сильной болью, быстро нарастающей до нестерпимой. Так, боль при приступе подагры в среднем может достигать 80 мм по визуальной аналоговой шкале. Однако не все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны купировать ее так же быстро и эффективно, как нимесулид. О.В. Желябина привела клинический пример купирования приступа артрита у пациента с подагрой с помощью нимесулида, который назначался в дозе 100 мг два раза в сутки (утром и вечером). Снижение боли в покое отмечалось через час – полтора после приема препарата. Через 12 часов больной уже мог наступать на ногу.

Нимесулид (Нимесил) – эффективное средство для купирования острого приступа подагрического артрита. Препарат способен подавлять выработку медиаторов воспаления, в частности интерлейкина 6, агрегацию и миграцию нейтрофилов<sup>3</sup>. Его применение также может быть целесообразно в пре- и постопера-

ционные периоды. Установлено, что адекватный контроль уровня МК перед операцией и профилактическое назначение противовоспалительной терапии способны предотвратить послеоперационное обострение подагры<sup>4</sup>. Нимесулид оказался эффективным, быстродействующим и хорошо переносимым пероральным противовоспалительным средством с выраженной анальгетической активностью у перенесших ортопедическую операцию<sup>5,6</sup>.

Подагра также ассоциируется с развитием коморбидной патологии, которая способна не только утяжелить течение основного заболевания, но и ухудшить прогноз.

P. Richette и соавт. выделили пять клинических фенотипов, отражающих различные патофизиологические процессы при подагре. Из 2763 пациентов только у 12% отмечен низкий коморбидный фон<sup>7</sup>.

«В настоящее время можно говорить о коморбидности подагры, поскольку она оказывает влияние практически на все органы и системы», – отметила О.В. Желябина. Высокий уровень МК при подагре является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек, жирового гепатоза, сахарного диабета

<sup>1</sup> Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (4): 200–201.

<sup>2</sup> Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C., et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (4): 661–667.

<sup>3</sup> Kress H.G., Baltov A., Basinski A., et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (1): 23–36.

<sup>4</sup> Jeong H., Jeon C.H. Clinical characteristics and risk factors for gout flare during the postsurgical period. *Adv. Rheumatol.* 2019; 59 (1): 31.

<sup>5</sup> Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin. J. Pain.* 2007; 23 (7): 565–570.

<sup>6</sup> Joshi S., Shetty Y., Panchal R. An observational study to evaluate the prescription pattern of analgesics used in the perioperative period in a tertiary care hospital. *Perspect. Clin. Res.* 2021; 12 (3): 165–170.

<sup>7</sup> Richette P., Clerson P., Perissin L., et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (1): 142–147.



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

2 типа. Гиперурикемия может участвовать в возникновении хронической обструктивной болезни легких, когнитивных нарушений, хронического простатита.

Адекватная уратснижающая терапия позволяет достигать целевого уровня МК и поддерживать его в течение долгого времени. Снижение уровня МК в сыворотке крови и соответственно в синовиальной жидкости остается единственным доступным средством предотвращения образования кристаллов моноурата натрия.

Уратснижающая терапия должна назначаться задолго до обширного отложения кристаллов моноурата натрия, образования тофусов и повреждения суставов. Улучшение контроля заболевания способно снизить потребность в хирургическом вмешательстве.

С учетом высокого уровня коморбидности среди больных подагрой оптимальный уратснижающий препарат должен также обладать плеiotропными эффектами, чтобы воздействовать не только на целевую мишень, но и на другие структуры организма. Именно таким препаратом является фебуксостат (Аденурик). Фебуксостат позволяет достигать и удерживать целевой уровень МК, в том числе

у пациентов с предшествующей неэффективностью других уратснижающих препаратов, повышать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшать риск развития сахарного диабета 2 типа. Удобство приема и хорошая переносимость фебуксостата повышают приверженность пациентов лечению.

Среди эффектов фебуксостата отмечена способность уменьшать гипертензию, вызванную диетой с высоким содержанием соли, и повреждение почек, а также почечный окислительный стресс у чувствительных к соли крыс<sup>8</sup>.

Установлено, что существенный вклад в развитие воспалительного процесса при подагре вносит внеклеточная форма ксантиноксидоредуктазы – ксантиноксидаза. Селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат уменьшает повреждение легких, вызванное ионизирующей радиацией, а также метотрексатом, подавляет вызванное травмой воспаление в печени и легких, развитие неалкогольного стеатогепатита на модели грызунов<sup>9, 10</sup>.

Кроме того, фебуксостат обладает определенным потенциалом при туберкулезе. В частности, выявлена активность фебуксостата против

инфекции, вызываемой микобактериями туберкулеза<sup>11</sup>.

Фебуксостат может быть перспективным и у пациентов с подозрением на COVID-19.

Об адекватности уратснижающей терапии свидетельствует только стойкое достижение уровня МК. В исследовании H.R. Schumacher и соавт. было показано, что через два года приема фебуксостата приступы подагрического артрита имели место у 5% пациентов, через четыре с половиной года таковые вообще отсутствовали<sup>12</sup>.

A. Whelton и соавт. установили, что снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата позволяло замедлить снижение СКФ до сопоставимой с нормативной возрастной динамикой<sup>13</sup>.

Резюмируя вышесказанное, О.В. Желябина подчеркнула, что врачи первичного звена должны уметь качественно купировать приступ подагры, назначать уратснижающую терапию вместе с профилактической противовоспалительной терапией. При проведении такого лечения необходим контроль уровня МК, а также течения сопутствующей патологии. При возникновении трудностей следует направить больного на консультацию к ревматологу.

### Встреча хирурга и пациента с подагрой: оперативное лечение vs лекарственная терапия

**Р**уководитель лаборатории микрокристаллических артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ начал свое выступление с рассмотрения клинического случая, демонстрирующего

положительный эффект фебуксостата при лечении тяжелой формы подагры с тофусами.

Пациент А., 31 год. Дебют подагры в виде утолщения в области первого плюснефалангового сустава без припухлости и боли отмечен в 2005 г.



К.м.н. М.С. Елисеев

<sup>8</sup> Miura T., Sakuyama A., Xu L., et al. Febuxostat ameliorates high salt intake-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *J. Hypertens.* 2022; 40 (2): 327–337.

<sup>9</sup> Zaki S.M., Hussein G., Khalil H., Abd Algaeel W.A. Febuxostat ameliorates methotrexate-induced lung damage. *Folia Morphol. (Warsz)*. 2021; 80 (2): 392–402.

<sup>10</sup> Nakatsu Y., Seno Y., Kushiya A., et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015; 309 (1): G42–51.

<sup>11</sup> Kim L.-H., Kang S.M., Whang J., et al. Novel antibacterial activity of febuxostat, an FDA-approved antigout drug against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022; 66 (9): e0076222.

<sup>12</sup> 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; 48 (2): 188–194.

<sup>13</sup> Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad. Med.* 2013; 125 (1): 106–114.



На тот момент больному было 16 лет. С 2008 г. – артрит первого плюснефалангового сустава, голеностопных и коленных суставов. Лечение не проводилось. Диагноз «подагра» установлен в 2015 г. Назначена терапия НПВП и дексаметазоном с хорошим эффектом. Однако в 2016 г. наблюдалось обострение артритов разной локализации, появилась боль в области тазобедренных суставов. В 2017 г. зафиксировано образование тофусов в мелких суставах кистей и стоп, голеностопных и коленных суставах. В 2019 г. состояние пациента ухудшилось. При проведении компьютерной томографии обнаружены признаки коксартроза третьей степени. Назначена терапия аллопуринолом в дозе 50 мг/нед, не оказавшая ожидаемого эффекта. В июле 2019 г. пациент был госпитализирован в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, где ему назначено лечение по следующей схеме: фебуксостат (Аденурик) в дозе 80–120 мг/сут, колхицин в дозе 1 мг/сут, Метипред в дозе 6 мг/сут. На фоне проводившейся терапии проявления артритов были купированы. Терапия фебуксостатом (препаратом Аденурик) в течение года способствовала снижению уровня МК с 658 до 329–243 мкмоль/л и поддержанию его в пределах целевых значений (287–351 мкмоль/л) до сентября 2020 г. Кроме того, на фоне терапии фебуксостатом уровень креатинина оставался стабильным (106–102 мкмоль/л), что свидетельствовало об отсутствии прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Уратснижающая терапия фебуксостатом привела к уменьшению размеров тофусов более чем на 90%. «Данный случай демонстрирует потенциал длительной рациональной уратснижающей терапии, позволяющей избежать оперативного лечения», – пояснил эксперт.

Согласно проведенному J. Carcione и соавт. анализу 104 публикаций в отношении 169 прооперированных пациентов с подагрой, средняя

продолжительность заболевания в данной когорте составляла 6,7 года<sup>14</sup>. При этом 68% больных не принимали уратснижающие препараты. У 19,5% тофусы были обнаружены во время операции. Был сделан вывод, что хирургическое вмешательство должно быть последней линией лечения подагры.

Агрессивное течение подагры чаще наблюдается при ее дебюте в молодом возрасте. В случае длительного течения без адекватной уратснижающей терапии возможно развитие тяжелой артропатии. Правильно подобранное лечение позволяет радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях.

В качестве примера М.С. Елисеев привел еще несколько клинических случаев.

Пациент Р. 23 лет страдает хронической тофусной подагрой в течение шести лет. Назначенная уратснижающая терапия аллопуринолом в дозе 400 мг/сут была отменена из-за развития побочных реакций в виде диареи и головной боли. Пациенту рекомендован фебуксостат в дозе 80 мг/сут. На фоне длительного (полтора года), хотя и нерегулярного применения фебуксостата зафиксированы снижение уровня МК с 808 до 200–300 мкмоль/л и регресс тофусных образований на стопе.

Пациент П. 45 лет страдает подагрой в течение последних 15 лет. Приступы артрита первого плюснефалангового сустава и коленных суставов отмечались регулярно. Образование тофусов – в возрасте 36–37 лет. Уровень МК в сыворотке крови составлял 713 мкмоль/л. Терапия аллопуринолом в дозе 600 мг/сут оказалась неэффективной. Приступы артрита сохранялись, уровень МК достигал 479 мкмоль/л. Была инициирована терапия фебуксостатом в дозе 80 мг/сут с последующим ее увеличением до 120 мг/сут. Это позволило снизить уровень МК в сыворотке крови до 249 мкмоль/л и купировать приступы артрита. Терапия

фебуксостатом в течение двух с половиной лет способствовала нивелированию проявлений подагры, в том числе регрессу подкожных тофусов на стопах и существенному уменьшению размеров костных эрозий.

В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой была проведена оценка эффективности фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек<sup>15</sup>. В исследовании были включены 136 пациентов с подагрой, не принимавших ранее фебуксостат. Участники исследования исходно были разделены на группы в зависимости от расчетной СКФ (рСКФ), определяемой по формуле СКД-ЕПІ. Расчетная СКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> свидетельствует о высокой или оптимальной функции почек (ХБП С0–1), 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – о незначительно сниженной функции почек (ХБП С2), 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – об умеренно или существенно сниженной функции почек (ХБП С3), 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – о резко сниженной функции почек (ХБП С4). Всем больным назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л его доза увеличивалась до 120 мг/сут.

Период наблюдения охватывал не менее 26 недель. В качестве первичной конечной точки выбрано достижение целевого уровня МК. Оценивалась также динамика рСКФ. Согласно полученным результатам, уровень МК достоверно уменьшился во всех группах. Целевого уровня МК достигли 84% пациентов. В группе ХБП С0–1 таковых насчитывалось 83%, в группе ХБП С2 – 89%, в группе ХБП С3 – 82%, в группе ХБП С4 – 81%. К концу исследования средние значения рСКФ увеличились во всех группах. Был сделан вывод, что достижение целевого уровня МК при приеме фебуксостата не зависит от функции почек.

Далее М.С. Елисеев представил клинический случай успешного те-

<sup>14</sup> Carcione J, Bodofsky S, LaMoreaux B, Schlesinger N. Beyond medical treatment: surgical treatment of gout. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020; 23 (1): 1.

<sup>15</sup> Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3): 140–147.





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

рапевтического лечения подагры с тендинитом, описанного в работе S. Ottaviani и соавт.<sup>16</sup>

Пациент 64 лет был госпитализирован с диагнозом «острый артрит и тендинит». В анамнезе – артериальная гипертензия, прием тиазидных диуретиков, дислипидемия. В течение года фиксировалось несколько острых приступов артрита в области голеностопных суставов, первого плюснефалангового сустава, а также несколько приступов острой боли в области ахиллова сухожилия. Приступы купировались НПВП или колхицином.

При осмотре припухлость и боль в суставах отсутствовали. Рентгенография стоп – в норме. При анализе крови выявлен высокий уровень МК в сыворотке крови – 540 мкмоль/л. В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) обнаружен двойной контурный знак над энтезисом в правом ахилловом сухожилии и тофусы в области первого плюснефалангового сустава.

Пациенту была назначена терапия фебуксостатом в дозе 80 мг/сут в течение шести месяцев. На фоне лечения удалось избежать рецидивов подагрического артрита, снизить уровень МК до 150 мкмоль/л. Кроме того, при повторном УЗИ отмечено уменьшение размера тофуса в первом плюснефаланговом суставе и исчезновение двойного контура ахиллова сухожилия.

Трудности ведения больных подагрой в рутинной практике обусловлены не только недостаточной осведомленностью врачей первичного звена об адекватной фармакотерапии, но и низкой приверженностью пациентов лечению.

В ретроспективном когортном исследовании A. Kim и соавт. с участием 602 человек было показано, что пациенты с подагрой в два с половиной раза чаще прекращали терапию аллопуринолом, чем фебуксостатом, – 72,2 против 30,4%<sup>17</sup>. Основная при-

чина отмены лечения заключалась в низкой осведомленности больных в вопросах здоровья. Среди причин прекращения приема аллопуринола также указывались отсутствие эффекта и развитие нежелательных реакций. Таким образом, в условиях реальной клинической практики фебуксостат с учетом соблюдения режима его использования оказался лучшим вариантом для длительной уратснижающей терапии.

Среди подходов к ведению пациентов с подагрой важное место также занимает эффективное обезболивание. В качестве иллюстрации М.С. Елисеев представил клинический пример лечения типичного пациента с подагрой. Пациент Л. 58 лет страдает подагрой в течение 15 лет. В последние десять лет у больного наблюдался рост подкожных тофусов, в том числе в области первого плюснефалангового сустава правой стопы. Частота приступов подагры достигала двух раз в год. Следуя рекомендациям хирурга, при обострении больной принимал Нимесил (нимесулид). На фоне такой терапии приступы купировались в течение трех – пяти дней.

По словам эксперта, назначение Нимесила было правильным решением, поскольку препарат обладает быстрым обезболивающим и выраженным противовоспалительным действием. Так, в исследовании S.A.F. DeMenezes и соавт. сравнивалась эффективность нимесулида в дозе 100 мг/сут (половина максимальной суточной дозы) и мелоксикама в дозе 7,5 мг два раза в день (максимальная суточная доза) в отношении контроля боли, отека и тризма после удаления ретенированных нижних третьих моляров<sup>18</sup>. Эффективность контроля над болью была сопоставимой в обеих группах. Однако нимесулид превосходил мелоксикам в контроле отека и тризма.

Возвращаясь к описанию клинического случая, М.С. Елисеев отме-

тил, что 4 марта 2023 г. пациент Л. обратился за консультацией к хирургу по поводу вскрытия тофуса на пальце. Больному было рекомендовано выдавливать содержимое и накладывать повязку с левомеколем. Через десять дней улучшения состояния не зафиксировано. 15 марта 2023 г. пациенту Л. было проведено оперативное лечение, после которого произошло обострение артрита. Как было отмечено ранее, предотвратить послеоперационное обострение подагры можно с помощью адекватного контроля уровня МК перед операцией и профилактического назначения противовоспалительной терапии<sup>1</sup>. 27 марта 2023 г. пациенту Л. проведена консультация в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Прежде всего больному назначили Нимесил в дозе 100 мг два раза в сутки, что позволило купировать приступ артрита. Кроме того, ему были рекомендованы фебуксостат (Аденурик) в дозе 80 мг/сут и колхицин в дозе 0,5 мг/сут для профилактики обострения артрита. На фоне такой терапии удалось нормализовать уровень МК в сыворотке крови. В настоящее время в приеме препарата Нимесил пациент не нуждается.

Важно отметить, что в течение двух лет пациент Л. страдал от боли в плечевом суставе, которая не рассматривалась ортопедом и ревматологом как проявление подагры. Больного лечили по поводу плечелопаточного периартрита, однако без особого эффекта. В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой пациенту Л. была проведена двухэнергетическая компьютерная томография плеча, с помощью которой определено поражение плечевого и ключично-акромиального сустава вследствие подагры. «Вот почему двухлетнее лечение плечелопаточного периартрита было неэффективным, а была эффективна терапия противовоспалительным препаратом», – пояснил М.С. Елисеев в заключение. ☺

<sup>16</sup> Ottaviani S., Forien M., Dieudé P. Achilles tendon enthesitis with double contour sign revealing gout. *Joint Bone Spine*. 2017; 84 (5): 641–642.

<sup>17</sup> Kim A., Kim Y., Kim G.-T., et al. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin. Rheumatol*. 2020; 39 (12): 3769–3776.

<sup>18</sup> De Menezes S.A.F., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2010; 39 (6): 580–584.