



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цурко Владимир Викторович

д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, профессор кафедры факультетской
терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Заугольникова Татьяна Васильевна

к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики
ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Коньшко Наталья Александровна

д.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики
ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Морозова Татьяна Евгеньевна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики
ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

СТРАТЕГИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ С УЧЕТОМ ОПТИМАЛЬНОЙ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПО МАТЕРИАЛАМ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ 2020 (ACR)

For citation: Tsurko V.V., Sharapov N.U., Abdullaeva S. D. Strategy for the rational management of patients with gout, taking into account optimal reducing therapy according to materials of the American colleague of rheumatologists 2020 (ACR). Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol.2, issue 1, pp.33-39

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-1-5>

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящен вопросам ведения пациентов с подагрой с учетом обновленных в 2020 году рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American Colleague of Rheumatologists, ACR), согласно которым лечение обострений суставного синдрома рекомендуется проводить колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или глюкокортикоидами. Уратснижающую терапию (УСТ) следует назначать всем пациентам с тофусами, рентгенологическими признаками повреждения суставов или частыми обострениями подагры. Препаратом первого ряда является аллопуринол, в том числе для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в начальной дозе (≤ 100 мг/день и ниже при ХБП), с последующим титрованием дозы под контролем уровня сывороточной мочевой кислоты (сМК) и ее снижения < 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л), т.е. с использованием стратегии «лечение до достижения цели». Уратснижающую терапию настоятельно рекомендовано проводить на фоне профилактической противовоспалительной терапии продолжительностью не менее 3-6 мес. Цель обзора - донести до врачей разных специальностей, принимающих решения по поводу лечения подагры уратснижающими препаратами, необходимости обязательного достижения целевого уровня сМК, профилактики новых обострений суставного синдрома и осложнений коморбидных болезней.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, уратснижающая терапия

Tsurko Vladimir Viktorovich

MD, professor of the Department of General Medical
Practice of the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University Professor,
Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine of
PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH
MEDICAL UNIVERSITY (RNRMU)

Zaugolnikova Tatiana Vasilievna

associate professor, associate professor of the department
of general medical practice IPO I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University

Konyshko Natalya Aleksandrovna

MD, Associate Professor, Associate Professor, Department
of General Medical Practice IPO I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University

Morozova Tatiana Evgenievna

MD, professor, head of the department of general medical

STRATEGY FOR THE RATIONAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GOUT, TAKING INTO ACCOUNT OPTIMAL REDUCING THERAPY ACCORDING TO MATERIALS OF THE AMERICAN COLLEAGUE OF RHEUMATOLOGISTS 2020 (ACR)**ANNOTATION**

The review is devoted to the management of patients with gout, taking into account the recommendations of the American College of Rheumatologists (ACR), updated in 2020, according to which it is recommended to treat exacerbations of the articular syndrome with colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or glucocorticoids. Urates-lowering therapy (ULT) should be given to all patients with tofuses, radiological signs of joint damage, or frequent exacerbations of gout. Allopurinol is the first-line drug, including for patients with chronic kidney disease (CKD), at the initial dose (≤ 100 mg / day and lower with CKD), followed by titration of the dose under the control of serum uric acid (UA) and its reduction < 6 mg / dl (< 360 μ mol / L), i.e. using the strategy "treatment to achieve the goal." Reducing therapy is strongly recommended against the background of prophylactic anti-inflammatory therapy lasting at least 3-6 months. The purpose of the review is to convey to doctors of various specialties who make decisions about the treatment of gout with reducing drugs, the necessity of compulsory achievement of the target level of UA, the prevention of new exacerbations of the joint syndrome and complications of comorbid diseases.

Keywords: gout, uric acid, hyperuricemia, urate-lowering therapy

Tsurko Vladimir Viktorovich

Tibbiyot fanlari doktori, Birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti Umumiy tibbiy amaliyot kafedrasini professori. Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligining Sechenov, V.I. nomidagi Rossiya Milliy tadqiqot tibbiyot universitetining Federal davlat avtonom ta'lim muassasasi Tibbiyot fakulteti fakultet terapiyasi kafedrasini professori

Zagolnikova Tatyana Vasilevna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti "Umumiy tibbiy amaliyot" kafedrasini dotsenti.

Sechenov, Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligi

Konyshko Natalya Aleksandrovna

Tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti "Umumiy tibbiyot amaliyoti" kafedrasini dotsenti. Sechenov, Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligi

Morozova Tatyana Evgenievna

Tibbiyot fanlari doktori, professor, Birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti IPO umumiy tibbiy amaliyot kafedrasini mudiri. Sechenov, Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligi

AMERIKA REVMA TOLOGLAR KOLLEGIYASI 2020 (ACR) MATERIALLARI ASOSIDA PODAGRA BILAN OG'RIGAN BEMORLARNI SUSAYTIRUVCHI TERAPIYANI RATSIONAL OLIB BORISH STRATEGIYASI**ANNOTATSIYA**

Adabiyotlar tahlilida amerikalik revmatologlar kollegiyasi (American Colleague of Rheumatologists, ACR) 2020 yilda yangilangan ko'rsatmalarini hisobga olgan holda podagra bilan og'rigan bemorlarni davolashga e'tibor qaratiladi, unga ko'ra kolxitsin, steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar (YaQD) yoki glyukokortikoidlar bilan davolash uchun tavsiya etiladi. artikulyar sindrom. Urat susaytiruvchi terapiya (UST) tofusi bo'lgan barcha bemorlarga, qo'shma shikastlanishning rentgenologik dalillari yoki podagra tez-tez avj olishi bilan kechganda berilishi kerak. Birinchi qator tnlav preparat allopurinol hisoblanadi, shu jumladan, surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan og'rigan bemorlar uchun, boshlang'ich dozada (≤ 100 mg/kun va undan pastroq), so'ngra zardobdagi siydik kislotasi (ZSK) darajalari nazorati ostida dozani titrlash va uning < 6 mg/dL (< 360 mmol/L)gacha kamayishiga davolashni davom ettirish. Uratni pasaytirish terapiyasini kamida 3-6 oy davom etadigan profilaktik yallig'lanishga qarshi terapiya fonida o'tkazish tavsiya etiladi. Adabiyotlar tahlilining maqsadi - podagrani urat tushiruvchi dorilar bilan davolash to'g'risida qaror qabul qiladigan turli mutaxassislik shifokorlariga ZSK past darajasiga erishish zarurligi, bo'g'im sindromning yana avj olishi va qo'shma kasalliklarning asoratlarini oldini olishni yetkazish.

Kalit so'zlar: podagrat, siydik kislotasi, giperurikemiya, urat susaytirish terapiyasi.

Подagra - системная хроническая тофусная болезнь, характеризующаяся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН), проявляется выраженным суставным синдромом (синовитом) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленная внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Несмотря на большое количество международных и национальных рекомендаций по диагностике и лечению подагры, внедрение в практику новых подходов и применение современных противоподагрических препаратов, число больных хронической тофусной подагрой не только не уменьшается, а резко увеличивается, превышая распространенность среди других ревматических болезней. Патология все чаще встречается у женщин в постменопаузе и у лиц пожилого возраста [2]

Наиболее эффективным инструментом оптимизации современных методов лечения является внедрение в клиническую практику стандартов, базирующихся на научно обоснованных рекомендациях, согласованных ведущими

экспертами. В течение двух последних десятилетий случился перелом в изучении подагры: на рынке лекарственных средств появилось много новых фармацевтических препаратов и новых данных относительно применяемых методов лечения, что стало толчком для проведения систематических обзоров литературы и обновления рекомендаций. Несколько национальных и международных ревматологических сообществ разработали рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболевания, среди которых Европейская антиревматическая лига (EULAR) [3], Британское общество ревматологов (BSR) [4], Американская коллегия ревматологов (ACR) [5,6] и еще несколько национальных обществ в странах Европы, включая Ассоциацию ревматологов России (АРР) [7,8].

В 2020 г. подвергнуты ревизии предыдущие рекомендации АCR 2012 г. и разработана новая стратегия по ведению больных подагрой. Поэтому цель данного обзора - донести до врачей, принимающих решения по поводу лечения подагры, стратегию ведения и возможность обязательного

достижения целевого уровня в сыворотке крови мочевой кислоты (сМК) при лечении подагры.

В результате группового консенсуса экспертов ACR, основанного на данных текущей литературы и предпочтениях пациентов, были созданы 42 рекомендации, включая 16 положений из категории «настоятельно рекомендуется» [9].

Рекомендации по выбору терапии у пациентов с подагрой при остром или обострении хронического суставного синдрома. Основными препаратами для лечения острого или обострения хронического подагрического артрита являются колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и кортикостероиды (перорально, внутрисуставно или внутримышечно) [9]. Настоятельно рекомендуемым препаратом выбора первого ряда для лечения острого подагрического артрита является колхицин, который назначают в течение первых 12 часов с момента приступа. Исследование AGREE доказало, что самостоятельный прием пациентом низкой дозы колхицина (1,8 мг) в течение 12 ч с момента начала приступа также эффективен, как и прием высокой дозы (4,8 мг), но при этом по безопасности сравним с плацебо. Для купирования обострения рекомендуется применение 1,2 мг колхицина с последующим приемом через час 0,6 мг в первый день и последующей продолжающейся противовоспалительной терапией до полного купирования артрита. Фармакокинетическое исследование показало, что сильные ингибиторы Р-гликопротеида и (или) изофермента СУРЗА4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил и кетоконазол при одновременном назначении с колхицином увеличивают концентрацию колхицина в плазме крови, повышая риск серьезных побочных эффектов. Пациентам с тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), у которых клиренс колхицина снижен, следует воздерживаться от его назначения, поскольку снижение дозы может стать причиной неправильного терапевтического применения [10].

НПВП также относятся к препаратам первой линии при лечении обострения суставного синдрома, но более 90% пациентов имели по крайней мере одно противопоказание к их назначению. Для купирования обострения, особенно при неэффективности и/или непереносимости НПВП можно рекомендовать преднизолон внутрь в дозе 30-35 мг в течение 5 дней или рассматривать внутримышечные, внутривенные или внутрисуставные инъекции кортикостероидов, имеющие благоприятный профиль безопасности, в особенности у пациентов с моноартритом доступного сустава, или при невозможности принимать пероральные препараты. В качестве адьювантной дополнительной терапии в первые дни развившегося острого или обострения хронического подагрического артрита рекомендуется локально применять лед [9].

Рекомендации предусматривают и комбинированную терапию у пациентов с тяжелой полиартикулярной подагрой: прием колхицина и НПВП или прием колхицина и кортикостероидов, или НПВП и кортикостероидов. У пациентов с частыми приступами острого подагрического артрита и при наличии противопоказаний/неэффективности/плохой переносимости к применению колхицина, НПВП и кортикостероидов или если пациенты не могут принимать пероральные препараты, то настоятельно рекомендуется использовать блокаторы интерлейкина-1 или адренокортикотропный гормон (АКТГ) [9].

ИЛ 1 α играет решающую роль в воспалении, вызванном отложением кристаллов МУН. Анти-ИЛ-1 β -моноклональное антитело канакинумаб (150 мг подкожно) более эффективно купирует боль, чем триамцинолона ацетонид (40 мг подкожно) у пациентов с приступом острого артрита и наличием противопоказаний, непереносимостью НПВП и/или колхицина. Препарат зарегистрирован в Европе исключительно для использования у пациентов, имеющих противопоказания к колхицину, НПВП и кортикостероидам. Препарат анакинра - антагонист рецептора ИЛ-1, в дозе 100 мг подкожно в течение 3

дней может эффективно снижать интенсивность боли у пациентов с острым приступом. Блокаторы ИЛ-1 из-за риска сепсиса у пациентов противопоказаны при текущем инфекционном заболевании, что предполагает скрининг на скрытые инфекции [11].

Рекомендации по выбору уратснижающей терапии у пациентов с подагрой. Эксперты единогласно отмечают, что в настоящий момент основным патогенетическим обоснованным лечением подагры является уратснижающая терапия (УСТ). Но у большинства пациентов при терапии малыми и средними дозами она часто не эффективна, только около 50% и менее из них получают оптимальную терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови (сМК) до целевого уровня. Помимо того, в некоторых случаях проведение адекватной УСТ 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 положительный результат лечения и т. д. Особенно актуально правильно инициализировать и корректировать терапию для предотвращения формирования кристаллов МУН и стимулирования их растворения уже имеющихся у пациентов с хронической тофусной подагрой.

Эксперты настоятельно рекомендуют каждому пациенту с наличием тофусов, рентгенологическими признаками повреждения суставов, 2-мя или большим количеством обострений в год должна быть назначена УСТ. Также начинать УСТ рекомендуется для пациентов с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени тяжести (стадия ≥ 3), концентрацией сМК > 9 мг/дл (535 мкмоль/л) или мочекаменной болезнью (МКБ). Правильно подобранная УСТ снижает частоту обострений подагры, уменьшает размер и количество тофусов, способствует их исчезновению и предупреждает их повторное появление после растворения всех кристаллов, тем самым улучшая течение основного заболевания и качество жизни пациентов [12]. Не следует назначать УСТ при первом приступе, а также при бессимптомной ГУ, пациентам без тофусов или редкими обострениями суставного синдрома, то есть менее 2-х в год [9].

Аллопуринол

Препарат УСТ первой линии для всех пациентов, в том числе с ХБП средней и тяжелой степени тяжести является аллопуринол. В России зарегистрированы Аллопуринол[®], его аналог Милуриг[®] и фебуксостат. Аллопуринол это ингибитор ксантиноксидазы (КО), представляет собой пиразолопиримидин и аналог гипоксантина. Фермент КО катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты. Уратснижающий эффект ингибиторов КО осуществляется путем уменьшения данных процессов окисления. Прием аллопуринола начинают с маленьких доз (50-100 мг в сутки) для снижения риска острых приступов на старте УСТ и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций (НКР), возникающих при назначении больших доз препарата в начале лечения. Как показала практика, самая распространенная доза аллопуринола составляет 300 мг/сут, но она далеко не всегда позволяет достичь целевого уровня сМК (> 360 мкмоль/л), только у 30-50% пациентов с нормальной функцией почек. Данный факт диктует необходимость дальнейшего увеличения дозы с целью достижения целевых значений сМК. Лечение аллопуринолом у большинства пациентов с подагрой в дозе 600-800 мг в сутки позволяет достичь концентрации сМК ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) в 75-80% случаев. Отсрочка начала УСТ может привести к ускоренному отложению кристаллов МУН в соединительной и костной ткани, к более трудному их растворению в дальнейшем и длительной стойкой ГУ, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [9,13].

Доза аллопуринола подбирается также и с учетом клиренса креатинина. Наибольшее опасение при приеме аллопуринола у пациентов с нарушением функции почек вызывает возможность развития НКР: кожной сыпи, сопровождающейся эозинофилией и системными проявлениями или более серьезным - синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Кроме того, выявлено, что аллель HLA – В*5801 связана с повышенным риском развития НКР [14]. Распространенность HLA – В*5801 высокая среди лиц Хан китайского, корейского и тайского происхождения (7,4%), ниже среди афроамериканцев (3,8%) и еще ниже среди белых и латиноамериканцев (каждые 0,7%) [15]. Азиатские и афроамериканские пациенты, принимающие аллопуринол, имеют в 3 раза повышенный риск НКР по сравнению с белыми пациентами, принимающими аллопуринол [13]. Тестирование на аллель HLA – В*5801 до старта терапии аллопуринолом условно рекомендуется для пациентов юго-восточного азиатского происхождения и для афроамериканцев. Случаи НКР довольно редки; их частота в начале терапии аллопуринолом колеблется в пределах 0,7/1000 пациента-лет в США, но смертность при этом довольно высокая и может достигать до 30 % [16].

Фебуксостат

Другим уратснижающим препаратом является фебуксостат, селективный непуриновый ингибитор КО, производное 2-арилпиазола, который назначается при непереносимости или невозможности достижения целевых значений сМК на максимально переносимых дозах аллопуринола. В результате селективного ингибирования фебуксостатом окисленной и восстановленной форм КО происходит снижение концентрации сМК. Препарат не приводит к образованию активных форм кислорода и за счет этого своего механизма уменьшает воспаление, которому способствует оксидативный стресс. В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов.

Применение фебуксостата (суточная доза 80 или 120 мг) приводит к более эффективному снижению и поддержанию концентрации сМК по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг в сутки [9]. Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной ХБП.

Несмотря на сведения о серьезных НКР у пациентов, принимающих фебуксостат, данные основных последних исследований не подтвердили перекрестную реактивность этих двух препаратов. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата. Но необходима замена фебуксостата на аллопуринол у пациентов с серьезной коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью) или новым событием, связанным с сердечно-сосудистым заболеванием. Настоятельно рекомендуется начинать лечение низкими дозами фебуксостата (≤ 40 мг/день у пациентов с ХБП ≥ 3) с последующим титрованием дозы [17, 18]. Достижение и поддержание целевого уровня сМК менее 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л) необходимо для всех пациентов, получающих УСТ. Для пациентов с клинической ремиссией, принимающих УСТ, например, без обострения суставного синдрома в течение ≥ 1 года и без тофусов, возможно снижение дозы УСТ или в редких случаях ее прекращение [9].

Другие уратснижающие препараты

При неэффективности или невозможности использования стандартной терапии стоит подумать об изменении стратегии УСТ. На этом этапе терапии рассматривают урикозурические препараты, которые рекомендуют, по возможности, применять отдельно от аллопуринола/фебуксостата или в комбинации с ними у тех пациентов, у которых монотерапия ингибиторами КО не позволяет достичь целевого уровня МК (< 6 мг/дл), несмотря на

максимальную переносимую или указанную, а также продолжающиеся частые обострения артрита (> 2 обострений в год) или с неразрешимыми подкожными тофусами.

Препаратом выбора является пробенецид (500 мг 1-2 раза в сутки) с последующим титрованием дозы. Необходимо обеспечивать подщелачивание мочи для пациентов, получающих урикозурическое лечение. Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида особенно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени тяжести (стадия ≥ 3). Настоятельно рекомендуется вновь рассмотреть в качестве терапии первой линии пеглотиказу или принимать ее большой подагрой, для которых лечение ингибиторами КО, урокозурическими препаратами и другими вмешательствами не смогли достичь целевых значений сМК, и у которых остаются частые обострения подагры (≥ 2 обострений в год) или с неразрешимыми подкожными тофусами [9].

Профилактическая терапия обострений у пациентов с подагрой. Профилактическую терапию обострений суставного синдрома при подагре следует проводить в течение первых 3–6 месяцев УСТ в комбинации с низкими дозами колхицина и/или НПВП, или использовать преднизолон [9,19].

В связи с данной экспертной рекомендацией нами было проведено наблюдательное рандомизированное не интервенционное исследование с целью оценить 12 - недельный курс сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема мелоксикама, в которое были включены 143 пациента с установленным диагнозом подагры, обратившихся на амбулаторный прием в течение I-XI месяцев 2019 г. [20]. На фоне лечения мелоксикамом 7,5 мг/сут более чем у двух третей пациентов не отмечалось ухудшение суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола до 300 мг/сут. К концу 12 недели терапии было достигнуто достоверное значительное уменьшение выраженности как боли, так и клинико-лабораторных показателей воспаления подагрического артрита в сторону улучшения показателей подвижности в пораженных суставах и улучшения качества жизни, включающих уход за собой, привычной повседневной деятельности, уменьшении тревоги и депрессии. Кроме того, достоверно различались уровни СОЭ и сМК ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии на течение болезни. 3-х месячный курс комбинированной терапии не сопровождался значительными подъемами артериального давления, изменениями клиренса креатинина в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. НКР в виде кожной аллергической сыпи отмечалось у одного больного; она не потребовала прерывания лечения и полностью купировалась без последствий после завершения курса. 90,9% пациентов оценили результат лечения как очень хороший. Таким образом, полученные результаты 3-х недельной сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема мелоксикама подтверждают положительный лечебный эффект на все клинические проявления подагрического артрита, благоприятную переносимость и достоверное снижение уровня сМК, а у врачей появился новый, удобный и эффективный инструмент для контроля за течением подагрического артрита [20].

Сопутствующая терапия. В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии гидрохлортиазидом, по возможности провести смену мочегонного. У больных подагрой, страдающих артериальной гипертензией, следует назначать лозартан, у больных с гиперлипидемией – фенофибрат. Условно рекомендуется прекратить прием низкой дозы аспирина для пациентов с подагрой, принимающих этот препарат по показаниям, независимо от активности заболевания [9].

Рекомендации по изменению диеты и образа жизни у пациентов с подагрой. Эксперты ACR настоятельно рекомендуют ограничить или воздержаться от употребления

алкогольных напитков. Избегать пива и других спиртных напитков. По данным исследований уровень сМК среди пациентов, которые ограничили или отказались от употребления алкоголя были на 1,6 мг/дл ниже по сравнению с пациентами, которые этого не сделали. Кроме того, было продемонстрировано, что, несмотря на прием УСТ, у пьющих пациентов (≥ 30 единиц алкоголя в неделю) в большей степени будут продолжаться обострения артрита по сравнению с теми из них, которые отказались полностью от него [21, 22]. Алкоголь вызывает ГУ из-за нескольких механизмов. Во время чрезмерного употребления алкоголя он превращается в молочную кислоту, уменьшает почечную экскрецию сМК и, конкурируя ингибирует ее секрецию проксимальными канальцами. Хроническое потребление алкоголя увеличивает производство пуринов и уровень сМК, ускоряя разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата, предшественника уратов. Более выраженный гиперуриемический эффект пива по сравнению с другими алкогольными напитками объясняется высоким содержанием пуринов, преимущественно гуанозина. Так, один бокал пива повышает концентрацию сМК на 0,16 мг/дл [23].

Основной рекомендацией экспертов для пациентов является уменьшение потребления пуринов. К продуктам, богатым пуринами, относятся все виды мяса и субпродукты, в той или иной мере вся рыба и морепродукты, и некоторые овощи, такие как шпинат, спаржа, грибы, и дрожжевые экстракты. Причина повышенного риска, связанного с мясом и рыбой, является многофакторной. С одной стороны, продемонстрировано влияние перегрузки экзогенных пуринов животного происхождения на увеличение сМК. С другой стороны, красное мясо является основным источником насыщенных жиров, которые снижают почечную экскрецию уратов. Но некоторые сырые овощи, такие как шпинат, имеют более высокое содержание пуринов, чем сырое мясное филе (70 мг / 100 г против 58 мг / 100 г), но не повышает пул МК в сыворотке крови или повышает незначительно [24].

Пациентам, страдающим нарушением пуринового обмена, рекомендуется увеличить потребление растительных белков, овощей и фруктов. Отмечено, что потребление овощей и бобовых, богатых пуринами, не увеличивает риск ГУ и подагры, более того флавоноидные гликозиды, присутствующие в бобовых и овощах, обладают ингибирующим действием на КО [24, 25]. Настоятельно рекомендуется избегать такие сладкие безалкогольные напитки, как лимонады, соки, энергетики [26]. Также отмечено, что фрукты, богатые фруктозой, увеличивают риск развития ГУ и подагры. Прием внутрь 1 г фруктозы на кг массы тела увеличивает концентрацию сМК на 1–2 мг/дл в течение 2 часов после приема пищи. Тем не менее, полезные эффекты от употребления фруктов для общего здоровья, по-видимому, превосходят этот риск, но рекомендуется ограничить

прием фруктовых соков и богатого фруктозой кукурузного сиропа [27]. Следующая рекомендация касается избыточного веса. Нормализация массы тела должна проводиться медленно, так как увеличение кетоновых тел, связанное со строгим голоданием, вызывает ГУ [28].

Рекомендовано также добавлять в ежедневный рацион витамин С в дозе 200-300 мг/сут., т.к. он является ингибитором ксантиноксидазы и может быть эффективен для лечения и профилактики подагры [39]. Также можно употреблять за один прием горсть из 10-12 ягод вишни или экстракт вишни или выпивать стакан кислого вишневого сока в день. Согласно исследованиям, вишня уменьшает концентрацию сМК благодаря тому, что она содержит антоцианины, которые придают ей цвет и обладают естественными противовоспалительными свойствами. Антоцианы также содержатся в других фруктах, таких как черника, но нет убедительных исследований влияния потребления черники на подагру. Комбинация вишни и аллопуринола снижает риск приступов подагры на 75%. Тем не менее, важно есть все в меру - и вишня не исключение. Если вы пьете слишком много вишневого сока или едите слишком много вишни возможно развитие диареи [30, 31].

Но в большинстве руководств качество доказательств рекомендаций по питанию было оценено как «умеренное/низкое» или «очень низкое» (помечено как «с» или «b»). Кроме того, следует отметить, что рекомендации Нидерландского колледжа врачей общей практики (NHG) не содержат никаких рекомендаций по питанию, объясняя этот факт недостаточными доказательствами [32].

Заключение

Современные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с подагрой различных сообществ и стран постоянно пересматриваются и обновляются в свете развития медицинских знаний и технологий. В результате группового консенсуса экспертов АСР, основанного на данных текущей литературы и предпочтениях пациентов, предназначены для обеспечения алгоритма конкретных моделей на практике с учетом индивидуальных обстоятельств каждого пациента. Они созданы для содействия и получения оптимальных и желательных результатов лечения пациентов. Больной подагрой должен быть полностью информирован о наличии эффективных методов лечения заболевания, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сМК до целевого уровня; получать рекомендации относительно образа жизни для достижения максимального эффекта. Нами использовался междисциплинарный подход, предназначенный всем врачам, чтобы лучше помогать им в ежедневной практике, а также привлечение самих пациентов к контролю над этой хронической суставной патологией.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практич. ревматол. 2004; 1: 5-7./Nasonova V. A., Barskova V. G. Early diagnosis and treatment of gout – a science based requirement for improving the employment and life prognosis of patients. Nauchno-practical. rheumatol. 2004; 1: 5-7. (In Russ.)
2. Цурко В.В., Егоров И.В., Елисеєва М.В. Подагра у пожилых пациентов, связь с коморбидностью. Практикующий врач сегодня 2013; 1: 2-8./Tsurko V. V., Egorov I. V., Eliseeva M. V. Gout in elderly patients, Association with comorbidity. Practicing Doctor Today 2013; 1: 2-8.9 (In Russ.)
3. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. pii: annrheumdis-2016-209707. Ann. Rheum. Dis. 2016 Jul 25. 2016. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
4. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford) 2017 Jul 1;56(7):e1–20. DOI:10.1093/rheumatology/kex156.
5. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.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. DOI 10.1002/acr.21772

6. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2. Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447–1461. DOI 10.1002/acr.21773
7. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;S1297-319X(20)30085-3. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
8. Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации, 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/174>
9. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020 DOI: 10.1002/acr.24180.
10. Dasgeb B., Kornreich D., McGuinn K. et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol* 2018;178(2):350-356. DOI: 10.1111/bjd.15896
11. Schlesinger N., Mysler E., Lin H. et al. Canakinumab Reduces The Risk Of Acute Gouty Arthritis Flares During Initiation Of Allopurinol Therapy: Results Of A Double-blind, Randomised Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011;127(2):AB227-AB227. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.902
12. Цурко В.В., Громова М.А. Рационально-обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR 2016). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):233-237 [Tsurko V.V., Gromova M.A. A rationally grounded approach to treating gout with regard to its onset and course and the presence of comorbidity according to the European League against Rheumatism (EULAR 2016) recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;89(12):233-237. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178912233-237
13. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L. et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157-2164. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205577
14. Tassaneeyakul W., Jantararoungtong T., Chen P. et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:704–709. DOI: 10.1097/fpc.0b013e328330a3b8
15. Gonzalez-Galarza F.F., Takeshita L.Y., Santos E.J. et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res* 2015;43(Database issue): D784–788. DOI:10.1093/nar/gku1166
16. Keller S.F., Lu N., Blumenthal K.G. et al. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1187–1193. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212905
17. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017; 84 (5):595–598. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020
18. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. DOI:10.1056/NEJMoa1710895
19. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. pii: annrheumdis-2016-209707. *Ann. Rheum. Dis*. 2016 Jul 25. 2016. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
20. Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Малышева НВ. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелoxicam у больных с хронической подагрой. *Терапевтический архив*. 2020; 92(6): 60-68 [Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A., Malysheva N.V. Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with chronic gout. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020; 92(6): 60-68 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000704
21. Ralston S.H., Capell H.A., Sturrock R.D. Alcohol and response to treatment of gout. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1641–2. DOI:10.1136/bmj.296.6637.1641-a
22. Gibson T., Kilbourn K., Horner I., Simmonds H.A. Mechanism and treatment of hypertriglyceridaemia in gout. *Ann Rheum Dis* 1979;38:31–5. DOI:10.1136/ard.38.1.31
23. Громова М.А., Цурко В.В., Мелехина А.С. Рационально-обоснованный подход к питанию у больных подагрой. *Клиницист*. 2019;13(3-4):15-21. [Gromova M.A., Tsurko V.V., Melekhina A.S. Rational approach to nutrition for patients with gout. *The Clinician*. 2019;13(3-4):15-21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21
24. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004; 350:1093-103. DOI:10.1056/nejmoa035700.
25. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoSOne*. 2012;7: e38123. DOI:10.1371/journal.pone.0038123
26. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S. et al. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(10):1551–1559. DOI:10.1002/acr.22336.
27. Stirpe F., Della Corte E., Bonetti E. et al.. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 1970;2:1310–1311. DOI:10.1016/s0140-6736(70)92269-5
28. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 165-72. DOI:10.1097/bor.0b013e328335ef38.
29. Nielsena S.M., Zobebe K., Kristensena L.E., Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 1090–1096. DOI:10.1016/j.autrev.2018.05.008
30. Zhang Y., Neogi T., Chen C. et al. Cherry Consumption and the Risk of Recurrent Gout Attacks *Arthritis Rheum*. 2012; 64(12):4004–4011. DOI:10.1002/art.34677
31. Singh J.A., Bharat A., Edwards N.L. An Internet Survey of Common Treatments used by Patients with Gout Including Cherry extract and Juice and other dietary supplements *J Clin Rheumatol*. 2015; 21(4):225–226. DOI:10.1097/RHU.0000000000000246
32. Woutersen-Koch H., Wiersma T., Janssens H.J.E.M. et al. Samenvatting van de standaard ‘Artritis’ van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153. https://www.henw.org/files/201807/H%26W%2005_LR%20incl%20omslag.pdf

33. Кадырова Ф. и др. Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. – №. 2. – С. 53-56.
34. Насырова З. А. и др. Влияние гиперурикемии на клиническое течение и развитие осложнений ИБС //Наука и образование: проблемы и стратегии развития. – 2017. – Т. 2. – №. 1. – С. 34-37.
35. Ташкенбаева Э. Н. и др. Корректирующая активность Фебуксостата и Гепат-Мерца в комплексной терапии у больных с бессимптомной гиперурикемией и с ОКС //Авиценна. – 2018. – №. 25. – С. 62-67.