

Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой

Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У.

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

Подагра – хроническое заболевание, в случае неэффективной урат-снижающей терапии нередко приводящее к инвалидизации. В статье представлен положительный опыт применения у молодого пациента с хронической тофусной инвалидизирующей подагрой фебуксостата – нового непуринового ингибитора ксантиноксидазы. В результате 12-месячной терапии фебуксостатом в суточной дозе 80 мг было достигнуто практически полное рассасывание подкожных тофусов, наблюдалось длительное отсутствие приступов артрита при стойком сывороточном уровне мочевой кислоты ниже целевого. Это первый опыт успешной замены одного ингибитора ксантиноксидазы на другой, описанный после регистрации фебуксостата в Российской Федерации.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; тофусы; ингибитор ксантиноксидазы; фебуксостат.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Шаяхметова РУ. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. Современная ревматология. 2017;11(3):81–84.

Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout

Eliseev M.S., Shayakhmetova R.U.

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

Gout is a chronic disease that frequently leads to disability if urate-lowering therapy is inefficient. The paper presents the positive experience with febuxostat, a novel non-purine xanthine oxidase inhibitor, in a young patient with disabling chronic tophaceous gout. Twelve-month therapy with daily 80-mg dose of febuxostat resulted in almost complete resorption of subcutaneous tophi and in a long-term lack of arthritis attacks with the persistent serum uric acid levels below target ones. This is the first experience in successfully switching from one to another xanthine oxidase inhibitor, which was described after febuxostat registration in the Russian Federation.

Keywords: gout; uric acid; tophi; xanthine oxidase inhibitor; febuxostat.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):81–84.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-81-84>

Подагра – хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Частота подагры варьирует, достигая максимума в развитых странах: 3,9% – в США, 0,9–2,5% – в странах Европы [3–6]. Основным и в подавляющем большинстве случаев безальтернативным методом лечения заболевания является урат-снижающая терапия (при рецидивах артрита, а тем более при тофусной подагре назначение урат-снижающих препаратов является обязательным), которая может эффективно и радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях [7]. Урат-снижающая терапия включает четыре группы препаратов: ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты рекомбинантной уриказы и ингибиторы пурин-нуклеозидфосфоорилазы. Реальный выбор не столь широк: ингибиторы пурин-нуклеозидфосфоорилазы пока находятся в стадии изучения в клинических исследованиях; препараты уриказы слишком дороги и не

всегда хорошо переносятся, что лимитирует их широкое распространение; урикозурики в Российской Федерации не зарегистрированы, а из трех ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат, топиросостат) до последнего времени был доступен лишь аллопуринол.

Именно ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первой линии терапии подагры благодаря высокой эффективности, заключающейся в возможности полностью контролировать заболевание, улучшать качество жизни, экономической выгоде при длительном применении [7–10]. Все это относится и к аллопуринолу, однако его применение может быть ограничено по ряду причин: низкая приверженность терапии, высокий риск развития тяжелых кожных реакций при использовании высоких доз, особенно при почечной недостаточности, и максимальная в сравнении с любыми другими лекарственными средствами вероятность неблагоприятного исхода в случае развития таких реакций, а также низкий процент достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке при назначении

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

малых доз аллопуринола, приближающийся к нулю при клинически значимом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11–13]. До последнего времени в подобных ситуациях отсутствие альтернативы аллопуринолу практически не оставляло шансов добиться желаемого результата лечения и предопределяло прогрессирование подагры, поражения почек, иных рисков, связанных с подагрой и гиперурикемией, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний [13–15]. В последние годы в зарубежной литературе встречается все больше исследований, демонстрирующих возможность перевода пациентов с резистентностью к аллопуринолу или с почечной недостаточностью с терапии аллопуринолом на терапию фебуксостатом [16, 17]. Представленный ниже клинический случай – первое описание применения у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой фебуксостата после его регистрации в Российской Федерации.

Больной Т., 36 лет, профессиональный военный, житель Астраханской области, впервые обратился за помощью в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Страдает подагрой в течение 9 лет. Заболевание началось типично, с возникновения острых приступов артрита суставов стоп, включая I плюснефаланговые суставы, суставы предплюсны, исходно возникающих 3–4 раза в год. Приступы купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение нескольких дней. Через год ревматологом по месту жительства был поставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 200 мг/сут, но через 3 нед приема препарат был отменен из-за развития кожной сыпи. С этого времени урат-снижающей терапии не получал, лечение ограничивалось приемом НПВП, в первые годы исключительно при приступах артрита, частота которых непрерывно увеличивалась, а примерно через 7 лет после дебюта подагры – постоянно, нередко суточные дозы НПВП превышали максимально допустимые. К этому времени артрит стал хроническим, с 32-летнего возраста наблюдался максимально быстрый рост подкожных тофусов, в том числе над суставами кистей, стоп, локтевых, коленных суставов, что привело к деформации, обезображиванию конечностей, выраженному ограничению объема движений в суставах (кистей, стоп, коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, плечевых). По состоянию здоровья был демобилизован со службы. К 36-летнему возрасту передвигался исключительно на кресле-каталке, требовалась помощь при самообслуживании, был признан инвалидом.

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой ежедневно принимал диклофенак натрия в суточной дозе 200–300 мг. При осмотре: рост – 175 см, масса тела – 69 кг. Обращали на себя внимание подкожные образования (тофусы) в области ушных раковин, тыльной поверхности пальцев стоп, локтевых, коленных суставов, кистей, некоторые – огромных размеров (рис. 1); пальматорная болезненность, припухлость суставов кистей и стоп, голеностопных, коленных суставов; ограничение движений в них. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале – 90 мм. По данным лабораторных исследований: сывороточный уровень МК – 644,2 мкмоль/л, креатинина – 87,4 мкмоль/л, СРБ – 40,4 мг/л, СОЭ – 42 мм/ч (по Панченкову), СКФ (проба Реберга) – 93,2 мл/мин.

После стихания обострения артрита (с этой целью были проведены две инфузии метилпреднизолона по 500 мг каждая с 3-дневным интервалом) была начата терапия фебуксостатом 80 мг/сут в один прием. Через 2 нед после этого сывороточный



Рис. 1. Пациент Т., 36 лет. Множественные тофусы на пальцах кистей

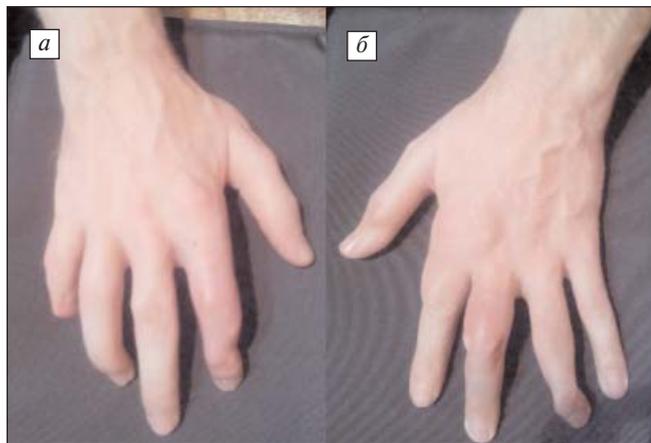


Рис. 2. Пациент Т. через 6 (а) и 11 (б) мес терапии фебуксостатом

уровень МК снизился до 310,9 мкмоль/л, суточная доза препарата была увеличена до 120 мг, через 5 дней уровень МК составил 218 мкмоль/л и при многократном определении на протяжении 11 мес наблюдения ни разу не превысил 300 мкмоль/л (максимальный уровень – 272 мкмоль/л, минимальный – 148 мкмоль/л). Уровень креатинина сыворотки снизился до 78 мкмоль/л.

В первые 7 мес после начала терапии фебуксостатом отмечались приступы артрита, однако частота их уменьшалась и через полгода пациент прекратил прием НПВП. При осмотре через 11 мес после начала терапии фебуксостатом: артрита нет, передвигается самостоятельно, походка не изменена, полностью восстановлен объем движений в коленных, голеностопных суставах, ряде суставов кистей.

Уже спустя 1 мес после инициации урат-снижающей терапии отмечено уменьшение размеров подкожных тофусов, их быстрое рассасывание наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения, к концу которого зафиксировано полное исчезновение тофусных масс на ушных раковинах и более чем на 90% уменьшение их размеров на конечностях (рис. 2, а, б).

Пациент остается под наблюдением ревматологов по месту жительства и в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой.

Данный клинический случай не уникален, а скорее типичен и потому весьма показателен. Известно, что агрессивное течение подагры чаще встречается именно при начале заболевания в молодом возрасте, причем в последние полтора десятилетия таких пациентов становится все боль-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ше, а при длительном течении болезни без адекватной урат-снижающей терапии подобный исход с развитием тяжелой, приводящей к инвалидизации артропатии представляется закономерным [13, 18]. Так, к важнейшим причинам плохого контроля подагры, помимо недостаточного знания врачами первичного звена основных принципов терапии заболевания, нередкого отказа пациентов от регулярного приема урат-снижающих препаратов, относится неэффективность последних [19]. Не следует рассчитывать на то, что частота аллергических реакций на аллопуринол невелика и не превышает нескольких процентов, так как вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при применении небольших доз аллопуринола в среднем составляет лишь 40%, а назначение высоких доз (сверх лимитированных показателями функции почек у пациентов, не достигших нормоурикемии, но использовавших аллопуринол в низких дозах), хотя и не увеличивает частоту отмен препарата из-за развития побочных эффектов, без малого в трети случаев остается недостаточно эффективным [20, 21]. Актуальность проблемы подтверждается многократным увеличением частоты госпитализаций больных подагрой в развитых странах в последние годы, в том числе с целью симптоматического хирургического лечения [22, 23].

Представленный случай – наглядный пример потенциальных возможностей длительной рациональной урат-снижающей терапии, в частности последовательного назначения ингибиторов ксантиноксидазы. Так, согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги по лечению подагры, при недостаточном эффекте аллопуринола, невозможности достижения целевого уровня МК или развитии нежелательных явлений необходимо рассмотреть возможность применения других урат-снижающих препаратов, в частности фебуксостата [7]. Данный препарат может рассматриваться и как средство первой линии терапии [8]. Фебуксостат имеет ряд преимуществ, связанных с особенностями структуры, обуславливающих его фармакокинетические характеристики. Во-первых, в отличие от аллопуринола это селективный ингибитор ксантиноксидазы, не влияю-

щий на активность иных ферментов, что, можно предположить, снижает потенциальные риски неблагоприятных реакций. Во-вторых, препарат обладает способностью подавлять не только редуцированную форму ксантиноксидазы, но и окисленную, что наряду с высокой, также превышающей таковую для аллопуринола афинностью связи с энзимом предопределяет высочайшую его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК [24]. Так, в исследовании М.А. Vesceг и соавт. [25] вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) у пациентов с подагрой с исходным высоким уровнем МК >480 мкмоль/л составила 76% в случае применения суточной дозы 80 мг и 94% при назначении максимальной дозы 120 мг/сут (как и в нашем случае). Кроме того, метаболизм препарата происходит преимущественно в печени путем конъюгации, а частичная его экскреция с мочой – в конъюгированном виде, что исключает риски при назначении пациентам со сниженной почечной функцией. Более того, последние исследования демонстрируют способность препарата при длительном применении снижать скорость прогрессирования почечной недостаточности как в норме, так и при умеренной и даже максимальной степени хронической болезни почек и к тому же улучшать функциональные показатели, отражающие фильтрационную способность почек [26, 27].

Возможности фебуксостата у пациентов с тяжелой тофусной подагрой столь же впечатляющи, как и в продемонстрированном нами случае. По данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, у пациентов с наличием подкожных тофусов 12-месячный прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут приводил к уменьшению их размеров в 83% случаев, а терапия аллопуринолом – в 50% [28].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение позволяет с уверенностью утверждать, что появление в нашей стране нового лекарственного средства для лечения подагры может радикально изменить прогноз у пациентов с подагрой даже, казалось бы, в абсолютно безнадежных случаях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
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. Znu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
4. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254. Epub 2012 Jun 26.
5. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen D, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
6. Bardin T, Bouee S, Cleron P, et al. Prevalence of gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Feb;68(2):261-6. doi: 10.1002/acr.22660.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 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. Epub 2016 Jul 25.
8. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
9. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
10. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Клинические российские рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

- C. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rossiiskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
11. Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1575-81.
12. Stamp L, Merriman T, Barclay M, et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):170-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007. Epub 2014 May 9.
13. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015; 87(5):10-5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(5):10-5. (In Russ.)].
14. Ehteld IA, Durme C, Falzon L, et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheum. Suppl*. 2014; 92:48-54.
15. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения. *Терапевтический архив*. 2017; 89(5):10-9. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for development of severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(5):10-9. (In Russ.)].
16. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1643-8. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5. Epub 2014 Jul 22.
17. Altan A, Shiozawa A, Bancroft T, Singh JA. A real-world study of switching from allopurinol to febuxostat in a health plan database. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec;21(8):411-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000322.
18. Lopez Lopez CO, Lugo EF, Alvarez-Hernandez E, et al. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):199-204. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z. Epub 2016 Sep 8.
19. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687. Epub 2012 Aug 3.
20. Li S, Yang H, Guo Y, et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 8;6:33082. doi: 10.1038/srep33082.
21. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1522-1528. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872. Epub 2017 Mar 17.
22. Rai SK, Avina-Zubieta JA, McCormick N, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in Canada From 2000 to 2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May;69(5):758-762. doi: 10.1002/acr.23012.
23. Lim SY, Lu N, Oza A, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in the United States, 1993-2011. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2345-7. doi: 10.1001/jama.2016.3517.
24. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
25. Becker MA, Schumacher H, Wortmann R, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
26. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
27. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013 Jan;125(1):106-14. doi: 10.3810/pgm.2013.01.2626.
28. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):916-23.

Поступила 25.07.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.