

И.В. Мухин

Донецкий государственный  
медицинский университет

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

**Ключевые слова:**  
современное лечение,  
первичная подагра.

**Резюме.** Заболеваемость подагрой в странах Европы неуклонно повышается. Вопросы лечения заболевания остаются до конца не решенными. Особенностью заболевания является частое поражение внутренних органов, в первую очередь почек с развитием почечной недостаточности, что существенно затрудняет проведение терапии. В обзоре литературы представлены основные тенденции и направления терапии подагры и ее осложнений.

Заболеваемость подагрой за последнее десятилетие неуклонно повышается. В странах Западной Европы и США она диагностирована приблизительно у 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 55 лет – у более 6%. В то же время подагрическую нефропатию отмечена почти у 100% больных подагрой (Сура В.В. и соавт., 1995).

Подагра тесно связана с нарушением пуринового обмена. Конечным продуктом обмена пуринов является мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин), которая находится в сыворотке крови в двух формах: свободной (более  $\frac{3}{4}$ ) и связанной с белками (Горленко А.П., 1982).

Из общего количества мочевой кислоты (более 1 г) ежесуточно обменивается около 50–70%. Бульшая ее часть (примерно  $\frac{2}{3}$ ) элиминирована почками, а меньшая – разрушается главным образом в пищеварительном тракте, расщепляясь до углекислого газа и аммиака (Кинев К., 1980).

В норме часть профильтровавшейся в клубочках мочевой кислоты (менее  $\frac{1}{4}$ ) экскретируется с мочой (Ким-Джен-ги, Козлова В.Н., 1980). Повышение урикемии влечет за собой относительное замедление канальцевой реабсорбции, что в итоге приводит к понижению ее элиминации.

Гиперурикемию считают клинико-биохимическим проявлением декомпенсированного нарушения пуринового обмена (Николенко Ю.И. и соавт., 1993; Wise С.М., Agudelo С.А., 1996).

Лечение подагры остается до настоящего времени сложной и до конца не решенной проблемой. Из средств, обладающих гипоурикемическим действием, первостепенное значение имеют урикодепрессанты. Наибольшее распространение получил аллопуринол, который обладает специфической способностью подавлять фермент ксантиноксидазу, участвующий в превращении гипоксантина в ксантин, а затем – в мочевую кислоту (Синяченко О.В. и соавт., 1991). Начало действия препарата приходится на 2-е сутки от начала приема, а период полувыведения составляет до 22 ч, что дает возможность принимать его однократно в течение суток – в утренние часы, когда концентрация мочевой кислоты в крови достигает максимальных

значений (Синяченко О.В., 1992). Средняя суточная доза составляет 400–800 мг.

Первоначальная доза аллопуринола зависит от уровня мочевой кислоты и оксипуринола в крови, а также показателей функции почек. Лечение, как правило, начинают с минимальной дозы (100–200 мг/сут утром однократно), повышая ее до нормализации урикемии (Синяченко О.В., 1992). У больных с урикемией, не превышающей 0,45 ммоль/л, аллопуринол можно назначать через день по 100–200 мг/сут. При повышении уровня мочевины в крови до 10 ммоль/л, креатинина – до 200 мкмоль/л и оксипуринола – до 130 мкмоль/л дозу чаще всего снижают на 30–50% от исходной.

После прекращения приема препарата концентрация мочевой кислоты в крови уже через 4–6 дней вновь восстанавливалась до исходных цифр, что, как правило, сопровождалось увеличением выраженности суставного синдрома, поэтому препарат в поддерживающих дозах следует принимать длительно и непрерывно. Кроме того, эффективность урикодепрессивной терапии зависит от сроков начала лечения, поэтому аллопуринол целесообразно назначать сразу после установления диагноза подагры (Насонова В.А., 1987). Эффект такого лечения заключается в торможении образования уратов в крови и предотвращении их отложения в почках или других органах (Kenneth H. et al., 1978). У больных с почечной недостаточностью рефрактерность к аллопуринолу преодолевается гемодиализом (Perazella M.A., 1996).

Основными показаниями для назначения аллопуринола являются уrolитиазная и другие формы нефропатии, в том числе протекающие с почечной недостаточностью, а также интермиттирующий и хронический подагрический полиартрит (Nakamura T. et al., 1996).

Терапевтический эффект аллопуринола при идиопатических уратных камнях можно повысить сочетанным применением цитратных смесей (Ichida K. et al., 1996). Такая комбинация способствует растворению или уменьшению объема конкрементов с последующим спонтанным их отхождением.

Длительный и систематический прием аллопуринола предотвращает развитие нефропатии и прогрессирование артрита (Hill J., 1999). Как правило, уже возникший до начала систематического лечения патологический процесс в почках при подагре приостановить не удастся (Nakamura T. et al., 1996). В редких случаях наблюдается обратное развитие признаков почечной недостаточности при включении аллопуринола в комплекс лечебных мероприятий (Баятова К.В., 1981).

Необходимо отметить, что лечение больных подагрой аллопуринолом может привести к накоплению токсических метаболитов – оксипуринов и пиразоло-пиримидинов, что в свою очередь ведет к поражению печеночной ткани (Kong L.D. et al., 2000). Риск токсического поражения печени метаболитами аллопуринола значительно повышается у больных с почечной недостаточностью (Kong L.D. et al., 2000). Среди других побочных эффектов аллопуринола следует отметить лихорадку, гематологические расстройства, поражение кожи (Matsushita K. et al., 1985). Как считают, развитию гиперчувствительности к аллопуринолу способствуют прием диуретиков и развитие почечной недостаточности. В последнем случае период полувыведения препарата превышает 10 сут, что и приводит к развитию токсических проявлений со стороны печени и кожи (Hande E.R. et al., 1984).

По мнению исследователей, назначать аллопуринол необходимо только до тех пор, пока не будет достигнута нормализация уровня мочевой кислоты в крови (McGill N.W., 2000), хотя Э.Г. Пихлак и В.Г. Пилаев (1981) рекомендуют непрерывную терапию, поскольку в случае ее прекращения урикемия и урикозурия возвращаются к исходному уровню уже на 3–4-й день. Такой подход, по мнению К. Toda и J. Hiroshima (2000), увеличивает выживаемость больных, принимавших в течение длительного времени аллопуринол в низких дозах по сравнению с пациентами, которые получали урикодепрессивное лечение только во время обострения суставного синдрома.

Учитывая определенный риск развития осложнений в результате применения аллопуринола, не рекомендуется назначать одинаковое лечение всем больным подагрой (Smith P. et al., 2000), а целесообразно применять препарат только при гиперурикемии свыше 0,531 ммоль/л (Vinciullo S., 1984). При невысокой концентрации мочевой кислоты в крови аллопуринол можно использовать прерывисто, что позволит избежать развития токсических эффектов (Hande E.R. et al., 1984; Wallach S.L., 1998). Окончательно не определена лечебная тактика при бессимптомной гиперурикемии и необходимости медикаментозной коррекции уровня мочевой кислоты (Lin K.C. et al., 2000). Проведено проспективное 5-летнее наблюдение за 223 мужчинами с бессимптомной гиперурикемией. Установлено, что у 42 из них развились клинические проявления подагры. Факторами, способствующими появлению симптомов заболевания, являются прием алкоголя, диуретиков, в

первую очередь тиазидных, избыточная масса тела и уровень мочевой кислоты в крови, превышающий 8 мг на 1 децилитр (Lin K.C. et al., 2000).

Кроме аллопуринола, определенным урикодепрессивным действием обладает оротовая кислота (Keitel R., Keitel W., 2000). Она является одним из предшественников нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот. Гипоурикемическое действие оротовой кислоты объясняется тем, что каждая ее молекула необратимо извлекает из клеточного обмена молекулу фосфорибозилпирофосфата. Кроме того, препарат обладает слабым противовоспалительным действием. Оротовая кислота, которую применяют в виде калиевой соли (оротат калия), не только снижает уровень урикемии, но и потенцирует гипоурикемические свойства аллопуринола. Влияние оротата калия на процесс в почках при подагре практически не изучен. Среди препаратов оротовой кислоты наибольшее распространение получил оротат калия в суточной дозе 2–4 г в течение 20–30 дней, 3–5 курсов в год. Абсолютные противопоказания к назначению оротовой кислоты не известны, за исключением гиперкалиемических состояний (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994; Keitel R., Keitel W., 2000).

Менее широко используют урикозурические препараты (сульфинпиразон) (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994). Они тормозят реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и способствуют выведению ее с мочой, вследствие чего снижается уровень урикемии. В первые 3–7 дней от начала их приема происходит перераспределение уратов и выход из депо в кровь (Баринов Э.Ф., 1997). Клинически это может проявляться обострением артрита. К 7–10-му дню от начала приема происходит нормализация уровня мочевой кислоты в крови и уменьшается выраженность суставного синдрома.

Другой представитель группы урикозурических средств – пробенецид – способен увеличивать период полураспада нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хотя их уриконормализующая способность уступает бензбромарону. Начальная доза пробенецида составляет 500–1000 мг/сут, через 2–5 нед дозу можно повысить вдвое (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994). Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, диспепсия, диарея, дерматит, лихорадка и анемия. Следует проявлять осторожность при назначении урикозурических средств с антикоагулянтами, поскольку они увеличивают их период полувыведения, а, следовательно, могут стать причиной геморрагических осложнений (Мухин Н.А. и соавт., 1998).

Другой урикозурический препарат – сульфипиразон назначают в дозе 200–600 мг в сутки через 5–6 ч. Начальная доза обычно составляет 200–300 мг. В последующие дни ее повышают до средней суточной. Курс лечения – 7–10 дней. Антагонистом антурана являются НПВП из группы салицилатов (Мухин Н.А. и соавт., 1997). Прием препарата вызывает развитие тяжелых осложнений

ний, в первую очередь со стороны почек и печени, провоцирует обострения язвенной болезни, поэтому в последние годы для плановой терапии подагры его применяют редко.

Тиениловую кислоту используют у больных подагрой с артериальной гипертензией, поскольку она обладает свойством понижать АД и оказывает диуретическое действие. Препарат назначают в дозе 250 мг/сут в 1–2 приема на протяжении нескольких месяцев или лет (Bosmansky K. et al., 1983; Ненашева Т.М., 1995).

При развитии подагрической нефропатии целесообразность назначения урикозурических средств ставится под сомнение. Эти лекарственные препараты нередко усиливают выраженность нефропатии и могут приводить к нефролитоазу (Джавадзаде М.Д., 1985). Поэтому применение урикозурических средств при мочекаменной болезни и снижении функции почек у больных подагрой противопоказано (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994). Более того, эти препараты не рекомендуется назначать больным с любой формой подагрической нефропатии (Toda K., Hiroshima J., 2000). Применение препаратов этой группы при уролитоазной форме нефропатии возможно только на фоне приема большого количества жидкости и ощелачивания мочи (Masbernard A., Gindicelli C.P., 1981). Образование конкрементов в мочевых путях можно предотвратить параллельным использованием аллопуринола в невысоких дозах (Masbernard A., Gindicelli C.P., 1981).

У больных с нефрологической патологией часто используют мочегонные препараты, в первую очередь тиазидные диуретики (Gurwitz J.H. et al., 1997). Однако они вызывают гиперурикемию, поэтому их применение при подагре, особенно при подагрической нефропатии, противопоказано (Keitel R., Keitel W., 2000; Pascual E., 2000). У таких пациентов возможно развитие острой почечной недостаточности (Ненашева Т.М., 1994). Желательно применять не тиазидные диуретики, а антагонисты альдостерона, механизм действия которых не способствует возникновению гиперурикемии.

Действие ферментных препаратов при подагре основано на способности разрушать мочевую кислоту. Уратоксидаза оказывает окисляющее действие на мочевую кислоту, переводя ее в неактивный аллантаин, который быстро растворяется в воде и выводится из организма с мочой (Lopez Jimenez M., 1999). Препарат применяют по 1000–2000 ЕД в сутки на протяжении 2 нед. Нормализация уровня мочевой кислоты происходит уже на 2–е–3–и сутки от начала его приема. Уратоксидазу применяют и у больных с компенсированной стадией почечной недостаточности. Гепатоксилазу, обладающую урикозурическим и урикодепрессивным эффектом, вводят по 10 000–20 000 ЕД 2–3 раза в неделю внутривенно на протяжении месяца, после чего курс лечения повторяют ежеквартально (Lopez Jimenez M., 1999).

Одним из вспомогательных методов лечения является энтеросорбция. Принцип лечебного дей-

ствия сорбентов заключается в том, что до 30% мочевой кислоты реабсорбируется через пищеварительный тракт и вновь поступает в кровяное русло. Прием сорбентов приводит к фиксации уратов на поверхности препарата, предотвращению их дальнейшего всасывания в кровь, что ведет к снижению уровня урикемии. Такой метод лечения наиболее показан больным с почечной недостаточностью (Wyndham M., 1998).

Колхицин остается основным средством для устранения острого подагрического артрита (Van Doornum S., Ryan P.F., 2000). Его лечебный эффект заключается в угнетении фагоцитоза кристаллов уратов клетками синовиальной оболочки, подавлении спонтанной миграции лейкоцитов в зону воспаления, торможении синтеза коллагена, стабилизации лизосомальных мембран от разрушения и предотвращении вторичных энзимных реакций (Ben-Chetrit E., Levy M., 1998). Кроме того, он способствует усилению продукции простагландина E и тромбоксана A<sub>2</sub>. Применение его при остром подагрическом артрите возможно в виде 2 вариантов: по 1 мг каждые 2 ч или по 0,5 мг каждый час до устранения артрита с последующим введением 2–3 мг/сут в течение нескольких дней до стихания острых явлений (Keitel R., Keitel W., 2000). У больных с хроническим подагрическим артритом с наличием тофусов препарат можно использовать в минимальных поддерживающих дозах – по 2–4 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 6 мг. Возможны комбинации колхицина с урикодепрессантами или урикозурическими препаратами для потенцирования эффектов (Van Doornum S., Ryan P.F., 2000). Для устранения острого артрита внутривенно вводят колхицин в дозе 3 мг/сут (Stephan W.H., 2000). Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются тромбофлебит в месте инъекции, а также диарея и тромбоцитопения. Противопоказаниями являются язвенная болезнь желудка, почечная и сердечная недостаточность. В этом отношении колхамин считается наиболее предпочтительным препаратом.

При лечении больных с подагрическим артритом незаменимы НПВП, причем больным с хронической формой артрита их назначают для длительного приема.

Одним из наиболее быстродействующих считается диклофенак натрия, который с успехом применяют при купировании подагрических суставных атак (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). Вместе с тем, при постоянном его применении возможно только гиперурикемическое действие. Производные индольного ряда (индометацин) по своему противовоспалительному эффекту занимают одно из лидирующих мест, а на обмен мочевой кислоты практически не влияют. При подагрической нефропатии их можно применять в форме свечей или дермальных мазей или гелей. У таких пациентов с успехом используют сулидак, который помимо противовоспалительного действия обладает способностью усиливать выведение уратов с

мочой. В последние годы стали применять селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – мелоксикам, набуметон, нимесулид (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). Установлена их достаточно высокая эффективность при подагре в сочетании с язвенной болезнью желудка (Van Doornum S., Ryan P.F., 2000). В перспективе возможным станет использование высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, находящихся еще на стадии клинических испытаний (Дзяк Г.В. и соавт., 1999).

Пациентам с острым и хроническим артритом проводят артикулярные аппликации 20–33% раствора диметил сульфоксида в сочетании с 15% раствором поливинилпирролидона и ксидифона ежедневно по 30 мин на протяжении 10 дней, а 2% раствор ксидифона применяют еще и перорально по 15 мл 2 раза в сутки до еды 2-недельными курсами ежемесячно (Perkins P., Jones A.C., 1999). Используют также смесь диметил сульфоксида с жидкими формами НПВП в виде артикулярных аппликаций.

НПВП повышают экскрецию мочевой кислоты (Дзяк Г.В. и соавт., 1999), могут отрицательно влиять на обмен электролитов, вызывая выраженный антинатрийуретический эффект, задержку жидкости и канальцевый ацидоз (Джавад-заде М.Д. и соавт., 1985; Дзяк Г.В. и соавт., 1999). При лечении больных с использованием НПВП возможны различные поражения почек: от острого интерстициального нефрита и папиллярного некроза, гломерулонефрита до тубулярного некроза и почечной недостаточности (Harris M.D. et al., 1999; Yamanaka H., Kamatani N., 1999). Особо неблагоприятно влияние НПВП на почки при подагре, поскольку они вызывают уменьшение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина в крови (Harris M.D. et al., 1999). В большей степени это относится в индометацину и фенилбутазону.

Между тем, интерстициальный нефрит – одна из наиболее распространенных форм висцеропатии при подагре – усугубляется действием НПВП. Длительный прием НПВП может привести к развитию тубулярной дисфункции, которая у каждого пятого пациента сопровождается гиперурикемией, способствующей снижению функции почек (Ненашева Т.М., 1994). Длительный прием НПВП в сочетании с аллопуринолом снижает их метаболизм в печени. Доказан риск применения НПВП при почечной недостаточности (Reeves B.W. et al., 1984). При наличии нефропатии у больных с подагрой прием НПВП оказывает слабый эффект. Возникший до начала систематического лечения патологический процесс в почках, как правило, приостановить не удастся (Синяченко О.В., Баринев Э.Ф., 1994; Мухин Н.А., и соавт., 1997; 1998).

Морфологическое сходство нефропатии при подагре с первичным гломерулонефритом дало возможность использовать средства патогенетической терапии в лечении больных с гломерулонефритом. Такие препараты, как азатиоприн и

б-меркаптопурин, тормозят синтез нуклеиновых кислот (Синяченко О.В., Баринев Э.Ф., 1994; Harris M.D. et al., 1999). Эти препараты способны повышать клубочковую фильтрацию, уменьшать протеинурию, отложения иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров и клеточную гломерулярную пролиферацию (Синяченко О.В., Баринев Э.Ф., 1994). При почечной недостаточности иммунодепрессанты противопоказаны, хотя имеются сведения о положительном эффекте комбинации некоторых иммунодепрессантов и аллопуринола у больных с трансплантированной почкой на фоне подагрической нефропатии (Jacobs F., et al., 1997).

Обоснование применения антиметаболитов при подагрическом гломерулонефрите основано также на активном включении их в пуриновый обмен. Азатиоприн представляет собой структурный аналог аденина и гипоксантина, быстро расщепляется на метилнитротимидазол и б-меркаптопурин. Меркаптопурин тормозит включение гипоксантина и гуанина в нуклеотиды, переводит гипоксантин, гуанин и аденин в риботид-форму посредством реакции с фосфорибозилпирофосфатом, а затем подавляет превращение инозинмонофосфата в соответствующие гуанил- и аденил-соединения, препятствует синтезу пуриновых нуклеотидов. Путем конкуренции с коэнзимами, повреждения превращения пуринов и непосредственного включения в нуклеиновые кислоты в клетке снижается уровень аденин- и гуанинсодержащих нуклеотидов и таким образом подавляется синтез ДНК и РНК (Синяченко О.В., Баринев Э.Ф., 1994).

В связи с торможением азатиоприном биосинтеза пуриновых оснований было высказано предположение о возможном его применении при нарушениях пуринового обмена, в частности у больных подагрой (Nakamura T., 1996). При использовании у добровольцев азатиоприна в дозе 100 мг/сут на протяжении 3 нед установлено достоверное подавление урикемии – в среднем с 0,345 до 0,295 ммоль/л (Maly J., 1982). Эти данные согласуются с результатами обследования реципиентов почечного трансплантата, получавших циклоспорин. При этом было обнаружено значительное повышение в крови концентрации мочевой кислоты и креатинина, содержание которых быстро нормализовалось после замены циклоспорина азатиоприном (Charman J.R. et al., 1985). Угнетая синтез ДНК и пуринов, азатиоприн и меркаптопурин способны влиять на взаимодействие иммунокомпетентных клеток, замедляя их пролиферацию и тем самым подавляя синтез антител, клеточные иммунные реакции и реакцию антиген – антитело.

У больных с уrolитиазным типом подагрической нефропатии в комплексе с аллопуринолом можно использовать цитратные смеси. Принцип их действия заключается в создании такой щелочной реакции рН мочи, при которой происходит интенсификация растворения уратных конкрементов, а магурлит, в отличие от других средств этой

группы, способствует растворению конкрементов, состоящих из щавелевокислого кальция (Asplin J.R., 1999). Контроль за pH мочи следует осуществлять при помощи индикаторных полосок бумаги и шкалы цветности.

Артериальная гипертензия значительно ухудшает прогноз подагрической нефропатии, способствуя более быстрому развитию почечной недостаточности (Perazella M.A., 1996). Для коррекции артериального давления используют симпатолитики (клонидин, метилдопа), а также антагонисты кальция (нифедипин, верапамил) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл). Блокаторы b-адренорецепторов и тиазидные диуретики для коррекции артериальной гипертензии не применяют в связи с их гиперурикемическим эффектом.

Применение мочегонных средств у больных подагрой имеет ограничение. Как известно, салуретики (фуросемид, гидрохлоротиазид и др.) могут усиливать гиперурикемию, а иногда резко ухудшать функцию почек, вплоть до развития ОПН (Gurwitz J.H. et al., 1997). В этой связи при наличии показаний желателен применять антагонисты альдостерона (спиронолактон), которые не способствуют повышению уровня мочевой кислоты в крови.

Уролитиазный тип подагрической нефропатии нередко осложняется пиелонефритом (Darmawan J., Lutalo S.K., 1995). Это требует назначения антибактериальных средств. Показаниями к их использованию являются выраженная бактериурия, лейкоцитурия, рентгенологические и сонографические признаки уролитиаза и пиелонефрита.

Помимо антибиотиков, целесообразно использовать нитрофурановые производные (фуразидин, пипемидовая кислота), препараты оксоновой и налидиксовой кислот (кислота налидиксовая, оксолиновая, нитроксолин), не оказывающие нефротоксического влияния и проявляющие наиболее выраженное действие именно в кислой среде (Синяченко О.В., Баринов Э.Ф., 1994). Суточная доза фуразидина составляет 200–400 мг, нитрофуратоина – 300–600 мг. Налидиксовую кислоту в дозе 2000–4000 мг/сут целесообразно назначать при наличии грамотрицательной микрофлоры, оксолиновую кислоту и нитроксолин – при грамположительной и грамотрицательной микрофлоре (соответственно в дозах 4500 и 400–500 мг/сут) (Flikweert S., Thomas S., 1996).

## ЛИТЕРАТУРА

**Баринов Э.Ф.** (1997) Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре. Патол. физиология и эксперим. терапия, 4: 40–45.

**Баятова К.В.** (1981) Влияние длительной базисной терапии на клинику подагры. Терапевт. арх., 2: 87–91.

**Баятова К.В., Астапенко М.Г.** (1983) Результаты длительного систематического лечения больных подагрой. X Европейский конгресс ревматологов. Тез. докл., Москва, с. 1177.

**Горленко А.П.** (1982) Подагра. Здоров'я, Киев, 72 с.

**Джавад-заде М.Д., Исмаилов К.А., Агаев М.М.** (1985) Лечение почечной недостаточности, обусловленной мочекаменным нефролитиазом. Азербайджанский мед. журн., 7: 3–8.

**Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И.** (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты. Морион, Киев, 112 с.

**Ким-Джен-ги, Козлова В.Н.** (1980) Изменение функции почек у больных подагрой. Вопр. ревматизма, 1: 43–45.

**Кинев К.** (1980) Подагра. Медицина, Москва, 128 с.

**Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др.** (1997) Уратная нефропатия – от бессимптомной гиперурикозурии до хронического гемодиализа. Нефрология, 3: 7–10.

**Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В.** (1998) Подагра – старые и новые проблемы. Рос. мед. журн., 4: 18–23.

**Насонова В.А.** (1987) Диагностика и лечение подагры. Терапевт. арх., 4: 3–5.

**Ненашева Т.М.** (1994) Клиника и диагностика подагрической нефропатии. Современные проблемы медицинской науки: Материалы науч.-практ. конф. Саратов, с. 107–109.

**Ненашева Т.М.** (1995) Подагрические висцеропатии. Воен.-мед. журн., 2: 30–32.

**Николенко Ю.И., Фаерман А.А., Мухин И.В. и др.** (1993) Нарушения пуринового обмена при воспалительных, дегенеративных и метаболических заболеваниях суставов. Морфофункциональные и клинические аспекты проблем стоматологии: Материалы науч.-практ. конф., Донецк, ч. 1, с. 137.

**Пихлак Э.Г., Пиляев В.Г.** (1981) К механизму действия аллопуринола. Сов. медицина, 10: 111–114.

**Синяченко О.В.** (1992) Патогенетические аспекты микрокристаллических артритов. Арх. клин. и эксперим. медицины, 1: 52–55.

**Синяченко О.В., Баринов Э.Ф.** (1994) Подагра. Донеччина, Донецк, 246 с.

**Синяченко О.В., Дядык А.И., Николенко Ю.И. и др.** (1991) Эффективность лечения аллопуринолом больных подагрической нефропатией. Врачеб. дело, 7: 98–101.

**Сура В.В., Борисов И.А., Камаева О.И., Филиппова В.Г.** (1995) Диабетическая и подагрическая нефропатии (некоторые аспекты). Терапевт. арх., 8: 3–5.

**Asplin J.R.** (1999) Uric acid stones. Semin. Nephrol., 16(5): 412–424.

**Ben-Chetrit E., Levy M.** (1998) Colchicine: 1998 update. Semin. Arthritis. Rheum., 28(1): 48–59.

**Bosmansky K., Trnavsky K., Pullmann R.** (1983) Tienilic acid in the treatment of gout. X th European Congress of Rheumatology. Abstracts. Moscow, p. 516.

**Chapman J.R., Harding N.G.L., Griffiths D., Morris D.J.** (1985) Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months treatment. Lancet, 1: 128–129.

**Darmawan J., Lutalo S.K.** (1995) Gout and hyperuricaemia. Baillieres. Clin. Rheumatol., 9(1): 83–94.

**Flikweert S., Thomas S.** (1996) Gout: current viewpoint on etiology, diagnosis and therapy. Ned. Tijdschr. Geneesk., 140(15): 857–858.

**Gurwitz J.H., Kalish S.C., Bohn R.L. et al.** (1997) Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. J. Clin. Epidemiol., 50(8): 953–959.

**Hande E.R., Noone R.M., Stone W.J.** (1984) Severe allopurinol toxicity: Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Amer. J. Med., 76: 47–51.

**Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A.** (1999) Gout and hyperuricemia. Amer. Fam. Physician., 59(4): 925–934

**Hill J.** (1999) Gout: its causes, symptoms and treatment. Nurs Times, 95(47): 48–50.

**Ichida K., Hikita M., Hosoya T.** (1996) Hyperuricemia and the kidney. Nippon Rinsho, 54(12): 3277–3282.

**Jacobs F., Mamzer-Bruneel M.F., Skhiri H. et al.** (1997) Safety of the mycophenolate mofetil-allopurinol combination in kidney transplant recipients with gout. Transplantation, 64(7): 1087–1088.

**Keitel R., Keitel W.** (2000) Therapy of gout. Management of an acute attack – secondary prevention. MMW Fortschr. Med., 142(12): 48–50.

**Kenneth H., Reed E., Chabner B.** (1978) Allopurinol Kinetics. Clin. Pharmacol. Therap., 5: 598–605.

**Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al.** (2000) Inhibition of xanthine oxidase by some chinese medicinal plants used to treat gout. J. Ethnopharmacol., 1–2: 199–207.

**Lin K.C., Lin H.Y., Chou P.** (2000) The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.*, 27(6): 1501–1505.

**Lhotta K., Gruber J., Sgonc R. et al.** (1998) Apoptosis of tubular epithelial cells in familial juvenile gouty nephropathy. *Nephron*, 79(3): 340–344.

**Lopez Jimenez M.** (1999) Treatment of gout. *Rev. Clin. Esp.*, 199(12): 840–846.

**Maly J., Nadvomikova H., Schuck O.** (1982) The effect of prednisone and azathioprine (Imuran) on renal excretion of uric acid. *Int. J. clin. Pharmacol.*, 20: 44–46.

**Masbernard A., Gindicelli C.P.** (1981) Ten years experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia. *S. Afr. Med. J.*, 59: 701–706.

**Matsushita K., Ikegami K., Fukui H.** (1985) Aplastic anemia in a patient with end-stage renal disease caused by allopurinol. *Jap. J. Nephrol.*, 27: 1333–1335.

**McGill N.W.** (2000) Gout and other crystal-associated arthropathies. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 14(3): 445–460.

**Nakamura T.** (1996) Gout and hyperuricemia. *Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.*, 85(9): 1520–1527.

**Nakamura T., Takagi K., Ueda T.** (1996) Dynamics of uric acid metabolism in hyperuricemia. *Nippon Rinsho*, 54(12): 3230–3236.

**Pascual E.** (2000) Gout update: from lab to the clinic and back. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 12(3): 213–218.

**Perazella M.A.** (1996) Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout. *Conn. Med.*, 60(9): 521–526.

**Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M. et al.** (1998) Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 57(9): 545–549.

**Perkins P., Jones A.C.** (1999) Gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 58(10): 611–617.

**Reeves B.W., Foley R.J., Weinman E.J.** (1984) Renal dysfunction from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Intern. Med.*, 144: 1943–1944.

**Simkin P.A.** (1997) Gout and hyperuricemia. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 9(3): 268–273.

**Smith P., Karlson N., Nair B.R.** (2000) Quality use of allopurinol in the elderly. *J. Qual. Clin. Pract.*, 20(1): 42–43.

**Stephan W.H.** (2000) Use of intravenous colchicine in patients with acute gout. *Am. Fam. Physic.*, 61(8): 2343–2344.

**Toda K., Hiroshima J.** (2000) Subjective sensation of heaviness in gout patients. *Med. Sci.*, 49(2): 101–103.

**Van Doornum S., Ryan P.F.** (2000) Clinical manifestations of gout and their management. *Med. J. Aust.*, 172(10): 493–497.

**Vinciuolo C.** (1984) Hypersensitivity to allopurinol. *Med. J. Austr.*, 29: 449–450.

**Wallach S.L.** (1998) The side effects of allopurinol. *Hosp. Pract.*, 33(9): 22–22.

**Wise C.M., Agudelo C.A.** (1996) Gouty arthritis and uric acid metabolism. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 8(3): 248–254

**Wyndham M.** (1998) Gout. *Practitioner*, 242(1588): 546–546.

**Yamanaka H., Kamatani N.** (1999) Physiopathology and treatment of gout and hyperuricemia. *Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.*, 88(4): 718–723.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПЕРВИННОЮ ПОДАГРОЮ

*I.V. Muxhin*

**Резюме.** Захворюваність на подагру в країнах Європи неухильно підвищується. Питання лікування захворювання залишаються до кінця не вирішеними. Особливістю захворювання є часте ураження внутрішніх органів, у першу чергу нирок з розвитком ниркової недостатності, що значно ускладнює проведення терапії. В огляді літератури представлені основні тенденції і напрямки терапії подагри та її ускладнень.

**Ключові слова:** сучасне лікування, первинна подагра.

## THE MODERN APPROACHES TO MEDICAMENTAL TREATMENT OF PRIMARY GOUT

*I.V. Muxhin*

**Resume.** The case rate by a gout in countries of Europe steadily grows. The problems of treatment of disease remain up to the end not designed. A feature of disease is the often lesion of an internals, first of all of kidneys with outcome in renal failure, that essentially complicates and handicaps realization of therapy. In the review of the literature the main tendencies both directions of treatment of a gout and its complications are submitted.

**Key words:** modern treatment, primary gout.

### Адрес для переписки:

Мухин Игорь Витальевич  
83003, Донецк, просп. Ильича, 16  
Донецкий государственный медицинский университет им. Максима Горького

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Повышенные уровни фактора роста нервов (nerve growth factor — NGF) в синовиальной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями суставов

*Halliday DA; Zettler C; Rush RA; Scicchitano R; McNeil JD. Elevated nerve growth factor levels in the synovial fluid of patients with inflammatory joint disease. Neurochemical Research, 1998 Jun, 23(6): 919–22.*

С помощью разработанного метода иммуноферментного анализа исследованы уровни NGF в синовиальной жидкости 5 здоровых добровольцев, 12 больных ревматоидным артритом (РА) и 10 —

с воспалительными артропатиями. Концентрации NGF в нормальной синовиальной жидкости были в среднем  $95 \pm 33,2$  пг/мл (от 39,1 до 143,1 пг/мл), тогда как при РА —  $532,5 \pm 123,8$  пг/мл (от 152 до 1686 пг/мл). У больных другими воспалительными артропатиями уровни NGF были также повышенными:  $430,6 \pm 90$  пг/мл; от 89 до 1071 пг/мл, по сравнению со здоровыми.

Выводы: Повышенные уровни NGF в синовиальной жидкости больных воспалительными артропатиями и РА могут непосредственно вести к воспалению сустава путем активации провоспалительных клеток.