

Э.А. Михневич

УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

ГИПОУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: КАМЕНЬ, КОТОРЫЙ ТРУДНО СДВИНУТЬ С МЕСТА

Резюме

Несмотря на прогресс в изучении подагры, гипоурикемическая терапия (ГУТ) остается проблемой. Низкая эффективность ГУТ в большинстве случаев связана с ее нерациональным применением как в прошлом, так и настоящем. Определенный скептицизм пациентов с подагрой по отношению к ней связан в значительной степени с отсутствием улучшения со стороны заболевания. Контроль за ГУТ квалифицированными ревматологами мог бы сыграть значительную роль в повышении ее эффективности.

Ключевые слова

Подагра, активность подагры, гипоурикемическая терапия, мониторинг, контроль.

Подагра представляет собой самое частое воспалительное заболевание суставов у мужчин. Последние годы значительно вырос интерес к подагре. Это обусловлено, с одной стороны, ростом заболеваемости подагрой повсеместно [13, 17, 25]. С другой стороны, изменилась и подагра, зачастую от дебюта принимающая затяжное или хроническое течение и сопровождающаяся тяжелой коморбидной патологией, особенно кардиоваскулярной [1, 27]. В связи с тем, что болеют преимущественно мужчины среднего возраста, серьезный социально-экономический груз ложится на общество.

Основную патогенетическую роль при подагре играет отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) в структурах суставов и других местах. Клинические проявления подагры включают острые атаки тяжело протекающего артрита или тендобурсита, тофусы, хронические артриты или синовиты, деструктивный артрит. Другим хорошо известным проявлением болезни является поражение почек в виде мочекаменной болезни и интерстициального гломерулонефрита.

Именно повышенный уровень уратов крови, или гиперурикемия (ГУЕ), служит главным фактором риска развития подагры [21]. Риск увеличивается при концентрации мочевой кислоты (МК) крови выше точки сатурации (0,408 ммоль/л или 6,8 мг/дл), то есть той ее концентрации, при которой образуются депозиты МУН. Концентрацию МК крови выше точки сатурации и принято считать ГУЕ-ей. Если подагра остается без лечения, отложения кристаллов МУН сохраняются в тканях и увеличиваются в размерах и количестве. Однако этот процесс обратим при концентрациях МК крови ниже точки сатурации, а лучше всего ниже

0,360 ммоль/л (6 мг/дл). Поэтому долгосрочная ГУТ имеет целью снизить уровень уратов до этой границы, что позволяет растворять депозиты кристаллов МУН, приводя к исчезновению симптомов подагры.

Хотя атаки подагрического артрита (ПА) у большинства пациентов эпизодические, доказано, что кристаллы МУН вызывают персистирующий воспалительный процесс низкой степени интенсивности в клинически бессимптомных суставах [5, 6]. Все это определяет более серьезный подход к патогенетическому лечению пациентов с подагрой, каковой является ГУТ. К ней относятся следующие гипоурикемические лекарственные средства: урикоостатические (аллопуринол-Ал, фебуксостат), урикозурические (сульфинпиразон, бензбромарон, пробенецид), уриколитические (расбуриказ, пеглотиказа).

Подробные рекомендации по применению ГУТ определены Европейской противоревматической лигой (EULAR) в 2006 г., Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2012 г., 3-й Мультинациональной инициативой ревматологов в 2014 г. [3, 14, 20]. Тем не менее, как показывают исследования и собственные данные о результатах проводимой долгосрочной ГУТ, она по-прежнему остается сложной проблемой [2, 26, 29]. Независимо от уровня развития страны оказываемая помощь пациентам с подагрой носит «субоптимальный» подход при проведении долгосрочной ГУТ. Причин этому множество, но чаще других эксперты отмечают низкую приверженность к ГУТ пациентов с подагрой.

Одна из таких причин может заключаться также и в том, что большая часть пациентов с подагрой имеет контакт только с участковым терапевтом или обращается впервые за помощью

© Э.А. Михневич

к хирургам или травматологам-ортопедам. Первый негативный опыт в дальнейшем оборачивается проблемами, в частности, может влиять на дальнейшую приверженность пациентов к ГУТ и ее эффективность.

Цель исследования — изучение эффективности ГУТ с точки зрения пациентов с подагрой, с одной стороны, и квалифицированных ревматологов — с другой. В ходе обсуждения дана оценка некоторых современных подходов рационального назначения ГУТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 360 пациентов с подагрой, госпитализированные последовательно в отделения ревматологии 2 и 11-й городских клинических больниц г. Минска за период с 2011 по 2014 год. 83,6% пациентов составили мужчины. Возраст больных на момент поступления в стационар составлял в среднем 57 (52; 63) [Me (25-75%)] лет. Длительность подагры составляла 8 (4; 14) лет (табл. 1).

Критерием включения в исследование было наличие соответствующей диагностическим критериям суставной подагры (ACR, 1977) [22].

Критериями исключения из исследования считали впервые установленный или сомнительный диагноз подагры, общее тяжелое состояние, деменцию и невозможность получения адекватной информации.

Коморбидная патология у наших пациентов представлена следующим образом: ишемическая болезнь сердца — у 53,3% (216) пациентов, хроническая сердечная недостаточность ФК II-III (НУНА) — у 14,1% (57) пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) — у 73,6% (298) пациентов, сахарный диабет — у 16,8% (68) пациентов. У 74,1% (300) пациентов с ПА наблюдалась сопутствующая артериальная гипертензия разной степени тяжести и длительности.

Пациенты с подагрой, поступившие в отделения ревматологии, были подробно опрошены ревматологами касательно образа жизни, вредных привычек, качества и количества употребляемых алкогольных напитков и продуктов питания.

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой

Признаки подагры	Значение признака
Возраст, годы [Me (25-75%)]	57 (52-63)
Длительность подагры, годы [Me (25-75%)]	8 (4-14)
Длительность последнего обострения, дни [Me (25-75%)]	14 (7-24)
Поражение 1 плюснефалангового сустава, % (n)	55,6 (200)
Полиартрит, % (n)	25,3 (91)
Тофусы подкожные и в/кожные, % (n)	48,6 (175)
Нефролитиаз, % (n)	30 (120)
Рентген-признаки, % (n)	46,4 (167)
Гиперурикемия, % (n)	74,4 (268)
Повышение уровня С-реактивного протеина в крови, % (n)	37,5 (135)

В анамнезе уточнялись: частота приступов подагры в год и ее изменение за последний год, наличие тофусов (кожных, подкожных), в том числе вскрывшихся или нагноившихся в прошлом и настоящем, наличие уролитиаза в прошлом, коморбидная патология и применяемые медикаменты. Все пациенты оценивали эффективность Ал.

При изучении особенностей применения ГУТ оценивались дозы и регулярность принимаемого Ал в прошлом и настоящем, проведение титрования при его назначении, переносимость, причины отмены или неприменения в данный момент, а также длительность применения. Выяснялись знания пациента о целях ГУТ, их отношение к ГУТ с целью оценки ее эффективности. При осмотре пациентов обращалось внимание на наличие признаков подагры, количество припухших, болезненных и деформированных суставов, состояние стабильности тофусов, их количество, размеры и локализацию, выявлялись признаки коморбидной патологии. Параллельно проводилась оценка эффективности ГУТ ревматологами. Эффективность применения Ал оценивалась по исчезновению или уменьшению признаков активности подагры (острый или хронический артрит/синовит, тофусы различной локализации, достижение целевого уровня МК крови (ACR, 2012)). За целевой уровень концентрации МК крови было принято ее значение 0,360 ммоль/л.

Кроме устного опроса, каждому пациенту предлагалось заполнить анкету, содержащую 25 уточняющих вопросов относительно образа жизни и ГУТ. Вопросы были сфокусированы на применении ГУТ, предыдущей или текущей, на ее соответствии современным рекомендациям. Обращалось внимание на то, кто назначал и контролировал ГУТ (ревматолог или врач другой специальности).

Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное и инструментальное обследование.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы STATISTICA (версия 10). Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Оценка различия между независимыми выборками количественного признака осуществлялась на основе теста χ^2 . Для выявления влияния использовали непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса (H). Статистическую значимость различий констатировали при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). Относительный риск высчитывали с учетом $\pm 95\%$ ДИ (OR, 95% CI).

Результаты и их обсуждение

Корректно анкеты были заполнены 239 пациентами, где выражено отношение к ГУТ. 32,2% (87) пациентов, принимавших ГУТ ранее или в теку-

щий момент, свидетельствовали в пользу эффективности ГУТ. В то же время значительное количество пациентов — 152 (67,8%) — рассматривали ГУТ как малоэффективную или неэффективную терапию или явно затруднялись ответить.

При оценке ревматологами эффективности текущей ГУТ было зафиксировано только 4 (5,5%) пациента среди регулярно ее принимающих, достигших снижения признаков активности подагры, включая целевые значения МК крови.

Из 360 пациентов с подагрой только 59,7% (215) отметили, что принимали ГУТ регулярно. В то же время специалисты разделили этих пациентов на 3 группы, охарактеризовав особенности понятия регулярности приема ГУТ у пациентов. Первую группу составили 16,9% (61) пациентов, которые начинали принимать ГУТ по окончании приступа подагры. Вторая группа включала 22,5% (81) пациентов, которым ГУТ назначалась в дебюте атаки одновременно с противовоспалительным лечением. Примечательно то, что пациенты этой группы не могли ясно ответить на вопрос, с какой целью им назначена ГУТ, чаще связывая ее применение с целью купирования атаки подагры. Длительность приема ГУТ пациентами 1 и 2-й групп составляла не более одного месяца. И только третья группа, состоящая из 20,3% (73) пациентов, в действительности принимала ГУТ практически регулярно. Продолжительность регулярно принимаемой ГУТ на момент контакта с пациентами находилась в промежутке от свыше одного до 24 месяцев. Тем не менее и в этой группе в период возникновения острого приступа подагры 39 (53,4%) пациентов прекращали прием Ал.

Сравнивая показатели регулярности приема ГУТ, частоты подагрических атак в год и количество пациентов, наблюдаемых ревматологом, между двумя группами были получены следующие результаты (табл. 2). Выявлены взаимосвязи между, с одной стороны, частотой мнения пациентов об эффективности ГУТ и, с другой стороны, частотой регулярной ГУТ ($N=61,7$; $p=0,0001$); частотой на-

блюдения у ревматолога ($N=98,1$; $p=0,0001$) и частотой достижения пациентами снижения количества атак подагры до 1 в год ($N=12,7$; $p=0,0001$).

При оценке регулярности приема ГУТ пациентами этих двух групп количество пациентов, корректно принимающих ГУТ, в большинстве своем оценили ее как эффективную терапию ($OR=10,29$, 95% CI 7,39-14,32; $p=0,0001$).

Пациенты с ПА считали ГУТ эффективной в том случае, когда атаки подагры повторялись не чаще одного раза в год ($OR=2,66$, 95% CI 1,92-3,69; $p=0,002$). Также пациенты были настроены позитивно по отношению к ГУТ в ситуациях, где лечение и контроль за ними проводил ревматолог ($OR=3,54$, 95% CI 2,61-4,82; $p=0,000$). Оставшиеся 145 пациентов не принимали Ал, из них 52 пациента в прошлом имели опыт применения Ал, но на момент осмотра препарат ими не принимался по разным причинам. 94 пациента с подагрой длительностью от 2 до 12 лет не применяли ГУТ ни в прошлом, ни в настоящем. При опросе этих пациентов были выявлены различные причины отсутствия ГУТ в данный момент: не обращение за врачебной помощью и самолечение, подозрение другой болезни, редкие атаки подагры, сопутствующая патология, отказ. В итоге 15 пациентов, имеющих опыт применения Ал, и 61 пациент, из группы никогда не принимавших Ал, — всего 66 (18,3%) пациентов, были расценены как имеющие показания к назначению Ал в отсутствие противопоказаний.

Проведенное ретроспективное исследование, оценившее эффективность проводимой ГУТ у пациентов с подагрой, показало ее низкую эффективность при оценке ревматологами. Несмотря на лечение Ал, клинические признаки активности подагры сохранялись у подавляющего большинства пациентов, так же как и целевые уровни МК крови были достигнуты у минимального количества больных подагрой. В то же время между мнением ревматологов и мнением пациентов об эффективности ГУТ имелась значительная разница: среди опрошенных пациентов многие верили в положительный результат лечения, что, безусловно, заслуга лечащего врача.

Исследования показывают, что значительный процент пациентов на ГУТ, даже при самом пристальном контроле со стороны врачей, не могут достичь снижения клинической активности подагры в целом [9, 11]. Проблема ГУТ сложна и многокомпонентна.

Из данных работы видно, что Ал назначался в период острой атаки не единичным пациентам, а многим, в связи с чем пациенты считали Ал противовоспалительным средством. А среди регулярно его принимающих немалое число пациентов прекращало прием при возникновении новой атаки. Такую тактику лечения нельзя назвать адек-

Таблица 2. Сравнение показателей между группами пациентов, считающих ГУТ эффективной и неэффективной

№	Показатели	Группа 1 (+ эффект ГУТ) n=87	Группа 2 (- эффект ГУТ) n=152	Значимость различий
1.	Мужчины, % (n)	89,7 (9)	86,8 (20)	ns
2.	Возраст, годы (M±SD)	58,7±8,5	59,3±8,3	ns
3.	Длительность подагры, годы [Me (25-75%)]	10 (5-15)	10 (8-17)	ns
	Количество атак в год, % (n)			
	до 1	31 (27)	14,5 (22)	$p<0,05$
	2-6	50,6 (44)	67,8 (103)	ns
	>7	6,9 (6)	11,8 (18)	ns
4.	Регулярный прием ГУТ, % (n)	60,9 (53)	13,2 (20)	$p<0,0001$
5.	Наблюдалась у ревматолога, % (n)	89,7 (78)	23 (35)	$p<0,0001$

ватной. Надо помнить, что при первичном назначении ГУТ или при увеличении ее доз в результате снижения уровня уратов в организме наблюдается увеличение количества острых атак подагры, так называемая «мобилизация острых приступов подагры». Именно процесс учащения острых атак подагры в дебюте ГУТ резко снижает приверженность пациентов к лечению. Триггерным фактором для развития острого ПА являются колебания уровня уратов крови, что имеет место как в дебюте ГУТ, так и при ее прекращении либо изменении доз препаратов. Поэтому необходимо помнить: тем, кто начал принимать ГУТ, делать это в дальнейшем лучше постоянно, без перерывов и по правилу: «начинаем с малых доз лекарств и постепенно их увеличиваем» — start low, go slow [23]. Согласно рекомендациям EULAR, начинать ГУТ предпочтительней через несколько недель от полного купирования атаки. В противоположность, ACR считает возможным назначение ГУТ уже во время ПА при условии, что какое-то время уже проводится противовоспалительное лечение. Главное — не делать перерывов в приеме, так и при возникновении новой атаки не следует отменять Ал по тем же причинам.

Многие врачи относятся к подагре как к весьма легкому заболеванию, так как на начальном этапе болезни атаки ПА быстро купируются, создавая впечатление, что болезнь вылечена. Соответственно, по принципу бумеранга: пациенты, видя несерьезное отношение врача к ним и к заболеванию в целом, с самого начала не считают нужным придерживаться его советов, менять свои привычки и стиль жизни. Кроме того, считают нецелесообразным применение медикаментов, когда вроде ничего не болит и нет четкого представления о цели их назначения. Неадекватный подход врачей к подагре в целом и отсутствие знаний у пациентов о целях ГУТ и ожидаемых результатах, несомненно, приводят к низкой комплаентности пациентов по отношению к долгосрочной ГУТ.

Как следует из результатов работы, эффективной посчитали ГУТ большинство тех пациентов, кто наблюдался у ревматолога. В связи с этим назначение базисной терапии, каковой является ГУТ при подагре, по аналогии с ревматоидным артритом и другими хроническими артритами, по моему убеждению, должно быть в компетенции ревматологов. Можно допустить купирование подагрической атаки не ревматологами, но только у пациентов с подагрой без сопутствующей патологии. При отсутствии в медицинском учреждении ревматолога можно обучить стратегии ГУТ одного-двух терапевтов. Надо больше учиться самим и учить пациентов, о чем напоминают также и другие эксперты [24]. В действительности, обучение пациента — это сложная проблема, осо-

бенно с учетом всевозрастающей нагрузки врача. Важную роль приобретает самообучение пациента с использованием литературы, предлагаемой врачом, и последующим контролем его знаний, проведение в медучреждениях групповых собраний со специалистами, дней «вопрос — ответ» и т.д.

Поскольку проблема применения ГУТ существует повсеместно, сегодня эксперты ACR предложили мониторингирование ГУТ хотя бы на начальном этапе. И это — замечательная идея, содержащая одновременно несколько позитивных моментов.

Первый положительный момент мониторинга нацелит внимание врача на оценку клинических признаков активности подагры: сохраняющиеся или недавно перенесенные эпизоды острого ПА и их количество в год, признаки хронического артрита или синовита, а также на изменение размеров тофусов, их появление или исчезновение, стабильность.

Второй момент для регулярного осмотра пациентов с подагрой — это определение концентрации уровней МК крови и выбор целевого уровня МК при долгосрочной ГУТ, о которых следует информировать пациентов. На сегодняшний день целевыми значениями уровня МК крови предлагаются 2 значения: 6 мг/дл (0,360 ммоль/л) и 5 мг/дл (0,300 ммоль/л). О первом значении говорилось выше, и оно рекомендовано всем пациентам с подагрой при наличии показаний. Целевой уровень МК в 0,300 ммоль/л считается целесообразным для пациентов с тяжелой подагрой, в присутствии тофусов.

Третий момент включает в себя титрование и подбор адекватной дозы Ал. Начальная рекомендуемая доза Ал составляет 100 мг/сут, а при ХБП — 50 мг/сут. В идеале при назначении Ал пациенту с подагрой врачи должны следить за показателями ее активности и при отсутствии положительной динамики повышать дозу Ал методом титрования до максимально эффективной дозы, при которой исчезает активность подагры и достигаются выбранные целевые уровни МК крови. Адекватная доза должна базироваться на положительном отношении «польза/риск» и подбираться индивидуально. Наиболее часто во всем мире назначают так называемую «стандартную дозу» Ал в 300 мг/сут. Тем не менее доказано, что в такой дозе Ал снижает уровень МК крови до целевого уровня 0,360 ммоль/л менее чем у 50% пациентов [12, 16]. Поэтому дозы Ал можно и надо титровать выше 300 мг/сут, максимально до 800 мг/сут при показаниях и в отсутствие противопоказаний.

Одной из самых частых причин неэффективной ГУТ эксперты считают субоптимальные дозы Ал. А всегда ли можно добиться оптимальных доз Ал? Проблема в том, что выпить 5-8 табле-

Таблица 3. Рекомендуемые дозы аллопуринола относительно клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дозы аллопуринола
Более 100	300 мг/сут
60	200 мг/сут
40	150 мг/сут
20	100 мг/сут
10	100 мг/сут, альтернирующая схема
Менее 10	100 мг/сут 3 раза в неделю

ток по 100 мг в день, да еще, как рекомендуется, утром — это довольно сложно. Также существует такая важная проблема, как коморбидность, где особое значение имеет функциональное состояние почек при подагре. Вопрос оптимальных доз Ал при клубочковой фильтрации ниже уровня 60 мл/мин остается противоречивым: ACR предлагает в своих рекомендациях высокие дозы Ал даже у пациентов с ХБП, в то время как эксперты EULAR склоняются к тому, чтобы оставить прежние рекомендации по дозам Ал в зависимости от клиренса креатинина (табл. 3) [18]. Некоторые эксперты считают целесообразным назначение Ал в дозе 1,5 мг/мл клубочковой фильтрации с ежемесячным повышением дозы до уровня согласно рекомендациям K. Hande [28].

Четвертый момент связан с опасностью развития гиперчувствительного синдрома на Ал, который развивается, как правило, в первые месяцы его приема. Данный синдром чаще других проявляется кожными реакциями от высыпаний на коже до более тяжелых синдромов типа Stevens-Johnson [19]. К факторам риска возникновения тяжелых кожных реакций относят наличие HLA B*58:01 аллели у лиц азиатского региона и ХБП с клубочковой фильтрацией менее 30 мл/мин. Кроме этого, у лиц с тяжелыми кожными реакциями на Ал был обнаружен высокий уровень в крови оксипуринола, метаболита Ал, связанный с ХБП. Поэтому целями титрования доз Ал является не только уменьшение мобилизации атак подагры, но также и профилактика гиперчувствительных реакций на Ал [7].

Пятый положительный момент мониторингования имеет наиболее важное значение, так как предполагает ежемесячный контакт пациента с ревматологом. Этим мы показываем пациенту серьезное отношение к его болезни, необходимость ее регулярного контроля, а в соответствии с этим, несомненно, изменится и отношение пациента к болезни, возрастет доверие к врачу. Как следствие — повышение приверженности пациентов к долгосрочной ГУТ и уверенности в результативности от ее приема.

Самый важный вопрос при назначении ГУТ — это проведение противовоспалительной профилактики (ПВП) острых атак подагры на начальном этапе ее применения. Это, по сути, краеугольный

камень ГУТ, напрямую связанный с приверженностью пациентов к ней. Поэтому ПВП назначают с целью предотвращения учащения острых атак подагры на начальном этапе применения ГУТ, риск которой повышается при резком снижении концентраций МК в крови. Основываясь на клинических исследованиях, ACR рекомендует проводить ПВП 6 и более месяцев до исчезновения тофусов, а более короткий срок (3 месяца) предлагается до достижения целевых значений МК крови для пациентов без тофусов при физикальном обследовании [4]. Обычно ПВП начинают за несколько дней до применения ГУТ. Препаратами первой линии служат низкие дозы колхицина (1-2 таблетки в сутки) либо низкие дозы НПВС (например, напроксен 250 мг 2 раза в день). В случаях непереносимости, при противопоказаниях к вышеперечисленным препаратам или их неэффективности допускается назначение в качестве средств второй линии глюкокортикостероидов (не более 10 мг преднизолона в сутки). Во всех случаях длительного назначения противовоспалительных средств необходимо тщательно взвешивать их преимущества и риски.

Длительность мониторингования может составлять 6-12 месяцев и соответствует периоду мобилизации приступов подагры до подбора адекватной поддерживающей дозы.

Последние годы современная ультрасонография и двойная энергетическая компьютерная томография (DECT) показали высокую специфичность для неинвазивного выявления депозитов МУН. Данные методы исследования продемонстрировали у некоторых людей с ГУЕ проявления подагры в виде бессимптомных депозитов МУН в околоуставных структурах [10, 15]. Такие открытия изменяют коренным образом не только наше представление о подагре как о серьезной и тяжелой патологии, но назревает и необходимость пересмотра в связи с этим и показаний к ГУТ. В настоящее время звучат предложения о применении ГУТ сразу после первой атаки подагры или при выявлении депозитов МУН при бессимптомной ГУЕ [8].

При подагре, как и при РА, придерживаясь стратегии ТТТ: treat-to-target, добиваемся поставленных целей, а добиться их можно при усилиях с обеих сторон. Пациента следует активно привлекать к участию в достижении целей лечения, и при уверенности и желании врача помочь, пациент непременно откликнется.

В нашем исследовании подняты только некоторые из проблем по применению ГУТ. В преодолении проблем применение ГУТ, обучение врачей и пациентов, контроль и мониторингование за пациентами с подагрой, осуществляемые опытными специалистами-ревматологами, смогут повысить эффективность ГУТ, комплаентность пациента в отношении ГУТ.

Выводы

Проведенное исследование показало низкую эффективность ГУТ, в большинстве случаев связанную с ее нерациональным назначением и применением как в прошлом, так и настоящем. Определенный скептицизм пациентов с подагрой по отношению к ГУТ связан в значительной степе-

ни с отсутствием улучшения со стороны заболевания. Обучение пациентов и врачей, наблюдение и мониторинговый контроль за ГУТ квалифицированными ревматологами, владеющими тонкостями проблемы, как показывает исследование, могли бы сыграть значительную роль в повышении эффективности ГУТ.

Список использованной литературы

1. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение / В.Г. Барскова // Тер. архив. — 2010. — № 1. — С. 64-68.
2. Михневич Э. Ошибки и проблемы назначения аллопуринола пациентам с подагрой / Э. Михневич // Здоровоохранение. — 2014. — № 3. — С. 27-31.
3. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna, J. Fitzgerald, P. Khanna [et al.] // Arthritis Care and Res. — 2012. — Vol. 10. — P. 1431-1446.
4. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna, P. Khanna, J. Fitzgerald [et al.] // Arthritis Care and Res. — 2012. — Vol. 10. — P. 1447-1461.
5. Bardin T. Definition of hyperuricaemia and gouty conditions / T. Bardin, P. Richette // Curr. Opin. Rheumatol. — 2014. — Vol. 26. — P. 186-191.
6. Cellular characterization of the gouty tophus; quantitative analysis / N. Dalbeth, B. Pool, G. Gamble [et al.] // Arthritis Rheum. — 2010. — Vol. 62. — P. 1549-1556.
7. Chao J. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety and efficacy for hyperuricemia in gout / J. Chao, R. Terkeltaub // Curr. Rheum. Rep. — 2009. — Vol. 11. — P. 135-140.
8. Dalbeth N. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system / N. Dalbeth, L. Stamp // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 73. — P. 1598-1600.
9. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy / M. Becker, P. MacDonald, B. Hunt [et al.] // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. — 2008. — Vol. 27. — P. 585-591.
10. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study / D. De Miguel, G. Puig, C. Castillo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71. — P. 157-158.
11. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricaemia in patients with gout / N. Dalbeth, S. Kumar, L. Stamp, P. Gow // J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 33. — P. 1646-1650.
12. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout / F. Perez-Ruiz, A. Alonso-Ruiz, M. Calabozo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57. — P. 545-549.
13. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study / C.F. Kuo, M. Grainge, L.C. See [et al.] // Arthr. Res. Ther. — 2015. — Vol. 17. — ID 13.
14. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part 2. Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International clinical studies including therapeutics / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — Vol. 65. — P. 1312-1324.
15. Features of gout deposition in patients with gouty arthritis of the foot using dual-energy computed tomography / Y. Sun, L. Ma, Y. Zhou [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 18. — P. 560-567.
16. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / M. Becker, H. Schumacher, R. Wortmann [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2450-2461.
17. Gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden / R. Brook, A. Orsythe, J. Smeeding, N. Lawrence Edwards // Curr. Med. Res. Opin. — 2010. — Vol. 26. — P. 2813-2821.
18. Hande K. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency / K. Hande, R. Noone, W. Stone // Am. J. Med. — 1984. — Vol. 76. — P. 47-56.
19. Insights into poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin / W.H. Chang, W.C. Chang, S. Stocker [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — Access mode: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/08/12/annrheumdis-2014-205577.full.pdf>.
20. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literatures review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera, M. Andres, L. Carmona [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — Vol. 73. — P. 328-335.
21. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in synovial fluid of patients with untreated gout / E. Pascual // Arthritis Rheum. — 1991. — Vol. 34. — P. 141-145.
22. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout / S.L. Wallace, H. Robinson, A.T. Masi [et al.] // Arthritis Rheum. — 1977. — Vol. 20. — P. 895-900.
23. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: a roundtable discussion / B. Mandell, N. Edwards, J. Sundry [et al.] // Cleve. Clin. J. Med. — 2010. — Vol. 77, Suppl. 2. — P. 2-32.
24. Rees F. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study / F. Rees, W. Jenkins, M. Doherty // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72. — P. 826-830.
25. Rising burden of gout in the UK continuing suboptimal management: a nationwide population study / C.F. Kuo, M. Grainge, S. Mallen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 661-667.
26. Singh J.A. Quality of life and quality of care for patients with gout / J.A. Singh // Curr. Rheum. Rep. — 2009. — Vol. 11. — P. 154-160.
27. Stamp L. Gout and its comorbidities / L. Stamp, P. Chapman // Rheumatology. — 2013. — Vol. 52. — P. 34-44.
28. Starting dose is a risk factor for Allopurinol Hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol / L. Stamp, W. Taylor, P. Jones [et al.] // Arthritis Rheum. — 2012. — Vol. 64. — P. 2529-2536.
29. Swift D. Long-term treatment of gout is suboptimal / D. Swift // JAMA. — 2014. — Vol. 312. — P. 2684-2688.

Надійшла до редакції 02.09.2015

HYPOURICEMIC THERAPY: THE STONE DIFFICULT TO BUDGE

E.A. Mikhnevich

Summary

Urate-lowering therapy (ULT) remains a big problem despite a recent progress in the study of gout. Low efficiency of ULT in the majority of cases is associated with its irrational use in both the past and the present. A certain skepticism of patients with gout is related in large part to the lack of improvement of signs and symptoms of disease. ULT control by qualified rheumatologists could play a significant role in enhancing its effectiveness.

Keywords: gout, gout activity, urate-lowering therapy, its effectiveness and monitoring, rheumatologists' control.