

Применение аллопуринола при подагре

О. В. Желябина, М. Н. Чикина, М. С. Елисеев

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, г. Москва

Цель обзора: анализ основных принципов терапии и возможных ошибок при назначении аллопуринола пациентам с подагрой, обсуждение возможностей применения аллопуринола при асимптоматической гиперурикемии, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваниях.

Основные положения. Достижение и поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в течение всей жизни у пациентов с подагрой — основная задача врача, курирующего больного. Причиной недостижения целевого содержания МК нередко становится прием недостаточных доз аллопуринола

Заключение. Помимо сведений о прямом урат-снижающем действии, накапливаются данные о других позитивных результатах длительного применения ингибиторов ксантиноксидазы, в частности аллопуринола.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, урат-снижающая терапия, аллопуринол, гиперурикемия.

Allopurinol for Treating Gout

O. V. Zhelyabina, M. N. Chikina, M. S. Eliseev

V. A. Nasonova Rheumatology Research Institute, Moscow

Objective of the Review: To analyze the main principles of treatment with allopurinol and possible errors in administering this medication to gout patients, and to discuss how allopurinol could be used in patients with asymptomatic hyperuricemia, chronic kidney disease, or cardiovascular disorders.

Key Points: For doctors managing gout patients, the main objective is to achieve target uric acid (UA) levels and maintain them lifelong. Underdosing of allopurinol is a common reason for failure to achieve target UA levels.

Conclusion: In addition to reports of the direct uric-acid-lowering effect of xanthine oxidase inhibitors, there is increasing evidence that these medications, especially allopurinol, have other positive effects when used long-term.

Keywords: gout, uric acid, uric-acid-lowering therapy, allopurinol, hyperuricemia.

По современным данным, единственной причиной подагры признана стойкая гиперурикемия, обусловленная факторами внешней среды и/или генетическими особенностями и приводящая к отложению в тканях кристаллов моноурата натрия, индуцирующих воспаление [1]. Сегодня научно доказана и патогенетически обоснована целесообразность урат-снижающей терапии подагры, направленной на предотвращение образования кристаллов уратов и стимуляцию растворения уже сформированных [2]. Подтверждена прямая корреляция сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с подагрой с частотой приступов артрита и обратная — с продолжительностью межприступного периода. Следовательно, чем ниже концентрация МК в сыворотке крови, тем реже больные подагрой обращаются за медицинской помощью в связи с обострениями, и длительный прием препаратов, снижающих содержание МК в крови, способен многократно уменьшить вероятность приступа артрита [3].

Основная цель лечения — стойкое снижение сывороточного уровня МК до значений, при которых возможность образования кристаллов уратов сведена к минимуму. Для всех без исключения пациентов с подагрой целевой признается концентрация МК < 360 мкмоль/л (6 мг/дл). При образовании тофусов (вне зависимости от локализации), подагрической артропатии или частых приступах артрита целевым следует считать содержание МК в сыворотке крови < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) для обеспечения максимальной скорости рассасывания сформированных депозитов. Эту концентрацию МК необходимо поддерживать в

течение всей жизни пациента. Данный алгоритм одобрен рекомендациями Американской коллегии ревматологов, Европейской антиревматической лиги и Ассоциации ревматологов России [3–5].

В качестве препаратов первой линии урат-снижающей терапии традиционно используют ингибиторы ксантиноксидазы, что отражено во всех клинических рекомендациях. В РФ зарегистрированы два из трех препаратов, одобренных для применения у пациентов с подагрой: аллопуринол и фебуксостат (третий, топироксостат, сегодня доступен только в Японии).

Аллопуринол впервые синтезирован в 1956 г. Р. К. Робинсом (1926–1992), исследовавшим противоопухолевые агенты. Поскольку препарат тормозит распад (катаболизм) тиопуринового препарата меркаптопурина, исследователи пытались определить, может ли он повысить эффективность лечения острой лимфобластной лейкемии посредством усиления действия меркаптопурина. Положительный результат получен не был, вероятность развития нежелательных эффектов меркаптопурина существенно увеличивалась, и вскоре, принимая во внимание теоретические предпосылки и накопленные данные клинических исследований о благоприятном влиянии на уратный обмен у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, ученые инициировали тестирование аллопуринола для лечения подагры. Спустя некоторое время препарат был зарегистрирован для лечения подагры, и с 1966 г. началась его постепенная экспансия на фармацевтическом рынке [6].

Елисеев Максим Сергеевич — к. м. н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: elictax@rambler.ru

Желябина Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: olga-sheliabina@mail.ru

Чикина Мария Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: Maria.sorokvasha@yandex.ru



Аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы, по химическому строению — пиразолопиримидин и аналог гипоксантина. Механизм урат-снижающего эффекта этого соединения обусловлен уменьшением окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Это первый лекарственный препарат, официально зарегистрированный для лечения подагры. Благодаря доказанной эффективности, доступности и низкой стоимости аллопуринол на протяжении полувека служит средством первой линии урат-снижающей терапии.

В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, также ингибирующий ксантиноксидазу, хотя и в меньшей степени. В неизменном виде выводится менее трети аллопуринола (20% — с калом, 10% — путем почечной экскреции), остальное экскретируется почками в виде оксипуринола. Начальная доза препарата составляет 50–100 мг в сутки, предусмотрено ее последующее медленное (каждые 2–4 недели) титрование до достижения целевого уровня МК [7–9]. Максимально допустимая суточная доза аллопуринола — 900 мг (в США — 800 мг) [9, 10]. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч) эффективное ингибирование ксантиноксидазы поддерживается в течение 24 ч, и всю суточную дозу препарата можно принимать одновременно.

Аллопуринол по сей день является наиболее распространенным урат-снижающим препаратом. Однако, несмотря на «излечимость» подагры, ее терапия обычно субоптимальна: целевой уровень МК при приеме аллопуринола достигается не всегда. Среди возможных причин — низкая приверженность к терапии, использование недостаточной дозы препарата и неэффективность максимально допустимой дозы [11].

Существуют четыре потенциальных механизма частичной устойчивости к аллопуринолу: снижение конверсии аллопуринола в оксипуринол, повышенная почечная экскреция оксипуринола; аномалии в структуре ксантиноксидазы и/или функции, снижающие эффективность оксипуринола, и/или лекарственные взаимодействия. Однако определить причину резистентности не представляется возможным, как и использовать методы ее терапевтической коррекции.

При гиперчувствительности возможны назначение других препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, и десенсибилизация к аллопуринолу. Исследование A. G. Fam и соавт. [12] подтверждает долгосрочную эффективность и безопасность медленной пероральной десенситизации к аллопуринолу у пациентов с макулопапулезными поражениями, особенно у больных подагрой, лечение которых с помощью урикозуриков или других препаратов, снижающих уровень МК, невозможно. Существует вероятность рецидива зудящих кожных высыпаний как во время десенситизации, так и после нее, но большинство этих кожных реакций можно купировать путем временной отмены аллопуринола и коррекции его дозы [12].

Низкая приверженность к терапии почти всегда связана с несогласованной работой врача и пациента: без разъяснения необходимости достижения целевого уровня МК и пожизненной урат-снижающей терапии больные зачастую самостоятельно прекращают прием препарата. Кроме того, лечащие врачи не всегда назначают превентивную противовоспалительную терапию, направленную на снижение риска приступа острого артрита в течение первых недель и месяцев приема урат-снижающих препаратов. Частота приступов артрита при этом увеличивается независимо от типа урат-

снижающей терапии (аллопуринол, фебуксостат, пробенецид, пеглотиказа) вследствие быстрых изменений сывороточного уровня МК [13, 14].

Сложности назначения профилактической противоспалительной терапии (колхицина в суточной дозе 0,5–1,0 мг или НПВП в низких дозах примерно в течение 6 месяцев) связаны с незавершенными исследованиями и недостаточным количеством строго обоснованных рекомендаций. В исследовании M. A. Becker с участием 762 пациентов с подагрой с концентрацией МК в сыворотке крови более 480 мкмоль/л при начале лечения и титровании доз средств урат-снижающей терапии отмечена меньшая частота приступов артрита при приеме аллопуринола, чем фебуксостата [15]. Результаты наблюдения за 612 больными подагрой в течение года, опубликованные B. W. Soburn и соавт. в 2017 г., продемонстрировали улучшение приверженности к урат-снижающей терапии и, соответственно, достижение целевых уровней МК у большего количества пациентов при использовании аллопуринола в минимальных стартовых дозах с их последующей эскалацией [16].

Несмотря на достаточно хорошо изученные и описанные эффекты аллопуринола, в частности возможность достижения нормоурикемии, влияние на редукцию тофусов и частоту приступов артрита, причиной недостижения целевого содержания МК нередко становится прием недостаточных доз препарата. По литературным данным, достижение целевой концентрации МК возможно даже при приеме аллопуринола в низких дозах (40% случаев, согласно результатам последних метаанализов), его эффективность существенно превышает плацебо.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» проведено открытое проспективное исследование среди 20 больных хронической тофусной подагрой, одной из целей которого было снижение уровня МК до целевого путем титрования дозы аллопуринола. С помощью указанного алгоритма удалось достичь целевой концентрации МК у подавляющего большинства участников (n = 17; 85%). Доза препарата при этом варьировала: 600 мг — 8 больных, 500 мг — 1, 400 мг — 6, 300 мг — 2 пациента. На момент завершения исследования концентрация МК в сыворотке крови 12 из 20 больных была < 300 мкмоль/л.

Важным результатом данного исследования следует считать достижение большинством больных целевого уровня МК при применении аллопуринола в дозе 300 мг в сутки и выше. Пациенты хорошо переносили препарат. Зафиксированные побочные эффекты развивались при приеме аллопуринола в низких дозах и имели обратное развитие (полностью исчезали) после его отмены. У 3 пациентов удалось добиться целевой концентрации МК с помощью низких доз аллопуринола (≤ 300 мг/сут). Медиана дозы у больных, продолжавших принимать препарат к моменту завершения исследования, составила 400 (300; 600) мг/сут. Содержание МК в сыворотке крови этих пациентов снизилось в среднем на 39,65% (с $496,2 \pm 98,1$ мкмоль/л на момент начала приема препарата до $299,46 \pm 64,2$ мкмоль/л через 120 дней исследования) [3, 17, 18].

Помимо прямого урат-снижающего действия при терапии подагры и, как следствие, предотвращения приступов артрита, возможного при стойком поддержании сывороточного уровня МК ниже целевого, накапливаются данные о других позитивных результатах длительного применения ингибиторов ксантиноксидазы, в частности аллопуринола.

Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер среди препаратов для снижения
мочевой кислоты в крови^{1,2}



Уровни мочевой кислоты:
мужчины 210-420 мкмоль/л
женщины 150-350 мкмоль/л



Торговое название: Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол
Фармакотерапевтическая группа: противодаргагрическое средство – ксантиноксидазы ингибитор. **КОД АТХ:** M04AA01
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Фармакодинамика: Аллопуринол является структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол, а также его основной активный метаболит – оксипуринол, ингибируют ксантиноксидазу – фермент, обеспечивающий преобразование гипоксантина в ксантин, и ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол уменьшает концентрацию мочевой кислоты как в сыворотке крови, так и в моче. Тем самым он предотвращает отложение кристаллов мочевой кислоты в тканях и (или) способствует их растворению. Помимо подавления катаболизма пуринов у некоторых (но не у всех) пациентов с гиперурикемией, большое количество ксантина и гипоксантина становится доступно для повторного образования пуриновых оснований, что приводит к увеличению биосинтеза пуринов de novo по механизму обратной связи.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагра, кожные тофусы, нефропатии) или предполагаемом клиническом риске их накопления (например, лечение злокачественных новообразований может осложниться развитием острой мочевой нефропатии). К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочевая нефропатия; опухоль мочевого пузыря и мезоргангиферальный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты, например, пониженная активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (включая синдром Леша-Наймана), пониженная активность глюкозо-6-фосфатазы (включая гликогеноз), повышенная активность фосфорибозил-пирофосфатазы, повышенная активность фосфорибозил-пирофосфат-амидотрансферазы, пониженная активность аденин-фосфорибозилтрансферазы. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидрооксандрениновых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденин-фосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), первичный (идиопатический) гемофилиатоз, бесимптомная гиперурикемия, острый приступ подагры, беременность, период лактации, детский возраст до 3-х лет. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать препарат. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, детский возраст (до 14 лет назначает только во время цитостатической терапии лейкозов и др. злокачественных заболеваний, а также симптоматического лечения ферментных нарушений). Беременность и лактация. В настоящее время данных по безопасности терапии аллопуринолом в период беременности недостаточно, хотя этот препарат широко применяется в лечении дальних лет без явных неблагоприятных

последствий. Беременным женщинам не следует принимать таблетки Аллопуринол-ЭГИС, за исключением тех случаев, когда не существует менее опасного альтернативного лечения и заболевание составляет большой риск для матери и плода, нежели прием препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь. Препарат следует принимать после еды, запивая большим количеством воды. Суточная норма должна быть более 2 л, а реакция мочи нейтральной или слабощелочной. Суточную дозу более 300 мг необходимо делить на несколько приемов.

Взрослые пациенты. Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов рекомендуется использовать аллопуринол в начальной дозе 100 мг один раз в день. Если этой дозы недостаточно для того чтобы достичь желаемого эффекта, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, то суточную дозу препарата можно постепенно увеличивать до 300 мг до достижения желаемого эффекта. При повышении дозы аллопуринола каждые 1-3 недели необходимо определять концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. При подборе дозы препарата рекомендуется использовать следующие режимы дозирования. Рекомендованная доза препарата при легкой степени заболевания составляет 100-200 мг в сутки, при среднетяжелом течении – 300-600 мг в сутки, а при тяжелом течении – 700-900 мг в сутки. Если при расчете дозы исходить из массы тела пациента, то доза аллопуринола должна составлять от 2 до 10 мг/кг/сутки.

Дети. От 10 до 15 лет – назначают по 10-20 мг/кг/сутки или 100-400 мг в день. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мг. От 3-х до 10 лет – по 5-10 мг/кг/сутки.

Рекомендации по мониторингу. Для коррекции дозы препарата необходимо с оптимальными интервалами оценивать концентрацию солей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также уровень мочевой кислоты и уровень мочи.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки по 100 мг: По 50 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЗ крышечкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению. Таблетки по 300 мг: По 30 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЗ крышечкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

СРОК ХРАНЕНИЯ. 5 лет. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Аллопуринол-ЭГИС таблетки 100 мг: хранить при температуре не выше 30°C. Аллопуринол-ЭГИС таблетки 300 мг: хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС
2. Россия, IMS, август 2016

РН: П № 012684/01

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8

Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

В нескольких исследованиях получены сведения о положительном действии аллопуринола на сердечно-сосудистую систему. Предположив связь приема аллопуринола с улучшением исходов сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей с АГ, R. L. MacIsaac и соавт. включили в исследование 2032 пациента, получавших аллопуринол, и столько же больных, не принимавших этот препарат. Согласно результатам, прием аллопуринола ассоциирован со статистически значимо меньшим риском инсульта (ОР = 0,50, 95%-ный ДИ: 0,32–0,80) и других сердечно-сосудистых катастроф (ОР = 0,61, 95%-ный ДИ: 0,43–0,87). При этом у пациентов, получавших лечение высокими дозами аллопуринола (более 300 мг/сут; n = 1052), снижение риска инсульта (ОР = 0,58, 95%-ный ДИ: 0,36–0,94) и других сердечно-сосудистых катастроф (ОР = 0,65; 95%-ный ДИ: 0,46–0,93) более заметно, чем у принимавших препарат в дозах 300 мг/сут и менее (n = 980). Таким образом, использование аллопуринола, особенно в более высоких дозах, связано с более низкой вероятностью инсульта и сердечно-сосудистых катастроф у пожилых людей с АГ [19].

Артериальная жесткость, повышенная у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), служит мощным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По литературным данным, применение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола способствует улучшению эндотелиальной функции и уменьшению гипертрофии ЛЖ. У больных с ХБП использование аллопуринола независимо связано с более низкой артериальной жесткостью и, возможно, с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений [20].

Как принято считать, при почечной недостаточности повышается риск синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу. Следовательно, согласно клиническим рекомендациям, целесообразно ограничить стартовую дозу, со временем постепенно увеличивая ее до достижения стабильного целевого уровня МК в крови. Рекомендации декларируют снижение получаемой дозы аллопуринола в соответствии с клиренсом креатинина у пациентов с почечной недостаточностью. Однако результаты недавних исследований поставили под сомнение роль этих руководящих принципов, предполагая возможность реакции гиперчувствительности даже при приеме низких доз аллопуринола. Таким образом, рекомендации способствуют недооценке опасности гиперурикемии — ключевой терапевтической мишени при подагре [21, 22].

Основная причина опасности приема аллопуринола в высоких дозах даже при незначительном снижении функции почек — относительно частое развитие тяжелых аллергических реакций, прежде всего синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдрома — drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу обычно возникает в первые 8 недель терапии, а факторы риска, помимо носительства гаплотипа HLA-B*5801, включают более высокие стартовые дозы, совместный прием тиазидных диуретиков и ХБП, что служит основанием для расчета максимально допустимой дозы препарата в зависимости от показателей почечной функции и необходимости титрования дозы.

Исследование J. Yun и соавт. устанавливает важную синергическую роль концентрации лекарственного средства и аллеля HLA-B*5801 в аллопуринол- или оксипуринол-специфичных ответах Т-клеток. Несмотря на преобладающую догму о независимости от дозы побочных лекарственных реакций типа В, гиперчувствительность к аллопуринолу в основном обусловлена специфичным для оксипуринола

Т-клеточным ответом дозозависимым образом, особенно в присутствии аллеля HLA-B*5801 [23–25]. С другой стороны, по данным последнего рандомизированного исследования, дальнейшее титрование дозы аллопуринола сверх лимитированной в соответствии с уровнем креатинина не приводит к увеличению риска нежелательных явлений, а вероятность достижения целевого уровня МК в крови возрастает до 69%.

Согласно результатам 24-месячного исследования безопасности и эффективности эскалации дозы аллопуринола при его долгосрочном приеме для достижения целевой концентрации сывороточного урата, выполненного L. K. Stamp и соавт., большинство больных подагрой с хроническими заболеваниями почек хорошо переносят высокие дозы аллопуринола (выше 300 мг/сут), достигают целевого уровня МК и поддерживают его. Пациенты с почечной недостаточностью также добиваются целевого содержания МК в сыворотке крови без возникновения нежелательных эффектов [26].

По некоторым данным, риск развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу в большей степени зависит от его стартовой дозы и не ассоциирован с превышением суточной дозы, рассчитанной в зависимости от сывороточного уровня креатинина [27]. Тем не менее высокие дозы препарата при сниженной функции почек в настоящее время не рекомендованы, учитывая высокую летальность при развитии синдрома гиперчувствительности (более 25%). Для пациентов с тяжелым течением подагры и стойкой гиперурикемией следует рассматривать эскалацию дозы аллопуринола выше установленной клиническими рекомендациями с тщательной оценкой преимуществ и рисков терапии. Кроме того, безусловно, необходима дальнейшая работа для уточнения безопасности и эффективности повышения дозы аллопуринола, особенно у больных с почечной недостаточностью [7, 8].

Гиперурикемия и подагра часто встречаются у пациентов на диализе, однако информации об эффективности уратснижающей терапии в этой популяции недостаточно. В Великобритании изучали влияние терапии аллопуринолом в когорте пациентов на гемодиализе. Это исследование позволяет предположить целесообразность применения аллопуринола в дозе 300 мг в сутки для больных на диализе с целью значительного снижения содержания МК, так как низкие дозы вряд ли существенно повлияют на концентрацию уратов [28].

Первоначально у пациентов с подагрой при ХБП предлагали отменять аллопуринол и/или ограничить повышение его дозы 300 мг/сут. Согласно последним данным, в частности исследования S. Golmohammadi и соавт., аллопуринол может замедлить прогрессирование ХПБ в 3-й стадии [29].

Весьма интересны результаты некоторых сравнительных работ, позволяющие наглядно оценить не только эффективность новых препаратов, но и возможность аллопуринола, как правило, выступающего в подобных исследованиях в качестве препарата сравнения. Так, по данным некоторых исследователей, четверть пациентов, принимавших аллопуринол даже в относительно низкой дозе (300 мг/сут), смогли достичь стойкого сывороточного уровня МК < 360 мкмоль/л (указанному критерию соответствовали три последних определения). У 50% участников эксперимента в группе аллопуринола зарегистрировано уменьшение подкожных тофусов [30]. Идентичные результаты получены в исследовании H. Schumacher и соавт. [31]. При этом L. I. Faugue и соавт.

отмечают, что некоторые преимущества фебуксостата пердаллопуринолом, например большая вероятность достижения целевого уровня МК, нивелировались более высокой его стоимостью [32].

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается тенденция к постепенному расширению показаний к лекарственной терапии подагры. Исходя из рекомендаций, урат-снижающая терапия показана не только пациентам с тяжелой тофусной подагрой и хроническими артритами, но и всем больным подагрой с рецидивами приступов артрита. Иными словами, медикаментозное лечение предусмотрено, если концентрация МК в сыворотке крови пациента не снижается до целевого уровня без применения лекарственных препаратов и вслед за первым в жизни приступом острого артрита возникают рецидивы, причем достаточно всего одного повторного приступа в течение года, не обязательно непрерывная череда обострений.

Алгоритм урат-снижающей терапии для пациентов с подтвержденным диагнозом подагры четко описан. Однако вопрос о медикаментозном уменьшении уровня МК у пациентов с бессимптомной гиперурикемией остается спорным. Таким больным показаны лечение коморбидных заболеваний, коррекция пищевого рациона и образа жизни. Пациентов со стойкой бессимптомной гиперурикемией необходимо наблюдать и обследовать, поскольку воспа-

ление, обусловленное отложением кристаллов моноурата натрия, может выявляться в интактном суставе задолго до развития клинической картины (привычным считается, что диагноз подагры может быть предположен лишь в случае развития у пациента приступа острого артрита) [33].

Несколько поисковых работ позволили обнаружить тофусы или феномен двойного контура при УЗИ суставов у 29–42% пациентов (в среднем 36%) с бессимптомной гиперурикемией (концентрация МК в сыворотке крови выше 7 мг/дл) [34]. Более того, по данным G. J. Puig и соавт., диагностировавшим уратные депозиты (тофусы) при УЗИ у 12 (52,2%) из 23 мужчин с бессимптомной гиперурикемией, в 8 случаях (47%) в местах локализации тофусов обнаруживали и ультразвуковые признаки воспаления (васкуляризацию) [35]. Дальнейшие исследования целесообразности урат-снижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии как нельзя более актуальны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние два десятилетия стали переломными в изучении подагры: появилось несколько современных препаратов, продолжаются исследования новых лекарственных форм. Однако аллопуринол остается «золотым стандартом» лечения подагры, использование его эффектов все больше совершенствуется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В. А., Барскова В. Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Науч.-практ. ревматология*. 2004; 1: 5–7. [Nasonova V. A., Barskova V. G. Rannie diagnostika i lechenie podagry — nauchno obosnovannoe trebovanie uluchsheniya trudovogo i zhiznennogo prognoza bol'nykh. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2004; 1: 5–7. (in Russian)]
2. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(3): 321–5.
3. Елисеев М. С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Рус. мед. журн.* 2015; 23(7): 410–4. [Eliseev M. S. Algoritm diagnostiki i lecheniya podagry. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23(7): 410–4. (in Russian)]
4. Doherty M., Jansen T. L., Nuki G., Pascual E., Perez-Ruiz F., Punzi L. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71(11): 1765–70.
5. Eminaga F., La-Crette J., Jones A., Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: a systematic literature review. *Rheumatol. Int.* 2016; 36(12): 1747–52.
6. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58(1): 87–114.
7. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1): 29–42.
8. Елисеев М. С. Подагра. В кн.: *Ревматология. Клинические российские рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 253–64. [Eliseev M. S. Podagra. V kn.: *Revmatologiya. Klinicheskie rossijskie rekomendatsii*. М.: GEOTAR-Media; 2017: 253–64. (in Russian)]
9. Khanna D., Fitzgerald J., Khanna P., Bae S., Singh M. K., Neogi T. 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(10): 1431–46.
10. Jordan K. M., Cameron J. S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al. *British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(8): 1372–4.
11. Stamp L., Merriman T., Barclay M., Singh J. A., Roberts R. L., Wright D. F. et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44(2): 170–4.
12. Fam A. G., Dunne S. M., Iazzetta J., Paton T. W. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reaction. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(1): 231–8.
13. Sarawate C. A., Patel P. A., Schumacher H. R., Yang W., Brewer K. K., Bakst A. W. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.* 2006; 12(2): 61–5.
14. Borstad G. C., Bryant L. R., Abel M. P., Scroggie D. A., Harris M. D., Alloway J. A. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J. Rheumatol.* 2004; 31(12): 2429–32.
15. Becker M. A., Schumacher H. Jr., Wortmann R. L., MacDonald P. A., Eustace D., Palo W. A. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(23): 2450–61.
16. Coburn B. W., Bendlin K. A., Sayles H., Meza J., Russell C. L., Mikuls T. R. Allopurinol medication adherence as a mediator of optimal outcomes in gout management. *J. Clin. Rheumatol.* 2017; 23(6): 317–23.
17. Елисеев М. С., Желябина О. В., Мукагова М. В., Насонов Е. Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Соврем. ревматология*. 2015; 9(2): 16–22. [Eliseev M. S., Zhelyabina O. V., Mukagova M. V., Nasonov E. L. Klinicheskiy opyt primeneniya blokatora interleikina 1β kanakinumaba u bol'nykh khronicheskoi tofusnoi podagroi: kupirovanie artrita i profilaktika obostrenii pri naznachenii allopurinola. *Sovrem. revmatologiya*. 2015; 9(2): 16–22. (in Russian)]
18. Елисеев М. С., Желябина О. В., Барскова В. Г., Насонов Е. Л. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. *Науч.-практ. ревматология*. 2014; 52(1): 99–101. [Eliseev M. S., Zhelyabina O. V., Barskova V. G., Nasonov E. L. Opyt primeneniya ingibitora

- interleikina 1 β kanakinumaba u bol'nogo s khronicheskoi tofusnoi podagroï. *Nauch.-prakt. revmatologiya*. 2014; 52(1): 99–101. (in Russian)]
19. MacIsaac R. L., Salatzki J., Higgins P., Walters M. R., Padmanabhan S., Dominiczak A. F. et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3): 535–40.
 20. Ng K. P., Stringer S. J., Jesky M. D., Yadav P., Athwal R., Dutton M. et al. Allopurinol is an independent determinant of improved arterial stiffness in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91961.
 21. Dalbeth N., Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin. Dial.* 2007; 20(5): 391–5.
 22. Golmohammadi S., Almasi A., Manouchehri M., Omrani H. R., Zandkarimi M. R. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J. Kidney Dis*. 2017; 11(4): 286–93.
 23. Yun J., Mattsson J., Schnyder K., Fontana S., Largiadèr C. R., Pichler W. J. et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43(11): 1246–55.
 24. Ryu H., Song R., Kim H., Kim J. H., Lee E. Y., Lee Y. J. et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53(2): 211–6.
 25. Stamp L. K., Day R. O., Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat. Rev. Rheum.* 2016; 12(4): 235–42.
 26. Stamp L. K., Chapman P. T., Barclay M., Horne A., Frampton C., Tan P. et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann. Rheum. Dis*. 2017; pii: annrheumdis-2017-211873
 27. Stamp L., Taylor W., Jones P., Dockerty J. L., Drake J., Frampton C. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2529–36.
 28. Rutherford E., Stewart G., Houston J. G., Jardine A. G., Mark P. B., Struthers A. D. An open-label dose-finding study of allopurinol to target defined reduction in urate levels in hemodialysis patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2017; [Epub ahead of print].
 29. Golmohammadi S., Almasi A., Manouchehri M., Omrani H. R., Zandkarimi M. R. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iran J. Kidney Dis*. 2017; 11(4): 286–93.
 30. Becker M., Schumacher H. Jr., Wortmann R., MacDonald P. A., Palo W. A., Eustace D. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 916–23.
 31. Schumacher H., Becker M., Wortmann R., MacDonald P. A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(11): 1540–8.
 32. Faruque L. I., Ehteshami-Afshar A., Wiebe N., Tjosvold L., Homik J., Tonelli M. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013; 43(3): 367–75.
 33. Dalbeth N., Bardin T., Doherty M., Lioté F., Richette P., Saag K. G. et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(9): 561–8.
 34. Chowalloor P. V., Keen H. I. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72(5): 638–45.
 35. Puig J. G., de Miguel E., Castillo M. C., Rocha A. L., Martínez M. A., Torres R. J. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008; 27(6): 592–5. ■

Библиографическая ссылка:

Желябина О. В., Чикина М. Н., Елисеев М. С. Применение аллопуринола при подагре // Доктор.Ру. 2017. № 10 (139). С. 57–62.

Citation format for this article:

Zhelyabina O. V., Chikina M. N., Eliseev M. S. Allopurinol for Treating Gout. *Doctor.Ru*. 2017. 10(139): 57–62.