

Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой

Чикина М.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

Контакты: Мария Николаевна Чикина;
Maria.sorokvasha@yandex.ru

Contact: Maria Chikina;
Maria.sorokvasha@yandex.ru

Поступила 11.10.18



Чикина М.Н. –
м.н.с. лаборатории
микрористаллических артритов
(научный руководитель –
к.м.н. М.С. Елисеев)

В течение первых месяцев после инициации уратснижающей терапии у больных подагрой риск развития обострения артрита существенно возрастает, зачастую приводя к отказу больных от данного лечения. Основным способом избежать этого риска является превентивное назначение колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов. Подобная профилактика приступов артрита оговорена в последних версиях многих национальных и международных рекомендаций, тем не менее на практике данная тактика используется редко. В обзоре представлены наиболее значимые исследования, посвященные данной проблеме.

Ключевые слова: подагра; профилактика; уратснижающая терапия.

Для ссылки: Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760-766.

PREVENTION OF ARTHRITIS ATTACKS IN THE USE OF URATE-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH GOUT Chikina M.N.

During the first months after initiation of urate-lowering therapy in patients with gout, the risk of exacerbating arthritis substantially increases, frequently causing them to refuse this treatment. The main way to avoid this risk is the preventive administration of colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or glucocorticoids. This prevention of arthritis attacks is stipulated in the latest versions of many national and international guidelines; nevertheless, this tactic is rarely used in practice. The review presents the most significant studies on this problem.

Keywords: gout; prevention; urate-lowering therapy.

For reference: Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):760-766 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766

Подагра – хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание из группы микрористаллических артритов, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1–3].

В лечении подагры можно условно выделить 4 компонента: первый – применение немедикаментозных методов, включая назначение диеты с ограничением потребления

продуктов с высоким содержанием пуринов, снижение массы тела, коррекцию артериального давления, а также нормализацию углеводного и липидного обменов. Второй – купирование острого приступа артрита. Для этой цели используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК). Третий – назначение уратснижающей терапии, направленной на предотвращение приступов подагрического артрита и формирования тофусов. Четвертый – профилактика приступов артрита в первые 3–6 мес уратснижающей терапии

[4]. Наименее изученным является именно последний, четвертый компонент лечения, направленный на снижение риска развития приступа острого артрита в течение первых недель и месяцев после начала уратснижающей терапии в результате быстрых изменений сывороточного уровня мочевой кислоты (МК).

Известно, что частота приступов артрита нарастает при назначении любых (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказ, бензбромарон) препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, независимо от их механизма действия [5, 6]. Наиболее перспективным методом снижения риска обострения артрита у больных подагрой является назначение профилактической противовоспалительной терапии НПВП, колхицином или ГК.

Необходимость такой терапии утверждается и современными рекомендациями [7–9]. Так, экспертный комитет по подагре Европейской антиревматической лиги (EULAR) считает, что для профилактики суставных атак в течение первых месяцев уратснижающей терапии следу-

ет использовать колхицин в низких дозах или НПВП (в минимальной эффективной дозе, при необходимости в сочетании с гастропротективной терапией) [8]. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), при наличии противопоказаний к применению НПВП и колхицина возможно назначение низких доз ГК [9]. Профилактика проводится в течение 6 мес от начала уратснижающей терапии и позволяет не только минимизировать риск обострения артрита, но и уменьшить вероятность самостоятельной отмены большими уратснижающих препаратов.

Тем не менее доказательная база, на которой основаны данные рекомендации, невелика, а сравнительные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) для отдельных препаратов не проводились.

Наиболее значимые исследования по применению профилактической противовоспалительной терапии при назначении уратснижающих препаратов представлены в таблице.

Эффективность профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающей терапии у больных подагрой

Источник	Тип исследования	Препарат	Длительность наблюдения	Число пациентов	Результаты
H. Paulus и соавт., 1974 [10]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Колхицин 0,5 мг 3 раза в сутки	6 мес	38	Больные, получавшие колхицин, испытывали в среднем 0,19 приступа подагры в месяц, в то время как у пациентов, принимавших пробенецид и плацебо, частота составила в среднем 0,48 приступа в месяц
G. Borstad и соавт., 2004 [5]	Двойное слепое плацебо-контролируемое	Колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки	6 мес	43	Колхицин обеспечивал гораздо более низкую частоту острых приступов артрита, чем плацебо (0,52 и 2,91 в месяц, $p=0,008$), и меньшую интенсивность боли по ВАШ во время приступа (3,64 и 5,08 см соответственно, $p=0,018$)
H. Karimzadeh и соавт., 2006 [11]	Рандомизированное без плацебо-контроля	Колхицин 1 мг в сутки	1 год	229	На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что оптимальная продолжительность приема колхицина для профилактики приступов артрита составляет 7–9 мес от начала уратснижающей терапии
R. Wortmann и соавт., 2010 [12]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Колхицин 0,6 мг в сутки или напроксен 250 мг 2 раза в сутки	6 мес	4101	В группах, где пациенты получали колхицин или НПВП, было зарегистрировано снижение частоты приступов артрита в течение всего времени приема независимо от выбора препарата. Через 8 нед после отмены профилактической терапии отмечалось почти трехкратное увеличение частоты приступов артрита независимо от того, какой из препаратов использовался в качестве профилактики
Y. Jinqian и соавт., 2018 [13]	Сравнительное ретроспективное плацебо-контролируемое	Колхицин 0,53±0,15 мг в сутки или преднизолон 7,55±1,3 мг в сутки	6 мес	273	Острые приступы артрита наблюдались чаще при использовании ГК. Однако интенсивность боли во время приступа артрита была больше у пациентов, получавших колхицин
N. Schlesinger и соавт., 2011 [14]	Двойное слепое рандомизированное активно контролируемое	Канакинумаб 10, 25, 50, 90, 150 мг однократно или триамцинолон ацетонид 40 мг, однократно	8 нед	200	На фоне лечения канакинумабом отмечалось более выраженное уменьшение боли и большее время до развития острого артрита, чем при введении ТА
N. Schlesinger и соавт., 2012 [15]	Двойное слепое рандомизированное многоцентровое контролируемое	Канакинумаб 150 мг однократно или триамцинолон ацетонид 40 мг однократно	24 нед	465	Снижение риска острых приступов подагрического артрита на 66% через 12 нед. Снижение среднего числа новых острых приступов подагрического артрита на 63% через 12 нед
D. Solomon и соавт., 2018 [16]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Канакинумаб 50, 150 или 300 мг 1 раз в 3 мес	3,7 года	10061	Ежеквартальное введение канакинумаба позволило значительно уменьшить риск развития артрита независимо от уровня МК

Колхицин

Наиболее хорошо изученным препаратом, используемым для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии, является колхицин, алкалоид безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*) [17].

Механизмы, посредством которых колхицин оказывает свое противовоспалительное действие, многочисленны. Возможно, наиболее ценным из них является влияние на молекулу тубулина, что обуславливает его цитотоксическое и противовоспалительное действие благодаря ингибированию хемотаксиса и адгезии нейтрофилов, а также подавлению синтеза супероксидных анионов этими клетками [17].

Современные данные предполагают возможность прямого противовоспалительного действия колхицина, связанного с ингибцией стимулированной интерлейкином 1 (ИЛ1) адгезии нейтрофилов. Недавно было показано, что колхицин подавляет активацию каспазы 1, ферментативного компонента нуклеотид-связывающего рецептора олигомеризационного домена (NOD-подобного рецептора) пирин 3 (NLRP3), который регулирует превращение про-ИЛ1 β в активный ИЛ1 β .

Первым плацебоконтролируемым исследованием, показавшим эффективность колхицина как средства для профилактики приступов артрита, была работа Н.Е. Paulus и соавт. [10]. Они наблюдали 51 больного подагрой, с типичными приступами острого артрита и содержанием МК >7,5 мг/дл. Пациенты были рандомизированы на две группы: в первой назначался пробенецид 500 мг и колхицин по 0,5 мг 3 раза в день, во второй – пробенецид 500 мг и плацебо 3 раза в день. В анализ были включены 38 больных, у которых отмечалось достоверное снижение уровня МК в сыворотке крови. Во время исследования пациенты сообщали о развитии острых приступов артрита, они были классифицированы как легкие, умеренные или тяжелые; в анализ были включены только те, которые были интерпретированы как умеренные или тяжелые. В результате за время наблюдения больные, получавшие пробенецид и колхицин, испытывали в среднем 0,19 приступа подагры в месяц, в то время как у пациентов, принимавших пробенецид и плацебо, их частота составила в среднем 0,48 в месяц.

В 2004 г. G.C. Vorstad и соавт. [5] провели первое исследование для оценки эффективности низких доз колхицина при инициации уратснижающей терапии. Включено 43 пациента с достоверным диагнозом подагры, которым был назначен аллопуринол. Для профилактики приступов артрита пациенты получали, в зависимости от рандомизации, колхицин 0,6 мг 2 раза в сутки или плацебо. Обе группы были схожи по базовым характеристикам и дозам аллопуринола, необходимым для достижения целевого уровня МК. Период наблюдения составил 6 мес. Пациенты, получавшие колхицин, гораздо реже отмечали появление острых приступов артрита, чем те, кто принимал плацебо (в среднем 0,52 и 2,91 в месяц соответственно; $p=0,008$), в случае же развития приступа интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне лечения колхицином была меньшей, чем в контроле (в среднем 3,64 и 5,08 см в месяц соответственно; $p=0,018$). Была отмечена хорошая переносимость препарата, однако при использовании колхицина частота развития диареи была выше, чем у пациентов, принимающих плацебо (38,0 и 4,5% соответственно), снижение дозы колхицина

до 0,6 мг 1 раз в сутки эти различия почти полностью нивелировалось.

Н. Karimzadeh и соавт. [11] оценивали оптимальную продолжительность профилактической терапии колхицином у больных подагрой: 229 пациентов, получающих аллопуринол и колхицин по 1 мг в сутки, были рандомизированы на три группы: первая получала колхицин в течение 3–6 мес, вторая – 7–9 мес и третья – 10–12 мес. После 1 года наблюдения 54% пациентов первой, 27,5% пациентов второй и 23% пациентов третьей группы перенесли по крайней мере один приступ. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что оптимальная продолжительность профилактического приема колхицина составляет 7–9 мес. Однако это исследование имело ряд ограничений: оно не было плацебоконтролируемым, больные сообщали не о количестве обострений артрита, а только о промежутке времени до наступления обострения. Кроме того, авторы не сообщают, на основании каких критериев был установлен диагноз подагры. Еще одним важным ограничением данного исследования, как и многих других, следует признать отсутствие четкого определения обострения артрита для самостоятельной оценки пациентом. Недавно были опубликованы результаты многоцентровой работы, в которой проведено сравнение нескольких простых способов самооценки, которые, как предполагается, могут уменьшить вероятность ошибки результатов исследований [18].

Доказано, что биодоступность колхицина у пожилых и молодых людей одинакова. Однако объем распределения колхицина может снижаться, что приводит к более высокой концентрации в плазме и значительно большему риску токсичности. Для противодействия этому эффекту некоторые эксперты рекомендуют уменьшить дозу колхицина в 2 раза у пациентов старше 70 лет [19].

Критики длительного приема колхицина для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии обсуждают вопрос безопасности такой тактики. Дозы колхицина от 0,5 до 0,8 мг/кг являются высокотоксичными, а дозы >0,8 мг/кг обычно смертельны; чтобы снизить риск необратимой передозировки при болюсном введении, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США отозвало разрешение для применения колхицина внутривенно [20]. Острая передозировка обычно проявляется в виде желудочно-кишечных симптомов в течение 24 ч после приема внутрь, полиорганной недостаточности (почечная недостаточность, недостаточность кровообращения, разрушение костного мозга, мышечная слабость, рабдомиолиз и дыхательная недостаточность) в течение 7 дней и, наконец, завершается либо разрешением симптомов, либо нарастанием дисфункции органов и смертью [21–24].

Хроническая передозировка может возникать, когда ежедневные дозы колхицина не корректируются при почечной недостаточности или совместном приеме некоторых лекарственных препаратов; колхициновая нейромиопатия и цитопения – классические проявления передозировки хронического типа [21].

Колхицин преимущественно связывает три белка: тубулин, цитохром P3A4 (CYP3A4) и P-гликопротеин [25].

CYP3A4 содержится в гепатоцитах и энтероцитах и метаболизирует колхицин до 2,3-диметилколхицина. P-гликопротеин, содержащийся в энтероцитах, гепатоци-

тах, ренальных и других клетках ограничивает желудочно-кишечную абсорбцию колхицина. Вместе с почечной экскрецией эти системы определяют общий уровень колхицина в сыворотке крови. Индивидуальное содержание СУР3А4 и Р-гликопротеина обуславливает отсутствие адекватного ответа на колхицин у некоторых пациентов, что может быть связано с чрезмерной экспрессией одного или обоих этих белков [26]. СУР3А4 и Р-гликопротеин также отвечают за взаимодействие колхицина и других лекарственных веществ. Из-за взаимодействий СУР3А4 колхицин может оказывать повреждающее действие при одновременном приеме с кларитромицином, флуоксетином, пароксетином и другими ингибиторами протеаз, которые метаболизируются при помощи этого фермента [27].

Несколько описаний клинических случаев и один обзор показывают, что комбинация колхицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые также взаимодействуют с СУР3А4, может иногда увеличивать риск острой миопатии.

Л. Kuritzky и соавт. [28] обсуждают целесообразность и безопасность профилактического приема противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии, указывая на большое количество неблагоприятных реакций (НР) на фоне такого лечения. Обсуждается возможность выбора пациентом постоянного приема препарата в течение в среднем 6 мес или же купирования обострений по мере их возникновения. Также авторами сделан вывод о более безопасном длительном приеме именно колхицина по сравнению с НПВП. Было отмечено, что миопатия и рабдомиолиз чаще регистрируются при назначении высоких доз и при совместном применении не только с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но и с фибратами, верапамилом, дилтиаземом, циклоспорином и др., что предполагает серьезный контроль при их совместном использовании.

Р. Kuncil и соавт. [21] представили описание 12 новых случаев характерных синдромов миопатии и нейропатии на фоне приема колхицина у пациентов с подагрой. Миопатия обычно проявляется в виде проксимальной слабости и всегда сопровождается повышением сывороточного уровня креатинкиназы, причем оба проявления сохраняются не менее 3–4 нед после прекращения терапии. Сопутствующая аксональная полинейропатия обычно бывает умеренно выраженной, но медленно разрешается после отмены колхицина. Электромиография проксимальных мышц обычно выявляет миопатию, которая характеризуется аномальной спонтанной активностью. Из-за этих особенностей индуцированная колхицином миопатия часто неправильно диагностируется: либо как вероятный полимиозит, либо как уремическая нейропатия. Миопатия, обусловленная колхицином, характеризуется накоплением лизосом и аутофагических вакуолей, не связанных с некрозом или с мягкой денервацией в дистальных мышцах. Морфологические изменения мышц указывают на то, что патогенез связан с нарушением микротрубовидной цитоскелетной сети, которая взаимодействует с лизосомами. Правильный диагноз может спасти пациентов с этим расстройством от некорректной терапии. Миотоксичность чаще всего возникает у людей в возрасте 50–70 лет, принимающих колхицин в дозе 1,2 мг в сутки. Таким образом, назначение длительного курса терапии колхицином у лиц старше 50 лет должно производиться с максимальной осторожностью.

Переносимость колхицина дозозависима, и назначение препарата для профилактики артрита по 0,6 мг 1 или 2 раза в день, как правило, лучше переносится, чем более высокие дозы, используемые ранее для лечения острого приступа подагрического артрита (1,2 мг при остром приступе, затем по 0,6 мг каждый час) [29]. Самые частые НР, связанные с приемом колхицина, наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта. Это тошнота и диарея, которая возникает у 5–10% пациентов даже при использовании низких доз [30]. Гастротоксичность зависит от дозы и может уменьшаться при ее снижении.

Среди других НР, связанных с токсичностью колхицина, следует выделить нейропатию [28], цитопению (тромбо-, лейко-, панцитопения, апластическая анемия) [31] и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [32].

К счастью, вероятность развития тяжелых НР невелика, тем не менее при длительном приеме препарата необходимы динамические исследования клинического анализа крови, уровня креатинфосфокиназы, трансаминаз, что особенно важно у пожилых пациентов, особенно при совместном приеме нескольких вышеуказанных препаратов.

Помимо возможности предотвращать развитие обострений при инициации и титровании дозы уратснижающих препаратов, обсуждается благоприятное воздействие колхицина на сердечно-сосудистую систему [33].

Так, в ретроспективном перекрестном исследовании D.V. Crittenden и соавт. [34] изучили влияние колхицина на уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с подагрой. Первичным исходом было выявление ИМ, вторичными – смертность от всех причин и уровень С-реактивного белка (СРБ). Всего было включено 1288 больных подагрой. Группы пациентов, получающих (n=576) и не получающих колхицин (n=712), были сопоставимы по демографическим критериям и сывороточным уровням уратов. Распространенность ИМ составила 1,2% в группе получающих и 2,6% в группе не получающих колхицин (p=0,03).

В следующем исследовании было доказано что прием колхицина по 0,5 мг ежедневно в дополнение к терапии статинами и другими препаратами, применяемыми для вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, привел к сокращению случаев развития острого коронарного синдрома, остановки сердца и развития ишемических инсультов (отношение рисков 0,33; 95% доверительный интервал 0,18–0,59; p<0,001) [35].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Наряду с колхицином в качестве препаратов «первой линии» для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой используют НПВП. Как и в случае колхицина, применение их при подагре имеет многовековую историю. Предшественниками современных НПВП являются растительные продукты, содержащие салициловую кислоту, такие как кора ивы, таволга, сушеная малина и др. [36–38].

Работ, которые позволяли бы определить оптимальную дозировку или продолжительность применения НПВП для профилактики обострения подагрического артрита, пока нет [39].

В рамках исследования III фазы по сравнению эффективности ингибиторов ксантиноксидазы аллопурино-

ла и фебуксостата была выполнена оценка влияния низких доз колхицина (0,6 мг в сутки однократно) и напроксена (250 мг 2 раза в сутки) на частоту обострений артрита в первые недели уратснижающей терапии. Выбор конкретного препарата для профилактики острого приступа осуществлялся непосредственно врачом. В 79,6% случаев был выбран колхицин в дозе 0,6 мг в сутки, в 15,2% – НПВП (напроксен 250 мг 2 раза в сутки), остальные 5,1% пациентов не получали профилактического лечения. В группах, где назначался колхицин или НПВП, было зарегистрировано снижение частоты приступов артрита в течение всего времени их применения независимо от выбора препарата. Интересно, что при использовании любого из них через 8 нед после отмены профилактической терапии частота приступов артрита увеличивалась в 3 раза и была выше исходной на протяжении нескольких месяцев приема обоих ингибиторов ксантиноксидазы. Частота НР при назначении колхицина (55,1%) была выше, чем при использовании напроксена (44,3%; $p < 0,001$), однако колхицин применяли чаще (выбор препарата осуществлялся исследователем, без проведения рандомизации), а в случае снижения клиренса креатинина < 50 мл/мин напроксен не назначался [12].

Ограничение длительного использования НПВП связано, во-первых, с увеличением частоты НПВП-ассоциированных НР со стороны желудочно-кишечного тракта [40], а во-вторых, с потребностью значительной части пациентов с подагрой в приеме препаратов ацетилсалициловой кислоты. Например, по данным исследования, посвященного анализу факторов риска подагры в разных возрастных группах, 22 из 88 больных (25%) принимали салицилаты уже на момент дебюта подагры (средний возраст пациентов на этот момент был меньше 53 лет) [41].

Кроме того, НПВП должны с осторожностью применяться при сниженной скорости клубочковой фильтрации. Длительное использование НПВП таким больным противопоказано, поскольку они могут приводить к развитию острой и хронической почечной недостаточности, нефротического синдрома, интерстициального нефрита, папиллярного некроза, а также снижению выведения калия и натрия [42, 43].

В 2010 г. было проведено сравнительное исследование эффективности уратснижающей терапии аллопуринолом и фебуксостатом. В период с февраля по декабрь 2010 г. 516 из 679 пациентов были случайным образом (1:1:1) назначены фебуксостат 40 либо 80 мг/сут или аллопуринол 300 мг/сут. В качестве профилактической противовоспалительной терапии в первые 8 нед, использовался колхицин по 0,5 мг/сут или мелоксикам по 7,5 мг/сут. В результате число пациентов, нуждающихся в лечении острых приступов подагры с 9-й по 28-ю неделю было крайне невелико: 4,07% (7 из 172) при использовании фебуксостата в дозе 80 мг/сут, 5,23% (9 из 172) при его назначении по 40 мг/сут и 9,3% (16 из 172) в группе аллопуринола. Кроме значительного уменьшения числа обострений во всех группах, выявлена высокая приверженность пациентов, которые редко отказывались от уратснижающей терапии (в среднем в 5% случаев), обычно из-за развития НР [44].

Прием НПВП также связан с увеличением риска сердечно-сосудистой патологии [45], что еще более затрудняет выбор конкретного препарата, поскольку каждый второй пациент с подагрой имеет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [46].

Глюкокортикоиды

В случае невозможности назначения и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики обострения артрита могут быть использованы низкие дозы ГК, однако данных об их длительном применении у больных подагрой мало [47].

Считается, что назначение преднизолона в низких дозах может быть эффективным и более безопасным, по сравнению с НПВП, для лечения острого приступа артрита у больных подагрой. Однако РКИ, направленных на изучение сравнительной эффективности ГК и НПВП, не проводилось [48].

Первым и на сегодняшний день единственным сравнительным исследованием эффективности колхицина и ГК при инициации уратснижающей терапии является работа Y. Jinquan и соавт. [13]. Они наблюдали 273 пациентов, которым был назначен фебуксостат для профилактики приступов артрита: 152 из них получали колхицин, 49 – преднизолон, остальные 72 пациента противовоспалительные препараты не принимали. Средняя суточная доза фебуксостата в этих группах составляла $41,97 \pm 10,74$; $40,82 \pm 9,09$ и $41,67 \pm 9,93$ мг/сут соответственно. Средняя доза колхицина составила $0,53 \pm 0,15$ мг/сут, длительность приема – $6,13 \pm 1,14$ мес. Средняя доза преднизолона – $7,55 \pm 1,30$ мг/сут, продолжительность приема – $6,20 \pm 1,36$ мес. Целевой уровень МК (< 360 мкмоль/л) был достигнут в каждой группе. Серьезных НР не наблюдалось. Острые приступы артрита наблюдались в общей сложности 271 раз: 46 (21,7%) в группе колхицина, 47 (44,9%) в группе ГК и 178 (91,7%) в контрольной группе. При этом интенсивность боли во время обострения артрита была ниже у пациентов, получавших ГК.

Канакинумаб

Среди возможных методов профилактики может обсуждаться применение ингибиторов ИЛ1, по крайней мере препаратов с длительным периодом полувыведения, в частности канакинумаба. При подагре он назначается исключительно для купирования приступа артрита, резистентного к любой другой противовоспалительной терапии, или в случае невозможности ее проведения. Однако стойкий противовоспалительный эффект препарата, который оказывает более мощное терапевтическое воздействие, чем колхицин и ГК, позволяет иницировать уратснижающую терапию и проводить титрование дозы аллопуринола с минимальным риском развития приступов артрита [14, 49–51].

В рамках исследования II фазы продолжительностью 24 нед сравнивалась эффективность различных доз канакинумаба и колхицина у 432 больных подагрой [14]. Схемы терапии, определяемые при рандомизации включали подкожные инъекции 25, 50, 100, 200 или 300 мг канакинумаба в 1-й день или четыре инъекции с 4-недельным интервалом (50 мг в 1-й день и на 4-й неделе и 25 мг на 8-й и 12-й неделях) или ежедневный прием колхицина 0,5 мг/сут внутрь на протяжении 16 нед. Среднее число приступов артрита было меньшим для любых доз канакинумаба, и это различие было максимально при введении от 100 до 300 мг. При использовании канакинумаба в дозах ≥ 50 мг среднее число приступов было на 62–72% меньше, чем при назначении колхицина, а риск возникновения хотя бы одного приступа артрита – на 64–72% ниже.

В двух двойных слепых многоцентровых контролируемых 12-недельных исследованиях III фазы, проведенных по одному дизайну и объединенных для анализа (β -RELIEVED и β -RELIEVED II), сравнивалась эффективность применения канакинумаба по 150 мг и триамцинолона ацетонида 40 мг для профилактики приступов артрита [15]. Канакинумаб значительно снизил риск рецидива артрита и увеличил срок до наступления нового приступа артрита (на 63% через 12 нед и на 56% через 24 нед) по сравнению с триамцинолоном ацетонидом. Более того, время до нового приступа артрита для канакинумаба составило 168 дней, что превысило длительность исследования (24 нед).

D. Solomon и соавт. [16] сравнивали частоту развития приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с различной исходной концентрацией МК в сыворотке крови ($\leq 404,5$; $404,6-535,3$ и $\geq 535,4$ мкмоль/л). Для профилактики приступов использовался канакинумаб в различных дозировках (50; 150 и 300 мг), который вводился подкожно каждые 3 мес. Длительность наблюдения составила почти 4 года. Введение канакинумаба позволяло значительно снизить риск развития артрита независимо от уровня МК в сыворотке крови.

Заключение

Резюмируя, хотелось бы отметить, что пренебрежение рекомендациями по профилактике приступов артрита в течение первых месяцев уратснижающей терапии, не

смотря на четкие указания о ее необходимости, — одна из наиболее распространенных ошибок при лечении подагры [52]. Так, судя по результатам анализа базы данных 643 пациентов с подагрой, которым впервые назначался аллопуринол, только 26% из них было предписано профилактическое противовоспалительное лечение (16% получали НПВП и 10% — колхицин) [53]. При этом, помимо бремени боли и снижения трудоспособности, которые влечет за собой острый приступ подагрического артрита, именно отсутствие профилактической терапии может быть основной причиной отказа пациента от приема уратснижающих препаратов, низкой приверженности пациента лечению. В результате — развитие хронического артрита, формирование тофусов, деструкция суставов и костной ткани. Один из путей избежать этого — соблюдение рекомендаций по лечению подагры, неотъемлемой частью которого является профилактика обострений артрита при назначении уратснижающих препаратов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова ВГ, Насонова ВА. Современная дефиниция подагры. Клиническая геронтология. 2005;11(4):1-6 [Barskova VG, Nasonova VA. Modern Definition of Gout. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2005;11(4):1-6 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
3. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186-91. doi: 10.1097/BOR.000000000000028
4. Елисеев МС. Лечение подагры: что важно помнить, чтобы избежать ошибок. Доктор.Ру. 2013;2(80):63-9 [Eliseev MS. Treatment of gout: what is important to remember to avoid mistakes. *Doktor.Ru*. 2013;2(80):63-9 (In Russ.)].
5. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2429-32.
6. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(2):61-5. doi: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f
7. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
9. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
10. Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974;17:609-14. doi: 10.1002/art.1780170517
11. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, Kabiri P. Different duration of Colchicine for preventing recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci*. 2006;11:104-7.
12. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32(14):2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
13. Jinquan Y, Qian Q, Liuqin L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018 Mar;28(2):339-44. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467
14. Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011;1264(70):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063
15. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908
16. Solomon D, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of Interleukin-1 Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-42. doi: 10.7326/M18-1167
17. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin. Arthritis Rheum*. 2009;38(6):411-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006
18. Gaffo AL, Singh JA, Dalbeth N, et al. Brief report: validation of a definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum*. 2018;70(3):462-7. doi: 10.1002/art.40381

19. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):351-4.
20. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(5):407-14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348
21. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med.* 1987;316(25):1562-8. doi: 10.1056/NEJM198706183162502
22. Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):51-4. doi: 10.1081/CLT-100100916
23. Aghabiklooei A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, et al. Acute colchicine overdose: report of three cases. *Reumatismo.* 2013;65(6):307-11. doi: 10.4081/reumatismo.2013.720
24. Yousuf Bhat Z, Reddy S, Pillai U, et al. Colchicine-Induced Myopathy in a Tacrolimus-Treated Renal Transplant Recipient: Case Report and Literature Review. *Am J Ther.* 2016 Mar-Apr;23(2):e614-6. doi: 10.1097/MJT.0000000000000044
25. Slobodnick A, Shah B, Michael H, et al. Colchicine: old and new. *Am J Med.* 2015 May;128(5):461-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.010
26. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006
27. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(1):19-29. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827d8790
28. Kuritzky L, Panchal R. Gout: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24(4):397-401. doi: 10.3109/15360288.2010.526689
29. Yang LP. Oral colchicine (Colcryst®) in the treatment and prophylaxis of gout: Profile report. *Drugs Aging.* 2010;27(10):855-7. doi: 10.2165/11206330-000000000-00000
30. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/1381612824666180123110042
31. Singh J, Yang S, Foster J. The risk of aplastic anemia and pancytopenia with colchicine: a retrospective study of integrated health system database. *Arthritis Rheum.* 2014;66(11):20.
32. Stanley MW, Taurog JD, Snover DC. Fatal colchicine toxicity: report of a case. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2(2):167-71.
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMr043430
34. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
35. Nidorf S, Eikelboom J, Budgeon C, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
36. Vane J. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol.* 2000;51(4 Pt 1):573-86.
37. Hebbes C, Lambert D. Non-opioid analgesics. *Anaesth Intens Care Med.* 2011;12(2):69-72. doi: 10.1016/j.mpaic.2010.10.022
38. Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain.* 1997;1:33-40. doi: 10.1016/S1366-0071(97)80033-2
39. Doghramji PP. Managing your patient with gout: A review of treatment options. *Postgrad Med.* 2011;123(3):56-71. doi: 10.3810/pgm.2011.05.2284
40. Pham K, Hirschberg R. Global safety of coxibs and NSAIDs. *Curr Top Med Chem.* 2005;5(5):465-73. doi: 10.2174/1568026054201640
41. Елисева МЕ, Елисеев МС, Цурко ВВ. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные). *Доктор.Ру.* 2011;7(66):42-4 [Eliseeva ME, Eliseev MS, Tsurko VV. Risk factors for gout in the elderly and senile age (preliminary data). *Doktor.Ru.* 2011;7(66):42-4 (In Russ.)].
42. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2007;75(10):1487-96.
43. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(1):60-5 [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):60-5 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-60-65
44. Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jul;17(6):679-86. doi: 10.1111/1756-185X.12266
45. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:70-86. doi: 10.1136/bmj.c7086
46. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. *Ожирение и метаболизм.* 2006;3(8):40-4 [Barskova VG, I'inykh EV, Eliseev MS, et al. Cardiovascular risk in patients with gout. *Ozhirenie i Metabolizm.* 2006;3(8):40-4 (In Russ.)].
47. Janssens HJ, Lucassen PL, van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr;16(2):CD005521. doi: 10.1002/14651858.CD005521.pub2
48. Yu J, Lu H, Zhou J, et al. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology.* 2018 Jun;26(3):717-23. doi: 10.1007/s10787-018-0442-8
49. Schlesinger N, De Meulemeester MD, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R53. doi: 10.1186/ar3297
50. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология.* 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin 1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
51. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):99-101 [Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):99-101 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
52. Singh JA, Hodges JS, Asch SM. Opportunities for improving medication use and monitoring in gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1265-70. doi: 10.1136/ard.2008.092619
53. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, et al. Riloncept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2013;7(52):1285-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket114