КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Самостоятельная работа

На тему: Фармакотерапия подагры

Выполнила : ст. 3-063 гр. ОМФ Токтарова Т.К

Проверил : преподаватель Николаева Т.Л

Караганда-2013

Введение

На протяжении многих лет лечение подагры казалось исчерпанной темой. В течение последних 25 лет не было создано ни одного принципиально нового антиподагрического препарата. Тем не менее практика показывает, что не все вопросы в терапии подагры решены. Одна из важных проблем состоит в своевременной и точной диагностике заболевания. Наиболее распространены так называемые Римские диагностические критерии подагры (1961 г.). Поэтому в своей работе я бы хотела уделить особое внимание фармакотерапии подагры.

Они не учитывают закономерно возникающее при подагре поражение почек и, в частности, тот существенный факт, что у 40% больных обнаружение почечных камней предшествует первому суставному приступу. Верхние границы нормы урикемии, приведенные в Римских критериях, определены при использовании ручных методов (колориметрического и энзиматического уриказного). Применение наиболее распространенных теперь автоматизированных методов определения мочевой кислоты привело к перерасчету нормальных значений - они повышаются на 0,4-1,0 мг% или на 24-60 мкмоль/л (см. таблицу).

Определение понятия «подагра»

Подагра (podágra - греч.) - это заболевание суставов и почек, связанное с отложением солей мочевой кислоты (уратов), при котором возникают такие симптомы, как воспаление (артрит), сильная боль и образование узлов (подагрических тофусов). Клинически подагра проявляется рецидивирующим <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B2\_(%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0)> острым артритом <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82> иобразованием подагрических узлов - тофусов <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%BE%D1%84%D1%83%D1%81>. Чаще заболевание встречается у мужчин, однако в последнее время возрастает распространённость заболевания среди женщин, с возрастом распространённость подагры увеличивается. Для лечения используются препараты <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0>, воздействующие на патогенетический механизм заболевания, а также препараты для симптоматического лечения.

Методы купирования острого подагрического артрита

Существует два классических подхода к купированию приступа подагры: назначение колхицина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В настоящее время признано, что в целом эффективность этих двух методов одинакова. Различия заключаются только в скорости наступления эффекта и переносимости. Колхицин начинает действовать быстрее: между 12 и 48 ч (НПВП - между 24 и 48 ч), но несомненно чаще вызывает побочные явления.В единственном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании колхицин оказался эффективным у 2/3 больных острой подагрой (плацебо - у 1/3 больных); лечение было более успешным в случае его начала в первые 24 ч после развития приступа. У более 80% больных перед полным устранением артрита возникали тошнота, рвота, диарея или боли в животе (M. J. Ahbern и соавт.). Стандартный метод применения колхицина при остром приступе подагры состоит в назначении 0,5 мг препарата каждый час. Лечение проводят до наступления эффекта, развития побочных проявлений или достижения максимальной дозы (обычно не более 6 мг на протяжении 12 ч; у больных с почечной недостаточностью и пожилого возраста доза должна быть меньше).Среди НПВП предпочтение отдается наиболее эффективным в противовоспалительном отношении: раньше, как правило, назначали фенилбутазон (сейчас его почти не применяют из-за риска гематологических осложнений), в настоящее время чаще назначают диклофенак натрия илииндометацин (в дозах до 200 мг в сутки). Известен метод одновременного применения колхицина (в низких дозах 1-1,5 мг в день) и НПВП.Судя по данным опросов американских и канадских врачей, преобладающее большинство из них назначают при остром подагрическом артрите НПВП (E. McDonald и С. Marino; М. Harris и соавт.). Во Франции, наоборот, среди 750 опрошенных ревматологов 63% отдают предпочтение колхицину, 32% - совместному применению этого препарата и НПВП, и только 5% - изолированному назначению НПВП (S. Rozenberg и соавт.).

Известно два альтернативных метода купирования приступа подагры: внутривенное введение колхицина и применение глюкокортикостероидов (внутрисуставно, внутрь или парентерально) или АКТГ.

Первое сообщение об успешном внутривенном применении колхицина было опубликовано в 1954 г. После нескольких лет увлечения этим методом от него почти отказались в связи с возможностью развития тяжелых осложнений (в первую очередь угнетения кроветворения), в ряде случаев приводивших к смертельному исходу. Однако и сейчас к этому методу все же прибегают, например, при развитии тяжелого артрита после хирургических вмешательств, когда противопоказаны другие противовоспалительные средства.

Рекомендуется строго придерживаться следующих правил (S. Wallace и J. Singer):

• однократная доза не должна превышать 2 мг, а суммарная - 4 мг (обычно сначала вводят 1 мг колхицина, растворенного в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия, в течение не менее 10 мин);

• если накануне данный пациент получал колхицин внутрь, применять этот препарат внутривенно не следует; после внутривенного введения полной дозы нельзя применять колхицин ни в каком виде как минимум 7 дней;

• при наличии заболеваний почек или печени доза колхицина должна быть уменьшена (наполовину, если клиренс креатинина ниже 50 мл/мин; если же этот показатель ниже 10 мл/мин, колхицин не применяют); у пациентов пожилого возраста перед внутривенным применением колхицина желательно исследовать клиренс креатинина (если это невозможно, дозу снижают вдвое);

• следует принимать меры предосторожности для устранения опасности попадания колхицина вне вены. Начало действия внутривенно вводимого колхицина отмечается в пределах 6-12 ч.

Намного безопаснее использование глюкокортикостероидов. Помимо давно, хотя и нечасто практикуемого внутрисуставного введения этих препаратов, возможен прием их внутрь: обычно назначают преднизолон в начальной суточной дозе 30-50 мг. Через 1-2 дня дозу быстро снижают, в среднем через 10 дней препарат отменяют. Показанием к такому методу купирования приступа подагры является невозможность применить НПВП или колхицин из-за непереносимости этих препаратов, почечной недостаточности или язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (в последнем случае кортикостероиды вводят парентерально). По данным одного из исследований, терапия преднизолоном внутрь приводила у всех больных к улучшению в пределах 48 ч, полное исчезновение симптомов артрита в большинстве случаев отмечали в среднем через 3,8 дня и не позже 7 дней. Рецидив артрита сразу после отмены преднизолона наблюдали только в одном случае. Переносимость была хорошей, побочные явления (преходящая гипергликемия) выявлены лишь у 1 из 12 пациентов (G. Groff и соавт.).

Собственно противоподагрическая терапия

Несмотря на многолетний опыт проведения терапии подагры, не до конца ясными остаются два принципиальных момента: когда начинать лечение при бестофусной подагре, и какой препарат лучше избрать при отсутствии гиперэкскреции уратов. Безусловным показанием к началу противоподагрической терапии считается обнаружение тофусов (см. рисунок). С практической точки зрения целесообразно относить к тофусам не только подкожно расположенные узелки, но и типичные для подагры деструктивные изменения, обнаруживаемые на рентгенограммах суставов, а также характерные изменения почек (уратная нефропатия и уролитиаз). Последнее особенно важно, так как именнопоражение почек определяет прогноз течения подагры у многих больных. Показано проведение соответствующих обследований: рентгенография тех суставов, которые наиболее часто подвергались атакам, исследования почек и анализы мочи. Хорошо известно, что подагрическая нефропатия характеризуется малосимптомным течением. Поэтому важно обращать внимание даже на небольшие изменения в анализах мочи (микропротеинурия, микролейкоцитурия, микрогематурия, и, особенно, стойкая резкокислая реакция мочи - рН 4,5-5,5, при норме 7,4-7,5), внимательно изучать анамнез (почечные колики, боли в области почек, макрогематурия), не забывать контролировать артериальное давление и проводить ультразвуковое исследование почек в поисках конкрементов.Примерно в 20% случаев камни у больных подагрой состоят из оксалата и фосфата кальция. Однако в большинстве случаев в камнях этого состава выявляют центральное уратное “ядро” (S. Noda и соавт.), этим объясняют снижение частоты образования кальциевых камней при лечении аллопуринолом. По поводу времени начала терапии при бестофусной подагре имеются три различных мнения. В соответствии с первым из них специфическая терапия должна откладываться до тех пор, пока не будет исчерпано симптоматическое профилактическое лечение или не будет отмечено образование тофусов. Это мнение обосновывается тем, что тофусы и хронический артрит развиваются лишь у меньшинства больных подагрой. Большинство специалистов ставят назначение противоподагрической терапии в зависимость от частоты атак подагры в течение года, считая “критическим” число 3-4.Третье, реже других встречающееся мнение состоит в том, что специфическую терапию нужно начинать уже вслед за первой суставной атакой, поскольку и после стихания приступа можно обнаружить микротофусы и кристаллы уратов в синовиальной оболочке - признак хронизации воспаления. Однако убедительных доказательств развития деструкции суставов при бессимптомном течении подагры не имеется. В связи с тем, что у ряда больных второй приступ подагры может наступить лишь через много лет после первого, и учитывая серьезность решения о применении противоподагрической терапии (пожизненный характер, риск развития побочных реакций), такой подход к лечению подагры на практике не используется.

Профилактическая противовоспалительная терапия подразумевает, чаще всего, ежедневное применение колхицина в небольшой суточной дозе (0,5-1,5 мг). Переносимость длительного приема колхицина в этих дозах, как правило, удовлетворительная, побочные явления (преимущественно диарея) наблюдаются лишь у 4% пациентов. Частота осложнений возрастает в случае нарушений функции почек. Именно у таких больных чаще развиваются угнетение кроветворения, проксимальная миопатия (слабость в проксимальных группах мышц и повышение креатинфосфокиназы) и периферическая нейропатия. К 1990 г. известны 16 случаев смерти от осложнений терапии колхицином в небольших дозах. Рекомендуется соблюдать осторожность и у пациентов с нарушениями функции печени, а также при одновременном применении циметидина, толбутамида и эритромицина (замедляют метаболизм колхицина).

Выбор между аллопуринолом и урикозурическими препаратами

Для решения этого вопроса прибегают к измерению суточной экскреции мочевой кислоты. Это позволяет установить ту относительно небольшую субпопуляцию больных подагрой, у которых выведение уратов повышено (более 800 мг за сутки в случае проведения исследования без ограничений в диете или 600 мг после предварительного применения малопуриновой диеты), что считается признаком гиперпродукции мочевой кислоты. Перед этим исследованием следует убедиться в нормальной функции почек (в случае снижения клиренса креатинина уменьшение экскреции мочевой кислоты не исключает ее гиперпродукции), а также исключить возможные лекарственные влияния на выведение уратов. Считается, что у таких больных должен применяться только аллопуринол, а урикозурические препараты опасны из-за повышенного риска развития нефропатии и уролитиаза.

Аллопуринол. Доза аллопуринола подбирается индивидуально и может составлять от 100 до 800 мг в сутки. Рекомендуется начинать терапию с относительно небольшой дозы (100-300 мг в день), не допуская очень резкого снижения урикемии: оптимально не более 0,6-0,8 мг% в течение 1 мес терапии. Это позволяет уменьшить риск развития приступов подагры после назначения противоподагрических препаратов (Н. Yamanaka и соавт.). Подбирая дозу аллопуринола, нужно иметь в виду, что максимальный эффект достигается не позже чем через 14 дней.

Побочные явления отмечаются примерно у 5-20% пациентов, причем отмена аллопуринола требуется почти у половины из них. Наиболее часты аллергические кожные сыпи (обычно макулопапулезного характера), диспепсические явления, диарея и головная боль. Серьезные осложнения редки, они учащаются при почечной недостаточности и у пациентов, принимающих тиазидные диуретики. Наибольшую опасность представляет симптомокомплекс, считающийся отражением гиперчувствительности к аллопуринолу: сочетание дерматита, признаков повреждения печени, нарушений функций почек, лейкоцитоза, эозинофилии или угнетения кроветворения.

Поскольку у ряда больных аллопуринол является единственным эффективным препаратом в лечении подагры, в случае развития гиперчувствительности к нему может оказаться необходимым проведение “десенсибилизации”, иногда позволяющей возобновить терапию. Такая процедура целесообразна при развитии нетяжелых реакций, преимущественно рецидивирующего дерматита. Готовят водные суспензии препарата очень небольших концентраций (0,05 мг в 1 мл). Медленно (1 раз в 3 дня) и постепенно (каждый раз не более чем в 2 раза) концентрации аллопуринола повышают. Вся процедура “оральной десенсибилизации” занимает около 30 дней (Т. Gillott и соавт.).

Если нет гиперурикозурии, аллопуринол и урикозурические препараты показаны в равной степени, выбор между ними определяется в основном личными предпочтениями и опытом врача. Объективных сравнений, позволяющих в полной мере взвесить все достоинства и недостатки этих двух групп средств, почти не проводилось. Известно мнение о предпочтительности назначения урикозурических средств пациентам в возрасте не старше 60 лет, при удовлетворительной функции почек (клиренс креатинина не менее 50 мл/мин) и при отсутствии мочекаменной болезни.

Бензбромарон. Бензбромарону уделяется наибольшее внимание по следующим причинам:

• он не только усиливает выведение уратов почками (тормозит канальцевую реабсорбцию), но также тормозит синтез пуриновых оснований и всасывание мочевой кислоты из кишечника;

• его дозу можно не уменьшать при умеренной почечной недостаточности (в отличие от аллопуринола);

• ему не присущи серьезные побочные реакции (у 3-4% пациентов развивается диарея и зудящие кожные сыпи);

• препарат удобен в применении (суточная доза, составляющая обычно 100-200 мг, принимается однократно).

Преимущества бензбромарона перед аллопуринолом были установлены в двух недавно проведенных исследованиях. В первом из них (открытое исследование в параллельно наблюдавшихся группах) эффективность бензбромарона (в дозе 100 мг в день) сравнивали с результатами применения аллопуринола (в дозе 300 мг в день) у 86 мужчин с хронической подагрой при отсутствии гиперэкскреции мочевой кислоты. С помощью бензбромарона удалось достичь более значительного снижения уровня мочевой кислоты, чем при лечении аллопуринолом: урикемия уменьшилась соответственно на 5,04 и на 2,75 мг%. Улучшение функции почек и отсутствие образования новых камней отмечено только у пациентов, получавших бензбромарон (F. Perez-Ruiz и соавт., 1998). Следует заметить, что к недостаточной эффективности аллопуринола, установленной в этом исследовании, могло привести использование неполной дозы препарата (не более 300 мг). По степени снижения урикемии бензбромарон (в суточной дозе 100-200 мг) оказался эффективнее аллопуринола (100-300 мг/день) и у больных хронической подагрой при наличии почечной недостаточности (F. Perez-Ruiz и соавт., 1999). Причем бензбромарон был эффективен у больных, получавших диуретики (в этих случаях эффект аллопуринола был явно хуже), и оказывал достаточное действие при неэффективности аллопуринола.

Другие урикозурические средства

По-прежнему в терапии подагры используют пробенецид - самое “старое” урикозурическое средство, с применения которого в 1949 г. началась “эра” специфической терапии этого заболевания.

Пробенецид назначают в первоначальной дозе 0,25 г 2 раза в день. При недостаточном снижении уровня мочевой кислоты в крови каждые 1-2 нед дозу препарата повышают на 0,5 г (максимальная суточная доза составляет 3 г). Недостатками пробенецида считается нередко развивающаяся резистентность, а также относительно частое возникновение нежелательных явлений (примерно у 8% больных отмечается желудочная диспепсия, а у 5% - аллергические кожные сыпи). Среди редких серьезных побочных реакций описаны некроз печени, нефротический синдром и апластическая анемия. Пробенецид может удлинять действие пенициллина, цефалоспоринов, рифампицина и ряда других лекарственных средств, а также повышает концентрацию в крови напроксена и индометацина. Ацетилсалициловая кислота полностью блокирует урикозурический эффект пробенецида.

Сульфинпиразон является аналогом метаболита фенилбутазона, что объясняет возможность развития таких побочных эффектов, как угнетение кроветворения и нарушения функции печени, и привело к постепенному урежению использования этого препарата. Начальная суточная доза сульфинпиразона составляет 100 мг, ее разделяют на 2 приема в течение дня. Через 3-4 дня, при отсутствии достаточного снижения уровня мочевой кислоты в крови, суточную дозу постепенно (каждую неделю) повышают на 100 мг (но не более 800 мг). Препарат способен тормозить агрегацию тромбоцитов, что ценно, учитывая частое наличие у больных подагрой сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее частым побочным эффектом является желудочная диспепсия.

В лечении подагры возможно применение комбинации аллопуринола с урикозурическими средствами (обычно с сульфинпиразоном или бензбромароном, но не с пробенецидом). Такой метод оправдан у особо тяжелых больных, после установления торпидности к монотерапии. В этих случаях требуется тщательный подбор доз отдельных препаратов, так как урикозурические средства усиливают экскрецию аллопуринола. Возможна также и комбинация отдельных урикозурических средств. Специальных исследований, оценивающих достоинства и недостатки подобных комбинаций противоподагрических препаратов, не проводилось.

При назначении как аллопуринола, так и урикозурических средств следует помнить о двух важных обстоятельствах.

Первое. Вследствие увеличения выведения мочевой кислоты уже в первые дни применения этих препаратов повышается риск образования камней и развития уратной нефропатии. В связи с этим необходимо предварительное обследование состояния почек и мочевыводящих путей (определение уровня креатинина, его клиренса, ультразвуковое исследование почек), а также исследование pH мочи. Для исследования pH мочи можно использовать бумажные анализаторы, обычно прилагаемые к коммерческим цитратным препаратам. У пациентов со стойко низким pH мочи (меньше 6) перед назначением антиподагрических препаратов желательно добиться ее ощелачивания путем применения цитратов, бикарбоната натрия или ацетозоламида (ингибитора карбоангидразы). Эти препараты применяют, регулярно проверяя pH мочи, оптимальный уровень которого составляет 6,2-6,6. В целях профилактики камнеобразования необходимо также обильное питье (диурез должен составлять не менее 2 л в сутки). Превентивные меры предпринимаются в течение всего времени подбора оптимальной дозы противоподагрического препарата (обычно не менее 1-2 мес).

Второе. После назначения противоподагрических средств на протяжении 6-12 мес повышается риск развития атак подагры. Поэтому, как правило, рекомендуется не начинать терапию при еще незакончившемся артрите и использовать в течение нескольких месяцев с профилактической целью колхицин в небольших дозах (0,5-1,5 мг в день) или НПВП. Показано, что применение колхицина позволяет предупредить возникновение острых артритов примерно у 85% пациентов, которым начата антиподагрическая терапия. Вместе с тем ряд специалистов высказывают сомнение в целесообразности обязательного применения профилактической терапии, указывая на относительно небольшой риск обострения подагры и потенциальную токсичность колхицина.

Критерии эффективности противоподагрической терапии

подагра купирование аллопуринол терапия

В первые месяцы терапии основным критерием эффективности считается достижение оптимального уровня мочевой кислоты в крови. Он составляет не более 6 мг% (у мужчин), а в идеале - 4-5 мг%. Если концентрация мочевой кислоты не падает ниже 6,8 мг%, растворение уратов во внеклеточной жидкости и тканях не происходит, и сохраняется опасность прогрессирования подагры. После 6 мес терапии ее эффективность определяется также урежением приступов подагры, рассасыванием подкожных тофусов, сохранностью функции почек и отсутствием прогрессирования уролитиаза.

Заключение

К ошибкам в диагностике подагры ведет незнание того факта, что во время острого приступа уровень мочевой кислоты у многих больных (по разным данным, у 39-42%) снижается до нормальных цифр. Самым надежным методом диагностики считается обнаружение кристаллов уратов с помощью поляризационной микроскопии. Но нужно принимать во внимание относительно невысокую чувствительность этого метода исследования (69%), зависимость результатов от опытности и тщательности микроскописта, а также от количества кристаллов и их размеров. Кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости можно обнаружить (как правило, вне клеток) у больных с поражением суставов другой этиологии при одновременно существующей бессимптомной гиперурикемии, например, при псориатическом артрите, гиперпаратиреозе, саркоидозе, злокачественных опухолях, почечной недостаточности. Яркий эффект колхицина, ранее считавшийся диагностическим признаком подагры, теперь в качестве такового не рассматривается, так как может наблюдаться при псевдоподагре и ряде других острых артритах.

Литература

1. Ahbern M.J., Reid C., Gordon T.P. Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout. Austr. N. Z. J. Med. 1987; 17: 301-4.

. Gillott T.J., Whallett A., Zaphiropoulos G. Oral desensitization in patients with chronic tophaceous gout and allopurinol hypersensitivity. Rheumatology 1999; 38: 85-6.

. Groff G.D., Frank W.A., Raddatz D.A. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. Seminars in Arthr. Rheum. 1990; 19: 329-36.

. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia. Am. Fam. Physician. 1999; 15: 925-34.

. McDonald E., Marino C. Stopping progression to tophaceous gout. When and how to use urate-lowering therapy. Postgrad. Med. 1998; 104: 117-27.

. Noda S., Hayashi K., Eto K. Oxalate crystallization in the kidney in the presence of hyperuricemia. Scanning Microsc. 1989; 3: 829-36.

. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calaabozo M. et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for control of hyperuricemia: a pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. Ann. Rheum. Dis. 1998; 57: 545-9.

. Perez-Ruiz F., Calaabozo M., Fernandez-Lopez J. et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. J. Clin. Rheumatol. 1999; 5: 49-55.

. Rozenberg S., Lang T., Laatar A., Koeger A.T. et al. Diversity of opinions on the management of gout in France: a survey of 750 rheumatologists. Rev. Rhum. 1996; 63: 255-61.

. Singer J.Z., Wallace S.L. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbility and mortality. Arthr. Rheum. 1996; 29: 82-7.

. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. Medicine 1960; 39: 405-68.

. Wallace S.L., Singer J.Z. Review: systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine - guidelines for use. J. Rheumatol. 1988; 15: 495-9.

. Yamanaka H., Togashi R., Hakoda M. et al. Optimal range of serum urate concentrations ti minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuremic treatment. Adv. Exp. Med. Biol. 1998; 431: 13-8.

. Yu: T-F., Gutman A.B. Uric acid nephrolitiasis in gout: pridisposing factors. Ann. Intern. Med. 1967; 67: 1133-48.

. Yu: T-F. Urolitiasis in hyperuricemia and gout. J. Urol. 1981; 126: 424-30.