



Управление подагрой и гиперурикемией в эпоху мультидисциплинарности: фокус на фебуксостат

Течение подагры характеризуется ранним вовлечением в патологический процесс почек и сердечно-сосудистой системы. Это обуславливает актуальность мультидисциплинарного подхода к лечению заболевания. Возможностям управления подагрой и гиперурикемией с помощью нового селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата был посвящен симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», организованный в рамках VII Съезда ревматологов России 28 апреля 2017 г.



Профессор
J. Kielstein

Подагра признана наиболее частой причиной артрита. Заболевание, обусловленное формированием кристаллов моногидрата натрия, может развиваться при повышенном уровне мочевой кислоты в сыворотке крови. Как отметил профессор Jan KIELSTEIN, руководитель отделения нефрологии академического госпиталя Брауншвейга (Германия), распространенность подагры в мире высока и продолжает увеличиваться,

Мочевая кислота, кардиоренальный континуум и возможности уратснижающей терапии

что в немалой степени связано со старением населения.

Риск развития подагры ассоциируется с генетической предрасположенностью, а также с негативным воздействием факторов внутренней и внешней среды. К последним относятся особенности питания, злоупотребление алкоголем, нарушение обмена веществ и т.д. По мнению профессора J. Kielstein, существенную роль в развитии подагры играет снижение функции почек, что сопровождается повышением уровня мочевой кислоты (гиперурикемией).

Поражения почек при подагре разнообразны. Поэтому для их обозначения был введен термин «мочекислая нефропатия».

В качестве примера были приведены результаты собственного исследования. У каждого второго из 5 тыс. пациентов, поступивших

в диализный центр, отмечалась повышенная концентрация мочевой кислоты в крови, большинство из них страдали подагрой¹.

Высокий уровень мочевой кислоты – мощный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые это установил английский исследователь M.D. Grawford (1941). Бессимптомный высокий уровень мочевой кислоты у беременных приводил к развитию преэклампсии и, как следствие, нарушению функции почек, сердца, сосудов. Именно тогда было предложено считать нормальным уровень мочевой кислоты в плазме 6,0 мг/дл, или 360 мкмоль/л².

Связь между высоким уровнем мочевой кислоты и повышенным артериальным давлением подтверждена в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании.

¹ Jing J., Kielstein J.T., Schultheiss U.T. et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study // Nephrol. Dial. Transplant. 2015. Vol. 30. № 4. P. 613–621.

² Crawford M.D. Plasma uric acid and urea findings in eclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp. 1941. Vol. 48. P. 60–72.



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

довании с участием 30 подростков с артериальной гипертензией. Пациентов рандомизировали на две группы терапии – аллопуринола и плацебо. Аллопуринол способствовал снижению гиперурикемии, что привело к уменьшению артериального давления³. Гиперурикемия ассоциируется с повышенным риском не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и сердечно-сосудистой смерти. Согласно данным когортного исследования с участием более 40 тыс. пациентов с гиперурикемией, снижение уровня мочевой кислоты позволило уменьшить риск сердечно-сосудистой смерти⁴. Таким образом, гиперурикемия является не только фактором риска образования кристаллов моноурата натрия и развития подагры, но и модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними смертей. Это необходимо учитывать при назначении лечения. Безусловно, пациентам должны быть даны рекомендации по соблюдению низкопуриновой диеты и изменению образа жизни. Но, как правило, немедикаментозных методов терапии недостаточно. На протяжении нескольких десятков лет в качестве уратснижающей терапии при подагре применяется аллопуринол, который,

однако, имеет ряд недостатков. В частности, ограниченный гипоурикемический эффект или его отсутствие у ряда пациентов, а также развитие на фоне приема высоких доз серьезных нежелательных явлений: прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелых аллергических реакций, в том числе синдрома Стивена – Джонсона.

Впервые за последние 50 лет в качестве альтернативы аллопуринолу был разработан и затем внедрен в клиническую практику фебуксостат – сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы. Выраженный уратснижающий эффект обусловлен подавлением как окисленной, так и восстановленной формы фермента. «Преимуществом фебуксостата является то, что он метаболизируется в печени и почках, в то время как аллопуринол – только в почках. Поэтому пациенты со сниженной почечной функцией должны применять аллопуринол с осторожностью», – подчеркнул профессор J. Kielstein.

В ходе масштабных клинических исследований (APEX⁵, FACT⁶, CONFIRMS⁷, CACTUS⁸, FORTE⁹) доказано, что в отличие от аллопуринола или плацебо фебуксостат оказывает более мощный эффект и характеризуется менее выраженными побочными реакциями.

В двойном слепом многоцентровом сравнительном исследовании фазы III эффективности и безопасности различных доз фебуксостата и аллопуринола¹⁰, в которое были включены 760 больных подагрой (у 35% отмечалось легкое или умеренное нарушение почечной функции), целевого уровня мочевой кислоты (< 360 мкмоль/л) достигли 53% пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, 62% больных, принимавших 120 мг фебуксостата, и 21%, принимавших 300 мг аллопуринола (р < 0,001).

В ходе многоцентрового двойного слепого исследования фазы III CONFIRMS участвовали 2269 больных подагрой⁷, которые были рандомизированы на четыре группы терапии в зависимости от функции почек: фебуксостат 40 и 80 мг/сут, аллопуринол 200 и 300 мг/сут. Применение аллопуринола в дозе 300 мг и фебуксостата в дозе 40 мг способствовало достижению целевого уровня мочевой кислоты менее 6 мг/дл более чем в 50% случаев. У пациентов, получавших фебуксостат 80 мг/сут, результат статистически значимо превосходил результаты в других группах (р < 0,001).

В 2009 г. Н.Р. Shumacher и соавт. опубликовали данные пятилетней терапии фебуксостатом (исследо-

³ Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial // JAMA. 2008. Vol. 300. № 8. P. 924–932.

⁴ Chen J.H., Lan J.L., Cheng C.F. et al. Effect of urate-lowering therapy on all-cause and cardiovascular mortality in hyperuricemic patients without gout: a case-matched cohort study // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 12. ID e0145193.

⁵ Schumacher H.R., 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.

⁶ Becker M.A., Schumacher 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.

⁷ 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. ID R63.

⁸ Richette P., Flipo R.N., Patrikos D.K. Characteristics and management of gout patients in Europe: data from a large cohort of patients // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 19. № 4. P. 630–639.

⁹ Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study // Int. J. Rheumatol. 2014. Vol. 2014. ID 123105.

¹⁰ Becker M.A., Schumacher 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.

Ревматология



вание FOCUS)¹¹. FOCUS – наиболее длительное исследование, результаты которого продемонстрировали эффективность фебуксостата в снижении уровня мочевой кислоты. Это привело к уменьшению частоты приступов артрита, количества и размера тофусов. Преимущество препарата становилось более очевидным по мере продолжения терапии.

Метаанализ ряда исследований показал, что фебуксостат в дозе 80 мг/сут эффективнее в достижении целевого уровня мочевой кислоты, чем аллопуринол в дозе 300 мг/сут¹². Переносимость фебуксостата во всех исследованиях была хорошей, частота нежелательных явлений – низкой. Немаловажно отсутствие у фебуксостата значимых лекарственных взаимодействий с препаратами, используемыми

для профилактики и лечения подагрических атак, – колхицином, индометацином, напроксеном, гидрохлоротиазидом.

В настоящее время аллопуринол и фебуксостат включены в рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2016 г. в качестве препаратов для профилактики и лечения подагры у пациентов с гиперурикемией. Целью терапии является достижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л. Кроме того, указано, что лечение аллопуринолом даже у пациентов с нормальной функцией почек следует начинать с дозы 100 мг/сут с ее последующей титрацией. Эффект аллопуринола носит дозозависимый характер. Низкие дозы препарата позволяют достигать

целевых значений мочевой кислоты только в трети случаев. В связи с высокой распространенностью нарушений функции почек у пациентов с подагрой применение аллопуринола ограничено. В свою очередь использование фебуксостата у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек, возможно, не потребует коррекции дозы.

Завершая выступление, профессор J. Kielstein еще раз подчеркнул, что гиперурикемия является не только фактором риска развития подагры, но и модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что следует учитывать при назначении лечения. В арсенале врачей сегодня имеются уратснижающие препараты, позволяющие достигать целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.



К.м.н.
М.С. Елисеев

Разработки в области фармакологии в середине прошлого века позволили изменить прогноз у пациентов с подагрой в лучшую сторону. По словам Максима Сергеевича ЕЛИСЕЕВА, к.м.н., заведующего лабораторией микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии

Современные возможности терапии подагры: «вверх по спирали» или «бег на месте»

им. В.А. Насоновой, определенные надежды были связаны с использованием препаратов, усиливающих противоопухольевую активность 6-меркаптопурина, в частности азатиоприна. Однако надежды не оправдались из-за резкого увеличения токсичности 6-меркаптопуринов при весьма скромном противоопухольевом эффекте. Первым препаратом, который нивелировал указанные недостатки, стал аллопуринол. Он влиял на синтез мочевой кислоты за счет ингибирования активности ксантиноксидазы. Аллопуринол был зарегистрирован в качестве средства для лечения подагры в 1966 г. Сегодня он признан препаратом базисной терапии.

Несмотря на определенные успехи в лечении, приходится констатировать рост заболеваемости и частоты госпитализаций больных подагрой. Так, анализ статистических данных за последние 20 лет показал, что в 2011 г. в Канаде частота госпитализаций пациентов с подагрой увеличилась с 3,8 до 7,6 на 100 тыс. населения, в то время как частота госпитализаций пациентов с ревматоидным артритом снизилась с 15,4 до 7,9 на 100 тыс. населения¹³.

Расходы на лечение подагры в стационаре возросли с 19 тыс. до 43 тыс. долларов, ревматоидного артрита – снизились с 103 тыс. до 62 тыс. долларов. Аналогичная тенденция просле-

¹¹ Schumacher H.R., 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.

¹² Ye P., Yang S., Zhang W. et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis // Clin. Ther. 2013. Vol. 35. № 2. P. 180–189.

¹³ Rai S.K., Aviña-Zubieta J.A., McCormick N. et al. Trends in gout and rheumatoid arthritis hospitalizations in Canada from 2000 to 2011 // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017. Vol. 69. № 5. P. 758–762.



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

живалась в 2011 г. и в США¹⁴: частота госпитализаций больных подагрой увеличилась до 8,8 на 100 тыс. населения, расходы на лечение составили 58 тыс. долларов, частота госпитализаций больных ревматоидным артритом уменьшилась до 4,6 на 100 тыс. населения, расходы на стационарное лечение составили 55 тыс. долларов.

Наша страна не исключение. По оценкам специалистов, в Иркутске, например, за 2007–2016 гг. отмечено увеличение частоты встречаемости подагры среди лиц трудоспособного возраста, случаев поздней диагностики заболевания, а также хронической тофусной подагры¹⁵.

Приведенные данные не означают, что специалисты не умеют лечить заболевание. Скорее, это свидетельство того, что качественного прорыва в диагностике и лечении подагры пока не наблюдается.

«Сегодня мы можем изменить ситуацию в лучшую сторону благодаря фебуксостату – совершенно новому препарату для лечения данной патологии», – констатировал М.С. Елисеев.

В чем отличие фебуксостата от аллопуринола? Фебуксостат селективно ингибирует ксантиноксидазу, причем образует комплекс с обеими формами ксантиноксидазы – восстановленной и окисленной. Аллопуринол воздействует только на восстановленную

форму энзима. Известно, что формы энзима могут обмениваться ионами молибдена и, превращаясь из одной в другую, ускользать от действия аллопуринола¹⁶.

Для аллопуринола характерен суицидный катализ – быстрая реактивация фермента под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат подавляет энзим длительно. Как следствие, стабильное удержание фермента под контролем.

Согласно рекомендациям EULAR за 2016 г. у пациентов, находящихся на уратснижающей терапии, мочевую кислоту в сыворотке крови следует поддерживать на уровне менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Низкие целевые значения – 5 мг/дл (300 мкмоль/л) необходимы для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой формой подагры (начилие тофусов, хронической артропатии, частых приступов). Указанные уровни удерживают до полного растворения кристаллов в отсутствие подагрического воспаления. Сывороточный уровень мочевой кислоты менее 3 мг/дл в долгосрочной перспективе не рекомендуется¹⁷. Эти цели вполне достижимы при правильном подходе к терапии.

В одном из последних метаанализов исследований различных уратснижающих препаратов

проводилась оценка эффективности и безопасности аллопуринола, фебуксостата и плацебо¹⁸. Согласно полученным результатам аллопуринол оказался достоверно эффективнее плацебо, но уступал фебуксостату в дозах 20, 40, 80, 120 и 240 мг/сут. Эффективность фебуксостата превышает эффективность всех известных на сегодняшний день уратснижающих лекарственных средств, особенно при использовании в дозе 120 или 240 мг/сут.

Фебуксостат характеризуется превосходящим другие препараты оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Терапия даже максимальными дозами фебуксостата безопаснее, чем терапия аллопуринолом в стандартных дозах. Так, М.А. Веcker и соавт. установили, что прием фебуксостата 120 мг сопровождался меньшей частотой нежелательных явлений, чем использование аллопуринола 300 мг¹⁰.

Данные собственных исследований свидетельствуют, что эффективность аллопуринола в стандартной дозе у больных подагрой составляет порядка 47%¹⁹. Эскалация доз препарата вплоть до максимальных (800 мг/сут) увеличивает эффективность лечения пациентов с хронической тофусной подагрой до 80–85%²⁰. На фоне терапии аллопуринолом у одного из 20 пациентов, участвовавших в исследовании, раз-

¹⁴ Lim S.Y., Lu N., Oza A. et al. Trends in gout and rheumatoid arthritis hospitalizations in the United States, 1993–2011 // JAMA. 2016. Vol. 315. № 21. P. 2345–2347.

¹⁵ Карнакова М.В., Калягин А.Н. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? // Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 1. С. 23–27.

¹⁶ Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 49. № 2. С. 52–58.

¹⁷ 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.

¹⁸ Li S., Yang H., Guo Y. et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 33082.

¹⁹ Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 5. С. 10–15.

²⁰ Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина-1β у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 2. С. 16–22.



вился лекарственный дерматит, еще у одного отмечалось трехкратное повышение сывороточного уровня трансминаз.

Аллопуринол является одним из самых распространенных препаратов с опасными для жизни реакциями: угнетение костного мозга, гепатотоксичность, синдром Стивена – Джонсона, эпидермальный некролиз, DRESS-синдром. Они развиваются у 0,1–0,4% пациентов и характеризуются высокой смертностью – от 27 до 32% случаев^{21, 22}.

Одна из причин развития тяжелых реакций на аллопуринол – носительство гена HLA-B 5801. Изучение частоты его встречаемости в разных этнических популяциях показало, что носительство аллеля HLA-B 5801 максимально распространено в странах Азии – 17%. В России носительство аллеля HLA-B 5801 сопоставимо с таковым в азиатских странах и выше, чем в странах Америки и Европы.

Профиль безопасности фебуксостата значительно выше. Перекрестные аллергические реакции с аллопуринолом не

развиваются или редки по причине отличной от аллопуринола структуры. Фебуксостат менее зависим от почечной экскреции. Поэтому он эффективен и безопасен у пациентов с хронической болезнью почек легкой и средней степени тяжести. При применении фебуксостата кожные реакции развиваются реже и не так тяжелы. Кроме того, редко наблюдается поражение печени^{17, 23}. Фебуксостат назначается при неэффективности аллопуринола. Доказано, что замена аллопуринола фебуксостатом позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (< 360 мкмоль/л) в 64% случаев²⁴.

Фебуксостат следует применять сразу после купирования приступа артрита или в период между приступами. В первые шесть месяцев после инициации терапии фебуксостатом возможно использование низких доз колхицина или нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики острых приступов артрита. Исходное назначение высоких доз может стать причиной отказа от лечения.

Важна также экономическая составляющая терапии. Фармакоэкономический анализ пятилетнего использования аллопуринола и фебуксостата показал, что последний при незначительно более высокой стоимости позволяет на 30% увеличить вероятность хорошего ответа на лечение.

Установлено, что к улучшению показателя QALYs (качественно прожитый год жизни) приводят назначение фебуксостата в фиксированной дозе или при эскалации дозы, замена аллопуринола фебуксостатом или фебуксостата аллопуринолом. Наиболее экономически оправданна схема «аллопуринол – фебуксостат»²⁵.

В заключение М.С. Елисеев кратко отметил позитивное воздействие ингибиторов ксантиноксидазы на окислительный стресс и сосудистую функцию при некотором преимуществе фебуксостата, в частности в отношении влияния на скорость пульсовой волны, уровень провоспалительных цитокинов, а также показателей, отражающих прооксидантную активность.



Профессор, д.м.н.
И.М. Марусенко

Снижение сывороточного уровня мочевой кислоты и сердечно-сосудистый риск. Каковы перспективы?

Ирина Михайловна МАРУСЕНКО, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета, сфокусировала выступление на роли гиперурикемии в повышении сердечно-сосудистых рисков. Выступающая отметила, что распространенность бессимптом-

ной гиперурикемии среди населения составляет 2–13%.

Мочевая кислота представляет собой конечный продукт метаболизма пуринов, в значительной степени – эндогенного пурина. У большинства млекопитающих фермент уриказа вызывает преобразование мочевой кислоты в аллонтин, что обуславливает ее низкую сывороточную концент-

²¹ Lin M.S., Dai Y.S., Pwu R.F. et al. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study // Intern. Med. J. 2005. Vol. 35. № 3. P. 188–190.

²² Yaylaci S., Demir M.V., Temiz T. et al. Allopurinol-induced DRESS syndrome // Indian J. Pharmacol. 2012. Vol. 44. № 3. P. 412–414.

²³ Love B.L., Barrons R., Veverka A., Snider K.M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat // Pharmacotherapy. 2010. Vol. 30. № 6. P. 594–608.

²⁴ Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A. et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 6. P. 1273–1282.

²⁵ Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout // Ann. Intern. Med. 2014. Vol. 161. № 9. P. 617–626.



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

рацию (60 мкмоль/л). У человека и высших приматов гены, кодирующие синтез уриказы, значительно видоизменены. Поэтому данный фермент у них неактивен. В результате мочевая кислота далее не метаболизируется и выводится через почки (67%) и кишечник (33%).

Многие годы гиперурикемия идентифицировалась как показатель риска развития подагры и мочекаменной болезни. В последнее десятилетие накоплено большое количество данных, позволяющих предположить, что гиперурикемия играет определенную роль в развитии ряда метаболических заболеваний, гемодинамических расстройств, в том числе метаболического синдрома, артериальной гипертензии, атеросклероза^{26, 27}.

Какая связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Мочевая кислота обладает антиоксидантной активностью, поэтому способна предотвращать старение, окислительный стресс, повреждение клеток²⁸. Однако современные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о негативном влиянии высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Прогностическая ценность концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в отношении сердечно-сосудистых рисков установлена во Фремингемском исследовании²⁹. Так, повышен-

ный сердечно-сосудистый риск в целом и инфаркта миокарда в частности отмечен у мужчин при средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови 5 мг/дл, у женщин – 3,9 мг/дл.

В исследовании NHANES I выявлена связь между гиперурикемией и повышением сердечно-сосудистой смертности. Так, при увеличении уровня мочевой кислоты риск смерти вследствие ишемической болезни сердца возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин³⁰.

В 12-летнем исследовании PIUMA с участием более 1,5 тыс. больных с нелеченой гипертензией также продемонстрировано, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них³¹.

Наблюдение за больными сахарным диабетом 2 типа показало значительное повышение частоты инсультов при увеличении уровня мочевой кислоты. Данная связь оставалась значимой даже после исключения других хорошо известных сердечно-сосудистых факторов риска. Например, в исследовании CARDIA с участием более 4 тыс. пациентов в параллельных группах продемонстрировано, что индекс массы тела, уровень инсулина натощак и уровень триглицеридов были значительно выше, а уровень липопротеинов высокой плотности ниже в группе пациентов, имевших гиперурикемию, – 420 мкмоль/л у муж-

Прогностическая ценность концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови в отношении сердечно-сосудистых рисков установлена во Фремингемском исследовании. Так, повышенный сердечно-сосудистый риск в целом и инфаркта миокарда в частности отмечен у мужчин при средней концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови 5 мг/дл, у женщин – 3,9 мг/дл

чин и 360 мкмоль/л у женщин ($p < 0,001$)³².

На данный момент проведен целый ряд исследований, подтвердивших повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти в разных группах пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты. В частности, в исследовании G. Ndrepepa и соавт. 5124 пациента с коронарным синдромом были разделены на четыре группы в зависимости от концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Первая группа – больные с уровнем мочевой кислоты 1,3–5,3 мг/дл, вторая – 5,3–6,3 мг/дл, третья – 6,3–7,5 мг/дл, четвертая группа – 7,5–18,4 мг/дл. Конечная точка – смертность от сердечно-сосудистых событий³³.

²⁶ Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 17. P. 1811–1821.

²⁷ Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 2. P. 623–630.

²⁸ Abeles A.M. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update // Curr. Rheumatol. Rep. 2015. Vol. 17. № 3. ID13.

²⁹ Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008. Vol. 27. № 6. P. 608–619.

³⁰ Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. 2000. Vol. 238. № 18. P. 2404–2410.

³¹ Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study // Hypertension. 2000. Vol. 36. P. 1072–1078.

³² Green D., Foiles N., Chan C. et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study // Atherosclerosis. 2009. Vol. 202. № 2. P. 623–631.

³³ Ndrepepa G., Braun S., Haase H.U. et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109. № 9. P. 1260–1265.



Через год наблюдений самый высокий уровень смертности (122) был зарегистрирован в четвертой группе. Корреляция между концентрацией мочевой кислоты и смертностью оставалась значимой даже при учете общих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, функции почек и воспалительных состояний (скорректированный риск смерти увеличился на 12% в год на каждый 1 мг/дл мочевой кислоты).

В исследовании С. Ruggiero и соавт. высокая концентрация мочевой кислоты ассоциировалась не только с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и распространённостью когнитивных расстройств, в частности старческой деменции³⁴.

Гиперурикемия часто отмечается у пациентов с пороговыми значениями уровня артериального давления, особенно если артериальная гипертензия сочетается с микроальбуминурией и протеинурией³⁵.

Дисфункция эндотелия и системное воспаление признаны основными механизмами, обуславливающими патофизиологические эффекты гиперурикемии на сердечно-сосудистую систему^{35, 36}. Воспалительный процесс носит системный характер и инициируется кристаллами моноурата натрия, которые устраняются фагоцитами.

Микрокристаллы моноурата натрия покрыты опсонизирующими белками, что приводит к активации Толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов и инициации воспалительного процесса.

Провоспалительные цитокины, которые высвобождаются моноцитами и синовиоцитами, способствуют переходу локального воспалительного процесса в системный.

Считается, что хроническое системное воспаление вызывает повреждение кровеносных сосудов эндотелия. В результате в сосудистой стенке останавливается синтез оксида азота. Это приводит к гипертрофии мышечной оболочки сосудов. Хронический системный воспалительный процесс усиливает атеросклеротические изменения.

Антиоксидантное действие мочевой кислоты прежде всего опосредуется в центральной нервной системе, особенно при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона и инсульте. Однако мочевая кислота не способна удалить все кислородные радикалы, в частности супероксиды.

В экспериментах показано, что в зависимости от концентрации мочевая кислота может стать прооксидантом за счет активации внутриклеточной продукции супероксида оксидазой нАПФ – так называемый парадокс окислителя-оксиданта²⁹. Из-за вышеупомянутых механизмов мочевая кислота может способствовать образованию свободных радикалов, что вызывает воспалительную реакцию и дисфункцию эндотелия.

В связи с вышесказанным формирование четких клинических рекомендаций по лечению гиперурикемии у пациентов в отсутствие подагры становится особенно актуальным.

Еще одна важная проблема – время начала лечения. В работе

К. Widecka и соавт. была построена математическая модель для оценки двух стратегий лечения. Одну группу пациентов с бессимптомной гиперурикемией сразу лечили аллопуринолом, другую – только после появления симптомов³⁷.

Для построения модели была взята гипотетическая когорта 50-летних мужчин с разными концентрациями мочевой кислоты в сыворотке крови. Период наблюдения превысил 20 лет. Основными конечными точками стали частота сердечно-сосудистых событий и связанная с ними смертность.

В группе пациентов с уровнем мочевой кислоты 6,0–9,0 мг/дл в отсутствие симптомов подагры прогнозировалось сокращение частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, смертности на 39% по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол только после появления симптомов заболевания. Авторы подтвердили, что представленная модель была наиболее эффективной для профилактики сердечно-сосудистых событий в тех случаях, когда концентрация мочевой кислоты превышает 7 мг/дл у мужчин и 5 мг/дл у женщин. Роль аллопуринола в снижении смертности также была подтверждена в исследованиях, проведенных в популяции пациентов старше 40 лет с гиперурикемией. Терапия аллопуринолом ассоциировалась с более низким риском общей смертности и лучшей выживаемостью³⁸.

Связь между назначением аллопуринола и небольшим, но достоверным снижением артериального

³⁴ Ruggiero C., Cherubini A., Lauretani F. et al. Uric acid and dementia in community-dwelling older persons // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 382–389.

³⁵ Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 17. P. 1811–1821.

³⁶ Enomoto A., Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease // *Clin. Exp. Nephrol.* 2005. Vol. 9. № 3. P. 195–205.

³⁷ Widecka K., Szymański F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion // *Arterial Hypertens.* 2017. Vol. 21. № 1. P. 10–17.

³⁸ Luk A.J., Levin G.P., Moore E.E. et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. № 7. P. 804–806.

Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



< 360
мкмоль/л

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- ✿ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ✿ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ✿ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.
2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716. RU_ADE-01-2017 от 20.07.2016. Одобрено 04.2017.

реклама





Алгоритм лечения предусматривает назначение уратснижающей терапии больным подагрой, пациентам с уровнем мочевого кислоты в сыворотке крови более 480 мкмоль/л и осложненной гиперурикемией. Пациентам без подагры и с уровнем сывороточной концентрации мочевого кислоты 540 мкмоль/л и менее следует назначать немедикаментозное лечение

давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей гиперурикемией была доказана в метаанализе данных десяти клинических исследований³⁹.

Однако в 2012 г. экспертами был проведен метаанализ, включивший 336 оригинальных статей и одно рандомизированное исследование, и сделан вывод, что на сегодняшний день недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать аллопуринол или другие препараты, снижающие уровень мочевого кислоты, для лечения пациентов с артериальной гипертензией.

Первые рекомендации по ведению больных с бессимптомной гиперурикемией и подагрой были опубликованы в 2002 г. в Японии Обществом специалистов по подагре и метаболизму нуклеиновых кислот. Впоследствии они были переработаны, и в 2010 г. вышли в свет обновленные рекомендации по ведению пациентов с гиперурикемией без подагры.

В 2014 г. EULAR выпустила рекомендации по ведению пациентов с подагрой и коррекции гиперурикемии в клинической практике.

Далее профессор И.М. Марусенко кратко представила наиболее значимые положения рекомендаций.

Важным аспектом в лечении гиперурикемии считается коррекция образа жизни. Некоторые его особенности могут способствовать появлению гиперурикемии и привести к развитию влияющих на общий прогноз осложнений, таких как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия (уровень рекомендаций А).

Для пациентов с гиперурикемией и артериальной гипертензией в первую очередь рекомендуется изменить образ жизни с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом и подагры в частности (уровень рекомендаций В).

Лекарственная терапия пациентов с артериальной гипертензией и гиперурикемией должна быть направлена на коррекцию артериального давления, при этом желательнее отдавать предпочтение препаратам, которые не оказывают негативного влияния на метаболизм мочевого кислоты (уровень рекомендаций В).

В случае соблюдения рекомендаций по коррекции факторов риска на фоне адекватной антигипертензивной терапии и сохранения высокой сывороточной концентрации мочевого кислоты (более 480 мкмоль/л) необходимо рассмотреть возможность инициации терапии аллопуринолом для достижения уровня мочевого кислоты менее 360 мкмоль/л (уровень рекомендаций С).

Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек (уровень рекомендаций С).

Кроме того, показано лечение гиперлипидемии, которая является фактором риска развития атеросклероза (уровень рекомендаций А). Лечение гиперлипидемии, осложняющей гиперурикемию, проводится согласно руководствам по профилактике развития

сердечно-сосудистых заболеваний (уровень рекомендаций А).

Некоторые препараты, используемые для лечения гиперлипидемии, влияют на сывороточные уровни мочевого кислоты. В частности, препарат фенофибрат эффективен в тех случаях, когда гиперурикемия сочетается с гипертриглицеридемией, гиперурикемия обусловлена пониженным выведением мочевого кислоты.

Завершая выступление, профессор И.М. Марусенко пояснила, что алгоритм лечения предусматривает назначение уратснижающей терапии больным подагрой, пациентам с уровнем мочевого кислоты в сыворотке крови более 480 мкмоль/л и осложненной гиперурикемией. Пациентам без подагры и с уровнем сывороточной концентрации мочевого кислоты 540 мкмоль/л и менее следует назначать немедикаментозное лечение.

Заключение

Целью противоподагрической терапии является снижение уровня мочевого кислоты, что позволяет предотвратить формирование тофусов, развитие подагрической нефропатии, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Используемый длительное время аллопуринол имеет ряд недостатков, ограниченную эффективность и побочные реакции. В отличие от него фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы демонстрирует высокую эффективность в отношении снижения и последующего поддержания уровня мочевого кислоты. При этом профиль безопасности и переносимость фебуксостата выше, чем таковые аллопуринола. Препарат можно назначать пациентам с хронической болезнью почек. ☺

³⁹ Agarwal V, Hans N, Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2013. Vol. 15. № 6. P. 435–442.