

Застосування уратознижувальної терапії у пацієнтів із подагрою

Подагра — найпоширеніша форма запального артриту, викликана утворенням кристалів моноурату натрію під час тривалої гіперурикемії. Це захворювання супроводжується повторюваними болісними нападами артриту і за відсутності терапії може призвести до розвитку тофусів та деструктивної артропатії. Подагра нерідко асоційована з супутніми захворюваннями серцево-судинної (СС) системи, нирок, метаболічними порушеннями, що погіршує прогноз хворих. Метою довготривалого лікування є запобігання загостренням та ускладненням патології шляхом розчинення патогенних уратів. Робоча група T. Pascart et al. Французького товариства ревматологів (SFR) розробила рекомендації щодо застосування уратознижувальної терапії (УЗТ) у пацієнтів із подагрою на допомогу клініцистам для призначення оптимального лікування. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа, опублікованого у виданні *Joint Bone Spine* (2020; 87: 395-404).

Останніми роками під егідою низки міжнародних ревматологічних товариств, серед яких Американська колегія ревматологів (ACR), Європейська антиревматична ліга (EULAR) та Британське товариство ревматологів (BSR), вийшли настанови щодо лікування осіб із подагрою. Однак вони мають певні розбіжності через брак загальних неспростовних доказів (Khanna et al., 2012; Richette et al., 2017; Hui et al., 2018). Метою робочої групи T. Pascart et al. (2020) було узагальнити та надати у доступній формі рекомендації з УЗТ при подагрі на основі оновлених даних.

Для роботи над рекомендаціями були залучені 15 осіб: дев'ятеро ревматологів, троє лікарів загальної практики, нефролог, кардіолог та пацієнт. Автори виконали систематичний огляд літератури у базі даних MedLine (через PubMed), що охоплював період між січнем 2016 та квітнем 2019 рр. Увагу було приділено всім аспектам, пов'язаним із довгостроковим лікуванням подагри, з акцентом на ефективності й переносимості доступних методів УЗТ та асоційованих із ними ренальних і СС-подіях за результатами переважно рандомізованих контрольованих або великих обсерваційних досліджень. Якість даних аналізували за допомогою системи оцінки доказовості та сили клінічних даних (GRADE).

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Інформування та освіта пацієнтів мають важливе значення для успіху довгострокового лікування подагри (*рівень доказовості 1b, клас рекомендації A*) (Doherty et al., 2018). Хворих слід активно залучати до терапевтичного процесу, особливо під час перших візитів (Rees et al., 2013). Вони повинні знати, що загострення хвороби стається через хронічне відкладення уратів, і метою лікування є постійне зниження їхнього рівня у сироватці крові для повного розчинення, усунення клінічних симптомів та запобігання ускладненням подагри (*рівень доказовості 2a, 4, клас рекомендації B-D*) (Bursill et al., 2018). Як відомо, солі сечової кислоти (СК) у високій концентрації викликають спалахи подагри шляхом активації запального процесу, накопичуються в суглобах і спричиняють подагричну ерозію кісток (Martinon et al., 2006). Позбавлення кристалів солей СК приводить до зникнення приступів подагри, тофусів та запобігання розвитку або зменшення уратної артропатії (Bardin, 2015).

Пацієнтові варто донести інформацію про *(рівень доказовості 2a/2c, клас рекомендації B)*:

- важливість досягнення цільового рівня уратів у сироватці крові для розчинення кристалів солей СК;
- важливість тривалого дотримання режиму УЗТ;
- потенційний ризик спалаху подагри при УЗТ;
- імовірність розвитку метаболічних, ниркових та СС-подій, пов'язаних із подагрою;
- необхідність адаптації щоденних звичок до лікувального процесу (уникати вживання алкоголю та підсолоджених напоїв, підтримувати регулярну фізичну активність і нормальну вагу).

Інформування хворих про особливості захворювання та терапевтичні аспекти відіграє центральну роль в успішному лікуванні подагри та є нелегким завданням для клініцистів у щоденній практиці (Abhishek et al., 2017). Розчинення кристалів моноурату натрію – повільний процес, який потребує тривалого приймання гіпоурикемічних препаратів (Dalbeth et al., 2019; Ellmann et al., 2019).

Застосування УЗТ корелює з можливим підвищенням ризику спалаху подагри (Schumacher et al., 2008). Обізнаність хворих про цей тимчасовий ризик допомагає запобігти самотійному перериванню лікування при загостренні хвороби, адже належний комплаєнс також є важливою складовою успішної терапії (Yin et al., 2018; Scheepers et al., 2018). На додаток, пацієнти мають розуміти, що подагра інколи супроводжується коморбідними захворюваннями, які можуть впливати на їхню якість життя та асоціюватися зі смертністю (Bardin et al., 2017; Rai et al., 2018; Serlachius et al., 2017; Kuo et al., 2016). Тож модифікація способу життя має неабияке значення для ефективного лікування подагри (Choi, Curhan, 2008; Juraschek et al., 2018).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Постійна УЗТ показана в міру встановлення діагнозу подагри (рівень доказовості 4, клас рекомендації D)

Перед призначенням будь-якого препарату потрібно ретельно оцінити співвідношення користі/ризиків від лікування. УЗТ пов'язана з можливими побічними явищами, тому спершу слід проаналізувати такі індивідуальні чинники пацієнта, як молодий вік, кількість тофусів, наявність сечокам'яної хвороби, хронічної хвороби нирок (ХХН), серцево-судинних захворювань (ССЗ) тощо (Khanna et al., 2012; Richette et al., 2017; Hui et al., 2018). Крім того, варто враховувати той факт, що подагра є потенційним незалежним фактором ризику передчасної смерті, а ССЗ, хвороби нирок й асоційовані з ними фактори ризику є вік-залежними, що ускладнює лікування подагри у літніх осіб (Bardin et al., 2017; Perez-Ruiz et al., 2019; Pagidipati et al., 2018).

Також слід зазначити, що при відстроченні УЗТ кристалічні відкладення збільшуються, тому систематичне застосування УЗТ одразу ж після встановлення діагнозу може запобігти хронічному загостренню хвороби. Спалахи подагри зазвичай супроводжуються нестерпним болем, тому важливо позбутися ризику рецидивів якомога раніше. На противагу, немає чітких доказів того, що лікування безсимптомної гіперурикемії надає клінічні переваги, тоді як ризик побічних ефектів лишається. Тому діагноз подагри та показання для призначення УЗТ мають бути чіткими.

Цільовий рівень уратів у сироватці крові становить <360 мкмоль/л (60 мг/л), але за можливості – нижче за 300 мкмоль/л (50 мг/л) у всіх пацієнтів із подагрою. При досягненні цільового показника лікування слід продовжити під контролем вмісту уратів 1-2 рази на рік (рівень доказовості 2b/3a, клас рекомендації B/C)

Як було зазначено вище, розчинення кристалів моноурату натрію – повільний процес. Дослідження двоенергетичної комп'ютерної томографії показали, що воно було неповним навіть через два роки лікування, коли цільовий рівень уратів у сироватці крові становив <360 мкмоль/л (Dalbeth et al., 2019; Ellmann et al., 2019).

З огляду на наявні дані щодо зв'язку між зниженням сироваткового рівня уратів та зменшенням загострень подагри, рекомендоване цільове значення становить 300 мкмоль/л (Pascart et al., 2018; Dalbeth et al., 2018; Doherty et al., 2018). Цей показник є цільовим не лише для пацієнтів із підшкірними тофусами, а для всіх хворих на подагру для скорочення часу збереження кристалів солей СК в організмі. Моніторинг рівня уратів у сироватці крові є виправданим навіть при використанні препаратів у фіксованих дозах (Robinson et al., 2018).

Алгоритм вибору препаратів для УЗТ є таким (рівень доказовості 1b/4, клас рекомендації A-D):

- якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) перевищує 60 мл/хв/1,73 м², лікуванням першої лінії є алопуринол у початковій дозі 50-100 мг/добу, яку слід збільшувати на 50-100 мг кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня уратів у сироватці крові;
- якщо рШКФ становить 30-60 мл/хв/1,73 м², алопуринол слід використовувати обережно, ефективним альтернативним варіантом є фебуксостат;
- якщо рШКФ є <30 мл/хв/1,73 м², рекомендовано уникати застосування алопуринолу, а перевагу надавати фебуксостату;
- варто обережно призначати фебуксостат пацієнтам із тяжкими ССЗ.

На даний час алопуринол лишається лікуванням першого ряду в пацієнтів із подагрою та нормальною функцією нирок. Однак його застосування супроводжується можливими тяжкими шкірними побічними реакціями, тому розпочинати терапію слід з мінімальної дози, поступово збільшуючи її (Stamp et al., 2016). Також необхідно обережно призначати препарат особам із ХХН та уникати – у пацієнтів із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (Stamp et al., 2011).

Фебуксостат є дієвою альтернативою алопуринолу у хворих на ХХН, оскільки виводиться нирками лише частково. За даними невеликих ретроспективних досліджень, препарат показав ефективність і безпеку навіть у пацієнтів із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (Juge et al., 2017; Kim et al., 2019). За результатами дослідження CARES, не варто застосовувати фебуксостат в осіб із ССЗ в анамнезі, як-то інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, транзиторна ішемічна атака, цереброваскулярні події, захворювання периферичних артерій, ревазуляризація коронарних чи сонних артерій, ускладнений цукровий діабет тощо (White et al., 2018). Також при раптовому припиненні лікування підвищувався ризик розвитку СС-подій (Ghang et al., 2019). Тому якщо розглядається можливість терапії фебуксостатом, за наявності серйозних ССЗ в анамнезі доцільно спершу направити пацієнта до кардіолога.

В осіб із рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м², особливо при ССЗ в анамнезі, варіантом вибору може бути алопуринол, але його застосування потребує підвищеної обережності. Починати слід з низької дози 50 мг/добу та повільно титрувати вгору з урахуванням показника кліренсу креатиніну в пацієнта. За даними нещодавніх випробувань, через невелику вибірку хворих та рідкісні тяжкі шкірні побічні реакції чітких рекомендацій щодо безпеки збільшення дози препарату вище дозволених ниркових меж використання не надано (Stamp et al., 2017).

Профілактика загострень подагри, викликаних ініціюванням УЗТ, передбачає одночасне використання з УЗТ колхіцину в добовій дозі 0,5-1 мг протягом щонайменше шістьох місяців за відсутності протипоказань, при цьому слід розпочинати з низької дози та поступово її нарощувати (рівень доказовості 1с, клас рекомендації A)

Початок УЗТ зазвичай асоційований із підвищеним ризиком спалахів подагри порівняно із плацебо, який знижується через 6-12 місяців після досягнення сироваткового цільового рівня уратів (Doherty et al., 2018). Отримані дані свідчать, що при ініціації лікування з низьких доз та подальшому поступовому нарощуванню як алопуринолу, так і для фебуксостату вдалося ефективно зменшити загострення подагри (Yamanaka et al., 2018). Показано, що колхіцин у мінімальних дозах також зменшує спалахи подагри, зумовлені УЗТ (Borstad et al., 2004). Колхіцин може мати несприятливі наслідки для пацієнтів із порушеннями функції нирок або при супутньому прийманні з препаратами, що перешкоджають його метаболізму, особливо з циклоспорином, кетоконазолом, макролідами, ритонавіром та, меншою мірою, верапамілом (Montseny et al., 1996; Terkeltaub et al., 2011; Pascart, Richette, 2018). За цих умов доцільно провести ретельне обстеження хворих щодо наявності побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, та зменшити дозування колхіцину. Також, імовірно, слід уникати використання препарату в осіб із термінальною нирковою недостатністю, але бракує точних даних на підтвердження цього висновку.

Супутні захворювання у пацієнтів із подагрою (рівень доказовості 4, клас рекомендації D): необхідні скринінг та контроль хворих щодо наявності коморбідних ССЗ та пов'язаних із ними факторів ризику, метаболічного синдрому і ХХН

Подагра є хронічним захворюванням, що часто асоційоване з супутніми патологіями, як-то артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, ниркова хвороба та ССЗ, які погіршують прогноз пацієнтів порівняно із загальною популяцією (Richette et al., 2014). Належна діагностика та лікування цих небезпечних для життя станів дуже важливі. Крім того, деякі коморбідності є причиною розвитку гіперурикемії, особливо ожиріння та гіпертригліцеридемія, терапія яких також відіграє певну роль у зниженні рівня уратів у сироватці крові (Larsson et al., 2018; Li et al., 2019).

Скринінг, терапія та моніторинг ХХН посідають центральне місце у лікуванні подагри. По-перше, між зниженням функції нирок та підвищенням рівня уратів у сироватці наявний причинно-наслідковий зв'язок, а по-друге, від цих кроків залежить вибір методів УЗТ і профілактики спалахів подагри (рисунок) (Stack et al., 2019).

ОБГОВОРЕННЯ

Подагра – поширене серйозне захворювання. За неналежного лікування подагра суттєво погіршує функціонування пацієнтів та якість життя, а також зменшує його тривалість (Scire et al., 2013; Chandratre et al., 2018; Becker et al., 2009; Perez Ruiz et al., 2019). Часта коморбідність подагри з іншими захворюваннями значно ускладнює терапію (Bardin, Richette, 2017; Kuo et al., 2016). Незважаючи на це, подагра є найбільш вивченим та виліковним ревматологічним захворюванням, а цілеспрямоване зменшення солей СК дозволяє розчиняти кристали моноурату натрію та зменшувати ознаки патології. З цієї метою робоча група SFR при розробці рекомендацій фокусувалася на найважливіших моментах для поліпшення терапії подагри.

Освіта пацієнтів є ключовою складовою успішного лікування. Адже часто хворі сприймають подагру як гостре захворювання, спалахи якого є дуже болючими, але тимчасовими і супроводжуються повним відновленням ураженого суглоба. Це оманливе сприйняття хвороби подагричними пацієнтами є головною перешкодою для ефективної УЗТ, яка має бути тривалою, щоб позбутися патогенних кристалів (Doherty et al., 2012). Тому хворих слід інформувати про патофізіологію захворювання, зокрема зв'язок між хронічною гіперурикемією та прогресивним відкладенням надмірних солей СК.

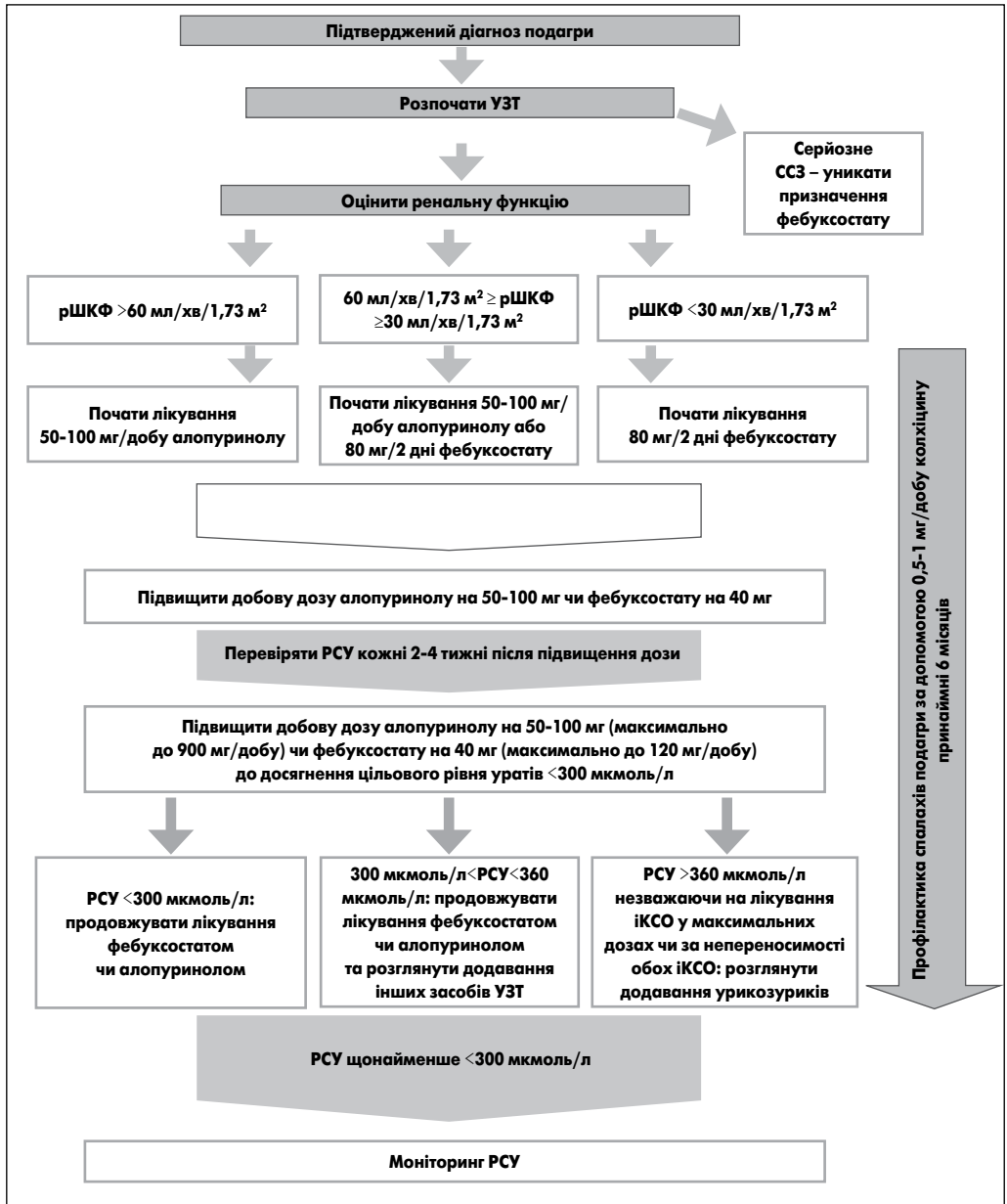


Рисунок. Алгоритм УЗТ відповідно до рекомендацій SFR (2020)

Примітки: PCY – рівень сироваткових уратів, іКСО – інгібітори ксантиноксидази.

Крім того, слід зазначити, що хворим необхідно донести важливість дотримання режиму призначеного лікування, щоб забезпечити розчинення кристалів моноурату натрію, яке є повільним, і запобігти рецидивам хвороби. Пацієнти мають знати, що лікування на початкових етапах може супроводжуватися загостреннями подагри, та, зокрема, важливість застосування профілактичних препаратів (Briesacher et al., 2008).

На додачу, лікарі мають враховувати роль генетичних факторів у патофізіології хвороби. Адже розвиток подагри може бути спричинений не лише неправильним способом життя, включно з порушенням харчової поведінки та зловживанням алкоголю.

Робоча група SFR настійно рекомендувала цільову стратегію УЗТ відповідно до інших ревматологічних товариств (Khanna et al., 2012; Richette et al., 2017 Kiltz et al., 2016). Для всіх пацієнтів із подагрою був обраний цільовий рівень уратів <300 мкмоль/л (50 мг/л), з огляду на те, що при показнику 360 мкмоль/л відбувалося повільніше розчинення кристалів солей СК (Doherty et al., 2018; Perez-Ruiz et al., 2002; Ebstein et al., 2018). Це призводило до відстрочення позитивних клінічних наслідків та можливої відмови пацієнта продовжувати УЗТ.

Окрім того, така тактика зменшує імовірність клінічної інерції, під якою мається на увазі застосування препарату в недостатньо ефективній дозі протягом тривалого часу, що не дозволяє досягти цільового рівня уратів у сироватці (Magavic et al., 2018). Як фебуксостат, так і алопуринол за повільного та безпечного титрування доз сприяють досягненню цільового показника майже у всіх хворих протягом кількох місяців (Liote et al., 2013).

У разі розвитку в пацієнтів коморбідних ССЗ для зниження СС-ризиків слід заохочувати їх до коригування способу життя, зокрема, відмовитися від куріння, скинути вагу за наявності ожиріння та займатися регулярними фізичними вправами.

ВИСНОВКИ

Розроблена настанова містить прості та зрозумілі рекомендації, що покликані допомогти лікарям прийняти раціональне рішення при призначенні УЗТ хворим на подагру. Відповідно до ключових положень, за умови встановлення чіткого діагнозу, що виключає осіб із безсимптомною гіперурикемією, доцільно призначати УЗТ всім пацієнтам із подагрою навіть за першого спалаху хвороби. У разі рШКФ >60 мл/хв/1,73 м² рекомендовано застосовувати алопуринол, при 30-60 мл/хв/1,73 м² алопуринол слід призначати обережно, альтернативним препаратом є фебуксостат. Якщо ж рШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м², однозначні переваги має фебуксостат. Робоча група дійшла одностайного висновку, що потенційна користь для пацієнтів перевищує можливі ризики, властиві УЗТ, за належного та своєчасного лікування.

Підготувала Олена Коробка

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.sciencedirect.com*