

Г.О. Проценко
Н.С. Бойчук

Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска», Київ

МОНІТОРИНГ ТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ

Резюме. У роботі наведено дані спостереження та лікування хворих на подагру протягом 1 року. Відзначали позитивний вплив тривалого застосування гіпоурикемічної терапії на перебіг захворювання. На фоні лікування АллоГЕКСАЛОМ виявлено стійке зниження рівня гіперурикемії, що знижує ризик виникнення нападів подагричного артриту, їх інтенсивність, а також приводить до зворотного розвитку тофусних відкладень у більшості хворих.

Ключові слова:

гіперурикемія, артрит,
подагра.

Подагра — хронічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну сечової кислоти, яке клінічно проявляється рецидивним артритом, утворенням тофусів, ураженням внутрішніх органів. Подагра — одне із найбільш відомих та поширених захворювань групи мікрокристалічних артритів. Нещодавно подагру вважали досить рідкісним захворюванням і проблемою далекого минулого. Проте за останні роки поширеність її значно збільшилася, що пов'язано як зі збільшенням вживання алкоголю, продуктів, багатих пуринами, так і з підвищенням рівня виявлення захворювання. Значна частка належить так званій вторинній подагрі, яка розвивається на фоні прийому лікарських засобів, таких як діуретики, ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах, цитотоксичних, протитуберкульозних препаратів, ніотинової кислоти тощо (Федорова Н.Е., Григор'єва В.Д., 2002; Насонова В.А., Барскова В.Г., 2004; Zhang W. et al., 2006a, b).

Пізня діагностика пов'язана як з недооцінкою ранніх класичних проявів захворювання, так і з численністю варіантів початку захворювання. Діагностичне значення мають стать, вік, зв'язок із такими провокуючими факторами, як зловживання алкоголем, надмірне вживання продуктів, багатих пуринами, травми. Хоча відомо, що найчастіше хворіють чоловіки середнього віку, слід не забувати і про жіночий варіант захворювання.

У типових випадках уражається І плюснефаланговий суглоб з розвитком гострого моноартриту. В інших — захворювання дебютує з ураження інших суглобів стоп, гомілково-ступневого, колінного, кистей. Крім того, у зв'язку з гіпердіагностикою ревматоїдного артриту та остеоартрозу багато хворих не отримує правильної допомоги та цілеспрямованої профілактики. Однією з негативних рис цього захворювання є схильність до хронізації та прогресування, особливо в умовах пізньої діагностики та неадекватної терапії. Постійний біль, обмеження рухливості, що збільшується, поступова втрата працездатності різко знижує якість життя цих хворих. На сьогодні подагра відома клініцистам не лише як рецидивний моноартрит, але й як системне захворювання із тяжкими вісцеральними проявами (Lin K.C. et al., 2000; Синяченко О.В., 2004). Згідно з даними деяких авторів на подагру хворіють приблизно 7% чоловіків віком старше 65 років та 3% жінок старше 85 років (Lawrence R.C. et al., 1998).

Проблема лікування подагри залишається актуальною. Із найбільш поширених форм захворювань суглобів подагрі належить найбільша частка діагностичних помилок. Частота діагностичних помилок на 1-му році захворювання перевищує 95%, правильний діагноз встановлюють в середньому на 5–7-му році, іноді через 15 років захворювання (Насонова В.А., Барскова В.Г., 2004).

Протиподагрична терапія спрямована на усунення гострого нападу та систематичне лікування порушення пуринового обміну. Для повної ефективності лікування пацієнта слід розуміти, що лікування подагри пожиттєве, як це визнано при таких захворюваннях, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тощо (Li-Yu J. et al., 2001; Насонова В.А., Барскова В.Г., 2004; Zhang W. et al., 2006a, b).

Успішна корекція патологічних механізмів, які викликають гіперурикемію, можлива при визначенні у хворих типу гіперурикемії. Розрізняють такі види гіперурикемії:

- 1) метаболічний (60% хворих), при якому високий рівень гіперурикемії поєднується з нормальним кліренсом сечової кислоти;
- 2) нирковий — гіперурикемія, спричинена зниженням екскреції уратів нирками на фоні незмінного синтезу сечової кислоти (10% хворих);
- 3) змішаний тип (у 30% пацієнтів) характеризується нормальною чи зниженою уратурією та нормальним кліренсом сечової кислоти (Баятова К.В., 1981; Окороков А.Н., 2001).

У літературі наведено достатньо даних щодо тривалого застосування препаратів базисної протиподагричної терапії. Частіше йдеться про аллопуринол, один із найбільш ефективних препаратів, що гальмує синтез сечової кислоти. Проте досі не зрозуміло, коли слід призначати аллопуринол на все життя, а коли з обережністю, титруючи дози, або ж зовсім утриматися від цієї терапії. Важливим є питання щодо переносимості базисної антиподагричної терапії, оскільки відомі дані про алергічні, токсикоз-алергічні ускладнення, які перебігають поряд із ураженням шкіри, слизової оболонки очей, нирок, печінки, крові.

Мета цієї роботи ґрунтувалась на вивченні ефективності тривалої антигіперурикемічної терапії з використанням об'єктивних критеріїв, вивчення впливу лікування на перебіг захворювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усім хворим діагноз «подагра» встановлено згідно з критеріями Валласа, рекомендованими ВООЗ у 2000 р. (табл. 1).

Класифікаційні критерії подагри (Wallace S. та співавт., 1977)

A	Наявність відкладень моноурату натрію в синовіальній рідині
B	Підтверджений тофус
C	Наявність 6 із 12 клінічних, лабораторних та рентгенологічних ознак
1	Максимальний запальний процес в 1-й день
2	Наявність >1 атаки артриту
3	Моноартрит
4	Почервоніння суглоба
5	Біль і запалення плюснефалангового суглоба I пальця
6	Асиметричне запалення плюснефалангового суглоба
7	Одностороннє ураження тарзальних суглобів
8	Підозра на тофуси
9	Гіперурикемія
10	Асиметричне запалення суглобів
11	Субкортикальні кісти при рентгенологічному дослідженні
12	Відсутність мікроорганізмів у культурі синовіальної рідини

Застосовували аллопуринол (АллоГЕКСАЛ) у 69 хворих на подагру (62 чоловіків та 7 жінок), віком від 33 до 75 років (в середньому — 52±0,9). Термін спостереження та лікування становив 1 рік. Тривалість захворювання у 20 осіб не перевищувала 3 років, у 16 — від 4 до 7 років, у 17 — від 8 до 15 років, у 16 — понад 16 років. У 89,8% пацієнтів діагностована первинна подагра, у 10,1% — вторинна. Гострий інтермітуючий артрит виявлено у 73,9% хворих, хронічний подагричний артрит — у 23,2%, а 26,1% пацієнтів обстежено у період між нападами. Частота гострих подагричних атак за минулий рік становила 4,2±0,4. У 62,3% пацієнтів виявлено тофуси, які у більшості випадків призводили до деформації суглобів, оскільки в середньому за допомогою зверталися на 5-му році захворювання. Рентгенологічні зміни кісткової тканини і суглобів, які б відповідали 0-й стадії, виявлено у 1 (1,4%), I стадії — у 17 (24,6%), II стадії — у 35 (50,7%), III стадії — у 16 (23,2%) хворих. У 58% пацієнтів діагностовано сечокам'яну хворобу при незмінній функції нирок у більшості обстежуваних.

Вирішуючи питання про доцільність призначення базисної антигіперурикемічної терапії, ми враховували не лише стан хворого на момент огляду, але й особливості перебігу захворювання, частоту нападів за останній рік, наявність супутніх та коморбідних захворювань (рис. 1).

Оцінюючи попередню протиподагричну терапію, слід зазначити, що жоден із пацієнтів не приймав аллопуринол постійно, лише курсами, а 47% лікувалися лише нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Важливим фактором виявилось те, що більшість із них звернулися за допомогою лише через 2–3 роки від початку захворювання, в окремих випадках — через 12–15 років з наявними множинними периферичними тофусами.

Показаннями до призначення АллоГЕКСАЛУ були: перебіг подагри середнього та тяжкого ступеня, наявність затяжних подагричних атак в анамнезі, наявність поліартикулярних атак, розвиток хронічного подагричного артриту, наявність тофусів,

сечокам'яної хвороби, відсутність вираженої ниркової недостатності. Початкова доза АллоГЕКСАЛУ становила від 150–300 мг/добу, а при неефективності — її підвищували. У 8 пацієнтів доза досягла 600 мг/добу. Після досягнення клінічного ефекту максимальну дозу знижували до підтримувальної, яка визначалася ступенем та стійкістю зниження гіперурикемії. У зв'язку з можливістю загострення подагричного артриту на початку лікування АллоГЕКСАЛОМ ми рекомендували поєднувати його із НПЗП протягом перших 10 днів.

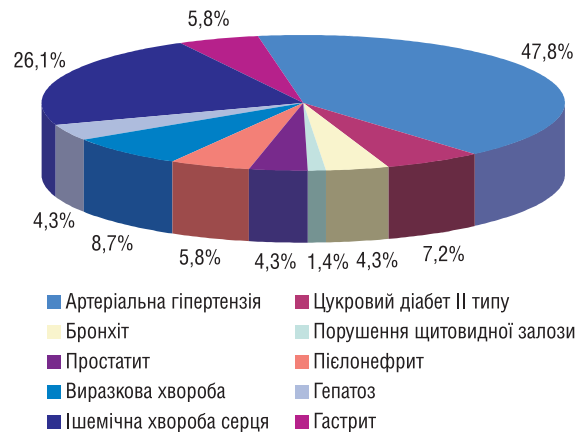


Рис. 1. Супутні захворювання

Повне обстеження включало детальне лабораторне дослідження з визначенням рівня гіперурикемії, кліренсу сечової кислоти, печінкової функції. Активність запального процесу визначали за рівнем С-реактивного протеїну (СРП), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), лейкоцитів. При терапії АллоГЕКСАЛОМ у хворих в динаміці визначали кліренс креатиніну. У процесі лікування враховували загальний стан пацієнта, динаміку вираженості основних симптомів захворювання.

Проводили детальну оцінку суглобового синдрому та запального індексу шляхом оцінки больових відчуттів при пальпації суглобів: 0 балів — суглоб нечутливий, 1 бал — незначний біль, 2 бали — помірні больові відчуття, 3 бали — сильний біль.

Запальний індекс визначали за ступенем вираження ексудативно-запальних змін суглоба: 0 балів — ексудат відсутній, 1 бал — незначний ексудат, 2 бали — помірний ексудат, 3 бали — значно виражена ексудація.

Вивчення інтенсивності больового синдрому проводили шляхом оцінки болу пацієнтом за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), яку пацієнт заповнював до лікування, через 3; 6 і 12 міс від моменту початку терапії.

Показники фізикального стану оцінювали до лікування та щомісяця протягом дослідження, в тому числі реєстрували інтенсивність і частоту гострих подагричних атак. Також проводили оцінку якості життя згідно з опитувальником EuroQol-5D.

Оцінку ефективності проводили за такими параметрами: ступінь зниження гіперурикемії, інтенсивності суглобового та запального індексу, переносимість препарату і наявність побічної дії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До початку лікування жоден із обстежуваних пацієнтів не приймав АллоГЕКСАЛ постійно, більшість із них приймали НПЗП у період загострення. Відповідно дози препарату підбирали у період між нападами в стаціонарі, під контролем рівня сечової кислоти в крові та її кліренсу. Корекцію дози здійснювали на 2; 4-й і 8-й тиждень лікування. В амбулаторних умовах пацієнти продовжували прийом АллоГЕКСАЛУ в підтримувальних дозах, що дозволило досягти і зберегти оптимальний рівень урикемії.

Слід відзначити, що позитивна динаміка клінічних проявів у ході лікування АллоГЕКСАЛОМ наростала. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між тривалістю лікування та зменшенням кількості та вираженості атак ($r=0,9$; $p<0,05$). Так, через 1 рік безперервної терапії кількість атак зменшилась майже у 2 рази, відзначали зниження інтенсивності больового синдрому у пацієнтів із гострим подагричним артритом.

У більшості хворих на подагру до лікування виявляли (табл. 2) збільшення кількості лейкоцитів у крові, підвищення ШОЕ, СРП. Встановлено, що при подагрі виникає запальний процес, який не обмежується лише локальними змінами у суглобах, але й викликає відповідну реакцію всього організму. Так, кількість лейкоцитів коливалася в межах від $3,7 \cdot 10^9/л$ до $17,9 \cdot 10^9/л$ (в середньому $8,9 \pm 0,4 \cdot 10^9/л$); ШОЕ у окремих випадках досягало 52 мм/год ($17,6 \pm 1,2$ мм/год). Стабілізація гострофазових показників відбувалась уже на 3–6-му місяці лікування водночас із нормалізацією рівня урикемії.

Таблиця 2

Динаміка лабораторних показників

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
ШОЕ, мм/год	17,6±1,2	10,7±0,7	8,1±0,5
Лейкоцити · 10 ⁹ /л	8,9±0,4	7,6±0,3	6,5±0,4
СРП, мг/мл	7,0±1,3	6,4±1,4	5,3±1,5
АлАТ, од./л	32,4±1,8	29,6±1,4	27,4±1,6
АсАТ, од./л	29,1±1,2	27,8±1,2	26,0±1,5
Сечовина, ммоль/л	12,4±2,9	8,8±1,8	8,0±1,4

Найважливіший критерій оцінки ефективності препарату — урикодепресивний ефект, спрямований не лише на попередження прогресування захворювання, але й на можливий зворотний розвиток тофусних відкладень при умові регулярного прийому в індивідуально підбраній дозі. Позитивну динаміку лабораторних показників виявляли вже на 2-му тижні лікування. Через 1 міс після початку прийому препарату відзначали тенденцію до зниження рівня сечової кислоти в крові (табл. 3), стабілізацію урикодепресивного ефекту АллоГЕКСАЛУ — на 3-му та 6-му місяці лікування. Хоча у 3 найбільш тяжких хворих з ознаками ниркової недостатності рівень урикемії залишався підвищеним, незважаючи на лікування.

Таблиця 3

Динаміка показників пуринового обміну

Показник	До лікування	Через 6 міс	Через 1 рік
Гіперурикемія, ммоль/л	541±19,0	440±16,1	397±13,0
Кліренс сечової кислоти, ммоль/добу	3596,2±199,8	2737,2±143,4	2549,6±130,3
Креатинін крові, ммоль/л	103,6±6,4	93,2±6,7	83,7±1,9
Кліренс креатиніну, мл/добу	97,9±3,7 ($p=0,05$)	105,7±3,5 ($p=0,05$)	108,3±3,5 ($p=0,05$)

Враховуючи високу частоту розвитку сечокам'яної хвороби, застосовували ультразвукове дослідження нирок, за даними якого у 58% пацієнтів виявлено структури підвищеної ехогенності. Так, внаслідок лікування препаратом відзначено зменшення нападів ниркової коліки у хворих та покращання видільної функції нирок.

Щодо уратних відкладень, то через 6 міс постійного прийому базисної протиподагричної терапії відзначено зменшення розмірів тофусів і припинення утворення нових у 27,5% хворих, через 1 рік — у 53,6% ($p<0,05$).

Таким чином, на фоні базисної антиподагричної терапії АллоГЕКСАЛОМ знижується рівень гіперурикемії, вираженість гострих атак, а потім частота рецидивів і розміри тофусів.

Під час лікування у 4 хворих відзначали появу дискомфорту в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, які зникали на фоні зниження дози АллоГЕКСАЛУ. В цілому не виявлено ніяких токсичних явищ, що підтверджено комплексом біохімічних досліджень функції печінки і нирок (див. табл. 2).

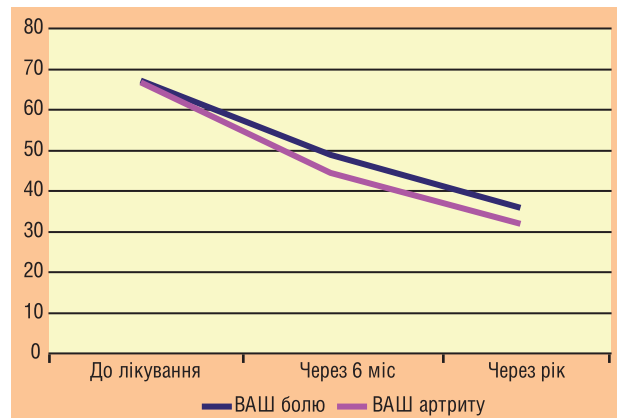


Рис. 2. Показники інтенсивності больового синдрому

При аналізі інтенсивності болю та активності артриту за ВАШ відзначено позитивний вплив регулярного застосування АллоГЕКСАЛУ на больовий синдром. Наприкінці 6-місячного лікування виявлено значне зменшення інтенсивності артралгії та больового синдрому. А через 1 рік відбувалась стабілізація запального процесу в суглобах, що підтверджує зменшення вираженості болю за ВАШ наприкінці лікування майже у 2 рази (рис. 2).

Відзначили достовірне зниження індексу EuroQol-5 від $11,5 \pm 0,3$ до $7,2 \pm 0,3$ ($p=0,05$), що свідчить про покращання якості життя хворих. У більшості пацієнтів зникли труднощі при виконанні щоденної роботи, зменшились інтенсивність болю та дискомфорту.

Результати лікування залежали також від тривалості захворювання. Якщо вона не перевищувала 4–5 років, покращання наставало значно швидше, а при тяжкому перебігу незначне покращання та відсутність ефекту відзначено лише у 7,2% хворих.

ВИСНОВКИ

1. АллоГЕКСАЛ — ефективний урикодепресант, на фоні лікування яким відзначали стійке зниження

гіперурикемії, що знижує ризик виникнення нападів подагричного артриту, їх інтенсивність.

2. Постійний прийом АллоГЕКСАЛУ як базисної антиподагричної терапії дозволяє не лише загальмувати розвиток захворювання, але й досягти зворотного розвитку її у більшості хворих.

3. Для досягнення більш стійкого ефекту та профілактики побічних явищ рекомендовано користуватися методом титрування дози АллоГЕКСАЛУ (починати лікування з невисокої дози — <50 мг/добу, далі під контролем рівня сечової кислоти кожні 2 тиж титрувати до досягнення нормоурикемії.

4. Тривале застосування АллоГЕКСАЛУ при лікуванні подагри — ефективно та безпечно.

ЛІТЕРАТУРА

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

Насонова В.А., Барскова В.Г. (2004) Ранние диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Науч.-практ. ревматология*, 1.

Окорочков А.Н. (2001) Диагностика болезней внутренних органов. Т. 2., Медицинская литература, Москва, с. 197–202.

Синяченко О.В. (2004) Страницы истории подагры. *Укр. ревматол. журн.*, 4(18): 66–70.

Федорова Н.Е., Григорьева В.Д. (2002) Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах развития заболевания. *Клин. медицина*, 2: 9–13.

Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C., Deyo R.A., Felson D.T., Giannini E.H. et al. (1998) Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.*, 41: 778–799.

Li-Yu J., Clauburne G., Siek M., Beutler A., Rull M., Eisner E. et al. (2001) Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J. Rheumatol.*, 28: 577–580.

Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. (2000) Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout. *J. Rheumatol.*, 27: 1045–1050.

Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T.F. (1977) Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.*, 20: 895–900.

Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P., Gerster J., Jacobs J., Leeb B., Lioté F., McCarthy G., Netter P., Nuki G., Peres-Ruiz F., Pignone A., Pimentão J., Punzi L., Roddy E., Uhlig T. and Zimmermann-Görska I. (2006a) EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ECLISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1301–1311.

Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P., Gerster J., Jacobs J., Leeb B., Lioté F., McCarthy G.,

Netter P., Nuki G., Peres-Ruiz F., Pignone A., Pimentão J., Punzi L., Roddy E., Uhlig T. and Zimmermann-Görska I. (2006b) EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International clinical studies including therapeutics (ECLISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1301–1311.

МОНІТОРИНГ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Г.А. Проценко, Н.С. Бойчук

Резюме. В работе представлены данные наблюдения и лечения больных подагрой в течение 1 года. Отмечено положительное влияние длительного применения гипоурикемической терапии на течение заболевания. На фоне лечения АллоГЕКСАЛОМ выявлено стойкое снижение уровня гиперурикемии, что снижает риск возникновения приступов подагрического артрита, их интенсивность, а также способствует обратному развитию тофусных отложений у большинства больных.

Ключевые слова: гиперурикемия, артрит, подагра.

THE DATA OF LONG-TERM OBSERVING AND TREATMENT OF PATIENTS WITH GOUT

G.O. Protsenko, N.S. Boichuk

Summary. The article represents data of observing and treatment patients with gout during 1 year. There was shown the positive influence of the long-term lowering uric acid therapy on clinical symptoms of the disease. During treatment with AlloGEXAL we observe resilient lowering serum urate level, reduction of gout flares, their intensivity. Durable basis therapy with AlloGEXAL promote reversible development of peripheral tophuses in majority patients.

Key words: gout, uric acid, arthritis.

Адреса для листування:

Проценко Галина Олександрівна
Бойчук Наталія Сергіївна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»