

Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели»

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

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови у пациентов с подагрой при эскалации дозы аллопуринола в рамках стратегии «лечение до цели».

Материал и методы: в исследование включались пациенты старше 18 лет с диагнозом подагры ($n=78$) с уровнем МК сыворотки крови >360 мкмоль/л, не использующие уратснижающие препараты и не имеющие противопоказаний к приему аллопуринола. Всем назначался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим увеличением дозы каждые 2–3 нед. на 100 мг/сут вплоть до достижения целевого уровня МК крови (<300 мкмоль/л у пациентов с тофусной подагрой ($n=33$) и <360 мкмоль/л у остальных пациентов ($n=45$)). Максимальная доза аллопуринола составила 900 мг/сут, у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м² ($n=9$) — 300 мг/сут. Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК, АЛТ, АСТ и креатинина на каждом визите. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI. Первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки, вторичной конечной точкой — эффективность терапии через 6 мес. от начала исследования и влияние проводимой терапии аллопуринолом на показатели, отражающие функцию почек и печени.

Результаты исследования: в процессе титрования дозы аллопуринола целевой уровень МК был достигнут у 67 (86%) пациентов. Исследование завершил 71 пациент, из которых у 52 (73%) сывороточный уровень МК оставался в пределах установленных нормативных значений на момент завершающего визита (через 6 мес.). У 15 (22%) пациентов, достигших в процессе титрования дозы целевого уровня МК, на завершающем визите уровень МК превысил целевые значения. У 5 (56%) пациентов с рСКФ в пределах 30–60 мл/мин/1,73 м² к концу исследования сывороточный уровень МК соответствовал целевому, у 6 (67%) пациентов отмечалось увеличение рСКФ до значений >60 мл/мин/1,73 м². Средний уровень креатинина у 71 пациента после завершения исследования снизился с $89,1 \pm 18,8$ мкмоль/л до $83,4 \pm 15,5$ мкмоль/л. Ни у одного пациента, независимо от принимаемой дозы аллопуринола, сывороточные уровни АСТ и АЛТ не достигли двукратного превышения верхней границы нормы. В 3 случаях аллопуринол был отменен: у 2 пациентов из-за аллергической реакции (при дозе аллопуринола 100 и 300 мг/сут) и у 1 пациента по причине снижения рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (при дозе аллопуринола 200 мг/сут).

Заключение: постепенная эскалация дозы аллопуринола позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у 86% пациентов с подагрой. У 22% происходит «ускользание» эффекта, что предопределяет необходимость динамического контроля за уровнем МК сыворотки у пациентов с достигнутым целевым уровнем МК. Вероятность отмены аллопуринола из-за развития нежелательных явлений низка и не зависит от принимаемой дозы препарата.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, аллопуринол, целевой уровень, титрование, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». РМЖ. 2022;6:17–22.

ABSTRACT

Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Aim: to determine the probability of achieving the target serum urate (SU) level in patients with gout when the allopurinol dose is escalated as part of the "treat to target" strategy.

Patients and Methods: the study included patients over 18 years old with a diagnosis of gout ($n=78$) and SU level >360 $\mu\text{mol/L}$, who do not use urate-lowering agents and have no contraindications to allopurinol intake. Allopurinol was prescribed to every patient at an initial dose of 100 mg/day, followed by an increase in the dose every 2–3 weeks per 100 mg/day until the target SU level is reached (<300 $\mu\text{mol/L}$ in patients with tophaceous gout ($n=33$) and <360 $\mu\text{mol/L}$ in other patients ($n=45$)). The maximum dose of allopurinol was 900 mg/day. In patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 30–59 ml/min/1.73m² ($n=9$) — 300 mg/day. Laboratory tests included the determination of the level of SU, ALT, AST and creatinine at each visit. The GFR was calculated using the CKD-EPI equation. The primary endpoint was the achievement of the target SU level, the secondary endpoint was the therapy efficacy after 6 months from the study initiation and the effect of allopurinol therapy on indicators reflecting kidney and liver functions.

Results: during allopurinol dose titration, the target SU level was achieved in 67 (86%) patients. The study was completed by 71 patients, of whom 52 (73%) had SU levels remaining within the established standard values at the time of the final visit (after 6 months). In the 15 (22%) patients who reached the target SU level during the dose titration, the SU level exceeded the target values at the final visit. In 5 (56%) patients with eGFR within 30–60 mL/min/1.73 m² by the end of the study, the SU level corresponded to the target, in 6 (67%) patients there was an

increase in eGFR to >60 mL/min/1,73 m². The average creatinine level in 71 patients after the end of the study decreased from 89.1 ± 18.8 μ mol/L to 83.4 ± 15.5 μ mol/L. Serum levels of AST and ALT did not reach twice the upper limit of the norm in any patient, regardless of the allopurinol dose. In 3 cases, allopurinol was canceled: in 2 patients due to an allergic reaction (at the allopurinol dose of 100 and 300 mg/day) and in 1 patient due to a decrease in eGFR <30 mL/min/1,73 m² (at the allopurinol dose 200 mg/day).

Conclusion: gradual dose escalation of allopurinol allows to achieve the target SU level in 86% of patients with gout. In 22%, the effect escapes, which determines the need for the follow-up of SU levels in patients with the achieved target SU level. The probability of allopurinol withdrawal due to the adverse events is low and does not depend on the drug dose.

Keywords: gout, uric acid, allopurinol, target level, titration, chronic kidney disease.

For citation: Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the «treat to target» strategy. RMJ. 2022;6:17–22.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра — системное аутовоспалительное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в тканях и развитием в связи с этим воспаления у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Важнейшим компонентом терапии подагры является прием уратснижающих препаратов, рациональное и длительное применение которых направлено на достижение и поддержание уровня урикемии ниже определенных значений, что является основой полного контроля над заболеванием, включающего отсутствие приступов артрита и связанной с заболеванием боли, полное рассасывание имеющихся в организме отложений кристаллов уратов и предотвращение образования новых [3, 4].

Любые действующие рекомендации по лечению подагры непременно включают положение о необходимости достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови. Этот уровень определен как величина <360 мкмоль/л для всех пациентов и <300 мкмоль/л для пациентов с тяжелой подагрой (наличие подкожных и/или внутрикостных тофусов, хронического артрита, подагрической артропатии) как в национальных, так и в некоторых зарубежных и межнациональных рекомендациях [5–9]. Достижение целевых уровней МК, таким образом, считается основной целью лечения и базовым методом оценки эффективности терапии, поскольку отражает постепенное рассасывание кристаллов уратов, включая тофусы, снижение частоты острых приступов подагрического артрита вплоть до их полного исчезновения [10–14]. Препаратом первой линии терапии подагры, как постулируют все основные рекомендации [5–9, 15], является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, который, исходя из длительного в сравнении с другими уратснижающими средствами опыта его применения, доказанной эффективности [12, 16, 17], предполагаемого кардиопротективного действия [18, 19] и экономической целесообразности [20], рассматривают в качестве препарата первой линии терапии подагры [21].

Максимально допустимая доза аллопуринола весьма высока — 900 мг/сут, однако в клинической практике дозы выше 300 мг/сут назначаются редко, что осложняет реализацию таргетного принципа терапии подагры [22]. Более того, насколько оправдан метод титрования дозы аллопуринола до максимально возможной, практически не изучено; и даже в сравнительных исследованиях применяемые дозы препарата, как правило, не превышали 300 мг/сут, предопределяя относительно редкое (36–42%) достижение целевого уровня МК при использовании низких доз препарата [23–25]. При этом одной из причин плохого контроля над заболеванием считается неоптимальная лекарственная, прежде всего уратснижающая, терапия [26].

Цель исследования: определение вероятности достижения целевого уровня МК сыворотки крови у пациентов с подагрой при последовательном титровании дозы препарата до максимально возможной в соответствии со стратегией «лечение до цели».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одноцентровом проспективном 6-месячном исследовании эффективности аллопуринола при назначении в соответствии со стратегией «лечение до цели» приняли участие 78 пациентов с подагрой, наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2017 г. по январь 2021 г.

Критерии включения:

- ♦ установленный диагноз подагры (критерии ACR/EULAR 2015) [27];
- ♦ возраст старше 18 лет;
- ♦ уровень МК сыворотки крови >360 мкмоль/л;
- ♦ неиспользование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование;
- ♦ наличие двух и более приступов артрита за последний год;
- ♦ подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- ♦ наличие любых других ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным артритом, включая системные заболевания соединительной ткани, спондилоартриты, другие микрокристаллические артриты;
- ♦ наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования;
- ♦ расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²;
- ♦ наличие противопоказаний к приему аллопуринола, перечисленных в инструкции по медицинскому применению, включая аллергические реакции и реакции гиперчувствительности [28], а также анамнестические данные о нежелательных явлениях и/или неэффективности предшествующего приема аллопуринола, по мнению врача и/или пациента;
- ♦ двукратное превышение верхней границы нормативного показателя уровней трансаминаз (АЛТ и АСТ) крови, печеночная недостаточность;
- ♦ злокачественные новообразования в анамнезе в течение предшествующих 5 лет;
- ♦ потребность в назначении терапии любым другим препаратом, снижающим уровень МК, помимо аллопуринола;
- ♦ отказ от приема уратснижающей терапии.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом.

Всем включенным в исследование пациентам инициировали терапию аллопуринолом в начальной дозе 100 мг 1 р/сут, каждые 2–3 нед. проводилось измерение сывороточного уровня МК крови, при сохранении уровня МК выше целевого дозу увеличивали на 100 мг/сут вплоть до достижения целевого уровня МК, при необходимости титрование дозы проводилось до максимально допустимой — 900 мг/сут. У пациентов с наличием ХБП 3-й степени (рСКФ в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м²) максимальная доза аллопуринола составила 300 мг/сут. У пациентов с подагрой, характеризующейся наличием подкожных тофусов, целевой уровень МК сыворотки крови был принят за величину <300 мкмоль/л, у остальных пациентов — <360 мкмоль/л.

По достижении целевого уровня МК титрование дозы прекращали, и пациент принимал препарат в подобранной дозе вплоть до завершения исследования. Через 6 мес. от начала приема препарата вновь проводилось исследование сывороточного уровня МК с целью определения стабильности достигнутого результата (целевого уровня МК сыворотки). Период наблюдения за каждым пациентом составил 6 мес. (26 нед.) непрерывного применения аллопуринола.

В качестве профилактики приступов артрита препаратом выбора был колхицин в дозе 0,5 мг/сут, при противопоказаниях и/или плохой переносимости — НПВП в минимальной эффективной противовоспалительной дозе, при их непереносимости или наличии противопоказаний — глюкокортикоиды (преднизолон 7,5 мг/сут). Выбор конкретного препарата проводился индивидуально, с учетом имеющихся противопоказаний к длительному применению этого препарата. Пациенты, у которых развились непереносимость или нежелательные явления при приеме одного препарата, могли перейти на прием другого лекарственного средства или полностью прекратить профилактический прием.

Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК, АЛТ, АСТ и креатинина на каждом визите. На первом и последнем визитах проводился общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-EPI — креатинин (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate, CKD-EPI creatinine equation).

Первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки при применении аллопуринола путем титрования до максимально возможных доз (первичную конечную точку определяли у всех пациентов, включенных в исследование). Вторичными конечными точками являлись влияние проводимой терапии аллопуринолом на показатели, отражающие функцию почек и печени, и эффективность терапии через 6 мес. от начала исследования, также определяемая при помощи вычисления доли пациентов с целевым уровнем МК (вторичные конечные точки определяли у пациентов, завершивших исследование).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений (M±δ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения признаков двух зависимых групп использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с подагрой представлена в таблице 1.

Уровень МК <360 мкмоль/л был определен как целевой для 45 (57,7%) пациентов, уровень <300 мкмоль/л — для 33 (42,3%) пациентов.

У 9 (11,5%) из 78 пациентов с наличием ХБП 3-й степени (рСКФ в пределах 30–60 мл/мин/1,73 м²) максимально используемая доза аллопуринола составила 300 мг/сут.

В процессе титрования дозы аллопуринола целевой уровень МК был достигнут у 67 (86%) из 78 пациентов. По мере увеличения дозы аллопуринола число пациентов, достигших искомого уровня МК сыворотки, проспективно увеличивалось (см. рисунок). В дальнейшем доза аллопуринола оставалась неизменной в течение всего оставше-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой (n=78) перед назначением аллопуринола

Оцениваемый параметр	Результат
Общая характеристика	
Возраст, лет (M±δ)	50,7±10,5
Пол (мужчины/женщины), n (%)	71 (91) / 7 (9)
Рост, см (M±δ)	177,6±9
Масса тела, кг (M±δ)	93,3±15
ИМТ, кг/м ² (M±δ)	29,6±4,5
Лабораторные данные (сывороточные уровни)	
МК, мкмоль/л (M±δ)	527,6±101,3
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	89,1±18,8
АСТ, ед/л (M±δ)	20,5 [17,1; 27,7]
АЛТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	22,4 [17,6; 34,6]
КФК, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	95,6 [61; 133]
Глюкоза, ммоль/л (M±δ)	5,9±1,5
СРБ, мг/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	1,55 [0,9; 4,6]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	89,1±18,8
Клинические данные	
Длительность заболевания, лет (Ме [25-й; 75-й перцентили])	9,9 [4,7; 14,9]
Количество пораженных суставов (анамнез) (Ме [25-й; 75-й перцентили])	4 [3; 9]
Частота приступов артрита в год (Ме [25-й; 75-й перцентили])	5 [3; 10]
Наличие тофусов, n (%)	33 (42,3)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, n (%)	13 (16,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (56,4)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	29 (37,2)
ХБП 3-й степени (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	9 (11,5)

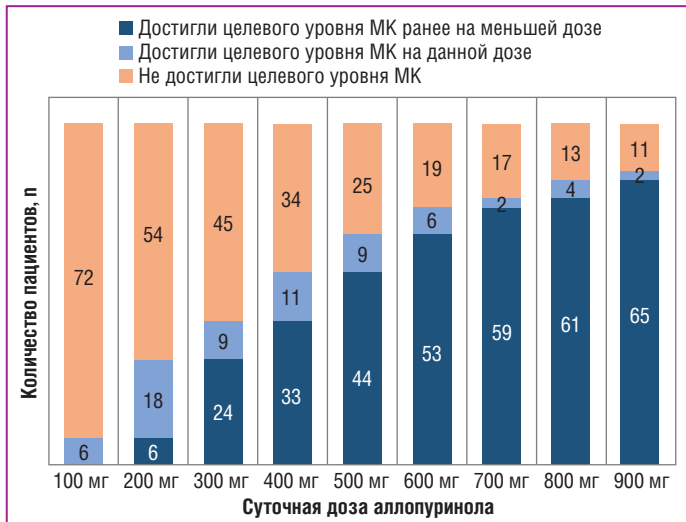


Рисунок. Вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки пациентами с подагрой (n=78) в зависимости от максимальной дозы аллопуринола при ее титровании

гося периода исследования, при этом уровень МК сыворотки от момента завершения титрования дозы препарата вплоть до завершающего визита не определялся.

Так, за время наблюдения из исследования были исключены 7 (9%) из 78 пациентов. В 3 случаях пациенты были исключены по причине прекращения приема аллопуринола в связи с развитием нежелательных реакций: у 2 пациентов — аллергической реакции по типу крапивницы при приеме аллопуринола в дозах 100 и 300 мг/сут (в обоих случаях симптомы быстро и полностью регрессировали на фоне приема антигистаминных препаратов) и у одного пациента было зафиксировано увеличение сывороточного уровня креатинина (166 мкмоль/л) и снижение рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (доза аллопуринола на этот момент составляла 200 мг/сут). Четыре пациента не явились на запланированные визиты и также были выведены из исследования. При этом все 67 пациентов, у которых в процессе титрования дозы был достигнут целевой уровень МК сыворотки, завершили исследование.

Таким образом, исследование завершил 71 пациент, все они были обследованы через 6 мес. от начала приема

аллопуринола. Из них вторичная конечная точка (сохранение целевого уровня МК сыворотки) была достигнута у 52 (73%), т. е. сывороточный уровень МК оставался в пределах установленных нормативных значений на момент завершающего визита (6 мес. от начала терапии).

У 15 (22%) из 67 пациентов, достигших целевого уровня МК, уровень МК на момент завершающего визита превысил целевой, хотя и был ранее достигнут в процессе титрования дозы аллопуринола. Дозы аллопуринола на момент прекращения титрования (при достижении целевого уровня МК сыворотки) у этих пациентов распределились следующим образом: 100 мг/сут — 1 пациент, 200 мг/сут — 3 пациента, 300 мг/сут — 1 пациент, 400 мг/сут — 2 пациента, 500 мг/сут — 2 пациента, 600 мг/сут — 1 пациент, 700 мг/сут — 1 пациент, 800 мг/сут — 3 пациента и 900 мг/сут — 1 пациент. Пять из 15 указанных пациентов принимали на момент прекращения титрования низкие дозы препарата (≤300 мг/сут), еще 5 пациентов — средние (400–600 мг/сут) и оставшиеся 5 пациентов — высокие (700–900 мг/сут). Таким образом, возможность эскалации дозы препарата оставалась у 14 из тех 15 пациентов, у которых исходно целевой уровень МК был достигнут, однако на момент окончания исследования уровень МК вновь превышал целевой.

У 5 (56%) из 9 пациентов с рСКФ в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м² к концу исследования сывороточный уровень МК соответствовал целевому, причем в 6 из 9 случаев отмечалось значимое увеличение рСКФ до величин, превышающих 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

Также у завершивших исследование пациентов (n=71) было отмечено снижение среднего сывороточного уровня креатинина и увеличение медианы уровня АСТ, не имевшее клинического значения. Средние значения рСКФ не изменились (табл. 3).

Прием высоких доз (700–900 мг/сут) аллопуринола пациентами с подагрой (n=14) также не приводил к значимым изменениям исследуемых показателей (табл. 4).

Ни у одного пациента, независимо от принимаемой дозы аллопуринола, сывороточные уровни АСТ и АЛТ не достигли двукратного превышения верхней границы нормы.

Таблица 2. Значения уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой и рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², получавших терапию аллопуринолом, в начале и по завершении исследования (n=9)

Возраст, лет	Доза аллопуринола, мг/сут	Исходный уровень МК, мкмоль/л	Уровень МК спустя 6 мес. после начала терапии, мкмоль/л	Исходный уровень рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	рСКФ спустя 6 мес. после начала терапии, мл/мин/1,73 м ²	Достижение целевого уровня МК
62,2	100	414	307	59,6	84,21	Да
51,3	300	580	280	59,36	72,12	Да
62	200	432	264	56,01	82,85	Да
71,5	300	474	340	53,17	65,74	Да
59,7	300	625	406	58,86	65,39	Нет
54,3	300	423	298	57,34	67,48	Да
49,8	300	553	452	48,39	51,03	Нет
62,3	300	475	403	58,33	57,14	Нет
52,3	300	694	478	43,2	45,2	Нет

Таблица 3. Значения уровней креатинина, трансаминаз сыворотки и рСКФ у получавших терапию аллопуринолом в начале и по завершении исследования (n=71)

Параметр	До начала терапии	Спустя 6 мес. после начала терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	89,1±18,8	83,4±15,5	0,023
АСТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	20,5 [17,1; 27,7]	22,9 [17,4; 31,5]	0,041
АЛТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	22,4 [17,6; 34,6]	23,3 [19,9; 38,7]	0,22
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	89,1±18,8	91,3±17,3	0,88

Таблица 4. Значения уровней креатинина, трансаминаз сыворотки и рСКФ у получавших терапию аллопуринолом в дозе 700–900 мг/сут в начале и по завершении исследования (n=14)

Параметр	До начала терапии	Спустя 6 мес. после начала терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	87,3±18	76,1±13,2	0,12
АСТ, ед/л (M±δ)	19,5 [15,7; 19,5]	19 [14; 31]	0,080
АЛТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	18,4 [18,4,6; 21,7]	22,3 [15; 43,3]	0,38
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	91,4±16,4	101,4±19,3	0,20

Обсуждение

Хотя аллопуринол используется для лечения подагры на протяжении более полувека и признан препаратом первой линии уратснижающей терапии, значительная часть пациентов, его принимающих, не достигают необходимого уровня МК сыворотки, что предопределено использованием низких доз, тогда как данные об эффективности высоких (>600 мг/сут) и средних (400–600 мг/сут) доз аллопуринола весьма ограничены [29–31]. Еще меньше данных о практическом применении методики индивидуального подбора дозы аллопуринола путем постепенной ее эскалации, но и в этом случае используемая суточная доза, как правило, не превышает 600 мг/сут [32], тогда как инструкцией лимитировано назначение значительно большей дозы (>900 мг/сут) [5]. В российской популяции проспективные исследования, посвященные изучению возможности практического применения высоких доз аллопуринола пациентами с подагрой, до настоящего момента вовсе не проводились. Данная работа является одной из немногих проспективных работ, где одновременно проводились и титрование дозы препарата до максимально возможной, и последовательная оценка достижения целевого уровня МК исходя из существующих рекомендаций.

Главный результат нашей работы — подтверждение того, что таргетное лечение аллопуринолом, осуществляемое в полном соответствии с действующими федеральными рекомендациями, позволяет реализовать желаемую цель терапии у большинства пациентов с подагрой [5]: первичная конечная точка была достигнута у 86% из включенных в исследование пациентов, причем почти у половины из них целевой уровень МК, исходя из тяжести подагры, был определен как величина <300 мкмоль/л, а не <360 мкмоль/л, что является отличительной особенностью нашего исследования.

В настоящий момент есть данные всего двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность стратегии «лечение до достижения цели» с лечением подагры без определенного уровня МК, которого необходимо добиться [32, 33]. В одном из них приняли участие 517 пациентов, из которых 255 пациентов основной группы получали терапию под наблюдением медицинской сестры строго в соответствии с таргетным принципом терапии (в качестве первой линии терапии назначался аллопуринол 100 мг/сут, доза которого увеличивалась каждые 3–4 нед. в зависимости от концентрации уратов

сыворотки, вплоть до максимальной — 900 мг 1 р/сут; при недостижении целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) вместо аллопуринола назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут (при необходимости доза увеличивалась до 120 мг/сут) или бензбромарон в дозе 50 мг/сут (с возможным титрованием до 200 мг/сут) [33]. Остальные 262 пациента получали терапию под руководством врача общей практики, без строгого контроля. При строгом контроле за терапией через 2 года от начала лечения продолжали получать уратснижающие препараты 96% пациентов, тогда как в группе сравнения — только 47% пациентов. И в основной группе, и в группе сравнения наиболее часто применяемым препаратом был аллопуринол (84% и 96% пациентов соответственно). То есть, практически как и в нашем случае (86% пациентов), у 84% пациентов основной группы подобная терапия была достаточной для достижения целевого уровня МК сыворотки, при этом у 80% из них доза препарата была больше 300 мг/сут (в среднем — 460 мг/сут). Оставшиеся 16% принимали либо фебуксостат (14%), либо, крайне редко (2%), урикозурики, и ни одному из пациентов не потребовалась комбинированная терапия (ингибитор ксантиноксидазы + урикозурик), что крайне важно, так как и монотерапия урикозуриками, и комбинированное лечение (ингибитор ксантиноксидазы + урикозурик) в РФ затруднительны по причине отсутствия зарегистрированных в нашей стране препаратов этой группы.

Таким образом, данные M. Doherty et al. [33] показали, что даже спустя 2 года от начала терапии при должном контроле у 95% пациентов сывороточный уровень МК можно поддерживать на уровне меньшем, чем 360 мкмоль/л, тогда как таковых в группе сравнения было всего 30% (отношение рисков 3,18, 95% доверительный интервал 2,42–4,18). В сопоставимом по времени проведения отечественном исследовании доля пациентов, которые поддерживали сывороточный уровень МК в указанном пределе и в большинстве своем воздерживались от динамического наблюдения у ревматолога и, следовательно, от титрования дозы аллопуринола, также была низкой, составив всего 24% [34]. Достижение желаемой цели лечения в случае неэффективности аллопуринола, применяемого в максимальных дозах, или при наличии противопоказаний к его использованию возможно при назначении фебуксостата, по нашим данным, почти в ¾ от всех случаев [35], что подтверждает оптимальное как с точки зрения клинической практики, так и с точки зрения медико-экономического

анализа применение подобной схемы терапии (эскалация дозы аллопуринола с последующей заменой на фебуксостат при неэффективности первого) [20, 33]. Наконец, интересным результатом работы M. Doherty et al. [33] было отсутствие нарастания частоты нежелательных явлений при титровании дозы аллопуринола у пациентов со сниженной функцией почек, что согласуется с результатами исследования L.K. Stamp et al. [32]: титрование, при необходимости, дозы аллопуринола до 600 мг/сут при умеренном снижении рСКФ не привело к увеличению частоты нежелательных эффектов, связанных с приемом аллопуринола, но увеличило долю пациентов, достигших и длительно, на протяжении периода наблюдения поддерживающих целевой уровень МК сыворотки, более чем в 2 раза (с 32% до 69%). В нашей работе мы сознательно лимитировали дозу аллопуринола у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², учитывая возможные риски токсико-аллергических реакций [36], однако по результатам наблюдения у 5 из 9 таких пациентов проводимая терапия способствовала улучшению показателя, что, во-первых, косвенно подтверждает возможность нефропротективного действия аллопуринола при подагре [37], а во-вторых, позволяет вкуче с отсутствием иных нежелательных эффектов рассматривать в перспективе возможность дальнейшего нарастания суточной дозы препарата вплоть до достижения целевого уровня МК сыворотки. Последний постулат находит подтверждение и в крупном исследовании LASSO, основной задачей которого было изучение безопасности применения различных доз аллопуринола пациентами с подагрой (n=1735) при ежемесячных визитах [38]. Исследователям рекомендовали (но не требовали) титровать дозу препарата до достижения уровня МК сыворотки < 360 мкмоль/л. Анализ проводился в 3 группах: принимавших аллопуринол в дозе < 300 мг/сут (таковых было 14,4%), в дозе 300 мг/сут (большинство (65,4%) принимало препарат в указанной дозе) и в дозе > 300 мг/сут (20,2% пациентов, причем 1,1% пациентов принимали препарат в дозе ≥ 700 мг/сут). Вероятность частоты нежелательных явлений и обусловленной ими отмены препарата была обескураживающей: доза до 300 мг/сут вызывала нежелательные явления у 15,2%, доза 300 мг/сут — у 9,5%, доза > 300 мг/сут — у 11,4%. Частота нежелательных явлений, приведших к отмене аллопуринола или выводу из исследования, — 10,8, 3,6 и 1,7% соответственно. То есть вероятность нежелательных явлений не нарастала с увеличением дозы препарата, а вероятность прекращения терапии и вовсе снижалась. В нашем случае у всех 4 пациентов, которым пришлось отменить аллопуринол, нежелательные реакции развивались при приеме низких доз препарата, что, как и нарастающая в зависимости от дозы аллопуринола вероятность достижения целевого уровня МК крови, согласуется с данными исследования LASSO. Тем более не понятны опасения исследователей, участвующих в LASSO, легко титровавших суточную дозу аллопуринола до 300 мг, но редко назначавших большие дозы.

Доступность терапии аллопуринолом в РФ максимально высока: аллопуринол независимо от фирмы-производителя входит в число жизненно важных препаратов, что предопределяет его низкую стоимость. Помимо аллопуринола, выпускаемого отечественными производителями, в РФ также зарегистрирован и доступен препарат Милуриг® (Венгрия), единственный европейский аллопуринол в нашей стране, опыт применения которого исчисляется десятилетиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать очевидный вывод о высокой эффективности применения аллопуринола в качестве первой линии терапии подагры путем титрования дозы согласно стратегии «лечение до цели». Учитывая, что у части пациентов с уже подобранной дозой аллопуринола при динамическом наблюдении было зафиксировано повышение сывороточного уровня МК выше лимитированного, целесообразно оценивать уровень МК в динамике и тогда, когда целевой уровень МК достигнут. Следует констатировать также, что вероятность отмены аллопуринола из-за развития нежелательных явлений низка и не зависит от принимаемой дозы препарата.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках научной темы № 0397-2020-0007 «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)».

Литература

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7. [Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. Rheumatology Science and Practice. 2004;42(1):5-7 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
2. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60-77 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
3. Dalbeth N., Stamp L.K., Taylor W.J. What is remission in gout and how should we measure it? Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1007-1009. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa853.
4. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov E.L. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
5. Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. (Электронный ресурс.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/251_1 (дата обращения: 01.09.2022). [Association of Rheumatologists of Russia. Gout. Clinical guidelines. 2018. (Electronic resource.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/251_1 (access date: 01.09.2022) (in Russ.)].
6. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141-146. [Eliseev M.S. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):141-146 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-141-146.
7. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-609. [Eliseev M.S. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain itmes. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):600-609 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-600-609.
8. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford). 2017;56(7):e1-e20. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156.
9. 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;87(5):395-404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
10. Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol. 2001;28(3):577-580.
11. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. Ann Rheum Dis. 2007;66(8):1056-1058. DOI: 10.1136/ard.2006.060368.
12. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002;47(4):356-360. DOI: 10.1002/art.10511.
13. Shoji A., Yamana 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 Care & Research. 2004;51(3):321-325.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>