

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ



доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Христуленко А.Л.,

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Гнилицкая В.Б.,

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Стуликова Е.Л.

«Современные аспекты ревматологических заболеваний: памяти профессора А.И. Дядыка»

Донецк, 25 февраля 2022 г.



Бессимптомная гиперурикемия

- Гиперурикемия является широко распространенной проблемой во всем мире, встречаемость которой составляет 16–17%.
- Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) определяется как повышение уровня сывороточной мочевой кислоты (МК) $>6,8$ мг/дл без клинических признаков подагрического артрита.
- Распространенность БГУ достаточно высока (16,9% взрослого населения США, 16,8% в России) и имеет тенденцию к росту за последние несколько десятилетий. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между БГУ и множеством коморбидностей, включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2-го типа и другие сердечно-сосудистые заболевания. Вопрос о том, играет ли БГУ причинную роль при этих заболеваниях, остается предметом исследования и продолжающейся дискуссии, а научные сообщества расходятся во мнениях о необходимости лечения БГУ

Механизм развития гиперурикемии

Генетический
дефект генов
метаболизма

Некоторые
заболевания

Прием
лекарств

Избыток
питания и
алкоголя

ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ

ГИПЕРУРИКЕМИЯ

Компенсация –
выпадение кристаллов

В суставах → артрит

В паренхиме почек → интерстициальный нефрит

В лоханках почек → МКБ

В др. органах (редко) → соответствующая патология

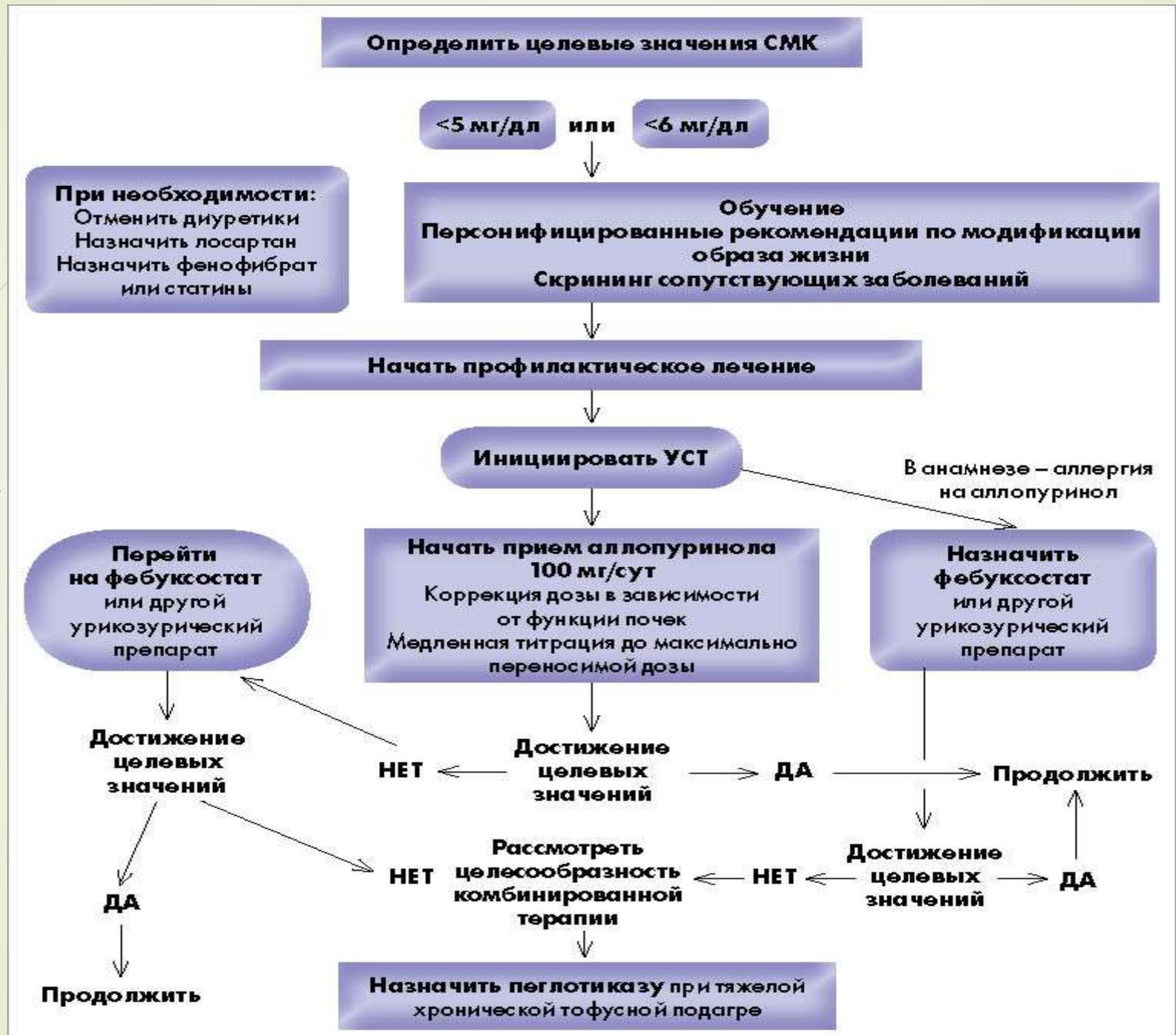


Рис. 2. Рекомендации EULAR 2016 по лечению гиперурикемии у больных подагрой

Уратоснижающая терапия и возраст

Таблица 1. Подходы к назначению УСТ, рекомендуемые различными ревматологическими сообществами
Table 1. Oral administration methods recommended by various communities of rheumatology

Показание Indication	EULAR	BSR	ARR	FSR	ACR
Подагра Gout	Аллопуринол, корректировка дозировок проводится с учетом клиренса креатинина Allopurinol, dosage adjustment is made taking into account creatinine clearance			Аллопуринол (СКФ более 60 мл / мин / 1,73 м ²) Аллопуринол/Фебуксостат (СКФ от 30 до 60 мл / мин / 1,73 м ²) Фебуксостат (СКФ ниже 30 мл / мин / 1,73 м ²) Allopurinol (GFR exceeds 60 mL/min/1.73m ²) Allopurinol/ Febuxostat (GFR is 30 to 60 mL/min/1.73m ²) Febuxostat (GFR below 30 mL/min/1.73m ²)	Аллопуринол, корректировка дозировок проводится с учетом клиренса креатинина Allopurinol, dosage adjustment is made taking into account creatinine clearance
	Фебуксостат — препарат второй линии УСТ, назначается, если невозможно достичь целевых значений сМК при приеме максимальных дозировок аллопуринола или при непереносимости аллопуринола Febuxostat is a ULT second-line drug; it is prescribed for achieving target SUA values during taking the maximum dosages of allopurinol or if there is an intolerance to allopurinol			При снижении СКФ In GFR decrease	Нет четких указаний No clear indications
Острый приступ подагры Acute gout flare	УСТ относительно не рекомендуется ULT is not recommended	В случае редких приступов до купирования артрита УСТ не рекомендуется. В случае частых приступов допускается обсудить старт УСТ во время приступа артрита до ремиссии ULT is not recommended in case of rare flares before arthritis relief. In the case of frequent flares, it is allowed to discuss the ULT initiation during arthritis episode before remission	УСТ относительно не рекомендуется ULT is not recommended	Новое!! УСТ относительно рекомендуется New!! ULT is recommended	Новое!! УСТ относительно рекомендуется New!! ULT is recommended

Примечание/Note. EULAR (European League Against Rheumatism, Guidelines 2016) — Европейская антиревматическая лига, рекомендации 2016 г. [3], BSR (British Society for Rheumatology, Guidelines 2017) — Британское общество ревматологов, рекомендации 2017 г. [4], ARR (Association of Rheumatologists of Russia, Guidelines 2018) — Ассоциация ревматологов России, рекомендации 2018 г. [8], FSR (French Society of Rheumatology, Guidelines 2020) — Французское общество ревматологов, рекомендации 2020 г. [7], ACR (American College of Rheumatology, Guidelines 2020) — Американская коллегия ревматологов, рекомендации 2020 г. [9].

Рекомендация	EULAR	BSR	APP	ACR
Бессимптомная ГУ				
Модификация образа жизни	Да	Да	Да	Да
УСТ	Нет	Нет	Нет	Нет
Острый приступ подагры				
Начало лечения	Как можно скорее	Как можно скорее	Как можно скорее	Как можно скорее
Лекарства	НПВП, колхицин, кортикостероиды (перорально, внутрисуставно, внутримышечно, внутривенно), при необходимости — в комбинации. При неконтролируемом обострении — блокатор ИЛ-1 или АКТГ			
Хроническая подагра				
Целевой уровень сМК	<5 мг/дл или <6 мг/дл, но не менее 3 мг/дл	5 мг/дл	<5 мг/дл или <6 мг/дл	<5 мг/дл или <6 мг/дл
Показания к УСТ	Рецидивирующие обострения, тофусы, МКБ, артрит. Даже при первом приступе, дебюте в возрасте <40 лет, сМК > 8 мг/дл, сопутствующих заболеваниях	Рецидивирующие обострения, тофусы, артропатия с ХБП, МКБ, диуретики, начало в молодом возрасте	Рецидивирующие обострения, тофусы, ХБП С2, МКБ	Рецидивирующие вспышки, тофусы, рентгенологические повреждения. Даже при первом приступе, ХБП С3, сМК > 9 мг/дл, МКБ
Начало УСТ	Не упомянуто	После воспаления	При дебюте подагры в возрасте <40 лет, почечной патологии, коморбидных заболеваниях уратснижающую терапию следует инициировать сразу после первого приступа артрита. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ib)	Во время обострения подагры
1-я линия УСТ	Аллопуринол			
2-я линия УСТ	Фебуксостат или урикозурические средства			
3-я линия УСТ	Пеглотиказа			
УСТ при патологии почек	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ/фебуксостат ¹			
Профилактика	Колхицин/НПВП			
Продолжительность профилактики	6 мес.	6 мес.	3 мес. / 6 мес.	3 мес. / 6 мес.

Примечание. EULAR — Европейская антиревматическая лига, рекомендации 2016 г. [11], BSR — Британское общество ревматологов, рекомендации 2017 г. [12], APP — Ассоциация ревматологов России, рекомендации 2018 г. [13], ACR — Американская коллегия ревматологов, рекомендации 2020 г. [14], АКТГ — адrenoкортикотропный гормон, ИЛ — интерлейкин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

¹В соответствии с рекомендациями APP [13] у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется проведение коррекции максимальной дозы аллопуринола в зависимости от СКФ. В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня сМК при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств Ib). Фебуксостат может применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сМК при применении средних доз препарата превышает таковую у аллопуринола. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня МК [13].

Выбор начальной УСТ у пациентов с подагрой

Рекомендации		Уровень доказательств	
<p>Препарат первой линии всем пациентам - аллопуринол , включая лиц с хронической почечной недостаточностью ≥ 3 стадии (ингибиторы ксантиноксидазы предпочтительней пробенецида)</p>		Умеренный	
<p>Терапию аллопуринолом или фебуксостатом рекомендуется начинать с низких дозировок с последующим титрованием дозы до целевой, а не начинать сразу с высоких доз (например например, < 100 мг / день [и ниже у пациентов с ХБП] для аллопуринола или < 40 мг / день для фебуксостат)</p>		Умеренный	
<p>Стартовая доза пробенецида – 500 мг 1-2 раза в день с дальнейшим титрованием дозы лучше чем более высокая доза</p>		Умеренный	
<p>Сопутствующая профилактическая противовоспалительная терапия (например, колхицин, НПВП, преднизон / преднизолон) предпочтительней отсутствия противовоспалительной профилактики.</p> <p>Продолжительность профилактической терапии 3-6 месяцев с постоянным мониторингом уровней мочевой кислоты и пролонгацией приема препаратов в случае необходимости (продолжающиеся частые обострения)</p>		Умеренный	
<p>УСТ условно рекомендуется начинать во время острого приступа подагры а не после его купирования</p>		Умеренный	
<p>Пеглотиказа в качестве терапии первой линии строго не рекомендуется</p>		Умеренный	
Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Условно не рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется



Бессимптомная гиперурикемия

- Согласно результатам исследований депозиция кристаллов моноурата натрия (МУН) при бессимптомной гиперурикемии присутствует в около 25% случаев. Это можно объяснить тем, что растворимость мочевой кислоты в сыворотке крови определяется определенным пределом – точкой насыщения кристаллов МУН. In vitro при температуре 37 °С МУН начинают осаждаться при концентрации 408 мкмоль/л при рН 7. Депонирование и выпадение в осадок кристаллов МУН может быть и при более низком уровне мочевой кислоты при локальном понижении температуры тела или при охлаждении всего организма.
- Кроме того, все больше данных литературы свидетельствуют о том, что скрытое отложение кристаллов мочевой кислоты может происходить в множественных внесуставных участках, таких как эндокард, миокард, клапаны сердца, тонкий и толстый кишечник, позвоночник, структуры глаза (веки, конъюнктива, склера, роговица, хрусталик, радужная оболочка, сетчатка). Поэтому и гиперурикемия может проявляться как боли в спине, заболевания сосудов или сердца или даже симптомы поражения глаз, а не только общеизвестными подагрическими артропатией или нефропатией.



Бессимптомная гиперурикемия

- Уровни мочевой кислоты можно снизить медикаментозным путем, то есть применением лекарственных средств, тормозящих выработку мочевой кислоты (ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат); препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты (пробенецид, бензбромарон и лезинурад) и других уратоснижающих лекарственных средств, таких как аторвастатин или блокатор рецепторов ангиотензина – лозартан).
- Однако назначение препаратов для коррекции гиперурикемии на сегодняшний день остается дискуссионным вопросом.
- Во всех рекомендациях ревматологических ассоциаций: Европейской антиревматической лиги (EULAR), Британского общества ревматологии (BSR) , Американского колледжа ревматологов (3e initiative) не рекомендуется применение уратоснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Но есть сообщения о том, что уровень мочевой кислоты и наличие коморбидной патологии могут влиять на назначение данной группы препаратов. Так, у пожилых пациентов бессимптомную гиперурикемию не следует лечить как таковую, если только уровень мочевой кислоты не превышает 13 мг/дл для мужчин и 10 мг/дл для женщин или на фоне синдрома лизиса опухоли
- Японские ревматологи советуют начинать уратоснижающую терапию при уровне мочевой кислоты 9 мг/дл (540 мкмоль/л).



Бессимптомная гиперурикемия

- И если с помощью диеты не удастся снизить экскрецию мочевой кислоты в моче до ≤ 1000 мг/сут, следует использовать ингибиторы ксантиноксидазы. Доза препаратов должна быть скорректирована для достижения уровня мочевой кислоты в моче < 800 мг/сут.
- Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — ЕМА) одобрило ингибитор ксантиноксидазы — фебуксостат — для менеджмента пациентов с хронической гиперурикемией с депозицией МУН.
- Еще одна группа пациентов, у которых может проводиться медикаментозная коррекция уровня мочевой кислоты, — родственники больных с наследственными пороками ферментов гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Лёша — Нихена и Келли — Зигмиллера), глюкозо-6-фосфатазы или фруктозо-1-фосфатаальдолазы, что вызывает чрезмерное образование мочевой кислоты. Гиперурикемию в таких случаях обычно удается хорошо контролировать при назначении ингибиторов ксантин-оксидазы. Родственники пациента с подагрой должны быть обследованы для обнаружения повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой. Уровень мочевой кислоты > 1100 мг/сут в моче ассоциируется с 50% риском мочекаменной болезни.



Бессимптомная гиперурикемия

- ▶ Спонтанная или индуцированная противоопухолевым лечением гибель опухолевых клеток приводит к развитию ряда метаболических нарушений, обобщенно называемых синдромом распада (лизиса) опухоли.
- ▶ Наиболее часто развитие этого синдрома отмечают у пациентов с лимфопролиферативными опухолями и гемобластозами, характеризующимися высокой скоростью роста, большой фракцией активно делящихся клеток и чувствительностью к цитостатической терапии. Для него характерны гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкалиемия и гипокальциемия. Последствия потенциально тяжелые и включают острое поражение почек, сердечные аритмии, судороги и даже смерть



Бессимптомная гиперурикемия

- ▶ Активно пролиферирующие опухолевые клетки имеют высокое содержание нуклеотидов и фосфата. Гибель клеток приводит к высвобождению калия, фосфора, мочевой кислоты и других метаболитов пурина. Внезапное поступление большого количества продуктов клеточного распада может превысить способность организма к их выведению. Таким образом могут развиваться вторичная гиперурикемия, подагрическая артропатия.
- ▶ Поэтому и пути устранения гиперурикемии при синдроме распада (лизиса) опухоли и подагры похожи. Так, например, расбуриказа одобрена для предотвращения и лечения синдрома распада (лизиса) опухоли у пациентов, которые получают химиотерапию по поводу лейкозов и лимфом, в литературе есть сообщение о ее применении при тофусной подагре. Зато, в исследовании в 2017 г. назначения 10 мг фебуксостата в сутки обусловило заметный эффект в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у детей с гемобластозами с риском развития синдрома распада (лизиса) опухоли от среднего к высокому. Поскольку контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови играет решающую роль в профилактике синдрома распада (лизиса) опухоли, результаты исследования показали, что фебуксостат является мощным средством профилактики синдрома распада (лизиса) опухоли у детей с онкологическими заболеваниями.



Бессимптомная гиперурикемия

- В предыдущих исследованиях в 2014 г. у взрослых пациентов, которые получали химиотерапию, показано, что фебуксостат значительно снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. В недавнем двойном слепом рандомизированном исследовании 2015г., в котором сравнивали фебуксостат с аллопуринолом у взрослых с гематологическими злокачественными образованиями, установлена высокая эффективность фебуксостата в подгруппах пациентов с различным исходным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови, уровнем креатинина и степенью риска синдрома распада (лизиса) опухолевой ткани. Следует отметить, что пациенты в этом исследовании получали 120 мг фебуксостата в сутки, что было значительно выше, чем доза, приведенная в предыдущих исследованиях, и в 12 раз выше, чем доза, которая назначалась в исследованиях с детьми.
- Таким образом, согласно рекомендациям бессимптомную гиперурикемию не нужно лечить лекарственно, необходимо лишь предоставить рекомендации относительно модификации стиля и образа жизни, однако в отдельных случаях мы все же можем рекомендовать уратоснижающую терапию, а именно фебуксостат при таких показателях:
 - - уровень мочевой кислоты ≥ 540 мкмоль/л;
 - - синдром распада (лизиса) опухолевой ткани;
 - - депозиты кристаллов МУН;
 - - родственники больных с наследственными дефектами ферментов (после дообследования).



Уратоснижающая терапия и пол

- ▶ Традиционно одним из факторов риска развития подагры считают мужской пол. Врожденные нарушения пуринового обмена связаны с аутосомно-доминантным типом наследственности и приводят к формированию так называемой первичной подагры. К наиболее известным генетическим расстройствам относятся повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, частичный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. При наличии таких врожденных пороков ферментов, участвующих в обмене пуринов, признаки подагры могут возникать в раннем возрасте, как при синдромах Леша-Нихена (Lesch-Nyhan syndrome) или Келли-Сигмиллера (Kelly-Seegmiller syndrome). Данные дефициты ферментов сцеплены с X-хромосомой, поэтому заболевание чаще развивается у мужчин, а примерно у 25% родственников определяется гиперурикемия.
- ▶ Согласно данным литературы, подагра возникает лишь в 0,2 на 1000 случаев женщин младшего возраста (младше 45 лет). Женщины с подагрой, как правило, пожилого возраста и имеют больше сопутствующих заболеваний, таких как ожирение и почечные заболевания, по сравнению с мужчинами. Еще имеющиеся отличия в нарушении «противоподагрической» диеты, поэтому алкоголь, который может повысить риск развития подагры у мужчин, не играет важной роли у женщин, в то время как применение мочегонных средств, в отличие от диетических триггеров, чаще отмечают у женщин, чем у мужчин. Курение выявлено как фактор риска гиперурикемии только у женщин.



Уратоснижающая терапия и пол

- ▶ L.R. Harrold, Yood R.A., Mikuls T.R. и соавторы показали, что подагра у женщин была наиболее взаимосвязана с гипертонической болезнью, дислипидемией, заболеваниями периферических сосудов и сахарным диабетом.
- ▶ У женщин отмечаются нетипичное поражение суставов в дебюте заболевания (не первый плюснефаланговый сустав), вовлечение в воспалительный процесс голеностопных суставов, могут отмечать начальный полиартикулярный синдром, доминирующее поражение верхних конечностей или тофусы, которые можно спутать с ревматоидными узлами. , а обострение подагры менее частые
- ▶ С патогенетической точки зрения эстроген защищает женщин от подагры из-за его связи с усиленной почечной экскрецией мочевой кислоты, и подобный эффект имеет эстроген при гормонозаместительной терапии. Большая часть женщин с повышенным уровнем мочевой кислоты в период постменопаузы по сравнению с репродуктивным возрастом может быть объяснена снижением с возрастом уровня эстрогена, что приводит к снижению канальцевой экскреции почками мочевой кислоты. Кроме того, К.У. Kim и соавторы рассматривают как возможный вариант влияние эстрадиола на регулирование биосинтеза пурина



Уратоснижающая терапия и пол

- Соответственно, есть особенности в выборе уратоснижающей терапии, поэтому в исследовании 2014 г. продемонстрирована **эффективность фебуксостата** у пациенток старшего возраста, в анализ включили 82 пациента, которые были разделены на 2 группы по полу (мужчины, n=53; женщины, n=29). Средний возраст пациентов составлял 75 и 78 лет у мужчин и женщин соответственно. У женщин исследователи обнаружили, что среднее время для достижения цели лечения составляло 53 дня, что было значительно меньше, чем у их коллег-мужчин, у которых среднее время до достижения цели лечения составляло 71 день. **Это свидетельствует о применении именно фебуксостата у данной когорты пациентов**

Уратоснижающая терапия и возраст



- ▶ Принято считать, что подагрическая артропатия чаще развивается в возрасте 40-65 лет, однако в клинической практике мы все чаще начали выявлять пациентов с ранней (возраст до 45 лет) и поздней (старше 60 лет) подагрой. Около 25% пациентов с подагрой имеют отягощенный семейный анамнез. Однако у 80% пациентов с ранним началом подагры (возраст <25 лет) отмечают хотя бы одного члена семьи с подагрой. Французское исследование 2019 г. (GOSPEL) показало, что у пациентов с подагрой до 40 лет часто выявляли полиартикулярные атаки, семейный анамнез подагры, более длительную уратоснижающей терапии, более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и метаболический синдром.



Уратоснижающая терапия и возраст

- Chen and Shen установили, что подагра, возникавшая в возрасте до 20 лет, связана с ожирением и семейным анамнезом подагры. В исследовании 2016 г. Zhang и соавторы сообщили, что у пациентов с подагрой до 40 лет отмечены более частые обострения, большее количество пораженных суставов, большая продолжительность заболевания и меньшая доля сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных сопутствующих заболеваний на момент ее появления. Однако у пациентов с ранним началом подагры выявлен более высокий риск развития тяжелой подагры и будущих сердечно-сосудистых событий. В исследовании 2019 г. пациенты с началом подагры в возрасте 30 лет и младше имели значительно более высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови, семейный анамнез подагры, индекс массы тела (ИМТ) и ожирение, факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия) по сравнению с пациентами старше 40 лет. Среди пациентов в возрасте до 30 лет чаще преобладали мужчины.



Уратоснижающая терапия и возраст

► Что касается сопутствующей патологии, то в когорте молодых пациентов ($n=4752$, средний возраст 25 лет) повышенный риск развития артериальной гипертензии был связан с уровнями мочевой кислоты даже ниже допустимого предела определения. У подростков зарегистрирована более тесная корреляция между артериальной гипертензией и уровнями мочевой кислоты, что может быть объяснено тем, что полиморфизм гена, кодирующего ксантиноксидоредуктазу, ассоциирован не только с гиперурикемией, но и с артериальной гипертензией. Итак, среди особенностей ранней подагры можно выделить следующие:

- • мужской пол;
- • более частые обострения;
- • полиартикулярные атаки (большее количество пораженных суставов);
- • семейный анамнез подагры;
- • более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови;
- • большая продолжительность заболевания;
- • более частое наличие метаболического синдрома и ожирения.



Уратоснижающая терапия и возраст

- Важными преимуществами фебуксостата, имеющих особое значение у пациентов с ранней подагрой, является обеспечение быстрого достижения целевых показателей мочевой кислоты, втрое более эффективный, чем аллопуринол, при контроле целевых значений мочевой кислоты пациентов, значительно эффективнее аллопуринол действие при начальных высоких уровнях мочевой кислоты. Кроме того, у пациентов с ожирением и жировой дистрофией печени частота выявления признаков гепатотоксичности была достоверно ниже в группе фебуксостата (3/32, 9,4%) по сравнению с группой аллопуринола (36/102, 35,3%, $p=0,005$).
- Относительно поздней подагры высокий уровень мочевой кислоты обуславливает раннее старение сосудов. Внутриклеточная мочевой кислоты может индуцировать оксидативный стресс. В кровеносных сосудах мочевая кислота тормозит образование NO, одновременно усиливая синтез активных форм кислорода (АФК), воспаление сосудов и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов при торможении роста клеток эндотелия. Также описано, что повышенные уровни мочевой кислоты связаны с усилением воспалительного ответа на оксидативный стресс, эндотелиальной дисфункцией и патологическим ремоделированием сосудов, что может объяснить повышенный риск развития сосудистой деменции у пожилых пациентов с гиперурикемией.



Уратоснижающая терапия и возраст

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с подагрой в 2 раза повышен риск развития внезапного апноэ во сне.

- ▶ У пациентов этой когорты чаще отмечают сопутствующую патологию, следовательно, они принимают больше лекарственных средств для ее коррекции. Применение при АГ тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у 50% больных приводит к повышению уровня мочевой кислоты.
- ▶ Проведенные метаанализы показали, что наличие гиперурикемии равномерно увеличивает риск развития инсульта и смерти от инсульта. Среди патогенетических механизмов, обуславливающих развитие инсульта, можно выделить усиление перекисного окисления липидов и адгезии тромбоцитов, стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает воспаление сосудов, повреждая эндотелиальные клетки, ускорение атеросклероза. Так, повышенный уровень мочевой кислоты связан с толщиной интимы медиа сонной артерии, и такая же тенденция была обнаружена при стенозе проксимальной экстракраниальной артерии. Гиперурикемия обуславливает прогрессирование атеросклеротической активности, увеличивая выработку свободных радикалов и облегчая окисление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и перекисное окисление липидов. Гиперурикемия усиливает дисфункцию эндотелия сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что может привести к прегломерулярному поражению сосудов и высокому артериальному давлению (АД). Повышенный уровень мочевой кислоты отмечен при микрососудистой травме, усилении агрегации тромбоцитов и образовании тромба.



Уратоснижающая терапия и возраст

- Следовательно, особенностями поздней подагры являются:
- более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови;
- • больше сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, СД);
- • сосудистые поражения (периферические сосуды, сосудистая деменция);
- • повышенный риск развития внезапного апноэ во сне;
- • обострение, вызванное приемом лекарственных средств (диуретики и ацетилсалициловая кислота);
- • мочевая кислота оказывает нейропротекторный эффект (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и болезнь Гентингтона).
- *Важными преимуществами фебуксостата, имеющих особое значение у пациентов с поздней подагрой, являются: 1) отсутствие необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста; 2) отсутствие необходимости в коррекции дозы у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадии; 3) отсутствие межмедикаментозного взаимодействия с кардиологическими препаратами и дезагрегантами.*



Уратоснижающая терапия и возраст

- Сердечно-сосудистый риск имеет большое значение для пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией, сопутствующими заболеваниями и факторами риска, сообщение о повышении риска сердечно-сосудистой смертности при приеме фебуксостата привело к тому, что некоторые врачи считают, что фебуксостат не должен рассматриваться как препарат первой линии у пациентов старше 65 лет. Однако в конце 2020 г. мультицентровое рандомизированное исследование FAST показало отсутствие повышения уровня сердечно-сосудистой смерти, связанной с применением фебуксостата. При этом фебуксостат в дозе 80–120 мг не уступал аллопуринолу в дозе 100–800 мг/сут по профилю безопасности по влиянию на неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Авторы исследования считают необходимым пересмотреть и изменить нормативные рекомендации по предотвращению применения фебуксостата у пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями. Обобщить тактику уратоснижающей терапии в зависимости от возраста можно с помощью алгоритма

УРАТОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ВОЗРАСТ

до 40 лет

- → Мужской пол
- → Частые обострения
- → Большое количество пораженных суставов
- → Семейный анамнез подагры
- → Высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови
- → Большая длительность заболевания
- → Низкая частота сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний
- → Часто метаболический синдром и ожирение

40-60 лет

- → ИБС, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и сахарный диабет (СД) значительно чаще отмечаются у лиц старше 40 лет
- → Суставной синдром типичный для подагры
- → Обострения вследствие нарушений диеты, приема алкоголя

старше 65 лет

- → Большое количество пораженных суставов
- → Высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови
- → Больше сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, СД)
- → Сосудистые поражения (периферических сосудов, сосудистая деменция)
- → Повышенный риск развития спонтанного ночного апноэ во сне
- → Обострения, вызванные приемом лекарственных средств (диуретики, аспирин и тд)
- → Мочевая кислота влияет на развитие болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянный склероз и болезнь Гентингтона

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- → Аллопуринол как первая линия, особенно у пациентов с АГ, ИБС
- → Фебуксостат как первая линия, особенно у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- → Аллопуринол как первая линия, особенно у пациентов с АГ, ИБС
- → Фебуксостат как первая линия, особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- → Аллопуринол как первая линия
- → Фебуксостат как первая линия, особенно у пациентов с сосудистой деменцией, нарушением функции почек, при одновременном приеме нескольких препаратов



Pub^o 1826, at the Artist's Depository, 21 Charlotte St., Fitzroy Sq. London.

Pain and Champagne.

Спасибо за
внимание!