

Проблема

мирного конгресса по остеопорозу, 15–18 июня 2000 г., Чикаго, США. Остеопороз и остеопатии 2000;3:2–5.

12. Larsen E.R., Mosekilde L., Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19: 270–8.

13. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.

14. Trivedi D.P., Doli R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the communi-

ty: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.

15. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.

16. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113–8.

17. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза. *РМЖ* 1997; 5: 978–82.

18. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United States. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of the joint

FAO/WHO Expert Consultation. Available online at <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>.

19. Торопцова Н.В. Эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук 2007; 44 с.

20. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. *Общая врачебная практика* 2004; 1:26–32.

21. Руководство по остеопорозу: методические рекомендации под ред. Л.И.Беневоленской. М.:БИНОМ 2003;524 с.

22. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР 2004; 240 с.

Рациональные подходы к лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги)*

В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR), основанные на доказательной медицине, были опубликованы в «Annals of Rheumatic diseases» в октябре 2006 г. Хотя у большинства пациентов подагра хорошо контролируется, к величайшему сожалению, именно врачи совершают много ошибок: при купировании приступа назначают одни анальгетики или мази, а при выборе антигиперурикемической терапии используют аллопуринол во время приступа или, наоборот, не применяют его при наличии прямых показаний. В связи с этим и были созданы данные рекомендации, которые основаны на доказательной медицине и учитывают мнение экспертов из 19 европейских стран.

На рисунке приведена средняя сила рекомендаций по ВАШ, данная экспертами. Несложно заметить, что рекомендации отличались по силе, именно так они и представлены на рисунке.

1. Оптимальное лечение подагры требует как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать: а) специфические факторы риска (уровень мочевой кислоты – МК, количество предшествующих атак, рентгенография); б) стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия, острый/интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра); общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, гиперурикемические препараты, сопутствующие заболевания, полипрагмазия).

Данная рекомендация носит общий характер, так как заболевание отличается стадийностью, наличием большого количества сопутствующих болезней, влияющих на терапевтическую тактику, и невозможностью выработать единый стандартный подход для всех больных. Для каждого больного подагрой лечение должно быть персонализированным. На лекциях, посвященных подагре, часто задают вопрос: подлежит ли лечению антигиперурикемическими препаратами бессимптомная гиперурикемия (повышение уровня МК без подагры). На настоящий момент ответ один: нет данных, подтверждающих необходимость лекарственного лечения, но необходимы терапия сопутствующих заболеваний, которые к ней приводят, диета и т.д. Наоборот, при тофусной подагре обязательна антигиперурикемическая терапия, и ее подбор зависит от множества факторов: сопутствующих заболеваний и их лечения, уровня МК, количества приступов и т.д. Острый подагрический приступ является крайне болезненным состоянием и требует немедленного вмешательства. Ревматологам приходится «бороться» за разработку оптимальной терапии у конкретного пациента. Данное выражение точно отражает процесс подбора комбинации проводимого лечения, состоящего из фармако-терапии и нефармакологических методов.

2. Обучение больного правильному образу жизни (снижение массы тела при ожирении, диета, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) – ключевой аспект лечения.

Было показано, что диета, богатая пуринами, и прием алкоголя (особенно пиво и напитки, содержащие

* Продолжение. Начало см. Современная ревматология, № 1, 2007, с. 10–13.

Проблема

этанол) ассоциируются с подагрой. Эта связь является независимой от других факторов риска — возраста, пола, наличия артериальной гипертензии (АГ), применения диуретиков, ожирения и почечной недостаточности. При этом из всех алкогольных напитков только вино не вызывает повышения уровня МК. Хотелось бы прокомментировать этот факт. По-видимому, количество выпиваемого сухого вина все-таки может иметь триггерное значение в развитии артрита. Дело в том, что его компонент — фруктоза — может способствовать гиперурикемии. Поэтому, обсуждая с больным возможность употребления сухого вина, нужно предупредить его, что безвредным считается 1–2 бокала вина в день. Как показывает наш опыт, нередко больные не употребляют спиртного в будние дни, но оставляют возможность для пьянства в выходные, наверстывая «упущенное» за неделю. Необходимо объяснять, что такое поведение может привести к обострению артрита.

Установлена эффективность снижения массы тела, приводившая к уменьшению уровня МК в среднем на 100 мкмоль/л в течение 16 нед.

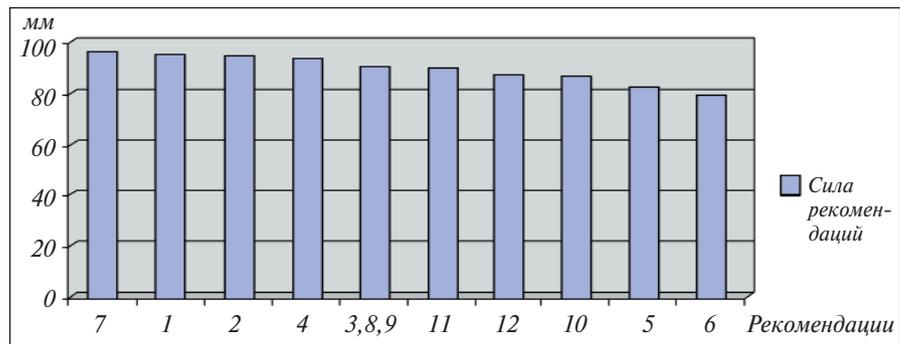
Таким образом, обязательно нужно давать рекомендации относительно диеты и образа жизни, хотя известна крайне низкая приверженность лечению у больных подагрой.

3. Гиперлипидемия, гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение — эти факторы риска нужно выявлять, так как их наличие важно учитывать при ведении больного подагрой.

Хорошо известно, что гиперурикемия связана с метаболическим синдромом, комплексом, объединяющим ряд метаболических нарушений, — дислипидемию, АГ, ожирение, диабет и инсулинорезистентность. Поскольку некоторые препараты, в частности лозартан и фенофибраты, не только действуют на АГ и дислипидемию, но и снижают уровень МК, коррекция ряда нарушений может иметь большое значение и для течения собственно подагры. Поэтому необходимо диагностировать данные состояния. Хотя курение не приводит к развитию подагры, оно является доказанным фактором сердечно-сосудистого риска, что и привело к включению его в рекомендации как фактора, подлежащего коррекции.

4. Колхицин и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии для лечения острого подагрического артрита. НПВП — хорошо известный класс препаратов, их назначают при отсутствии противопоказаний.

Небольшое плацебоконтролируемое исследование (43 больных, 48 ч наблюдения) показало, что назначение колхицина в начальной дозе 1 мг и далее каждые 2 ч по 0,5 мг до развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта приводит к значительному снижению воспалительных явлений. Указанный побочный эффект развился у всех 22 больных, принимавших колхицин. Еще большая токсичность, вплоть до развития фатальных явлений, наблюдается при внутривенном введении колхицина.



Средняя сила рекомендаций по лечению подагры по ВАШ

НПВП, обладая иным механизмом действия, не уступают по эффективности колхицину, но значительно менее токсичны. Создается впечатление, что селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2), отличающиеся желудочно-кишечной безопасностью, могут иметь преимущества у больных подагрой. При этом, однако, неизвестно, насколько они могут увеличивать сердечно-сосудистый риск. Тем не менее, НПВП при подагре применяются более широко, и такое предпочтение НПВП основывается на персональном опыте врача и медицинских традициях каждой страны.

5. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (например, 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны у ряда пациентов с острым подагрическим артритом.

Эффективность колхицина была показана в нескольких исследованиях. Наиболее известный режим лечения острого подагрического артрита: начальная доза — 1 мг, далее — по 0,5 мг каждые 2–3 ч до купирования артрита или наступления побочных эффектов. Для профилактики артрита у больных с хронической тофусной подагрой эффективна доза 0,6 мг 3 раза в день. Оба режима характеризуются высокой токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта (чаще всего развивалась диарея). Широко обсуждается тот факт, что использование низких доз может быть менее токсичным, однако, и менее эффективным. Рациональность использования низких доз основывается только на мнении экспертов и требует дальнейшего изучения.

6. Удаление синовиальной жидкости и введение внутрисуставно длительно действующих глюкокортикоидов может быть эффективным и безопасным лечением при острой атаке.

Несмотря на широкое применение этого метода на практике, рандомизированных контролируемых исследований в этом направлении не проводилось. В одном исследовании была показана эффективность и безопасность внутрисуставного введения глюкокортикоидов. Тем не менее, отмечается высокая частота ребаунд-синдрома. Наиболее часто этот метод используется для купирования моноартрита, а также у больных с противопоказаниями к НПВП и колхицину.

7. Антигиперурикемическая терапия проводится больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями.

Поскольку естественное течение подагры характеризуется неблагоприятным исходом, нефармакологические способы снижения уровня МК (диета, изменение образа жизни) показаны всем больным. В отношении времени начала собственно антигиперурикемической терапии различными препаратами у экспертов не было единого мнения. Необходимость назначения такой терапии в случае тяжелой подагры (тофусная форма – подкожная, внутрикостная, уролитиаз, а также полиартикулярное поражение) не вызывает сомнения. Однако, что касается более легких форм подагры, в том числе назначения терапии после первой атаки артрита, согласия между экспертами опять же не было. Мнения экспертов значительно разошлись. В любом случае решение о лечении должно приниматься индивидуально, с оценкой всех факторов, изложенных в первой рекомендации. Важно помнить о балансе между риском и преимуществом длительной терапии с учетом желания больного.

8. Целями антигиперурикемической терапии являются растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия (МУН) и профилактика нового кристаллообразования. Это может быть достигнуто поддержанием уровня МК ниже точки насыщения (≤ 360 мкмоль/л, или 6 мг/дл).

Подагра – болезнь образования кристаллов МУН при наличии гиперурикемии. По-видимому, существует целый ряд факторов, которые являются либо ингибиторами, либо промоутерами кристаллообразования. Этим объясняется возникновение подагры только у части больных с гиперурикемией. Тем не менее, уровень МК в сыворотке крови коррелирует с образованием кристаллов в тканях. Отсюда необходимость поддержания определенного уровня МК для профилактики кристаллообразования и растворения уже имеющихся кристаллов. Этот уровень должен быть более приближен к точке насыщения, нежели к имеющимся лабораторным нормам. Создается впечатление, что сывороточный уровень МК ≤ 360 мкмоль/л отражает тканевый уровень ниже точки насыщения. В частности, в одном когортном исследовании было показано, что поддержание сывороточного уровня < 370 мкмоль/л способствовало значительному уменьшению тофусов, что не происходило при уровне > 490 мкмоль/л. В другом исследовании была продемонстрирована деплеция кристаллов в коленных суставах при уровне МК < 360 мкмоль/л в течение года. Исходя из этих данных в настоящее время рекомендуемым целевым МК является уровень ≤ 360 мкмоль/л.

9. Аллопуринол – адекватная длительная антигиперурикемическая терапия; она должна начинаться с низких доз (100 мг) и при необходимости повышаться на 100 мг каждые 2–4 нед. Дозы нужно особенно тщательно подбирать у больных с хронической почечной недостаточностью. При токсичности аллопуринола возможно использование других ингибиторов ксантиноксидазы или урикозуриков. Десенсибилизация может проводиться только в случае легких аллергических реакций (сыпь).

Аллопуринол в настоящее время – практически единственный препарат во многих странах, который доказанно дозозависимо снижает уровень МК и соответствует целям антигиперурикемической терапии, указанным в предыдущей рекомендации. Препарат является несомненно безопасным, однако при появлении аллергических реакций

назначение его затруднено. По опыту многих экспертов, попытки провести десенсибилизацию в большинстве случаев неэффективны, а иногда и опасны, так как аллергия на аллопуринол генетически детерминирована.

10. Урикозурические препараты (пробенецид, сульфинпиразон) могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уролитиазом. Бензбромарон можно назначать больным с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, но в связи с гепатотоксичностью требуется контроль лечения.

Было показано, что пробенецид и сульфинпиразон эффективны, но не в такой степени, как аллопуринол. Бензбромарон превосходит аллопуринол по способности снижать уровень МК, однако применение его приостановлено во многих европейских странах из-за гепатотоксичности. К тому же его не рекомендуется назначать при уролитиазе. У больных с подагрой и нефролитиазом рекомендуется использование курсами цитрат-гидрокарбонат-калий-натриевой смеси (блемарен), особенно в начале антигиперурикемической терапии урикозурическими препаратами для снижения кислотности мочи и риска камнеобразования.

11. Профилактика суставных атак в течение первого месяца антигиперурикемической терапии может достигаться колхицином (0,5–1,0 г в день) и/или НПВП (с гастропротекцией при показаниях).

Известно, что при резком колебании уровня МК, особенно в первый месяц подбора терапии, может возникнуть острая атака артрита. И хотя теоретически медленное титрование дозы аллопуринола может в ряде случаев предупредить такие обострения, тем не менее, при хронической тофусной подагре это не всегда достижимо. Исследования подтвердили эффективность предложенной методики. К сожалению, возрастает и риск побочных эффектов обоих препаратов, в связи с чем необходимо каждый раз оценивать возможный риск длительного назначения профилактической противовоспалительной терапии.

12. В тех случаях, когда подагра ассоциируется с диуретиками, необходимо прекратить их прием, если возникает клиническая ситуация (при отсутствии жизненных показаний, например сердечная недостаточность и др.). Лозартан и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет применять их у больных подагрой при наличии гипертензии или дислипидемии.

Диуретики, широко назначаемые для лечения АГ, являются фактором риска гиперурикемии и подагры. В связи с этим представляется рациональной коррекция антигипертензивной терапии у таких больных. Наиболее сложная клиническая ситуация отмечается лишь в случае сердечной недостаточности, что требует индивидуального подбора дозы. Проведенные исследования показали, что лозартан и фенофибрат оказывают антигиперурикемическое действие безотносительно к их способности снижать уровень АД и сывороточных липидов, что делает их применение привлекательным у больных подагрой.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что данные рекомендации носят общий характер и, как указано в тексте рекомендаций, подбор терапии при подагре остается субъединицей индивидуальным для каждого больного.