

1. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» (ред. Л.И. Беневоленская, О.М. Лесняк). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 171 с.
2. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, 1586–92.
3. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты в терапии и профилактике остеопороза. *Рос ревматол* 1998; 2: 2–9.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19:80–100.
5. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643–58.
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
7. Baroutsou B., Babioulakis D., Stamatiadou A. et al. Patient compliance and preference of alendronate once weekly administration in comparison with daily regimens for osteoporotic postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(suppl. 1): 455(SATO240).
8. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan Gel H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 2004; 48: 243–51.
9. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, cross-over study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871–86.
10. Cramer J., Amonkar M.M., Hebborn A. et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453–60.
11. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1895–903.
12. Barrett J., Worth E., Bauss F., Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 951–65.
13. Bauss F., Russel R.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 423–33.
14. Munbawars R.C., Bauss F., Schenk R. et al. Ibandronate, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1003–11.
15. Bauss F., Wagner M., Hothorn L.H. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. *J Rheumatol* 2002; 29: 990–98.
16. Bidstrup B., Ise J., Huss H. et al. Total dose, and not dosing frequency, determines treatment response to ibandronate. *Osteoporosis Int* 2000; 11(suppl. 1): S26.
17. Fleisch H. The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ⁴⁵Ca kinetics in the intact rat. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 166–70.
18. Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1768–78.
19. Cooper C., Emkey R.D., McDonald R.H. et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; V 88: P 4609–15.
20. Riis B.J., Ise J., von Stein T. et al. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1871–8.
21. Reginster J.-Y., Wilson K.M., Dumont E. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5018–24.
22. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–22.
23. Reginster J.-Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654–61.
24. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–9.
25. Cranney A., Wells G., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: meta-analysis of individual patient data. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(suppl. 2): 681.
26. Hadji P., Benhamou C.-L., Devas V. et al. Women with postmenopausal osteoporosis prefer once-monthly oral ibandronate to weekly oral alendronate results of Balto II. Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. *Osteoporosis Int* 2006; 17 (Suppl. 1).
27. Cooper A., Drake J., Brankin E. et al. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (8): 896–905.

Применение урисана при подагре

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешне-средовыми и/или генетическими факторами [1]. Данные исследований свидетельствуют об увеличении распространенности болезни [2]. За последние десятилетия заболеваемость подагрой возросла более чем в 2 раза [2–4]. Считается, что не менее 1% мужчин в западных странах страдают подагрой [5–8], которая является одной из самых частых причин воспаления суставов у мужчин среднего возраста [2, 9].

В основе лечения больных подагрой лежит достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови, который, согласно последним рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), составляет ≤ 360 мкмоль/л [10]. Среди снижающих уровень МК препаратов наиболее доступным является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, рекомендованный EULAR в качестве длительной антигиперури-

рикемической терапии. При токсичности аллопуринола возможно использование других ингибиторов ксантиноксидазы или урикозуриков. Однако в нашей стране эти препараты не зарегистрированы. Терапия аллопуринолом характеризуется низкой приверженностью больных лечению. Пациенты, особенно молодого возраста, зачастую самостоятельно прекращают прием препарата, что способствует хронизации заболевания и развитию осложнений. Таким образом, поиск альтернативных лекарственных средств, оказывающих антигиперурикемическое действие, чрезвычайно важен.

Как известно, существенное влияние на риск развития подагры и успех терапии оказывает диета [11–13]. К примеру, мясо, морепродукты и алкоголь способствуют повышению содержания МК в крови [11, 12]. Другие пищевые продукты, напротив, обладают антигиперурикемическими свойствами. Так, прием 5 и более чашек кофе в день значительно снижает концентрацию МК [14, 15]. В ряде исследований доказано урикозурическое действие аскорбиновой

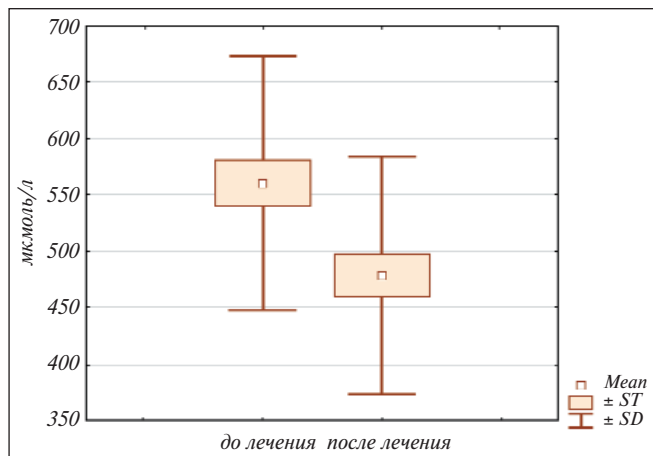


Рис. 1. Динамика уровня МК в сыворотке крови ($p < 0,001$) у больных подагрой до и после лечения урисаном

кислоты [16–18]. Описаны многочисленные благоприятные свойства зеленого чая, в том числе антиоксидантные и противовоспалительные [19]. Получены данные об уратснижающем действии ячменя, яблочного пектина, шавеля, красного клевера, листьев крапивы; имеются сообщения, свидетельствующие об эффективности различных китайских трав [20]. Приводятся доказательства антигиперурикемического действия вишни (250 г и более в день) [21, 22]. В ряде исследований выявлена способность лекарственных растений подавлять активность ксантиноксидазы — фермента, участвующего в образовании МК [23–30].

Положительные эффекты компонентов растений вызывают всеобщий интерес. Появляется все больше информации о лечебном воздействии различных растительных препаратов [20]. В то же время крупномасштабных исследований, доказывающих их эффективность и безопасность, не проводилось. Более того, есть сведения об отрицательном влиянии некоторых растительных компонентов. Так, шавелевая кислота может вызывать обострение подагры. Чеснок усиливает антикоагулянтное действие варфарина [31], кверцитрон повышает биодоступность циклосприна [32]. Подробно об опасности бесконтрольного использования продуктов растительного происхождения говорится в появившейся недавно статье Н.Д. Юшука и Г.В. Волиной [33]. Таким образом, применять растительные препараты необходимо с осторожностью, самолечение исключено. В последнем руководстве Британского общества ревматологов по лечению подагры применению препаратов растительного происхождения уделено особое внимание — их использование рекомендовано только с разрешения лечащего врача [20].

В Институте ревматологии РАМН проведено исследование эффективности и переносимости урисана у больных подагрой. Урисан — растительный комплекс, в состав которого входят экстракты корневищ имбиря лекарственного, имбиря ароматного, куркумы длинной, альпинии лекарственной, листьев ортосифона тычинкового, травы хвоща полевого. Эти лекарственные растения способствуют ощелачиванию мочи, увеличению почечной фильтрации, диуреза и выведения МК почками, обладают выраженными спазмолитическими свойствами. По данным ряда исследований, имбирь оказывает

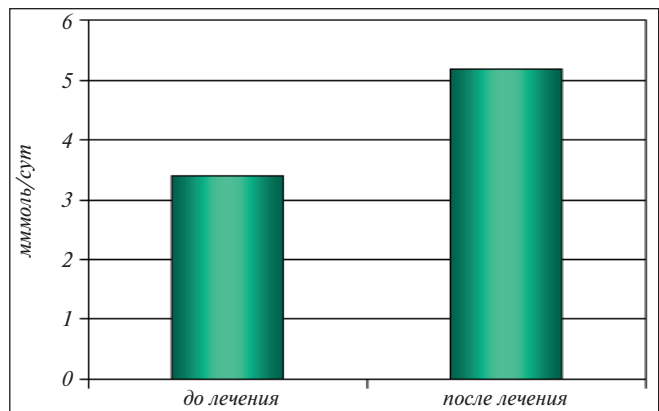


Рис. 2. Динамика уровня урикозурии ($p < 0,001$) у больных подагрой до и после лечения урисаном

противовоспалительное действие путем ингибирования фактора некроза опухоли α и циклооксигеназы 2 в исследованиях *in vitro* на культуре человеческих синовиоцитов [34–37]. Показана способность экстракта имбиря подавлять симптомы воспаления у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом [38, 39]. Описаны противовоспалительные, антиоксидантные, плейотропные эффекты куркумы длинной [40, 41]. Изучена также противовоспалительная активность альпинии лекарственной и хвоща полевого [42, 43]. Антиоксидантные, гиполипидемические и гипогликемические свойства характерны для ортосифона [44, 45].

Материалы и методы. В нашем исследовании участвовало 30 больных с достоверным диагнозом подагры по критериям S.L. Wallace [46], находившихся в межприступном периоде и ранее не получавших антигиперурикемическую терапию. Возраст больных составил от 35 до 62 лет (в среднем — $43,7 \pm 9,6$ года) продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) — 5,3 (3,2; 9,2) года. У 39% пациентов имелись внутрикожные и подкожные тофусы. У 80% больных диагноз подтвержден обнаружением кристаллов МУН. Пациентам назначали урисан по 2 капсулы 2 раза в день в течение месяца. До и после лечения выполняли биохимическое исследование крови (уровень МК, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, γ -ГТП) и анализ суточной мочи. Врач исходно и через 1 мес лечения оценивал состояние больного (наличие артритов) и регистрировал побочные явления. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Рассчитывали описательные статистики; для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Результаты представлены в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. За время исследования побочных эффектов не зарегистрировано, отмечалась хорошая переносимость препарата. Не наблюдалось развития артрита. Средний уровень МК сыворотки крови до начала терапии составил $560,5 \pm 112,2$ мкмоль/л, к концу исследования — $478,9 \pm 105,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В целом по группе произошло снижение уровня МК в крови на 15% (рис. 1). Средняя концентрация МК в моче возросла с 3,4 до 5,2 ммоль/сут ($p < 0,001$; рис. 2). За время исследования не выяв-

Ф а р м а к о т е р а п и я

лено существенных изменений показателей, отражающих функцию печени и почек.

Таким образом, нами получен положительный опыт применения урисана у больных подагрой. Мы рекомендуем прием препарата короткими курсами (эффективность и безопасность длительного использования нуждаются в дальнейшем изучении) и только по согласованию с лечащим врачом.

Выводы:

- прием урисана может быть рекомендован также во время стихающего подагрического воспаления в качестве «моста» к назначению аллопуринола;
- урикозурическое действие урисана может способство-

вать уменьшению дозы аллопуринола. Аллопуринол, ингибирующий продукцию МК, хорошо сочетается с урикозурическими препаратами, увеличивающими ее экскрецию, при этом повышается эффективность препаратов;

- урисан может успешно применяться при сезонном повышении концентрации МК, гиперурикемии, наблюдаемой после тяжелой физической и спортивной нагрузки, избыточного употребления мяса и алкоголя;
- препарат можно рекомендовать молодым пациентам с невысоким уровнем МК в крови;
- урисан в отличие от бензбромарона не окисляет мочу, поэтому может широко применяться при уrolитиазе.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практич. ревматология 2004; 1: с. 5—7.
2. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? *J Rheumatol* 2002; 29: 2403—6.
3. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population *J Rheumatol* 2004; 31: 1582—7.
4. Choi H.K., Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:341—5.
5. Adams P.F., Hendershot G.E., Marano M.A. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10 1999; 200 p.
6. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778—99.
7. Saag K.G., Mikuls T.R. Recent advances in the epidemiology of gout. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 235—41.
8. Terkeltaub R.A. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349: 1647—55.
9. Roubenoff R., Klag M.J., Mead L.A. et al. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991; 266: 3004—7.
10. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312—24.
11. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Eng J Med* 2004; 350:1093—103.
12. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277—81.
13. Lee S.J., Terkeltaub R.A., Kavanaugh A. Recent Developments in Diet and Gout. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(2):193—8.
14. Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007 Jun 15; 57(5):816—21.
15. Kiyohara C., Kono S., Honjo S. et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr* 1999; 82:125—30.
16. Stein H.B., Hasan A., Fox I.H. Ascorbic acid-induced uricosuria: a consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med* 1976; 84:385—8.
17. Sutton J.L., Basu T.K., Dikerson J.W. Effect of large doses of ascorbic acid in man on some nitrogenous components of urine. *Hum Nutr Appl Nur* 1983; 37:136—140.
18. Huang H.Y., Appel L.J., Choi M.J. et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1843—7.
19. L'Allemain G. Multiple actions of EGCG, the main component of green tea. *Bull Cancer* 1999; 86(9):721—4.
20. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(8):1372—4.
21. Blau L.W. Cherry diet control for gout and arthritis. *Tex Rep Biol Med* 1950;8:309—11.
22. Jacob R.A., Spinozzi G.M., Simon V.A. et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutrition* 2005; 133:1826—9.
23. Guerrero R.O., Guzman A.L. Inhibition of xanthine oxidase by Puerto Rican plant extracts. *P R Health Sci J* 1998; 17(4):359—64.
24. Unno T., Sugimoto A., Kakuda T. Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers *J Ethnopharmacol* 2004; 93(2—3):391—5.
25. Owen P.L., Johns T. Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout. *J Ethnopharmacol* 1999; 64(2):149—60.
26. Yoshizumi K., Nishioka N., Tsuji T. Xanthine oxidase inhibitory activity and hypouricemia effect of propolis in rats. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125(3):315—21.
27. Murgaiyah V., Chan K.L. Antihyperuricemic lignans from the leaves of *Phyllanthus niruri*. *Planta Med* 2006; 72(14):1262—7.
28. Mo S.F., Zhou F., Lv Y.Z. et al. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: structure-activity relationships. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(8):1551—6.
29. Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al. Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout. *J Ethnopharmacol* 2000; 73(1—2):199—207.
30. Chiang H.C., Lo Y.J., Lu F.Y. Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Alseodaphne spinulosa* (Hook) Tryon. *J Enzyme Inhib* 1994; 8(1):61—71.
31. Sunter W.H. Warfarin and garlic. *Pharm J* 1991; 246:272.
32. Choi J.S., Choi B.C., Choi K.E. Effect of quercetin on the pharmacokinetics of oral cyclosporin. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:2406—9.
33. Ющук Н.Д., Волгина Г.В. Нетрадиционная медицина: миф и реальность. *Тер арх* 2007; 8: 70—5.
34. White B. Ginger: An Overview. *Am Fam Physician* 2007; 75:1689—91.
35. DerMarderosian A., Beutler J.A. The Review of Natural Products. St. Louis, Mo.: Wolters Kluwer, 2006.
36. Frondoza C.G., Sohrabi A., Polotsky A. et al. An in vitro screening assay for inhibitors of proinflammatory mediators in herbal extracts using human synovial cell cultures. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2004; 40:95—101.
37. Hoffman T. Ginger: an ancient remedy and modern miracle drug. *Hawaii Med J* 2007; 66(12):326—7.
38. Bliddal H., Rosetzky A., Schlichting P. et al. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8:9—12.
39. Srivastava K.C., Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses* 1992; 39:342—8.
40. Hatcher H., Planalp R., Cho J. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008 Mar 7 (in print).
41. Biswas S.K., McClure D., Jimenez L.A. et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(1—2):32—41.
42. Yadav P.N., Liu Z., Rafi M.M. A diarylheptanoid from lesser galangal (*Alpinia officinarum*) inhibits proinflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor-kappa B. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305(3):925—31.
43. Do Monte F.H., dos Santos J.G. Jr., Russi M. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice. *Pharmacol Res* 2004; 49(3):239—43.
44. Sriplang K., Adisakwattana S., Rungsripipat A. et al. Effects of Orthosiphon stamineus aqueous extract on plasma glucose concentration and lipid profile in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2007;109(3):510—4.
45. Yam M.F., Basir R., Asmawi M.Z. et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of Orthosiphon stamineus Benth. Standardized extract. *Am J Chin Med* 2007; 35(1):115—26.
46. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895—900.