

Лікування ураження нирок при подагрі

Цьогоріч у вересні на базі сучасної платформи для обміну медичним досвідом і знаннями Medical Hub Odrex (м. Одеса) відбулася науково-практична конференція «Ревматологія XXI століття». Лікарі-практики та науковці обговорювали питання найсучасніших методів терапії остеопорозу та його ускладнень, фіброміалгії, серонегативних спондилоартритів й інших ревматичних захворювань. У межах заходу новими інсайтами і трендами діагностики й лікування ураження нирок при подагрі з аудиторією поділилася к. мед. н., доцент Стелла Вікторівна Кушніренко (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ).

Актуальність проблеми полягає в тому, що кількість осіб із хронічною хворобою нирок (ХХН) щорічно зростає, включно з пацієнтами, які потребують проведення нирково-замісної терапії (НЗТ), а саме гемодіалізу, перитонеального діалізу та трансплантації нирки. Тож що являє собою ХХН, та за якими критеріями слід встановлювати цей діагноз? ХХН визначається як порушення структури або функції нирок >3 місяців (Kidney International Supplements, 2013).

До основних критеріїв ХХН відносяться:

- маркери пошкодження нирок (≥ 1):
- альбумінурія: рівень екскреції альбуміну (PEA) ≥ 30 мг/добу;
- співвідношення альбумін/креатинін (САК) ≥ 30 мг/ммоль;
- зміни осадку сечі; електролітні та інші порушення, зумовлені тубулярними розладами;
- гістологічно підтверджені аномалії;
- структурні аномалії, виявлені за допомогою тих чи інших методів візуалізації;
- трансплантація нирки в анамнезі;
- зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ): < 60 мл/хв/1,73 м² (категорії ХХН 3а).

В основу класифікації ХХН покладена ШКФ, що у нормі в осіб до 45 років складає ≥ 90 мл/хв/1,73 м². Після 45 років настає фізіологічна щорічна втрата ШКФ на 1 мл/хв/1,73 м². Таким чином, для старшої вікової групи прийнятним діапазоном ШКФ є 60-89 мл/хв/1,73 м². Ренопротекція ефективна за умови ШКФ > 45 мл/хв/1,73 м², якщо ШКФ < 44 мл/хв/1,73 м² (3b стадія ХХН), переважно будь-яке лікування розглядається через призму симптоматичного.

Це особливо важливо для лікарів, які використовують у своїй рутинній практиці антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС): блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). При діагностованій ХХН 3b рекомендовано мінімізувати дозу препаратів даної групи або взагалі відмовитися від них через зростання ризику розвитку хронічної гіперкаліємії і відповідно кардіо-васкулярних ускладнень (Kidney International Supplements, 2013).

Сучасна система стратифікації прогнозу ХХН і ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності (ТЧНН), запропонована експертною групою KDIGO, базується на двох найважливіших характеристиках: **рівні ШКФ та рівні екскреції альбуміну (PEA), референтні значення якої відповідають категоріям А1, А2 та А3 (рис. 1).**

Згідно даним реєстру Європейської Ниркової Асоціації-Європейської Асоціації з Діалізу і Трансплантації (ERA-EDTA, 2016), серед осіб, які розпочали НЗТ в 2016 р., домінують хворі на цукровий діабет (ЦД) – 23%, артеріальну гіпертензію (АГ) – 15%, гломерулонофрит – 12% на відміну від дитячої популяції, основною причиною у якої є – вроджені вади розвитку нирок і органів сечової системи (36,4%).

Одна з найважливіших тем, озвучених С.В. Кушніренком, була присвячена новим біомаркерам, що вивчають при ХХН (Fasset et al., 2011). Для оцінки функції нирок визначають рівень цистатина С, β -трапе протеїна, β_2 -мікроглобуліна. При ураженні клубочків клінічно значущими біомаркерми є пододцин, нефрин, подокаліксин, для виявлення патології тубулоінтерстицію – NGAL, KIM-1, NAG, L-FABP тощо. Спікер акцентувала увагу аудиторії на уромодуліні (білок Тамма – Хорсфалла), що має унікальне значення серед біомаркерів ХХН. Він не є маркером ушкодження нирок, проте відображає стан фенотипу каналцевого епітелію та розвиток тубулоінтерстиційного фіброзу. Приклади захворювань, пов'язаних з мутаціями гена уромодуліну: гіперурикемічна нефропатія, сімейна ювенільна, медулярна кистозна

хвороба, гломерулокистозні захворювання нирок, ниркова тубулярна агенезія.

Співвідношення уромодулін/креатинін в сечі розглядається, як потенціальний клінічний біомаркер у пацієнтів з ХХН і подагрю (Wu C.H., Med. Princ. Pract., 2019). У цьому контексті лекторка нагадала шановній аудиторії, що подагра – це системне тофусне захворювання, яке характеризується відкладенням кристалів моноурата натрію у тканинах і розвитком запалення в осіб із гіперурикемією, що зумовлено зовнішніми та/або генетичними факторами. Подагра має високий ступінь коморбідності – до п'яти різних супутніх патологій.

Окрім того, доповідачка зауважила, що не тільки подагра, але і гіперурикемія асоціюється з багатьма нозологіями такими як:

- ожиріння (80%);
- метаболічний синдром (68%);
- хронічний коронарний синдром (30%);
- мієлопроліферативні захворювання.

Гіперурикемія часто є наслідком тривалого застосування тих, чи інших медикаментів (антигіпертензивні, діуретики, цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати), хіміотерапії.

Гіперурикемія відіграє ключову роль у прогресуванні кардіо-ренального метаболічного синдрому, сечокам'яної хвороби (СКХ), є незалежним фактором виникнення і прогресування ХХН. На думку експертів Європейської антиревматичної ліги (EULAR), «золотим стандартом» діагностики подагри є виявлення кристалів моноурата натрію в синовіальній рідині або вмісті тофуса, що відображає патогенетичну сутність хвороби. До позасуглобових проявів гіперурикемії та подагри відносяться ураження нирок: гостра сечокисна нефропатія, уратний нефролітіаз, хронічний тубулоінтерстиціальний

нефрит, губчаста нирка. У лікуванні подагри важливою складовою є модифікація способу життя: зниження ваги, відмова від вживання алкоголю, надмірного споживання м'яса і морепродуктів (EULAR, 2016).

Гіпоурикемічну терапію призначають хворим, які входять до групи ризику (АГ, ожиріння, гіперліпідемія, ЦД), і тим, у кого діагностовано клінічні прояви подагри (наявність тофусів або СКХ в анамнезі). На думку спікера, метою лікування є не лише банальне зниження підвищеного рівня сечової кислоти (СК), але й гальмування прогресування ХХН і зниження кардіо-васкулярних ризиків. Гіпоурикемічна терапія спрямована на посилення виведення сечової кислоти нирками (досягається застосуванням урикозуриків), зменшення утворення сечової кислоти за рахунок пригнічення ксантиноксидази і пряму деградацію розчинних уратів. Своєю чергою, постійний контроль рівня СК < 360 мкмоль/л зменшує до 0 число нападів подагри і попереджає розвиток відстрочених ускладнень.

Лектор підкреслила, що в кардіоревматологічному арсеналі на рівень СК впливає ряд препаратів: лозартан знижує рівень СК, проте підвищує сироватковий калій, β -блокатори та діуретики збільшують вміст СК. Цікавим є те, що ацетилсаліцилова кислота проявляє неоднозначний ефект: в малих дозах – підвищує рівень СК, у великих – знижує (Borghetti et al., 2015). Урикозастатичний ефект чинять три сполуки – алопуринол, фебуксостат і пеглотиказа.

Переваги фебуксостату перед алопуринолом:

- селективний інгібітор ксантиноксидази;
- подвійний спосіб виведення печінкою і нирками (50/50) на відміну від алопуринолу, який виводиться тільки нирками;
- не залежить від прийому їжі, слід застосовувати один раз на добу (алопуринол слід

приймати після їжі; дози > 300 мг діляться на декілька прийомів);

- не потребує корекції дози в осіб із легким та помірним порушенням функції нирок, у пацієнтів похилого віку (алопуринол потребує зменшення дозування);
- не потребує корекції дози при одночасному використанні з НПЗП, варфарином, гіпотіазидом на відміну від алопуринолу;
- має значно меншу кількість побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази в печінці.

У серпні 2017 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) дозволило використання фебуксостату в дозі 40 мг/добу пацієнтам із кліренсом креатиніну 15-29 мл/хв, що відповідає ХХН 4 ст.

В Україні зареєстрований препарат Аденурік® компанії «Берлін-Хемі» (діюча речовина – фебуксостат) у дозах 80 і 120 мг. У ревматологічній практиці його використовують для уникнення/зменшення больового синдрому, розмірів тофусів, в урологічній терапії – для зниження ризику рецидивного утворення конкрементів, в загально-терапевтичній практиці – для уникнення і мінімізації виникнення серцево-судинних катастроф і гальмування прогресування ХХН. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматологів (ACR, 2012), стартова доза препарату Аденурік становить 40 мг/добу, збільшення до 80 мг можливе не раніше ніж за два тижні, якщо це необхідно для досягнення цільового рівня СК < 360 мкмоль/л і наступного жорсткого контролю.

У порівняльному дослідженні CJASN (2013) було показано, що фебуксостат позитивно впливає на рівень екскреції сечової кислоти з сечею, знижуючи її на 59,3% через три місяці лікування, порівняно з алопуринолом – на 39,1%, через шість місяців – на 58,6 і 36,4% відповідно.

Доведено, що зменшення вмісту СК 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) сприяє поліпшенню функції нирок (Yamaguchi et al., 2017). Використання фебуксостату позитивно впливає на рівень ШКФ та знижує PEA, що підтверджує його ренопротекторну дію (Kidney Res Clin Pract, 2017).

У вітчизняному дослідженні М.Д. Тронько та співавт. (2017), які вивчали ефективність фебуксостату в дозі 40 мг, взяли участь 67 пацієнтів з уратною нефропатією, ЦД 2-го типу й АГ. Згідно з отриманими результатами, автори дійшли таких висновків:

1. Фебуксостат у складі комплексної терапії продемонстрував високу ефективність та безпеку у 86,7% пацієнтів: на 10,2% знизився рівень СК у сироватці крові порівняно із групою контролю і на 22,3% знизилась екскреція сечової кислоти з сечею через 1 місяць лікування.

2. Використання фебуксостату сприяло нормалізації обмінних процесів, $\downarrow$ PEA; рівень екскреції альбуміну до призначення терапії у 52,4% хворих не перевищував 300 мг/добу, а у 47,6% пацієнтів становив > 300 мг/добу. Через місяць комплексного лікування із застосуванням фебуксостату кількість пацієнтів із протеїнурією (> 300 мг/добу) зменшилась до 42,9%, у групі контролю – до 45,2%.

3. Збільшення ШКФ (+2 мл/хв). До призначення лікування ШКФ у середньому становила $76,20 \pm 1,19$ мл/хв/1,73 м². При контрольному обстеженні через місяць у пацієнтів основної групи було відмічено позитивну тенденцію відносно поліпшення функціонального стану нирок, що відображав рівень ШКФ $78,3 \pm 1,24$ мл/хв/1,73 м² на відміну від групи контролю, в якій ШКФ через місяць лікування дорівнювала $74,6 \pm 1,35$ мл/хв/1,73 м².

Наприкінці доповіді Стелла Вікторівна підсумувала, що гіперурикемія і подагра можуть бути життєзагрозливими станами, але нові тенденції та здобутки ревматології й урології можуть ефективно знизити ризики прогресування ХХН і розвитку серцево-судинних катастроф. Препарат Аденурік® забезпечує швидке досягнення цільового рівня СК, її наступний жорсткий контроль і зворотній регрес депонованої СК.

Підготував **Денис Серебрянський**



Рівні персистуючої альбумінурії: опис і значення			
А 1			
А 2			
А 3			
Нормальний чи незначно підвищений рівень	Помірне підвищення	Виразне підвищення	
< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	> 30 мг/г > 3 мг/ммоль	

Рівні ШКФ (мл/хв/1,73 м ²): опис і значення	1 ст.	Нормальна чи висока	≥ 90			
	2 ст.	Незначно знижена	60-89			
	3а ст.	Незначне чи помірне зниження	45-59			
	3б ст.	Зниження від помірнього до значного	30-44			
	4 ст.	Значне зниження	15-29			
	5 ст.	Ниркова недостатність	< 15			

Рис. 1. Прогноз ХХН за рівнем ШКФ і категорії альбумінурії

Примітка: Адаптовано за KDIGO, 2012.

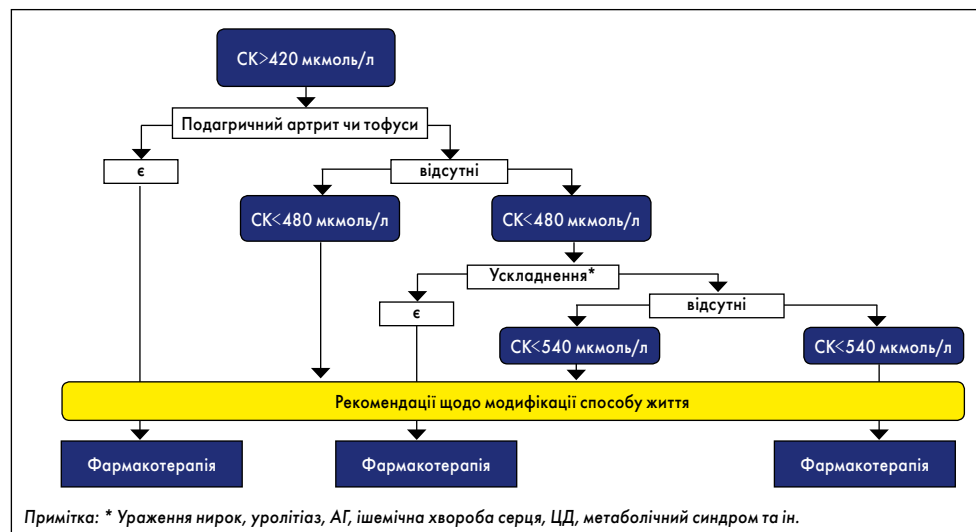


Рис. 2. Рекомендації щодо гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з гіперурикемією і подагрю
Примітка: Адаптовано за Yamanaka H., 2012.

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурик® від 22.02.2019 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРИК® 80 мг та АДЕНУРИК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРИК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРИКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРИКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурик®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурик® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

