

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ:

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Ключевым медикаментозным методом лечения подагры является уратснижающая терапия, назначение которой в клинической практике сопряжено с высокой вероятностью ошибок из-за незнания показаний к ней, принципов выбора и правил назначения конкретных препаратов. В статье обсуждены показания к уратснижающей терапии у пациентов с подагрой, цели такой терапии, приведены данные о доступных в РФ уратснижающих препаратах (аллопуринол, фебуксостат).

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат.

M.S. ELISEEV, PhD in medicine, Nasonova Research Institute of Rheumatology B.A. Moscow

URATE-LOWERING THERAPY OF GOAT: BASIC PRINCIPLES AND REAL OPPORTUNITIES

Urate-lowering therapy is the key pharmaceutical method of treating gout, which appointment in clinical practice is associated with a high probability of errors due to ignorance of the indications for it, the principles of choice and the rules for prescribing specific drugs. The article discusses indications for urate-lowering therapy in patients with gout, the objectives of such therapy, and provides data on the urate-lowering drugs available in the Russian Federation (allopurinol, febuxostat).

Keywords: gout, uric acid, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat.

Подагра – хроническое тофусное заболевание, единственным на настоящий момент причинным фактором которого является стойкая, обусловленная внешнесредовыми и/или генетическими факторами гиперурикемия, результатом которой может быть формирование в различных тканях кристаллов моноурата натрия, индуцирующих воспаление [1].

Проявления этого воспаления весьма разнообразны. На протяжении многих столетий считающийся парадигмой подагры острый приступ артрита – с сегодняшних позиций всего лишь высокочувствительный клинический маркер заболевания, т. к. формирование кристаллов уратов и связанное с ними хроническое воспаление в большей степени характеризует патологический процесс, постепенно приводящий к формированию тофусов различной локализации, деструкции костной ткани, внесуставным проявлениям (микрористаллическое воспаление при подагре может быть значимым фактором в развитии атеросклероза, почечной патологии, сахарного диабета, простатита и др.), т. к. доказано, что воспаление не прекращается даже во время мнимого благополучия – в т. н. межприступный период, когда объективный осмотр не выявляет признаков артрита, а пациент не предъявляет жалоб [2]. При этом у пациентов с подагрой существует доказанная прямая корреляция между уровнем урикемии (сывороточным уровнем мочевой кислоты (МК)) и частотой приступов артрита и обратная – с продолжительностью межприступного периода; чем ниже сывороточный уровень МК, тем реже пациенты с подагрой обращаются за медицинской помощью, а назначение препаратов, снижающих уровень МК в крови при длительном применении, способно многократно снизить вероятность приступа артрита [3]. На настоящий момент основным патогенетически обоснованным лечением подагры является т. н. уратснижающая терапия, направленная на предотвращение формирования кристаллов уратов и стимулирование растворения

уже имеющихся, что особенно актуально у пациентов с хронической тофусной подагрой [4]. И именно подобная терапия способна полностью изменить течение и прогноз заболевания: контроль над подагрой, заключающийся в отсутствии приступов артрита при стойком поддержании необходимого сывороточного уровня МК, вполне реален у большинства пациентов.

К сожалению, этот постулат далеко не всегда реализуем на практике. Помимо того, что в некоторых случаях проведение адекватной уратснижающей терапии не всегда возможно, не редко она либо не назначается вовсе, либо сопряжена с серьезными ошибками, среди которых незнание показаний и противопоказаний как для подобной терапии в целом, так и для отдельных препаратов, схем лечения, целей терапии, способов оценки эффективности, неверие в результативность лечения и т. д. [5]. В этом отношении весьма показательны результаты исследования, проведенного в Великобритании, показавшие, что только около половины пациентов, которым должна быть назначена уратснижающая терапия, ее получают, причем этот процент не снижается при длительном течении подагры. Например, вероятность назначения пациентам с подагрой уратснижающих препаратов при наличии показаний к их применению спустя пять или даже десять лет от момента установления диагноза меньше, чем была исходно (в первые годы болезни), и меньше 50%. И если общее число пациентов, получающих уратснижающую терапию, и увеличивалось с течением времени, то преимущественно за счет тех, у которых исходно не было показаний к медикаментозной коррекции гиперурикемии, а в дальнейшем они появились (в этой связи следует говорить о высокой вероятности ошибок проводимой терапии, в частности, о рецидивировании артритов, формировании тофусов и т.д., т. е. появлении абсолютных показаний к такой терапии даже у пациентов, которым она, по мнению авторов, была исходно назначена преждевременно) [6].

Ниже будут рассмотрены основные принципы уратснижающей терапии и обсуждены доступные в РФ уратснижающие препараты, рекомендуемые для лечения подагры.

ПОКАЗАНИЯ К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается тенденция к постепенному расширению показаний к лекарственной терапии подагры. В настоящий момент наиболее «строгими» в этом отношении являются модифицированные в 2016 г. рекомендации Европейской антиревматической лиги, Британского общества ревматологов, опубликованные в 2007 г., также ожидающие обновления, и клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, изданные в 2017 г. [4, 7, 8].

На настоящий момент основным патогенетически обоснованным лечением подагры является т. н. уратснижающая терапия, направленная на предотвращение формирования кристаллов уратов и стимулирование растворения уже имеющихся, что особенно актуально у пациентов с хронической тофусной подагрой

Если аккумулировать исходя из указанных рекомендаций, то проведение уратснижающей терапии показано:

- всем пациентам с подагрой, протекающей с рецидивами приступов артрита.

Иными словами, если у пациента уровень МК в сыворотке не снижается до целевого уровня без применения лекарственных препаратов и вслед за первым в жизни приступом острого артрита возникают рецидивы, при этом достаточно всего одного повторного приступа в течение года от предыдущего приступа, не обязательно должно быть непрерывная череда обострений артрита.

- всем пациентам с хроническим артритом.

То есть когда артрит можно характеризовать как стойкий, независимо от давности начала заболевания. В некоторых случаях (менее 1%) подобное агрессивное течение заболевания происходит уже в дебюте, при этом могут последовательно или сразу вовлекаться несколько суставов.

- всем пациентам с наличием тофусов, подагрической артропатией.

Как и в случае хронического артрита, хотя и крайне редко, формирование тофусов происходит очень быстро и может даже предшествовать первому приступу. Чаше это встречается у пациентов с подагрой, находящихся на гемодиализе, при тяжелой почечной недостаточности, в случае длительного приема глюкокортикоидов (например, после аллотрансплантации органов). Следует знать, что тофусы могут иметь различную локализацию и определяться не только при визуальном осмотре, но и исключительно при помощи инструментальных методов (лучевой диагностики). Метод и локализация не имеют значения, и уратснижающая терапия должна быть инициирована

независимо от локализации и способа их обнаружения.

- пациентам с высоким сывороточным уровнем МК (>480 мкмоль/л).

Вероятность достижения целевого уровня МК путем применения немедикаментозных методов при этом невелика, а рецидивов артрита, напротив, высока, что также косвенно подтверждают данные цитируемого выше исследования С.Ф. Куо с соавт. [6].

Сразу после первого приступа артрита уратснижающую терапию следует инициировать:

- пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет

В молодом возрасте подагра протекает тяжелее, склонна к быстрому прогрессированию, поражению органов-мишеней.

- при наличии почечной патологии.

Наличие уратного нефролитиаза следует рассматривать как прямое показание к уратснижающей терапии, и независимо от наличия камней гиперурикемия может быть фактором, ускоряющим прогрессию почечной недостаточности, тогда как проведение уратснижающей терапии может ее замедлить [9].

- других коморбидных заболеваний (артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС)) [4].

Подагра является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, как общей, так и связанной с ними [10]. Применение ингибиторов ксантиноксидазы, по некоторым данным, может способствовать уменьшению этих рисков, снижать уровни АД при АГ, улучшать прогноз у пациентов с СН, течение ИБС [11, 12].

Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения.

К последним, официально рекомендуемым, относятся диетотерапия и физические упражнения. Основные принципы диетотерапии на протяжении многих столетий остаются неизменными. Не допускается обжорство, строго лимитируется прием алкоголя, богатых пуринами продуктов питания, прежде всего мяса и морепродуктов, содержащих фруктозу напитков; поощряется потребление обезжиренных молочных продуктов.

Вероятность достижения целевого уровня МК в крови при этом существует, но невелика. Например, из 160 пациентов с подагрой, длительно наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, соблюдали основные принципы диетотерапии чуть менее половины – 76 (47%), часть из них воздерживалась от приема уратснижающих препаратов, хотя они были рекомендованы. Таких пациентов оказалось 19, и ни один из них не достиг целевого уровня МК в крови, хотя сывороточный уровень МК у них стал ниже исходного [13]. Сомнительно, что альтернативой лекарственной терапии подагры могут стать и иные, немедикаментозные методы, хотя нередко выбор пациентов падает именно на альтернативные способы лечения. По данным Е.С. Чап с соавт., почти четверть (66 из 276 (24%)) пациентов с подагрой прибегают именно к

таковым, среди которых, помимо пищевых добавок, средств растительного происхождения, мазей, гомеопатии, поливитаминных, витамин-С- и витамин-Е-содержащих препаратов, массажа, тепловых процедур, встречались и довольно экзотические, по крайней мере применительно к подагре: ароматерапия, акупунктура, аюрведа и даже духовное целительство [14]. Как оказалось, использование подобных методов не приводило ни к лучшему, в сравнении с пациентами, их не применявшими, эффекту в отношении сывороточного уровня МК, ни к снижению частоты приступов артрита и не влияло на показатели качества жизни; при этом прямые затраты на лечение пятикратно увеличивались.

Препаратами первой линии терапии подагры и наиболее давно используемыми являются ингибиторы ксантиноксидазы, что отражено во всех клинических рекомендациях

Таким образом, показания к проведению уратснижающей терапии имеет подавляющее большинство пациентов с подагрой уже в первые год-два от дебюта болезни, многие пациенты – сразу после первого приступа артрита, а диетотерапия или альтернативные методы не могут служить заменой лекарственным препаратам. Тем не менее данная терапия перед назначением должна быть подробно обсуждена с каждым пациентом.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ НАЧАЛА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В случае если у пациента имеются показания к уратснижающей терапии, первый вопрос, на который предстоит ответить, это когда следует ее начинать. Вплоть до последнего времени считалось, что инициировать терапию целесообразно не ранее чем спустя две недели после купирования приступа артрита, т. к. предполагается, что вероятность рецидива в данном случае снижается, хотя мнение это и не было подкреплено данными серьезных исследований [15]. Последний анализ имеющихся литературных данных показал, что инициирование уратснижающей терапии во время острого приступа артрита при подагре не увеличивает интенсивность боли и не способствуют прекращению терапии [16]. Требуются более масштабные исследования, чтобы подтвердить это утверждение. С другой стороны, не подлежит сомнению, что после назначения любой уратснижающей терапии, независимо от препарата и механизма действия, в результате быстрых изменений сывороточного уровня МК риск приступа артрита резко возрастает, превышая исходный [17]. Несмотря на это, частые обострения артрита нельзя рассматривать как предиктор хорошего ответа на терапию в последующем. Интересно, что данный феномен наблюдается чаще у пациентов с низкой приверженностью к лечению [18]. Избежать частых обострений артрита при назначении уратснижающей терапии возможно путем параллельного приема низких доз колхицина

(0,5(0,6)–1(1,2) мг/сут) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4, 8]. При наличии противопоказаний к их приему возможно применение низких доз глюкокортикоидов (не более 10 мг/сут) [19]. Рекомендуемая длительность такого профилактического лечения определяется индивидуально (как правило, это 6-месячный курс терапии), при быстром достижении целевого уровня МК в крови, у пациентов с нетяжелой подагрой этот срок может быть сокращен (решение принимается лечащим врачом). Назначаться профилактическая противовоспалительная терапия должна только с согласия пациента, выбор препарата основывается на анализе потенциальных рисков, связанных с приемом конкретного препарата [4, 8, 19].

ЦЕЛИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Независимо от выбора препарата, основной целью лечения является стойкое снижение сывороточного уровня МК до значений, при которых возможность образования кристаллов уратов сведена к минимуму. Целевым для всех без исключения пациентов с подагрой признан уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл). В том случае, если у пациента наличествуют тофусы (вне зависимости от локализации), подагрическая артропатия или частые приступы артрита, для обеспечения максимальной скорости рассасывания имеющихся депозитов МК целевым следует считать сывороточный уровень <300 мкмоль/л (5 мг/дл). Впоследствии, при полном растворении их, цель может быть изменена в большую сторону (<360 мкмоль/л (6 мг/дл)). Этот уровень МК следует поддерживать у пациента в течение всей жизни. Подобная тактика предлагается рекомендациями Американской коллегии ревматологов, обновленными рекомендациями Европейской антиревматической лиги и клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России [4, 8, 19]. Британское общество ревматологов в качестве мишени предлагает поддержание более низкого сывороточного уровня (МК <300 мкмоль/л (5 мг/дл)) у всех пациентов [7].

АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

На сегодняшний день можно констатировать наличие по крайней мере четырех точек приложения уратснижающих препаратов. Это ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты уриказы и находящиеся на стадии клинических исследований ингибиторы пури-нуклеозидфосфорилазы (рис.).

Препаратами первой линии терапии и наиболее давно используемыми являются ингибиторы ксантиноксидазы, что отражено во всех вышеперечисленных клинических рекомендациях. Из трех препаратов, одобренных для применения у пациентов с подагрой, в РФ зарегистрированы два – аллопуринол и фебуксостат (третий, топилоксостат, на сегодняшний день доступен только в Японии). Препараты с иным механизмом действия в РФ недоступны, за исключением обладающих весьма уме-

ренным урикозурическим эффектом лозартана, блокаторов кальциевых каналов и фенофибрат, применяемых, соответственно, при артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии.

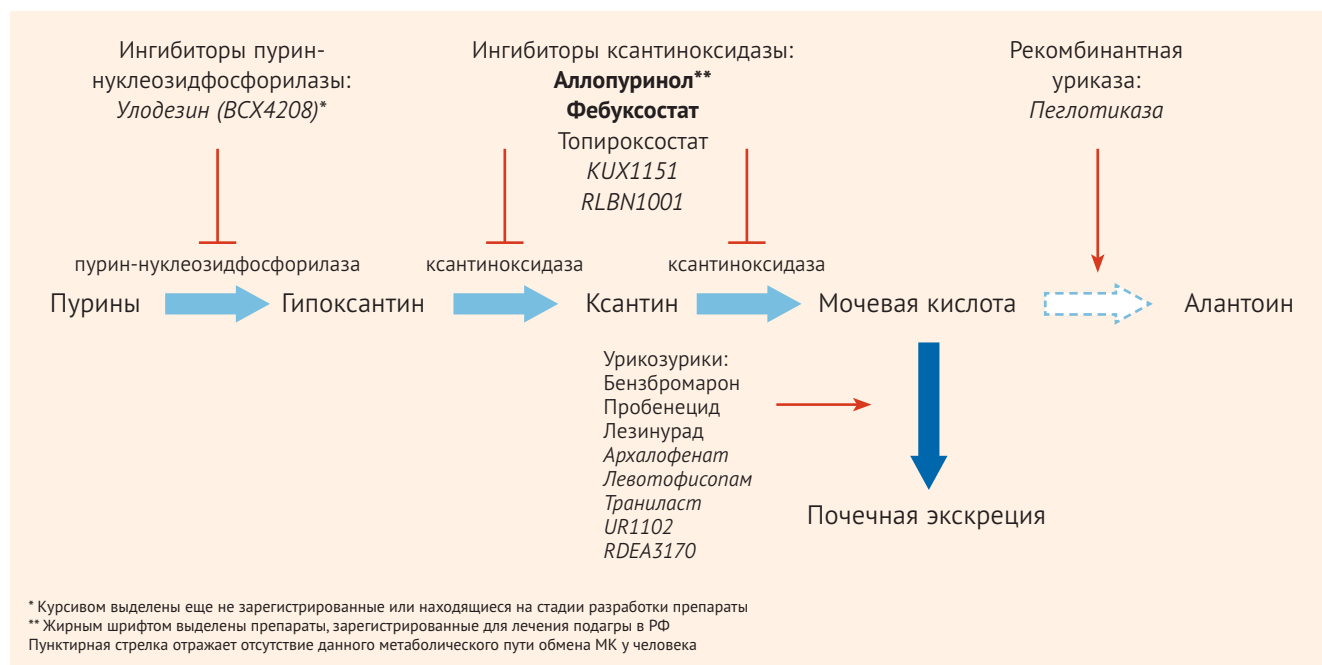
АЛЛОПУРИНОЛ

Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, представляет собой пиразолопиримидин и аналог гипоксантина, уратснижающий эффект которого осуществляется путем уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты. Это первый лекарственный препарат, официально зарегистрированный для лечения подагры, с 1966 г. и до настоящего времени, благодаря доказанной эффективности, доступности и низкой стоимости, являющийся препаратом первой линии уратснижающей терапии. В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, так же как и аллопуринол, ингибирующий ксантиноксидазу, хотя и в меньшей степени. В неизмененном виде выводится менее трети аллопуринола (20% – с калом, 10% – путем почечной экскреции), остальное количество экскретируется через почки в виде оксипуринола. Начальная доза 50–100 мг/сут с последующим медленным (каждые 2–4 недели) титрованием до достижения целевого уровня МК [4, 8, 19]. Максимально допустимая суточная доза аллопуринола – 900 мг (в США – 800 мг) [7, 19]. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч), эффективное ингибирование ксантиноксидазы поддерживается 24 ч и вся суточная доза препарата может приниматься одновременно.

К сожалению, целевой уровень МК при приеме аллопуринола достигается не всегда. Среди возможных при-

чин – низкая приверженность к терапии, использование недостаточной дозы препарата, неэффективность максимально допустимой дозы [20]. Основная причина, по которой назначение высоких доз аллопуринола при даже незначительном снижении функции почек считается опасной, – относительно частое развитие тяжелых аллергических реакций, прежде всего синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)), в случае аллопуринола – синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, наиболее тяжело протекающего именно при назначении данного препарата. Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу обычно возникает в первые восемь недель после начала терапии, а факторы риска, помимо ассоциации с носительством галотипа HLA-B*5801, включают более высокие стартовые дозы, совместный прием тиазидных диуретиков и хроническую болезнь почек (ХБП), что служит основанием для расчета максимально допустимой дозы препарата в зависимости от показателей почечной функции и необходимости титровать дозу [21, 22]. С другой стороны, данные последнего рандомизированного исследования демонстрируют, что дальнейшее титрование дозы аллопуринола сверх лимитированной в соответствии с уровнем креатинина не приводит к увеличению риска нежелательных явлений, а вероятность достижения целевого уровня МК в крови возрастает до 69% [23]. При этом риск развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, по некоторым данным, в большей степени зависит от его стартовой дозы и не ассоциируется с превышением суточной дозы, рассчитанной в зависимости от сывороточного уровня креатинина [24]. Тем не менее назначение высоких доз препарата при сниженной функции

Рисунок. Схема образования мочевой кислоты и точки приложения действия уратснижающих препаратов



почек в настоящее время не рекомендуется, учитывая высокую летальность при развитии синдрома гиперчувствительности, превышающую 25% [4, 8]. Решение вопроса о возможности внедрения в практику оптимальных схем назначения высоких доз аллопуринола пациентам при подагре с почечной недостаточностью следует отложить до получения новых данных о безопасности такой терапии.

ФЕБУКСОСТАТ

Молекулярная структура и фармакокинетические свойства другого ингибитора ксантиноксидазы, недавно зарегистрированного для лечения подагры в РФ, глобально отличаются от таковых у аллопуринола. Это непуриновый (является производным 2-арилтиазола), селективный в отношении ксантиноксидазы препарат (аллопуринол ингибирует и ряд других ферментов, например, тиопуринометилтрансферазу). Более 99% фебуксостата связывается с белками плазмы, далее он метаболизирует в печени путем конъюгации с помощью ферментной системы уридиндифосфата глюкуронозилтрансферазы и частично за счет окисления посредством ферментов семейства цитохрома P450. Препарат частично экскретируется с мочей, преимущественно в конъюгированном виде, не приводя к прогрессированию почечной недостаточности и увеличению других нежелательных явлений, что предопределяет его приоритетное использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП без корректировки дозы [4, 8, 25]. В этом отношении показательно исследование Y. Shibagaki и соавт., назначавших фебуксостат пациентам с подагрой и выраженной гиперурикемией (сывороточный уровень МК >8 мг/дл) с ХБП 3Б-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²) [26]. Фебуксостат назначался в стартовой дозе 10 мг, и в случае недостижения целевого уровня МК доза постепенно повышалась (максимально – до 60 мг/сут). Помимо достижения целевого уровня МК в крови в 70% случаев, в т. ч. у 13 из 15 пациентов (85%) с исходным снижением СКФ <15 мл/мин/1,73 м², было зафиксировано отсутствие снижения СКФ при динамическом наблюдении, нарастание СКФ в группе с исходной СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² и незначительное уменьшение выраженности протеинурии [26]. Данные другого исследования показали, что в случае назначения фебуксостата пациентам с подагрой снижение сывороточного уровня МК на 1 мг/дл предотвращает снижение СКФ на 1,15 мг/дл, а ожидаемое, проанализированное на основании четырехлетнего наблюдения, связанное со старением снижение СКФ при отсутствии гиперурикемии сопоставимо с таковым у пациентов, получающих фебуксостат, тогда как у пациентов с нелеченой гиперурикемией скорость снижения СКФ была много большей [27]. У пациентов с асимптоматической гиперурикемией и средней СКФ 31,5 мл/мин/1,73 м² 6-месячный курс терапии фебуксостатом в дозе 40 мг способствовал увеличению СКФ в среднем более чем на 10% относительно исходного значения, в то время как при приеме плацебо снижение СКФ за тот же период времени составило 13,5% [28].

Возможности фебуксостата в отношении достижения целевого уровня МК в крови при нарушенной функции почек намного превосходят таковые у аллопуринола. Проведенный недавно I.A. Eichteld с соавт. анализ важнейших работ, сравнительно оценивавших эффективность уратснижающей терапии при наличии умеренного снижения СКФ, показал, что при назначении аллопуринола (100–200 мг/сут) возможность достичь целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) колеблется в пределах 0–46%, а при приеме фебуксостата 80 мг/сут этот показатель варьирует от 44 до 71% [29].

Первые впечатляющие результаты, демонстрирующие высокую вероятность достижения целевого уровня МК, были получены в рамках II фазы клинических исследований препарата [31]. В исследовании приняли участие 153 пациента с подагрой и исходным сывороточным уровнем МК в крови >480 мкмоль/л (>8,0 мг/дл). Фебуксостат в суточных дозах 40 мг (n = 37), 80 мг (n = 40) и 120 мг (n = 38) сравнивали с плацебо (n = 40). Длительность наблюдения составила 28 дней. Доля пациентов, достигших целевого уровня МК в конечной точке, составила 0% при приеме плацебо, 56% при приеме 40 мг/сут фебуксостата, 76% – 80 мг/сут и 94% – 120 мг/сут. В качестве профилактики в течение первых 2 недель пациенты получали 0,6 мг колхицина 2 раза в день, после отмены которого частота приступов возрастала. Результаты свидетельствовали о хорошей переносимости и безопасности фебуксостата.

Преимущества фебуксостата по выраженности влияния на уровень урикемии у пациентов с подагрой при нормальной или незначительно сниженной функции почек были выявлены уже в первых сравнительных исследованиях, проведенных в рамках III фазы клинических испытаний препарата. В 52-недельном наблюдении 762 пациентов с подагрой с исходным уровнем МК сыворотки >480 мкмоль/л и СКФ >50 мл/мин (сывороточный уровень креатинина >133 мкмоль/л), принимавших либо 300 мг аллопуринола, либо 80 или 120 мг фебуксостата ежедневно, смогли достичь стойкого сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л (соответствовать указанному критерию должны были три последних определения) только 21% пациентов, принимавших аллопуринол, уже 53% – фебуксостат в дозе 80 мг/сут и 62% – 120 мг/сут [30]. У 156 исследуемых с исходным наличием подкожных тофусов уменьшение их размеров наблюдалось в 83% случаев в группе получавших фебуксостат 80 мг/сут, у 66% при дозе фебуксостата 120 мг/сут и 50% в группе аллопуринола.

Идентичные результаты были получены при сравнении эффективности фиксированных доз аллопуринола (300 мг/сут) и фебуксостата, принимаемого в дозах 80, 120 и 240 мг/сут пациентами с нормальной почечной функцией: целевой уровень МК был достигнут, соответственно, в 22, 48, 65 и 69% случаев [32]. Данная выгода объясняется способностью фебуксостата ингибировать обе формы ксантиноксидазы: восстановленную (Mo IV) и окисленную (Mo VI), в отличие от аллопуринола, который связывается только с восстановленной формой энзима, – и высокой аффинностью связей с ним, препятствуя тем самым его реактивации [33].

Фебуксостат используется в двух дозировках: 80 и 120 мг/сут, титрование дозы не обязательно, что уменьшает время, необходимое для подбора оптимальной дозы. Вся суточная доза препарата назначается на один прием, пища не влияет на всасывание и метаболизм. В пожилом и старческом возрасте препарат может использоваться также без коррекции дозы.

Помимо безопасного применения при почечной недостаточности, для фебуксостата характерен и хороший профиль безопасности в целом, в т. ч. за счет низкой, в сравнении с аллопуринолом, вероятности развития тяжелых кожных реакций [34, 35].

Не вызывает сомнений, что появление данного препарата может серьезно увеличить результативность урат-снижающей терапии подагры и существенно расширяет ее возможности.

В случае неэффективности монотерапии ингибиторами ксантиноксидазы их можно комбинировать с урикозуриками, частота применения которых не превышает нескольких процентов от общего числа пациентов с подагрой. При наличии противопоказаний к ингибиторам ксантиноксидазы, их плохой переносимости назначение урикозуриков представляется безальтернативным. Помимо медицинских противопоказаний, их назначение лимитируется отсутствием зарегистрированных препаратов во многих странах, в т. ч. в РФ.

Пеглотиказа, препарат пегуриказы, одобренный к применению в некоторых странах как «терапия отчаяния», крайне дорога, эффективность ее не превышает таковую для других уратснижающих препаратов, при этом инъекции препарата сопряжены с высоким риском посттрансфузионных реакций [4, 19].



ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практич. ревматол.*, 2004; 1: 5-7.
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *РМЖ*, 2015, 23(7): 410-414.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(3): 321-5.
- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2016, 0: 1-14.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1765-1770.
- Kuo CF, Grainger MJ, Mallen C et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA*, 2014, 312(24): 2684-6.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 1372-4.
- Елисеев М.С. Подагра. Ревматология. Клинические российские рекомендации. М.: Геотар, 2017: 253-264.
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 406-413.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD et al. Long-term cardiovascular mortality among middle aged men with gout. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 1104-1110.
- Higgins P, Dawson J, Lees KR et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30: 217-226.
- Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15: 435-442.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*, 2015, 87(5): 10-15.
- Chan EC, House ME, Petrie KJ et al. Complementary and alternative medicine use in patients with gout. The longitudinal observational study. *J Clin Rheumatol*, 2013, 20: 16-20.
- Neogi T. Clinical practice. *Gout. N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 443-52.
- Eminaga F, Le-Carratt, Jones A, Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: a systematic literature review. *Rheumatol Int*, 2016, 36: 1747-52.
- Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.*, 2006, 12(2): 61-65.
- Silva L, Miguel ED, Peiteado D et al. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol. Port.*, 2010, 35(5): 466-74.
- Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 1431-1446.
- Stamp L, Merriman T, Barclay M et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44: 170-174.
- Ryu H, Song R, Kim H et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53: 211-216.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheum*, 2016, 12: 235-42.
- Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*, 2017, 0: 1-7.
- Stamp L, Taylor W, Jones P et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 2529-2536.
- Swan S, Khosravan R, Mauer MD et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum*, 2003, 48(Suppl. 9): 529.
- Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*, 2014, 37(10): 919-25.
- Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*, 2013, 125(1): 106-14.
- Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6): 945-50.
- Echteld IA, Durme C, Falzon L et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheum. Suppl.*, 2014, 92: 48-54.
- Becker MA, Schumacher H, Wortmann R et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461.
- Becker M, Schumacher H Jr, Wortmann R et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 916-923.
- Schumacher H, Becker M, Wortmann R 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, 59: 1540-1548.
- Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*, 2010, 30: 594-608.
- Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E et al. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013, 12: 19-28.
- Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*, 2011, 38: 1957-1959.