

7. Breitschwerdt E.B. Molecular evidence of perinatal transmission of Bartonella vinsonii subsp. berkhoffii and Bartonella henselae to a child. / E. B. Breitschwerdt, R.G. Maggi, P. Farmer [et al.] //J.Clin Microbiol. – 2010.-№48 - P. 2289 (93 10.1128/JCM.00326-10) [PubMed].
8. Jones S. L. Detection of Bartonella henselae in the blood of 2 adult horses. / S.L. Jones, R. Maggi, J. Shuler [et al.] //J Vet Intern Med. – 2008. - №22 - P.495 (8 10.1111/j.1939-1676.2008.0043.) [PubMed].
9. Gerald L. Principles and practice of Infection diseases seventh editions / L.Gerald, Mandell, E. John //Churchill. Livigstone. - 2010. – 4011 p.
10. Kryuchko T.O. Diagnostic algorithm and peculiarities of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract // T.O. Kryuchko, I.M. Nesina, O.Ya. Tkachenko //Wiadomości Lekarskie. – 2017. - №70(2, cz. II). – P. 275-281.
11. Maman E. Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease / E. Maman, J. Bickels, M. Ephros [et al.] // Clin Infect Dis. – 2007. - №45 .- P.1535 (40 10.1086/523587) [PubMed].
12. Spoonemore K. J. Cat scratch Disease / K .J. Spoonemore, J. McKenzie, G.J. Raugi // eMedicine - Medical Reference.- Updated: Apr. №4. - 2008. - http://emedicine.medscape.com/article/1051992-overview.
13. Saisongkorh W. Emerging Bartonella in humans and animals in Asia and Australia / W. Saisongkorh, J.M. Rolain, Y. Suputtamongkol [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. - 2009. - Vol. 92, № 5. - P.707-731.
14. Stephen J Nervi. Catscratch Disease. Medscape. Infectious Diseases Sections. Skin and Soft-Tissue Infections. Chief Editor: Michael Stuart Bronze. Updated: Mar 14. - 2014. - [Electronic resource].

## Реферати

### **ХВОРОБА КОТЯЧОЇ ПОДРЯПИНИ У ДІТЕЙ** **Пікуль К.В., Котелевська Т.М., Тарасенко К.В.** **Луценко Р.Б., Прийменко Н.О.**

Актуальність проблеми обумовлена повсюдною поширеністю тварини-улюбленця людей – домашніх та бродячих котів. У США кожна третя сім'я має цю тварину, а в Австралії з 9 родин з 10 тримають кота. Згідно даних літератури, в США щорічно амбулаторних звернень з приводу фелінозу, як ще називають цю хворобу, фіксують до 25 тисяч звернень і до 2,5 тисяч потребують госпіталізації. Очікувана частота захворювань в країнах Європи 10 випадків на 100 тисяч жителів. Після потрапляння збудників у шкіру спостерігається первинний афект і розвивається обмежений некроз, який оточують численні макрофаги, багатоядерні гігантські клітини, лімфоцити, еозинофіли, утворюючи регіонарний лімфаденіт. Ступінь відповіді на інфекцію залежить від імунного статусу людини. Хворіють частіше діти, близько 80%. Найтяжчі форми виникають у імуносупресивних осіб (онкологічних хворих, осіб, які перенесли трансплантацію, ВІЛ-інфікованих.)

**Ключові слова:** діти, хвороба котячої подряпини, лікування.

Стаття надійшла 3.10.2017 р.

### **БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬЕЙ ЦАРАПИНЫ У ДЕТЕЙ** **Пікуль Е.В., Котелевская Т.М., Тарасенко К.В.,** **Луценко Р.Б., Прийменко Н.О.**

Актуальность проблемы обусловлена повсеместной распространенностью животного-любимца людей - домашних и бродячих котов. В США каждая третья семья имеет это животное, а в Австралии с 9 семей из 10 держат кота. Согласно данным литературы, в США ежегодно амбулаторных обращений по поводу феллиноза, как еще называют эту болезнь, фиксируют до 25000 обращений и до 2500 нуждаются в госпитализации. Ожидаемая частота заболеваний в странах Европы 10 случаев на 100 000 жителей. После попадания возбудителей в кожу наблюдается первичный аффект и развивается ограниченный некроз, который окружают многочисленные макрофаги, многоядерные гигантские клетки, лимфоциты, эозинофилы, образуя регионарный лимфаденит. Степень ответа на инфекцию зависит от иммунного статуса человека. Болеют чаще дети, около 80%. Тяжелые формы возникают у иммуносупрессивных лиц (онкологических больных, лиц, перенесших трансплантацию, ВИЧ-инфицированных.)

**Ключевые слова:** дети, болезнь кошачьей царапины, лечение.

**DOI 10.26724 / 2079-8334-2017-4-62-198-204**

**УДК 616 – 002.78:616 – 085**

**М. В. Ткаченко**

**ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава**

## **ГІПОУРИКЕМІЧНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ: АКТУАЛЬНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**

**e-mail: calcio2002@mail.ru**

Подрага є одним із найбільш поширених ревматологічних захворювань яке уражує суглоби в Україні та світі. В Україні поширеність подраги становить 0,4 % дорослого населення, поширеність гіперурикемії – 15-20% [16]. Запобігання майбутнім подрагичним атакам вимагає зниження рівня сечової кислоти в сироватці, що сприяє розчиненню кристалів урату, це відбувається шляхом зменшення синтезу сечової кислоти в сироватці крові та збільшення її екскреції нирками. Інгібітори ксантин оксидази (ІКО), такі як алопуринол і фебуксостат, є препаратами першої лінії для профілактики гострих подрагичних атак. Пробенецид (урикозуричний агент) – це допоміжна терапія або препарат другого ряду, який застосовується коли ІКО протипоказані або погано переносяться. Нещодавно кілька препаратів третьої лінії (наприклад, пеглотиказа, лезінурад) стали доступними для лікування рефрактерної подраги.

**Ключові слова:** гіперурикемія, подрага, гіпоурикемічна терапія, подрагична атака.

Подрага – це ревматологічне захворювання з ураженням суглобів, яке маніфестує після тривалого впливу надмірного рівня сечової кислоти в сироватці крові (гіперурикемія). Причиною

цього є, преципітація і депонування кристалів моноурату натрія у тканинах суглобу. Ці процеси ініціюють запальну реакцію, що призводить до сильного болю та запалення навколо уражених суглобів. При подагрі частіше уражуються дистальні суглоби. Терапевтичною метою є зменшення запалення та болю при гострій подагричній атаці та профілактика майбутніх приступів подагри. Початкова гіпоурикемічна терапія зазвичай складається з модифікації дієти та стилю життя. Фармакологічна терапія знижує рівень сечової кислоти шляхом зменшення синтезу або збільшення екскреції сечової кислоти нирками [21].

Одна з найпоширеніших причин запального артрити в Україні і світі – подагра. Дані щодо поширеності подагри та гіперурикемії суперечливі. Поширеність подагри в різних регіонах варіює в широких межах – від 0,01% до 0,37% і багато в чому пов'язана з особливостями харчування населення. Високий рівень захворюваності характерний для індустріально розвинутих країн, проте в них відзначається неоднакова частота подагри в популяції: 0,05% в Японії; 0,15-0,17% у Китаї; 0,65% у Німеччині. Поширеність гіперурикемії становить 5-12%. За даними інших науковців, поширеність подагри становить від 0,06 до 3% дорослого населення; поширеність гіперурикемії – від 2 до 20%. При цьому виявлено регіони з найбільш високою частотою гіперурикемії – 60% (Філіппіни, Нова Зеландія, острови Тихого океану). Приблизно 8 мільйонів американців страждають від подагри, і це число продовжує зростати [22]. В Україні поширеність подагри становить 0,4 % дорослого населення, поширеність гіперурикемії – 15-20 %. Такі стани, як гіпертонія, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, серцева недостатність, трансплантація органів, ожиріння та хронічна хвороба нирок, сприяють підвищенню частоти гіперурикемії та подагри [18]. Крім того, ліки можуть сприяти підвищенню рівня сечової кислоти. Діуретики є особливо проблематичними через потенційну гіповолемію яка зменшує екскрецію сечової кислоти в нирках [6]. Серед факторів ризику пов'язаних з подагрою є вік, гіпертензія, надмірна вага або ожиріння, діуретики та дієта [12]. Мутації в генах, таких як урат-транспортуєчий ген SLC17A1 та ABCG2, також асоціюється з підвищеним ризиком подагри. Гіперурикемія потенційно призводить до інших станів та захворювань таких як нефролітіаз (камені в нирках), ниркову недостатність та серцево-судинні захворювання [16, 21]. Також хронічна інтерстиціальна нефропатія може розвинути через накопичення кристалів моноурату натрія в мозковому шарі нирки [21]. Подагра характеризується сильним больовим синдромом і запаленням, які спричинені накопиченням моноурату натрію та кристалів моногідрату в синовіальній оболонці суглобів. Кристали моноурату натрію формуються після тривалого періоду гіперурикемії (рівні сечової кислоти >6,8 мг/дл) [10]. Раніше гіперурикемією вважали рівень сечової кислоти >420 мкмоль/л, це точка супернасищення сироватки уратами, при якій починають утворюватися кристали сечової кислоти (СК). Сьогодні згідно рекомендації EULAR (Європейської антиревматичної ліги) пропонується вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти > 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Ця позиція заснована на результатах ряду досліджень, що показали 4-кратне збільшення ризику розвитку подагри у чоловіків і 17-кратне у жінок, якщо рівень сечової кислоти >360 мкмоль/л. У більшості пацієнтів з гіперурикемією ніколи не виникає подагрична атака. Коли кристали моноурату натрію осаджуються в синовіальній тканині суглобів, активуються інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і простагландини. Це ініціює запальну реакцію, що веде до інтенсивного суглобового болю [7, 21]. Пацієнти, як правило, відчувають біль у периферичних суглобах, найчастіше уражується суглоб великого пальця стопи, завдяки підвищеному накопиченню кристалів урату та нижчій температурі тіла в цих суглобах [18]. Проте також можуть уражатися гомілковоступневі суглоби, колінні, суглоби кистей, променево-зап'ясткові та ліктьові суглоби.

Під час гострого нападу подагри суглоби можуть бути набряклими та червоними. Також можуть визначатись, системні прояви, такі як лихоманка [21]. Початкові епізоди зазвичай розриваються спонтанно протягом 1-2 тижнів [16]. Проте пацієнт має ризик запалення, руйнування суглобів та майбутніх подагричних атак. По мірі прогресування гіперурикемії, інтервали між гострими подагричними атаками скорочуються. Тривале запалення може приводити до хронічного артрити в одному або декількох суглобах. Тофуси (вузлики, що містять кристали моноурату натрію, в суглобі, хрящі та кістках) є загальною клінічною ознакою подагри і важливі для діагностики захворювання [21]. Однієї гіперурикемії недостатньо для встановлення діагнозу подагри. Виявлення кристалів або наявність тофусів необхідна для встановлення діагнозу та початку гіпоурикемічної терапії (ГУТ). Постановка діагнозу можлива при наявності кількох ключових клінічних ознак або лабораторних значень, включаючи монартрит, надмірне запалення протягом 24 годин, почервоніння суглобів, біль у великому пальці ноги, ознаки неінфекційного

запалення в синовіальній рідині, або субкортикальну кісту без ерозій. Наразі актуальні наступні діагностичні критерії подагри: діагностичні критерії Американської колегії ревматологів, 1989, рекомендовані BOOЗ, 2003.

**Метою** роботи було проаналізувати сучасні дані літератури щодо гіпоурикемічної терапії для профілактики та лікування подагри, приділяючи особливу увагу останнім рекомендаціям EULAR та ACR.

Немедикаментозне лікування Американський коледж ревматології (ACR) рекомендує модифікацію дієти для всіх хворих на подагру. Сечова кислота є побічним продуктом метаболізму пуринів [21]. М'ясо та морепродукти слід споживати у помірній кількості [7, 13]. Необхідно уникати продуктів харчування з високим вмістом пуринів, таких як наприклад, нирки, печінка. Фруктоза є єдиним вуглеводом, пов'язаним із підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові, і, як вважають, вона збільшує синтез та метаболізм пуринів. Дослідження показали, що споживання фруктози (наприклад, продуктів харчування та напоїв з високим вмістом фруктозо-кукурудзяного сиропу) пов'язане з підвищеним вмістом уратів в сироватці крові, і його слід уникати [3, 7]. Слід також уникати алкоголю всіх типів, оскільки він підвищує вміст уратів у сироватці крові збільшуючи синтез та знижуючи елімінацію сечової кислоти [17]. Збільшення споживання мало жирних молочних продуктів та овочів пов'язане зі зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові [2, 7, 13]. Крім того, збільшення споживання овочів пов'язане із зменшенням ризику розвитку нефролітіазу [2]. Недавні дослідження припускають, що зміни в харчуванні лише призводять до зниження рівня сечової кислоти до 18%. Проте для пацієнтів із сечовою кислотою в сироватці крові > 7 мг/дл, лише корекція дієти не є достатньою для досягнення цільового рівня сечової кислоти <6 мг/дл [7]. Цим пацієнтам рекомендується медикаментозне лікування.

Лікування подагри розподіляється на дві категорії: лікування гострих подагричних атак та профілактика подагричної атаки. Метою лікування гострої подагричної атаки є зменшення суглобового болю та запалення. Як правило, призначають пероральні або ін'єкційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди або пероральний колхіцин [12, 13].

Метою профілактичного лікування подагричної атаки є зниження рівня сечової кислоти шляхом зменшення синтезу сечової кислоти та збільшення екскреції уратів з організму. Накопичення сечової кислоти в сироватці часто зумовлене зменшенням екскреції сечової кислоти нирками, а не надмірною продукцією. Гіпоурикемічна терапія призначається при наявності подагричного анамнезу плюс наявності однієї з наступних ознак: солітарний тофус або тофуси, нефролітіаз в анамнезі, або, принаймні, дві подагричні атаки на рік. Початкова гіпоурикемічна терапія також призначається при підвищеному рівні сечової кислоти (рівень сечової кислоти > 6,8 мг/дл) та II стадії хронічної хвороби нирок, включаючи ниркову недостатність на кінцевому етапі. Гіпоурикемічну терапію слід ініціювати під час гострого нападу подагри разом із протизапальною схемою [7].

Цільовий рівень сечової кислоти в сироватці <6 мг/дл сприяє поступовому розчиненню кристалів моноурату натрія. Деяким пацієнтам потрібно знижувати рівень сечової кислоти менше ніж <5 мг/дл, щоб досягти регресу а потім і зникненню симптомів [11, 13]. Рівень сечової кислоти слід контролювати кожні 2-5 тижнів від початку і до досягнення оптимальної дози під час гіпоурикемічної терапії. Після того як ми досягли цільового рівня сечової кислоти у плазмі, моніторинг повинен тривати кожні 6 місяців при постійному лікуванні [7].

Як це не парадоксально, початок лікування метою якого є зниження рівня сечової кислоти у сироватці крові пов'язаний з гострою подагричною атакою. Хоча механізм виникнення цього явища невідомий, було висунуто гіпотезу, що початкове зниження рівня сечової кислоти може активувати раніше осаджені кристали [1]. Це може бути причиною того, що приблизно 56% пацієнтів з подагрю перебувають без базисної гіпоурикемічної терапії протягом першого року лікування [17]. Через 1 рік терапії ризик виникнення гострих атак, викликаних гіпоурикемічною терапією, має тенденцію зменшуватися при зниженні рівня сечової кислоти. Також слід відзначити, що гострі подагричні атаки індуковані гіпоурикемічною терапією надзвичайно рідкі після 5 років терапії [14].

Інгібітори ксантиоксидази (ІКО). Ксантиоксидаза – це фермент, який перетворює гіпоксантин в ксантин, а потім ксантин в сечову кислоту під час метаболізму пуринів. Пригнічення цього ферменту є мішенню ІКО і відповідає за зниження продукції сечової кислоти [21]. Мінімізація синтезу сечових кислот з ІКО є кращим механізмом зниження вмісту уратів у сироватці крові. Алопуринол і фебуксостат наразі є лише двома ІКО, затвердженими FDA. Якщо

пацієнт не може істотно знизити рівень сечової кислоти або погано переносить один із ІКО, то інший вважається препаратом вибору [7]. Фебуксостат має одну перевагу перед алопуринолом. Для пацієнтів з легким та середнім ступенем порушення функції нирок дозу фебуксостату не потрібно коригувати [5].

Рекомендації Європейської Ліги проти ревматизму (EULAR) відрізняються від рекомендацій ACR щодо використання аллопуринолу як ІКО першої лінії через вартість та ефективність обох ІКО. Крім того, вони рекомендують призначати дозу алопуринолу в залежності від кліренсу креатиніну (CrCl) у пацієнтів з нирковою недостатністю, через підвищений ризик серйозних побічних реакцій з боку шкіри та наявності фебуксостату як альтернативи [13].

Алопуринол (Алоприм, Зилоприм). Терапію алопуринолом слід розпочинати з дози 100 мг на добу, щоб мінімізувати ризик виникнення подагри індукованої уратзнижуючою терапією та загрози реакції гіперчутливості до алопуринолу. Потім поступово необхідно збільшувати дозування від 50 до 100 мг кожні 2-5 тижнів до дози, необхідної для досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові [1]. Максимальна добова доза алопуринолу становить 800 мг [21].

Згідно рекомендацій ACR пацієнти з хронічною хворобою нирок 4 стадії і вище або хворі зі зниженням CrCl <30 мл/хв повинні починати лікування алопуринолом із зниженої дози 50 мг і поступово збільшувати її до досягнення цільового рівня сечової кислоти. Таким пацієнтам дозволяється підвищення добової дози вище ніж 300 мг, але потрібен постійний моніторинг симптомів токсичності, таких як свербіж, висипка та підвищення печінкових ферментів [6, 15]. Всупереч рекомендаціям ACR, FDA рекомендує підбір дози оснований на функціональній здатності нирок. У пацієнтів з CrCl між 10 та 20 мл/хв максимальна добова доза становить 200 мг, а для хворих, у яких CrCl між 3 та 10 мл/хв, максимальна добова дозу не перевищує 100 мг. Пацієнти з CrCl <3 мл/хв повинні отримувати максимум 100 мг алопуринолу на добу з розтягнутими інтервалами прийому, більш ніж через 24 години. Клінічно значущі взаємодії ліків з алопуринолом включають азатіоприн, меркаптопурин, циклофосфамід, каптоприл, еналаприл та варфарин. Алопуринол протипоказаний при одночасному застосуванні діданозину внаслідок потенційного підвищення концентрації діданозину в сироватці крові [21].

Фебуксостат (Юлорік). Початкова доза фебуксостату становить 40 мг на добу і може бути збільшена до 80 мг на добу. У той час, як затверджена FDA максимальна добова доза становить 80 мг на добу, [4, 12] дози 120 мг на добу затверджені поза межами США (зокрема в Європі) [13]. Проте, згідно рекомендацій ACR дозу 120 мг на добу потрібно призначати пацієнтам, які не досягають цільового рівня сечової кислоти в сироватці [7]. Корекція дози, як правило, не потрібна пацієнтам з легким і середнім ступенем пошкодженням нирок, проте фебуксостат слід обережно застосовувати пацієнтам з важкими порушеннями функції нирок (CrCl <30 мл/хв). Найбільш поширені побічні реакції, про які повідомлялося, це висипка і нудота. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що робить необхідним моніторування печінкових ферментів після початку терапії. Лікування слід припинити, якщо аланін-амінотрансфераза (АЛТ) збільшується більш ніж у три рази від норми або якщо загальний білірубін у сироватці збільшується вдвічі. Оскільки фебуксостат підвищує концентрацію меркаптопурину та азатіоприну в сироватці крові, одночасне їх застосування протипоказане [4].

Урикозуричні препарати. Сечова кислота виділяється як через нирки (67%), що реабсорбують 90% відфільтрованої сечової кислоти, так і із шлунково-кишкового тракту (33%). Урикозуричні агенти, такі як пробенецид, інгібують цю реабсорбцію [21]. Ці препарати слід починати тільки після досягнення максимальної добової дози терапії ІКО, якщо пацієнт не може переносити ІКО через побічні ефекти та якщо використання ІКО протипоказане [13].

Пробенецид. Пробенецид вважається засобом першої лінії серед урикозуричних засобів [7]. Його слід починати у дозі 250 мг перорально двічі на день протягом 1 тижня, потім збільшувати до 500 мг двічі на день, далі можливо збільшувати дозу до 500 мг щомісяця до максимально добової дози 2000 мг. [11, 12]. Цей препарат можливо застосовувати у поєднанні з ІКО або як монотерапію при рефрактерній подагрі [7, 13]. Він протипоказаний при гострій подагричній атаці, лікування слід відмінити, доки не будуть усунуті симптоми. Саліцилати, такі як субсаліцилат вісмуту, зменшують гіпоурикемічний ефект. Тому одночасне використання протипоказане [11]. Поширеними несприятливими ефектами є висипка, гіперчутливість та відчуття дискомфорту у шлунково-кишковому тракті [21]. При довгостроковому застосуванні можливе виникнення нефролітіазу, тому пробенецид не рекомендується застосовувати у пацієнтів з анамнезом нефролітіазу та важкою нирковою недостатністю. Ризик виникнення нефролітіазу зменшується за рахунок збільшення споживання води або шляхом розщеплення сечовини з використанням цитрату калію або бікарбонату

натрію [11]. У всіх пацієнтів слід проводити моніторинг рівня уратів сечі перед початком лікування [7]. Також пробенецид треба обережно використовувати у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD) та виразковою хворобою [11].

Інші препарати. Деякі дослідження показали, що препарати, такі як фенофібрат, лозартан і блокатори кальцієвих каналів, також мають урикозуричні властивості. Фенофібрат, препарат, що знижує тригліцериди, знижує рівень сечових кислот на 20%. Лозартан, блокатор рецепторів до ангіотензину (БРА), збільшує екскрецію сечової кислоти, а також вилужнює сечу. Слід зазначити, що лозартан є єдиним БРА, який має властивості, що знижує рівень сечової кислоти. Блокатори кальцієвих каналів також пов'язують із збільшенням екскреції сечових кислот. Хоча ці агенти не схвалені FDA для лікування подагри, вони можуть бути корисними при лікуванні супутніх захворювань через їх урикозуричний ефект [13].

Препарати третьої лінії. Пеглотіказа (Krystexxa). Пеглотіказа – це фермент, який перетворює сечову кислоту на алантоїн, метаболіт пурину, який елімінується в нирках, знижуючи рівень сечової кислоти у сироватці крові. Пеглотіказу вводять двічі на тиждень у вигляді інфузії 8 мг на 250 мл фізіологічного розчину протягом не менше 120 хвилин, мінімізуючи потенційні побічні реакції, такі як свербіж, почервоніння, задишка та кропив'янка [9]. Одне дослідження показало, що 26% пацієнтів мали певну побічну форму інфузійної реакції, включаючи важку анафілаксію. Можуть утворюватися антитіла до пеглотікази, що супроводжується підвищеним ризиком інфузійних реакцій. Рекомендується, щоб пацієнтам була попередньо проведена премедикація у вигляді антигістамінних та кортикостероїдів. Пацієнтів слід контролювати на предмет виникнення анафілаксії приблизно 1 годину [9].

Пеглотіказа рекомендована для застосування у пацієнтів з клінічно важкою кристалічною подагрою, за умови не досягнення цільового рівня сечової кислоти при прийомі у максимальних дозах ІКО та урикозуричних засобів, включаючи комбінацію цих препаратів [7, 13]. При прийомі пеглотікази протипоказане використання іншої ГУТ, також заборонене застосування пацієнтами з дефіцитом G6PD через підвищений ризик гемолізу та метгемоглобінемії. Афроамериканські, південні азіатські та середземноморські пацієнти мають підвищений ризик дефіциту G6PD і повинні бути ретельно обстежені перед лікуванням [9].

Расбуриказа (Елітек). Расбуриказа – це ще одна уратуоксидаза, подібна до пеглотікази. В даний час цей препарат призначають для лікування гіперурикемії у пацієнтів, які отримують лікування від раку, що спричиняє синдром лізису пухлини [19]. Расбуриказа не призначається для лікування подагри в зв'язку з обмеженою кількістю клінічних досліджень. Однак він може мати потенціал в лікуванні приступів подагри за рахунок його здатності знижувати рівень сечової кислоти в сироватці крові.

Лезінурад (Зурампік). Лезінурад був схвалений FDA у грудні 2015 року для лікування рефрактерної гіперурикемії. Лезінурад застосовується лише як додаткова терапія в комбінації з ІКО. Дуже важливим застереженням є те, що при використанні лезінураду в якості монотерапії він може збільшити ризик виникнення гострої ниркової недостатності. Тому лезінурад не слід використовувати як монотерапію [21].

Лезінурад пригнічує білки транспортери в нирках, цим самим блокує реабсорбцію сечової кислоти. Він засовується у пероральній формі, як таблетка по 200 мг, його слід приймати вранці одночасно з ХОІ. Цей препарат не рекомендується пацієнтам з CrCl <45 мл/хв та протипоказаний пацієнтам з CrCl <30 мл/хв та діалізним хворим. У хворих з CrCl <60 мл/хв слід дуже ретельно контролювати можливе виникнення побічних явищ. Якщо рівень креатиніну в сироватці крові збільшується вдвічі від норми, рекомендують припинити лікування. Дослідження показали збільшення випадків важких серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт, хоча не було встановлено прямого зв'язку з прийомом лезінураду. Також лезінурад потенціально може знижувати ефективність гормональних контрацептивів [20].

Профілактика подагричного приступу індукованого гіпоурикемічною терапією.

Паралельна протизапальна профілактика рекомендується всім пацієнтам під час початку гіпоурикемічної терапії, щоб знизити ризик розвитку подагричної атаки індукованої гіпоурикемічною терапією. Протизапальна профілактика звичайно включає в себе оральний НПЗП, колхіцин або низькодозові кортикостероїди, які додаються до гіперурикемічної терапії. Якщо у пацієнта виникає подагрична атака під час прийому гіпоурикемічної терапії, то лікування повинно бути безперервним [19].

Колхіцин є першокласним варіантом, і його слід приймати перорально в дозі 0,6 мг один раз або двічі на день [21]. Протипоказаннями до застосування колхіцину є ХХН та хронічний

гепатит. Іншим варіантом для профілактики подагричної атаки, викликаної ГУТ, є низькодозові НПЗЗ, такі як напроксен 250 мг двічі на добу. Протипоказаннями до НПВП є гіпертонія, серцево-судинні захворювання, ХХН, і патологія шлунково-кишкового тракту. Інгібітори протонної помпи повинні призначатись пацієнтам з ризиком виразкової хвороби. Найбільш поширеними побічними ефектами цих двох препаратів є інфекції верхніх дихальних шляхів, проблеми з опорно-руховим апаратом та діарея. Хоча користування пероральними кортикостероїдами не є першочерговим, воно може бути доцільним у пацієнтів, яким призначення НПЗП або колхіцину є протипоказаним або неефективним. Рекомендується застосовувати низькі дози стероїдів (еквівалентні 10 мг преднізолону на добу або менше) [8]. Ефективність застосування низьких доз кортикостероїдів не є визначальним. Крім того, необхідно мати на увазі профіль безпеки застосування кортикостероїдів при їх призначенні.

Профілактика повинна тривати мінімум 6 місяців [13]. Для пацієнтів без тофусів рекомендується продовжувати терапію 3 місяці після досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові. Для пацієнтів з виявленим, але розрішеним тофусом рекомендується 6 місяців лікування після досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові [8]. Пацієнти, які мають більш довший подагричний анамнез, швидше за все, потребують тривалішої протизапальної профілактики.

Кілька досліджень дійшли до висновку, що гальмування IL-1 є перспективним механізмом протизапальної профілактики подагричної атаки. Дослідження показали, що рілонацепт, анакінра та канакінумаб є засобами, які є потенційно ефективними, як лікування ГУТ-індукованої подагричної атаки [16]. Найбільш частим побічним ефектом цих агентів є реакції в місці ін'єкції. Проте вони добре переносяться для короткочасного використання. Підвищений ризик інфекції також викликає занепокоєння при пригніченні IL-1, всі пацієнти повинні пройти обстеження перед початком лікування [16]. Останні рекомендації EULAR відображають тезис, що пацієнтам з протипоказаннями до колхіцину, кортикостероїдів та НПЗЗ слід призначати блокатори IL-1 [13].

Лікарям потрібно стежити за використанням препаратів, які викликають та сприяють підвищенню вмісту сечової кислоти в сироватці. Серед цих препаратів тіазидні та петльові діуретики, ніацин та інгібітори кальциневрину, такі як такролімус та циклоспорин [5, 7]. Оскільки більшість препаратів, за винятком фебуксостату, можуть впливати на функцію нирок, слід призначати їх з урахуванням функціонального стану нирок, лікарі повинні знати про функціональні можливості нирок та корегувати дозування при необхідності. Лікар повинен проводити відповідне титрування дози гіпоурикемічного засобу, щоб мінімізувати ризик розвитку подагричної атаки зумовленої гіпоурикемічною терапією та підвищити прихильність пацієнта. Моніторинг взаємодій лікарських засобів, таких як одночасне використання пробенециду та саліцилатів, є важливим для безпеки пацієнтів. Належною рекомендацією пацієнту має бути обов'язкова модифікація дієти.

### Підсумок

Модифікація дієти, як правило, є початковим лікуванням пацієнтів з подагряю. Для пацієнтів, які не досягають цільового рівня сечової кислоти, змінюючи лише дієту, необхідно проводити фармакологічну терапію для зменшення синтезу та збільшення екскреції сечової кислоти в сироватці крові. Для досягнення бажаного рівня сечової кислоти в сироватці крові є перша, друга та третя лінійна терапія. Швидке зниження рівня сечової кислоти може призвести до епізодів гострої подагричної атаки. Дозу препаратів при гіпоурикемічній терапії слід титрувати і супроводжувати профілактикою приступів подагри після ініціювання.

### Список літератури

1. Becker M. A. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy / M. A. Becker, P. H. MacDonald, B. J. Hunt [et al.] // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2008. – 27(6). – P. 585-591.
2. Choi H. K. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, S. Liu, G. Curhan // *Arthritis Rheum*. – 2005. – 52(1). – P. 283-289.
3. Choi H. K. Soft drinks, fructose consumption and the risk of gout in men: prospective cohort study / H. K. Choi, G. Curhan // *BMJ*. – 2008. – 336(7639). – P. 309-312.
4. Deerfield I. L. Uloric (febuxostat) package insert.: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; March - 2013.
5. Grassi D. Therapeutic approaches to chronic hyperuricemia and gout / D. Grassi, R. Pontremoli, R. Bocale [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2014. – 21(4). – P. 243-250.
6. Hunter D. J. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study / D. J. Hunter, M. York, C. E. Chaisson [et al.] // *J Rheumatol*. – 2006. – 33(7). – P. 1341-1345.
7. Khanna D. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna, J. D. Fitzgerald, P. P. Khanna [et al.] // *Arthritis Care Res*. – 2012. – 64(10). – P. 1431-1446.

8. Khanna D. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna, P. P. Khanna, J. D. Fitzgerald [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2012. – 64(10). – P. 1447-1461.
9. Glendale W. I. Krystexxa (pegloticase) package insert / W. I. Glendale //: Crealta Pharmaceuticals LLC; December - 2014.
10. Neogi T. Gout *N Engl J Med.* – 2011. – 364(5). – P. 443-452.
11. New Castle D. E. Probenecid package insert.: Marlex Pharmaceuticals, Inc; May - 2013.
12. Qaseem A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, R. P. Harris, M. A. Forciea // *Ann Intern Med.* – 2017. – 166(1). – P. 58-68.
13. Richette P. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – 76. – P. 29-42.
14. Schumacher H. R. Jr. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study / H. R. Jr. Schumacher, M. A. Becker, E. Lloyd [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – 48(2). – P. 188-194.
15. Stamp L. K. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment / L. K. Stamp, J. L. O'Donnell, M. Zhang [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – 63(2). – P. 412-421.
16. Schumacher H. R. Jr. Riloncept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study / H. R. Jr. Schumacher, R. R. Evans, K. G. Saag [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2012. – 64(10). – P. 1462-1470.
17. Shuba N. M. Hyperuricemia – Multimorbid pathology in rheumatology / N. M. Shuba // *Ukr rheumatol Zh.* – 2013. – 2 (52). – P. 14-22.
18. Shuba N. M. Gout - Multimorbid Pathology / N. M. Shuba, T. D. Voronova // *Ukr rheumatol Zh.* – 2015. – 59 (1). – P. 72-83.
19. Vadhan-Raj S. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome / S. Vadhan-Raj, L. E. Fayad, M. A. Fanale [et al.] // *Ann Oncol.* – 2012. – 23(6). – P. 1640-1645.
20. Wilmington D. E. Zurampic (lesinurad) package insert / D. E. Wilmington // -: Astra Zeneca Pharmaceuticals LP; - 2015.
21. Wilson L. Gouty arthritis: a review of acute management and prevention / L. Wilson, J. J. Saseen // *Pharmacotherapy.* – 2016. – 36(8). – P. 906-922.
22. Zhu Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – 63(10). – P. 3136-3141.

## Реферати

### ГИПОУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ: АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ткаченко М. В.

Подагра является одним из самых распространенных ревматических заболеваний поражающее суставы в Украине и мире. В Украине распространенность подагры составляет 0,4% взрослого населения, распространенность гиперурикемии - 15-20%. Предотвращения будущих подагрических атак требует снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, способствует растворению кристаллов уратов, это происходит путем уменьшения синтеза мочевой кислоты в сыворотке крови и увеличение ее почками. Ингибиторы ксантин оксидазы (ИКО), такие как аллопуринол и фебуксостат, являются препаратами первой линии для профилактики острых подагрических атак. Пробенцид (урикозурический агент) - это вспомогательная терапия или препарат второго ряда, который применяется когда ИКО противопоказаны или плохо переносятся. Недавно несколько препаратов третьей линии (например, пеглотиказа, лезинурад) стали доступными для лечения рефрактерной подагры.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, гипоурикемическая терапия, подагрическая атака.

Статья надійшла 6.09.2017 р.

### HYPOURICEMIC THERAPY FOR PREVENTION AND TREATMENT OF THE STORAGE: ACTUAL STATE OF THE PROBLEM.

Tkachenko M. V.

Gout is one of the most common rheumatologic diseases affecting joints in Ukraine and in the world. In Ukraine, the prevalence of gout is 0.4% of the adult population, the prevalence of hyperuricemia is 15-20%. Preventing future gouty attacks requires a reduction in uric acid levels in the serum, which contributes to the dissolution of urate crystals, this occurs by reducing the synthesis of uric acid in serum and increasing its excretion by the kidneys. Inhibitors of xanthine oxidase (ICO), such as allopurinol and febuxostat, are first-line drugs for the prevention of acute gouty attacks. Probenecid (a uricosuric agent) is an auxiliary or second-line drug that is used when an ICE is contraindicated or poorly tolerated. Recently, several drugs of the third line (for example, pegloticase, lesinuride) have become available for the treatment of refractory gout.

**Key words:** giperurikemia, gout, hypokalemic therapy, gout attack.