

Подагра та гіперурикемія: що потрібно і не потрібно робити

На перший погляд, подагра – широковідоме та якісно досліджене захворювання. Але чи все так просто насправді? На жаль, клініцисти нерідко припускаються помилок щодо тактики лікування та курації даної когорти пацієнтів. Зокрема, на початковому етапі важливо диференціювати подагру та гіперурикемію. Яким же чином? За рівнем сечової кислоти (СК)? Чи може за даними рентгенографічного або ультразвукового дослідження? А якщо діагноз поставлений правильно, як діяти далі? На ці та інші запитання головна позаштатна ревматологиня КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (м. Харків), к. мед. н., доцентка Світлана Анатоліївна Трипілка відповіла у межах конференції «Коморбідний пацієнт у міждисциплінарному аспекті» (29-30 вересня 2021 року).

Подагра – це системне тофусне захворювання, що розвивається у зв'язку із запаленням у місці відкладення моноурату натрію (МУН) в осіб із гіперурикемією, зумовленою зовнішньосекреторними чи генетичними факторами. За даними аналізу ревматичних захворювань 2014 р., поширеність подагри у різних країнах становить: 3,9% у США, 0,9% у Франції, від 1,4 до 2,5% у Великій Британії, 1,4% у Німеччині та 3,2% у Новій Зеландії. Своєю чергою гіперурикемія є станом, що характеризується збільшенням вмісту СК >408 мкмоль/л (6,8 мг/дл) (IDEA Consensus, 2019).

На жаль, концентрація СК не завжди відображає реальну тяжкість перебігу захворювання, і для гострого нападу зазвичай характерний її нормальний рівень. Рентгенологічні ознаки подагри, зокрема типовий симптом «пробійника», є пізніми проявами захворювання та свідчать про те, що пацієнт хворіє вже більш як сім років (Smelser et al., 2017). Часто саме із рентгенологічними дослідженнями виникає багато проблем, що призводять до зайвого радіаційного та матеріального навантаження, а найгірше – до відстрочення встановлення правильного діагнозу.

Аспекти діагностики

Що стосується визначення зон для рентгенологічного обстеження, для ревматоїдного та подагричного артриту – це кисті та дистальні відділи стоп, остеоартриту – кисті та колінні суглоби, реактивного артриту – таз, дистальні відділи стоп, а при підозрі на псоріатичний артрит варто дослідити кисті, таз і дистальні відділи стоп. Хоча рентгенологічна оцінка спрощує проведення диференціальної діагностики, на ранніх етапах вона є недоцільною через низьку інформативність (Smelser et al., 2017).

Доцільно акцентувати увагу на тому, що подагра не завжди проявляється лише суглобовим синдромом, а депозити СК можуть відкладатися у бронхах, кишківнику, очному яблуці та інших органах. Тож із нетиповими проявами подагри можуть стикатися лікарі різних спеціальностей (Khanna et al., 2020).

Для ранньої діагностики подагри успішно використовують ультразвукову діагностику. Адже саме за допомогою цього обстеження можна визначити типові пре-клінічні прояви, такі як «подвійний контур», вид «хуртовини або сніжної бурі» в синовіальній рідині, гіперехогенне гетерогенне пошкодження, що оточені анехогенними краями, раніше за маніфест хвороби у вигляді гострого нападу артриту.

Далі доповідачка запропонувала розглянути цікавий клінічний випадок, де у хворого спостерігався нетиповий перебіг подагри.

Клінічний випадок

Пацієнт, 74 роки, скарги на біль у спині впродовж шести тижнів із підвищенням температури. Госпіталізований із підозрою на септичний артрит попереково-фасеткового суглоба. Також наявний двобічний синовіт колінних суглобів, на який хворий не скаржився.

В анамнезі. Хронічна ниркова недостатність і цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія (АГ) та ішемічна хвороба серця. Приймає низьку медикаментів, зокрема карведилол, сартан, гідралазин, фуросемід, спіронолактон, метформін та мелоксикам.

Обстеження та діагноз. Лабораторні показники креатиніну – 406 мкмоль/л, СК – 710 мкмоль/л, С-реактивного білка – 140 мг/л. При розгляді результатів комп'ютерної томографії (КТ) лікарі визначили причину болю у спині – стеноз хребетного каналу, викликаний відкладенням кристалів МУН.

Тож цей клінічний випадок ілюструє непередбачуваність подагри та її клінічних проявів.

У клінічній практиці для лікування подагри використовують дві групи препаратів, а саме: уратзнижуючі та протизапальні препарати. Рекомендації щодо їх застосування дещо відрізняються. Наприклад, у настанові Американської колегії ревматологів (ACR) дозволене застосування уратзнижуючої терапії (УЗТ) під час гострого нападу на тлі якісного лікування протизапальними засобами. Водночас Європейський альянс асоціацій ревматологів (EULAR) вважає за доцільне розпочинати УЗТ після гострого нападу. Світлана Анатоліївна зауважила, що надає перевагу рекомендаціям американських колег, адже нерідко пацієнти полегшують свій стан за допомогою протизапальних препаратів і надалі не звертаються по кваліфіковану допомогу, а отже, не отримують адекватну УЗТ.

На сьогодні типовими представниками УЗТ є алопуринол та фебуксостат.

Як обрати оптимальну УЗТ?

Ще 2012 р. АCR відносили алопуринол та фебуксостат до терапії першої лінії. У 2020 р. концепція дещо змінилася, і препаратом вибору став алопуринол (100 мг, при хронічній хворобі нирок IV ст. – 50 мг), за відсутності ефекту якого рекомендовано призначити фебуксостат (40 мг).

Для лікування гострого нападу подагри в Україні використовують такі групи ліків, як нестероїдні протизапальні засоби, колхіцин, глюкокортикоїди, а от імунобіологічні препарати для вітчизняної медицини залишаються недоступними.

Основні принципи лікування гострого нападу подагри наступні (ACR, 2020):

- починати терапію слід якомога раніше, особливо колхіцином;
- лікування має бути агресивним;
- доцільно використовувати різні варіанти комбінацій препаратів для тяжких атак;
- при ін'єкційному лікуванні варто строго дотримуватися правил безпеки;
- необхідно віддавати перевагу найбезпечнішому препарату для пацієнта.

Чому ж фебуксостат застосовують у разі неефективності алопуринолу? Це пов'язано із негативним «шлейфом», що залишили результати дослідження CARES (2018), в якому виявили зв'язок між застосуванням фебуксостату та високим ризиком СС-подій. З-поміж загальної кількості учасників (n=6190), середній вік яких становив 64 роки, значна частка мала високий серцево-судинний (СС) ризик та серцеву недостатність 3-4-ї стадії. Однак під час трактування результатів необхідно врахувати той нюанс, що половина досліджуваних припинили лікування під час основного періоду спостереження, а чверть – не відвідали контрольний огляд. Тож можна зробити висновок про дещо некоректні отримані дані.

Зовсім інші результати продемонструвало дослідження FAST (2020), до якого було залучено 6128 осіб віком від 60 років, які вже лікувались алопуринолом. Кожний учасник мав хоча б один фактор СС-ризика, але пацієнти із тяжкою серцевою недостатністю III-IV ст. за NYHA були виключені, аби отримати більш об'єктивні дані. У межах дослідження хворі набагато рідше переривали лікування та відмовлялися від контрольного візиту. При цьому застосовувана доза фебуксостату була вдвічі вищою (80-120 мг). В результаті упродовж 4-річного спостереження науковці не виявили зв'язку між тривалістю застосування фебуксостату та підвищеним ризиком смерті порівняно з алопуринолом.

С.А. Трипілка детально зупинилася на проблематиці гіперурикемії та дій у разі її виникнення. Так, гіперурикемія розглядається ревматологами як безсимптомна початкова стадія подагри, що без належного лікування та спостереження може спричинити розвиток типового подагричного артриту. Згідно з рекомендаціями EULAR (2018), показаннями для застосування УЗТ є наявність тофусів та більш ніж два напади артриту за рік. Своєю чергою АCR (2020) додає до цього переліку ще й радіологічні прояви подагри.

Якщо ж у пацієнта стався перший напад артриту, для початку УЗТ повинна бути наявною ще одна з перелічених ознак:

- дебют подагри у віці <40 років;
- дуже високий сироватковий рівень СК (>480 мкмоль/л);
- наявні супутні захворювання, такі як хронічна хвороба нирок (ХХН) >2-ї стадії, АГ, ішемічна хвороба серця чи серцева недостатність.

Результати дослідження NHANES, в якому вивчали зв'язок між рівнем СК та коморбідною патологією, стали вражаючими. Впродовж 9-річного (1999-2008) спостереження за 24 693 особами, серед яких у 5707 мали місце порушення обміну СК, було виявлено, що показники поширеності основних захворювань – АГ, цукрового діабету (ЦД) тощо, значно зростали за наявності лише гіперурикемії та ще більше – подагри. Наприклад, АГ було діагностовано у 6,39% пацієнтів без порушень обміну СК та у 49,7% осіб із гіперурикемією. При подагрі цей показник становив вже 73,9%, тобто відзначалося збільшення поширеності АГ більш як у 10 разів.

Звісно, такі цифри не змогли залишити байдужими професійні асоціації. Тож у листопаді 2020 р. АCR представили результати дослідження, що охоплювало більш ніж 300 тис. осіб



С.А. Трипілка

(серед яких 48% – чоловіки, середній вік – 57,1 року, на подагру хворіли 2,2%). Отримані дані ще раз підтвердили, що будь-яка коморбідність зростає у 2-3 рази у пацієнтів із подагрю порівняно з такими без даної патології. Цікавим є те, що до недавнього часу подагру вважали захворюванням, більшою мірою притаманним чоловікам, але наразі зрозуміло, що коморбідності на тлі подагри значно переважають саме у жінок (Sumpter et al., 2020).

У 2018 р. кардіологи розробили консенсус щодо стратегії лікування гіперурикемії у пацієнтів із СС-патологіями, яка складається із п'яти етапів. На першому оцінюють концентрацію СК. За умови високого рівня СК (≤360 за наявності високого/помірного та ≤300 – дуже високого СС-ризика, що визначається як наявність двох захворювань із наступних: АГ, ЦД, дисліпідемія, інсульт, ХХН, інфаркт міокарда) переходять до другого ступеня – оцінки препаратів та коморбідностей. Третій крок включає модифікацію способу життя, збільшення фізичної активності та встановлення прихильності пацієнта до лікування. Але ця стадія не вирізняється особливою ефективністю у сучасних реаліях. Вже на четвертому етапі розглядають початок УЗТ до досягнення цільового рівня СК. У межах п'ятої стадії за досягнення цільового рівня СК важливо продовжувати терапію та моніторувати рівень СК двічі на рік, а у разі неефективності лікування – змінити препарат (Borghetti et al., 2018).

У контексті ризику СС-ускладнень та його кореляції з рівнем СК варто зазначити, що ризик гострого ІМ, ішемічного та геморагічного інсульту зростає до та після закінчення терапії алопуринолом і фебуксостатом, особливо за 30 днів до початку лікування. Також значною мірою впливає саме перепад рівня СК, а її кристали можуть стати причиною розвитку СС-подій (EULAR, 2020). Кристали уратів у аорті виявляють у 86-88% пацієнтів із подагрю, тож суглобові прояви даного захворювання не можуть зрівнятися із небезпекою її СС-ризиків (Bagazani et al., 2018).

Наприкінці доповіді спікерка представила результати власного спостереження за пацієнтом із тофусною подагрюю, який вперше звернувся по допомогу 2014 р. Тоді рівень СК у нього становив 432 мкмоль/л, стаж захворювання був 10 років, а в анамнезі – два інфаркти та один інсульт.

У межах лікування пацієнт приймав 400 мг/добу алопуринолу в максимально переносимій для нього дозі, але рівень СК не досягав цільового, а підвищення дозування спричинило інтоксикаційні явища. Тож алопуринол замінили на фебуксостат по 40 мг/добу із поступовим титруванням до 80-120 мг/добу.

Вже 2015 р. концентрація СК становила 414 мкмоль/л. До 2020 р. рівень СК тримався у межах норми (292 мкмоль/л), але пацієнт вирішив самостійно замінити оригінальний препарат фебуксостату Аденурік на генерик. Це спричинило перепад вмісту СК, і у хворого розвинувся повторний інфаркт міокарда. Після цього він повернувся до лікування оригінальним фебуксостатом у дозі 120 мг/добу, і станом на 2021 р. концентрація СК становить 286 мкмоль/л.

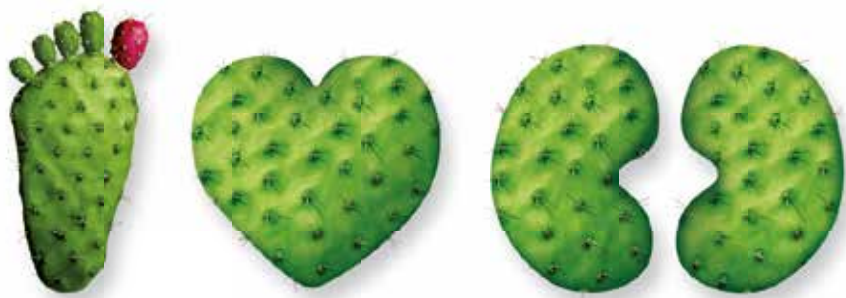
Слід зазначити, що 01.09.2021 р. ціну на препарат Аденурік було знижено вдвічі, що підвищило доступність оригінального фебуксостату та позбавило пацієнтів потреби пошуку дешевшого варіанта УЗТ.

Кристали СК можуть міститися також у тканинах серця та простаті. Так, у випробуванні J.J. Park et al. (2014) вчені дослідили 55 препаратів серця та 40 зразків передміхурової залози на предмет відкладень СК. Позитивні результати щодо наявності СК визначалися у 10,9% серцях та 47,5% простатах, що відкриває питання доцільності визначення рівня СК та застосування УЗТ при простатиті й ішемічній хворобі серця.

Підсумовуючи Світлана Анатоліївна знову наголосила на поліморфізмі уражень при подагрі, небезпеці перепадів рівнів СК, а також тому, що зміна препарату теж може бути небезпечною, а УЗТ має бути позитивною.

Підготувала Ольга Маковецька

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 Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
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



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 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. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Противопоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® 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 АДЕНУРІКУ® 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. 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 подагрю 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.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

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

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

