

А.Н. МАКСУДОВА, Т.Н. ХАЛФИНА, Е.И. МИТРОФАНОВА
Казанский государственный медицинский университет

616-002.78-085

Современные аспекты терапии подагры: опыт применения десенсибилизирующей терапии у пациента с хронической тофусной подагрой

Халфина Тамила Ниловна

аспирант кафедры госпитальной терапии

420110, г. Казань, проспект Победы, д. 35а, кв. 31, тел. 8-919-685-32-95, e-mail: tanax@rambler.ru

Был получен положительный опыт применения десенсибилизирующей терапии у пациента с хронической тофусной подагрой, имеющего предшествующие безуспешные попытки назначения аллопуринола.

Ключевые слова: подагра, аллопуринол, терапия.

A.N. MAKSUDOVA, T.N. KHALFINA, E.I. MITROFANOVA
Kazan State Medical University

Modern aspects of treatment of gout: experiences of desensitizing therapy in patients with chronic tophaceous gout

It was got positive experience of desensitizing therapy in patients with chronic tophaceous gout having previous failed attempts to use of allopurinol.

Keywords: gout, allopurinol, therapy.

Подагра как одна из актуальных проблем ревматологии является и общемедицинской проблемой. В настоящее время отмечается увеличение распространенности подагры. Так, по данным зарубежных исследований, заболеваемость подагрой за период с 1990 по 1999 год выросла в два раза (2,9/1000 населения и 5,2/1000 населения соответственно). В более поздних исследованиях, проведенных в Германии и Великобритании, частота подагры в течение 2000-2005 годов выросла на 1,4%. Соотношение мужчин и женщин составляет 4:1, а среди пациентов старше 65 лет — 3:1 [1].

Назначение адекватной терапии этой группе пациентов является подчас достаточно сложной задачей, что особенно касается базисной терапии, направленной на снижение гиперурикемии. Основной принцип базисной терапии — длительное, непрерывное, в большинстве случаев пожизненное применение препаратов. Все препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты (МК), можно разделить на две группы: урикозостатические, урикозурические и препараты комбинированного действия [2].

Наиболее известным урикозостатическим препаратом является аллопуринол, который высокоэффективен при бессимптомной гиперурикемии, суставной подагре и уратной нефропатии [3]. Существуют и другие препараты, обладающие урикозодепрессивным действием, такие как расбуриказа, фебуксостат; в настоящее время проходит III фаза клинических испытаний эффективности препарата пеглотикейз. Препарат расбуриказа в связи с большим количеством побочных эффектов не нашел широкого применения в клинической практике. Фебуксостат зарекомендовал себя как эффективный препарат с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с аллопуринолом, но в настоящее время в нашей стране он не зарегистрирован [4, 5].

Из урикозурических препаратов наиболее эффективными для терапии подагры являются пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон, которые могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов со сниженной экскрецией МК. Урикозурические препараты противопоказаны при нефролитиазе, подагрическом поражении почек, так как повышенный уровень

урикозурии усугубляет тяжесть этих заболеваний. При почечной недостаточности они неэффективны [1, 2, 5, 6].

Таким образом, аллопуринол остается наиболее широко применяемым в настоящее время препаратом, блокирующим образование МК. Однако применение аллопуринола ограничено, что связано с возникновением различных, чаще легких, нежелательных реакций (около 2% пациентов). Более тяжелые, в том числе жизнеугрожающие токсические реакции выявляются значительно реже [7, 8].

Нежелательные реакции при терапии аллопуринолом:

- Субфебрилитет, лихорадка
- Депрессия, сонливость, извращение вкуса
- Кожные реакции (зуд, дерматит, фотосенсибилизация, макуло-папулезная сыпь)
- Подъем активности печеночных трансаминаз (имеют бессимптомный характер), острая печеночная недостаточность
- Изменение картины периферической крови (тромбоцитопения, лейкопения), аплазия костного мозга
- Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу
- Острая почечная недостаточность
- Обострение артрита и замедленная редукция тофусов
- Лекарственная болезнь, в том числе синдром Стивенса — Джонса
- ANCA-ассоциированный васкулит [3, 7, 9]

Появление побочных эффектов связывают с нарушением функций почек, в связи с чем происходит накопление активного метаболита аллопуринола, оксипуринола, а также с гиперчувствительностью, генетической предрасположенностью, сопутствующей терапией (пенициллинами, мочегонными препаратами) [3, 7]. Вышеописанные факторы обуславливают интерес к использованию десенсибилизирующей терапии к аллопуринолу у пациентов с нетяжелыми реакциями. По данным небольших открытых исследований был получен положительный эффект применения данной терапии у больных с генерализованной сыпью, периорбитальным отеком и другими кожными проявлениями гиперчувствительности к аллопуринолу.

Десенсибилизирующая терапия заключается в назначении аллопуринола с дозы 50 мкг в сутки (микрограмм в сутки, то есть микродозы) внутрь с постепенным повышением дозы каждые 3 дня, у пациентов с повышенным риском токсических реакций терапию следует начинать с дозировки 10-25 мкг [10-13]. Кроме того, у пациентов со сниженной функцией почек, в том числе и для снижения частоты побочных реакций, важен подбор максимальной дозы аллопуринола в зависимости от уровня клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

Таблица 1.

Схема подбора дозы аллопуринола на основании величины скорости клубочковой фильтрации

СКФ мл/мин	Максимальная доза аллопуринола, мг/сут
>80	300 и выше
60-80	200
40-60	150
20-40	100
10-20	100 мг 1 р/2 сут
<10	100 мг 1 р/3 сут

Клинический пример

Больной П., 51 год, длительно наблюдался с диагнозом: хроническая тофусная подагра с поражением суставов, почек

(подагрическая нефропатия по типу интерстициального нефрита), ХБП III. Артериальная гипертензия, II стадия, ХСН I, ФК II. Желчнокаменная болезнь.

Пациент страдает подагрой в течение 8 лет, отмечает ухудшение с мая 2007, когда увеличилась частота и длительность обострений. Тогда же начата терапия плазмаферезом, колхицином. При неоднократных попытках перевести больного на аллопуринол с начальной дозы 50 мг/сут, в том числе и на фоне приема колхицина (с целью предупреждения обострения), возникал кожный зуд, выраженное обострение суставного синдрома. На фоне терапии НПВС (нимесулид) и плазмаферезом (каждые 3 месяца) отмечался временный эффект, сохранялись обострения артрита, уровень МК не снижался менее 630 мкмоль/л.

При последней госпитализации пациент поступил с обострением подагрического артрита, с жалобами на боли и отечность в голеностопных, лучезапястных, мелких суставах кистей и стоп с обеих сторон. За счет болей в суставах отмечал ограничение движения в кистях, стопах, при ходьбе. Данное обострение связывал с вновь начатым самостоятельным приемом аллопуринола в дозе 50 мг в сутки, в течение 1 недели.

При объективном осмотре ИМТ — 22,5. Множество тофусов в области обеих кистей, меньше в стопах и локтях (общее количество 45), увеличение количества тофусов также связывал с возобновлением приема аллопуринола. Костно-мышечная система: деформации лучезапястных, голеностопных, мелких суставов кистей и стоп. Ограничение активных и пассивных движений в мелких суставах кистей. Боль по ВАШ 6 баллов.

По данным лабораторных методов исследования: анемия легкой степени (Hb 97 г/л, Er 3,10*10¹²), СОЭ-35 мм/ч; мочевины-8,2 ммоль/л, креатинин-97 мкмоль/л, мочевая кислота-645 мкмоль/л, АЛТ-14 Е/л, АСТ-36 Е/л, холестерин-5,26 ммоль/л. Проба Реберга: СКФ=51,2 мл/мин.

В связи с неэффективностью предшествующей терапии, плохим соблюдением диеты, отсутствием базисной терапии было решено вновь назначить аллопуринол в межприступный период. С учетом предшествующих неудачных попыток назначения аллопуринола с начальной дозы 50 мг/сутки, на фоне чего развивалось выраженное обострение артрита, кожный зуд, было решено провести десенсибилизирующую терапию к аллопуринолу по стандартной схеме, начиная с дозы 50 мкг (таблица 2). Для профилактики обострения артрита пациент продолжал прием колхицина в прежних дозах.

Таблица 2.

Стандартная схема десенсибилизирующей терапии к аллопуринолу [14]

Суточная доза	Приготовление	Количество дней
50 мкг	0,25 мл суспензии (1мг/5мл)	1-3
100 мкг	0,5 мл суспензии (1мг/5мл)	4-6
200 мкг	1 мл суспензии (1мг/5мл)	7-9
500 мкг	2,5 мл суспензии (1мг/5мл)	10-12
1 мг	5 мл суспензии (1мг/5мл)	13-15
5 мг	2,5 мл суспензии (10мг/5мл)	16-18
10 мг	5 мл суспензии (10мг/5мл)	19-21
25 мг	12,5 мл суспензии (10мг/5мл)	22-24
50 мг	½ таблетки (100 мг)	25-27
100 мг	1 таблетка (100мг)	28+

Контрольный осмотр через 2 и 4 недели после начала десенсибилизирующей терапии показал хорошую переносимость. В настоящее время, через 6 месяцев от начала терапии, пациент продолжает прием аллопуринола в дозе 100 мг в сутки, отмечает улучшение самочувствия, отсутствие обострений артрита, уменьшение размеров тофусов, снижение уровня мочевой кислоты в крови до 430 мкмоль/л, улучшение функции почек, СКФ — 63,6 мл/мин.

По данным литературы, после проведения десенсибилизирующей терапии при необходимости больным возможно назначение и большей дозировки аллопуринола.

Данный клинический пример демонстрирует успешный опыт применения десенсибилизирующей терапии к аллопуринолу у пациента с хронической тофусной подагрой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michael Doherty. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009; 48: 112 — 118.
2. Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабилов Р.А. Подагра. — Москва: Медпресс-информ, 2008; 96: 67-71.
3. Лебедева М.В. Аллопуринол: показания и тактика назначения. *Клиническая нефрология*, 2009. — № 1. — С. 77-79.
4. Mattheus K Reinders, Tim L., Th. A. Jansen. Management of hyperuricemia in gout: focus on febuxostat. *Clinical Interventions in Aging* 2010;5: 7-18.

5. Herbert S.B. Baraf, Alan K. Matsumoto, Allan N. Maroli, Royce W. Waltrip. Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment. *Arth & Rheum.* — Vol. 58. — No. 11, November 2008: 3632-3634.

6. Robert A. Terkeltaub, M.D. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349: 1647-55.

7. Robert Terkeltaub, M.D. Gout in 2006. The Perfect Storm. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2006: 64, Numbers 1 & 2: 82-86.

8. Adel G. Fam, Shelly M. Dunne, John Iazzetta, and Thomas W. Paton Efficacy and Safety of Desensitization to Allopurinol following Cutaneous Reactions. *Arthritis & Rheumatism*; January 2001; 44, № 1: 231-238.

9. Acute renal and hepatic failure associated with allopurinol treatment. *Clin Nephrol.* 2008 Dec; 70 (6): 523-6.

10. Ridley M.G., John A. Mathews. Desensitisation to allopurinol. *Ann of the Rheumatic Diseases*, 1987; 46, 875-880.

11. Nitti F., Fumagalli M., Incorvaia C. Rush desensitization to allopurinol. *ALLERGY* 2003; 58: 690.

12. Gillott T.J., Whallett A., Zaphiropoulos G. J. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity. *Rheumatol*; 1999 Jan; 38 (1): 85-86.

13. Stefan D. Monev. How should hyperuricemia be treated in a patient with allopurinol hypersensitivity? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2001; 68; № 7: 597-598.

14. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. — Москва: Литтерра, 2003. — Том 3. — 507:159.

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ

ВЕСТНИК *Поволжья*

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННОЕ ИЗДАНИЕ

www.mfvt.ru | mfvt@mfvt.ru

- официальная и нормативная информация
- новости медико-фармацевтического рынка (брифинги, симпозиумы, конференции, выставки).
- научно-практические материалы от ведущих специалистов в области медицины, обзоры конференций, круглых столов, съездов.
- информационные данные от производителей и дистрибьютеров. Оптовые и розничные цены на медоборудование, изделия медицинского назначения и медикаменты.

**420012, Казань, ул. Щапова, 26,
корп. Д, офис 200, а/я 142
многоканальный телефон (843) 267-60-96**

ОПЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ — ЗАЛОГ ВАШЕГО УСПЕХА!

