

РОЛЯТА НА НОВИТЕ МЕДИКАМЕНТИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОДАГРА, ЗА БЛОКИРАНЕ НА ЦИТОКИНОВ СИНТЕЗ И СОХ-2



ПОДАГРАТА Е МЕТАБОЛИТНО ВЪЗПАЛИТЕЛНО СТАВНО ЗАБОЛЯВАНЕ, характеризиращо се с натрупване на кристали мононатриев урат в стави и околоставни структури, при серумни нива на пикочна киселина, надвишаващи физиологичния праг на разтворимост. Лечението на подагратата е многокомпонентно и включва различни медикаменти като ксантин-оксидазни инхибитори (алопуринол или фебуксостат) или алтернативен терапевтичен вариант с урикозуричен медикамент (пробенецид). Фебуксостат инхибира провъзпалителните цитокини IL-1, IL-6, TNF-alpha и COX-2, поради което се изказва хипотеза, че вероятно той инхибира и простагландин-ендопероксид синтаза.

g-р Красимир Краев, дм¹,
доц. g-р Мариела Генева-Попова, дм²,
g-р Станислава Попова-Белова, дм²,
g-р Величка Попова, дм¹,
доц. g-р Иван Шейтанов, дм³

¹Категра по пропедевтика на вътрешни болести „Антон Митов“, Медицински факултет, МУ-Пловдив, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Каспела“, гр. Пловдив

²Категра по пропедевтика на вътрешни болести „Антон Митов“, Медицински факултет, МУ-Пловдив, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Свети Георги“, гр. Пловдив

³Категра по ревматология, Медицински факултет, МУ-София, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, гр. София

Подагратата е метаболитно възпалително ставно заболяване, характеризиращо се с натрупване на кристали мононатриев урат (МНУ) в стави и околоставни структури, при серумни нива на пикочна киселина (ПК), надвишаващи физиологичния праг на разтворимост и възможност за тяхната утилизация^[1].

Последните години се проучват факторите, свързани с генетиката на заболяването, която обуславя предразположението към развитие на хиперурикемия и структурата и функциите на транспортния комплекс, който контролира бъбречната и чревната обработка на уратите^[2]. Авторите дефинират различни първични терапевтични цели в зависимост от тежестта на заболяването и вторичната превенция. Все

повече автори анализират дейността на наличните лекарства и предотвратяването на риска от нежелани събития^[3].

В България около 10% от населението има генетично обусловена повишена ПК в серума, без това да води до повишена заболеваемост от подагра^[1,2]. Честотата на болестта постепенно се увеличава през последните няколко декади. От подагра страдат предимно мъже, като отношението мъже:жени е 9:1. Менопаузата увеличава риска за развитие на подагра при жените. От последните проучвания честотата на подагратата в САЩ е 3.9% от възрастното население, във Великобритания – 1.4% от населението, а в някои етнически групи като Маорите

в Нова Зеландия честотата варира от 6.1% в общата популация до 70% при мъжете на възраст над 75 години. Причините за това са много – съпътстващи заболявания като метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), затлъстяване, лоши диетичните навици, прекомерната консумация на алкохол и все по-широкото приложение на тиазидни и бримкови диуретици^[4].

През последните години се доказва, че хиперурикемията е независим рисков фактор за развитие на артериална хипертония, хронична бъбречна увреда метаболитен синдром, черnodробна стеатоза и инсулинова резистентност^[5,6]. Вторична хиперурикемия и подагра се среща и

при миело- и лимфопролиферативни заболявания, особено по време на лечението им.

Въпреки широкото си разпространение, подаграта често пъти не се диагностицира правилно или диагнозата бива поставяна късно, а дори и когато се открие навреме, лечението не винаги е оптимално. Прогължаващото уратно депозиране, не само че провокира нови ставни кризи, но може и да доведе до хронифициране на процеса с последваща необратима ставна увреда и инвализация^[7,8].

Уратното депозиране в бъбреците често не се отчита клинически поради липса на оплаквания и болки, но води до бъбречна недостатъчност и смърт^[7]. Въпреки че разпространението на това заболяване е еднакво при мъжете и жените, мъжете са шест пъти по-склонни да имат серумни концентрации на пикочна киселина над 7 mg на dL (420 μmol на L)^[1,9].

Патогенетични аспекти на заболяването

Хиперурикемията се определя като серумна концентрация на пикочната киселина над 7 mg на dL (420 μmol на литър (L)). Тази концентрация е и границата на разтворимост на мононатриевия урат в кръвната плазма. При нива от 8 mg на dL (480 μmol на L) или повече, мононатриевият урат е по-вероятно да се утаи в тъканите. При pH 7 повече от 90% от пикочната киселина съществува като мононатриев урат^[10,11].

Пикочната киселина, крайният продукт на пуриновия метаболизъм, е отпадъчен продукт, който няма фи-

зиологична роля. Хората нямат уриказа, ензим, който разгражда пикочната киселина до по-разтворим във вода продукт (алантоин). Повишената серумна концентрация на пикочна киселина е резултат или от свръхпроизводство, или от недостатъчна екскреция на пикочна киселина^[1,12]. Въпреки че хиперурикемията е рисков фактор за развитието на подагра, точната връзка между хиперурикемията и острата подагра не е ясна. Остър подагрозен артрит може да възникне при наличие на нормални серумни концентрации на пикочна киселина. Обратно, много хора с хиперурикемия никога не изпитват пристъп на подагрозен артрит^[12,13].

Серумните нива на пикочната киселина се повишават (и настъпва хиперурикемия) при всяко нарушение, което води до пролиферация на клетки или прекомерен обмен на нуклеопротеини. Хиперурикемия може да възникне и при намалена бъбречна функция и при генетични заболявания, които увеличават производството или ограничават отделянето на ПК. Съществуват медикаменти, които повишават серумната концентрация на пикочна киселина чрез модифициране на филтрирания товар на пикочна киселина или някой от процесите на тубулен транспорт^[1,14,15].

Хиперурикемията е ключовият рисков фактор за подагра и се счита за предпоставка за образуване на кристали на мононатриев урат. Недостатъчната екскреция на урати чрез бъбречни и чревни механизми е основният механизъм за хиперурикемия при повечето хора. Множество генетични, екологични и метаболитни фактори са свързани с транспорта или синтеза на серумен урат и алтерурат. Свръх-

насищането с урат е най-важният фактор за образуването на кристали на МНУ и други фактори (като температура, pH и компоненти на съединителната тъкан) имат роля. Нуклеотид-свързващият олигомеризационен домейн, богат на левцин и пириновият домейн, съдържащ протеин 3, играят основна роля във възпалителния отговор към МНУ^[1,7].

Причината за развитие и процесът на подагра е много сложен. Въпреки това последните проучвания предлагат нови перспективи за механизма от имунологична гледна точка. Патологичният процес на подагра включва както вроген, така и адаптивен имунен отговор. Развитието на подагра е свързано с наличието на МНУ, които служат като "сигнал за опасност", засягащ определени имунни клетки, производството на цитокини и експресията на ефекторна молекула, задействайки и двата вида имунни отговори^[7]. Различни подгрупи клетки, хемокини, рецептори за разпознаване на образи и провъзпалителните цитокини имат значение за патогенезата на подаграта^[16].

Интерлевкин 1 β е ключовият цитокин, медиращ възпалителната каскада при подагра. Вариациите в регулаторните механизми на този възпалителен отговор могат да повлияят на чувствителността на индивида към развитие на подагра^[17]. Серумният урат се регулира от уратни транспорти молекули в бъбреците и червата, особено GLUT9 (SLC2A9), URAT1 (SLC22A12) и ABCG2. Активирането на NLRP3 от кристали на мононатриев урат с освобождаване на IL-1 β играе основна роля в иницирането на пристъпа на подагра, последвано от агрегиране на извънклетъчни неутрофили и макрофаги^[18].

Клинично представяне

Първоначалните пристъпи на подагра обикновено са моноартритни. Възможно е да се появят и полиартритни пристъпи. Повече от 75% от острите пристъпи на подагра засягат ставите на долния крайник, особено първата метатарзофалангеална става. Пациентите с повтарящи се пристъпи на подагра имат по-голяма продължителност на заболяването и е по-вероятно да имат полиартритна болест^[1]. Ставното засягане при полиартритни атаки обикновено има възходящ и асиметричен модел. В допълнение към големия пръст, други засегнати области включват стъпалата, петите, глезените, коленете, пръстите, китките и лактите^[19,20].

Бъбречни прояви на подаграта

Трите бъбречни усложнения на подаграта са нефролитиаза, остра и хронична подагрозна нефропатия. Нефролитиазата се среща при приблизително 10 до 25% от пациентите с първична подагра. Разтворимостта на кристалите на пикочната киселина се увеличава, когато рН на урината стане по-алкално. Киселата урина, наситена с кристали на пикочната киселина, може да доведе до спонтанно образуване на камъни^[21,22].

Острата подагрозна нефропатия обикновено е резултат от масивен злокачествен клетъчен обмен, който възниква при лечението на миелопролиферативни или лимфолиферативни заболявания. Блокирането на потока на урина

та, вследствие на утаяването на пикочна киселина в събирателните канали и уретерите, може да доведе до остра бъбречна недостатъчност^[21,22].

Дългосрочното отлагане на кристали в бъбречния паренхим може да причини хронична уратна нефропатия. Образоването на микрофоки предизвиква гигантоклетъчна възпалителна реакция. Това води до протеинурия и неспособност на бъбреците да концентрират урината^[23].

Ролята на новите медикаменти, използвани за лечение на подагра, за блокиране на цитокинов синтез и СОХ-2

Лечението на подаграта е многофакторно, като задължително първата стъпка в лечението включва промяна на гореспоменатите модифицируеми външни фактори, основната част от които са вредните навици на болния. Имайки предвид предизвикателството, пред което е поставен пациентът, при необходимостта от промяна на изгражданите с дълги години навици и привички, е съвсем нормално тази стъпка да бъде обречена на провал^[1].

При неуспех от лечението посредством диета и промяна на начина на живот се пристъпва към медикаментозно лечение. То се разделя най-общо на два периода – лечение при остър пристъп и лечение на следпристъпния период. В периода на острия пристъп средства на избор са НСПВС, кортикостероиди и

колхицин, възможна опция е и венозното приложение на физиологичен серум, който чисто физиологично намалява серумната концентрация на пикочната киселина.

В следпристъпния период се употребяват урикозурици, които повишават бъбречната екскреция на пикочната киселина, както и инхибитори на ксантин оксигазата (алопуринол) или селективен инхибитор на ксантин оксигазата (фебуксостат).

Особено внимание в последните години ревматолозите обръщат на фебуксостат, отчасти поради наличните странични ефекти на алопуринола, в т.ч. реакции на свръхчувствителност, както и необходимостта от корекция на дозата на алопуринол при пациенти с нарушена бъбречна функция. Бъбречните прояви при пациенти с подагра са често и сериозни и поради това при доста голям процент от пациентите се налага корекция на дозата на алопуринол^[24].

Фебуксостат е непуринов селективен инхибитор на ксантин оксигазата. Той действа чрез неконкурентно блокиране на молибденовия птеринол център, който е активното място на ксантин оксигазата. Ксантин оксигазата е необходима за окисляване последователно на хипоксантин и ксантин до пикочна киселина. По този начин фебуксостат инхибира ксантин оксигазата, като по този начин намалява производството на пикочна киселина. Фебуксостат инхибира както окислената, така и редуцираната форма на ксантин оксигазата благодарение на тясното си свързване с мястото на молибденовия птерин^[25].

В клиничната практика и в различни клинични проучвания се наблюда-

ва, че при пациентите на лечение с фебуксостат има по-бързо намаление на серумната концентрация на пикочна киселина, както и честотата на последващите пристъпи^[25,26].

През 2018 г. екип от Китай проучва клиничните ефекти на фебуксостат поради нарастващата му популярност сред ревматолозите, която се дължи на относителната непоносимост на китайската раса към алопуринола. Тази непоносимост се дължи на наличие на HLA-B*5801 алел у китайската раса, който води до по-сериозни реакции на свръхчувствителност към медикамента и дори смърт^[27]. Едно от откритията, които екипът прави е значителното намаление в серума на пациентите на провъзпалителни цитокини. Това е пряко свързано с възпалението и съответно болката при пациенти с подагрозна криза. Откритието противоречи на установената в клиничната практика зависимост от „влошаване“ на пристъпа при употреба на алопуринол или фебуксостат по време на острия подагрозен епизод, което се дължи на бързото намаляване на пикочната киселина в серума и активация на депа от пикочна киселина, разположени в тъканите и органите на пациента^[27].

Освен провъзпалителните цитокини IL-1, IL-6, TNF- α фебуксостат инхибира и COX-2, което със сигурност предизвиква научен интерес. Екипът от лекарите, провели горещитираното проучване, изказва хипотеза, че вероятно фебуксостат инхибира простагландин-ендопероксидаза^[28].

Дори към знешна дата подагратата е едно от заболяванията, които често не се поддават на медикаментозен и немедикаментозен контрол, освен това хроничното протичане

на заболяването, както и големият процент на полиморбидност при пациентите с подагра прави ограничена употребата на НСПВС и кортикостероиди при голям брой от тях. Всичко това показва важността на едно такова действие на фебуксостата поради възможността да имаме наличен още един медикамент за употреба в острия период, вероятно в комбинация с НСПВС или колхицин^[29,30].

През септември месец т.г. в МУ-Пловдив, МУ-София и Българска академия на науките стартира проект, който има за цел да изследва нивото на IL-1, IL-6, TNF- α и COX-2 при пациенти от българската популация. Тяхното ниво ще бъде изследвано посредством ELISA, ще бъдат изследвани и концентрацията на пикочна киселина и различни белтъчни молекули, свързани с острата фаза на възпалението. В проучването ще бъдат включени здрави доброволци и пациенти с подагра, които ще бъдат проследени в динамика. Поради естеството на изследваните вещества в серума на пациентите, те ще бъдат на терапия с колхицин, но без НСПВС или кортикостероиди, като употребата им ще бъде позволена само при наличие на силна болка, свързана с подагрозен артрит. Екипът от изследователи очаква да докаже значението на фебуксостат за блокиране на цитокинов синтез и COX-2. ■

книгопис:

1. Ганчева Р., П. Павлова, Зл. Коларов, „Национален консенсус за диагноза и лечение на подагра“, БДР, 2019 г., публикувано в сп. Ревматология, 2019 г., 2 брой.
2. Pérez Ruiz F, Pérez Herrero N, Gantes Pedraza MÁ. Gout. What's up doc? Med Clin (Barc). 2022 Jun 24;158(12):615-621. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2022.01.002. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35177268.
3. Sheer R, Null KD, Szymanski KA, Sudharshan L, Banovic J and Pasquale MK: Predictors of reaching a serum uric acid goal in patients with gout and treated with febuxostat. Clinicoecon Outcomes Res. 9:629-639. 2017. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.

4. Neogi T. Gout. Ann Intern Med. 2016 Jul 5;165(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201607050. PMID: 27380294.
5. Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. Nat Rev Rheumatol. 2020 Feb;16(2):75-86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31822862; PMCID: PMC7075706.
6. Ashiq K, Bajwa MA, Tanveer S, Gayyum M, Ashiq S, Khokhar R, Abid F. A comprehensive review on gout: The epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. J Pak Med Assoc. 2021 Apr;71(4):1234-1238. doi: 10.47391/JPMA.313. PMID: 34125777.
7. Chen Y, Tang Z, Huang Z, Zhou W, Li Z, Li X, et al. The prevalence of gout in mainland China from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis. J Public Health. 2017; 25:521-9.
8. Lee CY, Chen HC, Sun CC, Lin HY, Lu KH, Huang JY, et al. Gout as a Risk Factor for Dry Eye Disease: A Population-Based Cohort Study. J Clin Med. 2019; 8:62-73.
9. Chen J, Wu M, Yang J, Wang J, Qiao Y, Li X. The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout. Iran J Immunol. 2017 Jun;14(2):90-98. PMID: 28630380.
10. Vanitallie TB. Gout: epitome of painful arthritis. Metabolism. 2010 Oct;59 Suppl 1:S32-6. doi: 10.1016/j.metabol.2010.07.009. PMID: 20837191.
11. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. Curr Rheumatol Rep. 2014 Feb;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9. PMID: 24357445; PMCID: PMC3975080.
12. Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: a study on Bangladeshi adults. PLoS One. 2018; 13:e0206850.
13. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. Ann Rheum Dis. 2015; 74:661-7.
14. Mohammed E, Browne LD, AU AK, Adebef F, Fraser AD, Stack AG. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. PLoS One. 2019; 14:e0210487.
15. Janssen CA, Voshaar MAO, Peter M, Tim LTA, Vonkeman HE, van de Laar MA. A systematic literature review of patient-reported outcome measures used in gout: an evaluation of their content and measurement properties. Health Qual Life Outcomes. 2019; 17:63.
16. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet. 2016 Oct 22;388(10055):2039-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27112094
17. Maseoud D, Rott K, Liu-Bryan R, Agudelo C. Overview of hyperuricaemia and gout. Curr Pharm Des. 2005;11(32):4117-24. doi: 10.2174/138161205774913318. PMID: 16375732.
18. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. Lancet. 2021 May 15;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. Epub 2021 Mar 30. Erratum in: Lancet. 2021 May 15;397(10287):1808. PMID: 33798500.
19. Maseoud D., K. Rott, R. Liu-Bryan and C. Agudelo Overview of Hyperuricaemia and Gout, Volume 11, Issue 32, 2005, Page: 4117 - 4124/Pages: 8, DOI: 10.2174/138161205774913318
20. Kang S, Kwon D, Lee J, Chung YJ, Kim MR, Namkung J, Jeung IC. Association between Serum Uric Acid Levels and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. Healthcare (Basel). 2021 Dec 4;9(12):1681. doi: 10.3390/healthcare9121681. PMID: 34946407; PMCID: PMC8701215.
21. Rai SK, Avina-Zubieta JA, McCormick N, De Vera MA, Shojania K, Sayre EC, et al. The rising prevalence and incidence of gout in British Columbia, Canada: population-based trends from 2000 to 2012. Semin Arthritis Rheum. 2017; 46:451-6.
22. Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. Pol Arch Intern Med. 2017; 127:267-77.
23. Day R, Nguyen A, Graham G, Aung E, Coleshill M, Stocker S. Better outcomes for patients with gout. Inflammopharmacology. 2020; 25:1-6.
24. Seth R, Kydd A, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 10:CD006077.
25. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29527974.
26. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13:639-47.
27. Choi HK, Neogi T, Stamp LK, Terkeltaub R, Dalbeth N. Reassessing the Cardiovascular Safety of Febuxostat: Implications of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial. Arthritis Rheumatol. 2021 May;73(5):721-724. doi: 10.1002/art.41638. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33403821.
28. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, Ralston SH, Walters M, Robertson M, De Caterina R, Findlay E, Perez-Ruiz F, McMurray JJV, MacDonald TM; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32343-0. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181081.
29. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. Lancet. 2020 Nov 28;396(10264):1704-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32343-0. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181079.
30. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. Clin Rheumatol. 2019 Jan;38(1):263-265. doi: 10.1007/s10067-018-4396-4. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30542798.