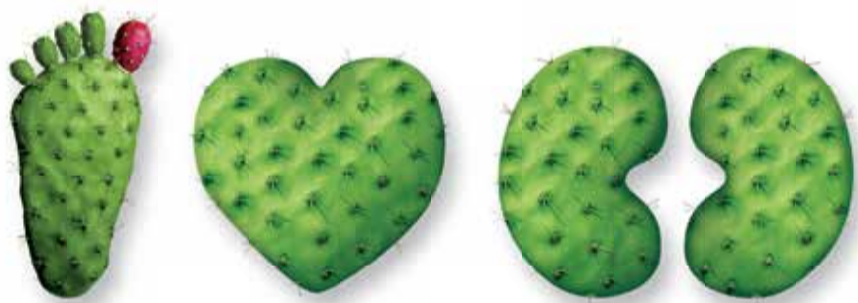


Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

- * Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
 2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
 3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
 4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрюю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

М. Такешита, А. Танака, Х. Йошида та ін., Японія

Протизапальний ефект фебуксостату при безсимптомній гіперурикемії: новий аналіз дослідження PRIZE

Запалення відіграє важливу роль у розвитку багатьох хронічних захворювань, зокрема атеросклерозу. Нещодавно було встановлено, що гіперурикемія спричиняє запалення ендотеліальних клітин судин, ендотеліальну дисфункцію та, зрештою, атеросклероз. Експериментальна робота Mizuno та співавт. (2019), у якій було продемонстровано здатність фебуксостату пригнічувати запальні цитокіни, привернула увагу дослідників до протизапальних ефектів уратзнижувальних препаратів. Кількість лейкоцитів – надійний маркер запалення, пов'язаний із різними кардіоваскулярними захворюваннями, як-от ішемічна хвороба серця; у багатьох попередніх дослідженнях його використовували для оцінки протизапального ефекту терапевтичного втручання. Мета нового аналізу дослідження PRIZE – вивчити вплив фебуксостату на кількість лейкоцитів у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією.

Методи

PRIZE – багатоцентрове рандомізоване дослідження тривалістю 24 міс, сплановане для оцінки впливу фебуксостату на різні судинні параметри. Пацієнтів віком ≥ 20 років із безсимптомною гіперурикемією (сироваткові рівні сечової кислоти (СК) $>7,0$ мг/дл) рандомізували для прийому фебуксостату чи нефармакологічного лікування гіперурикемії (контроль).

Упродовж дослідження всіх учасників консультували щодо зміни способу життя, включно з дієтою, обмеженням вживання алкоголю і фізичними вправами. Пацієнти групи фебуксостату починали лікування з дози 10 мг/день із підвищенням до 20 мг/день через 1 міс та 40 мг/день через 2 міс. За можливості через 3 міс дозу збільшували до 60 мг/день. У разі зниження сироваткового рівня СК $<2,0$ мг/дл дозу фебуксостату зменшували до 20 мг/день. Інше лікування, яке пацієнти приймали до включення в дослідження (антигіпертензивні, антитромбоцитарні, протидіабетичні, ліпідознижувальні препарати), залишалося незмінним.

Первинною кінцевою точкою були зміни кількості лейкоцитів протягом 24 міс терапії. Додатково оцінювали динаміку високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) та середньої товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій.

Результати

В аналіз включили 444 пацієнтів (фебуксостат $n=223$, контроль $n=221$), для яких були наявні дані щодо кількості лейкоцитів до початку, через 12 та 24 міс лікування. За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи терапії були добре збалансованими. 3-поміж супутніх захворювань більшість пацієнтів мали в анамнезі артеріальну гіпертензію, 60% – дисліпідемію, третина – атеросклеротичне кардіоваскулярне захворювання.

До початку лікування середня кількість лейкоцитів становила $6,19 \times 10^9$ /л у групі фебуксостату та $6,17 \times 10^9$ /л у групі контролю ($p=0,865$). Після 12 міс терапії цей показник був значно нижчим для фебуксостату порівняно з контролем: $5,92 \times 10^9$ /л vs $6,17 \times 10^9$ /л відповідно ($p=0,007$), і ця різниця зберігалася через 24 міс ($5,99 \times 10^9$ /л vs $6,22 \times 10^9$ /л відповідно; $p=0,023$) (рис.). У групі фебуксостату зниження кількості лейкоцитів порівняно з вихідним рівнем було статистично значущим в обох часових точках (12 міс $p=0,002$; 24 міс $p=0,026$), тоді як у контрольній групі суттєвих змін не було.

У підгрупах пацієнтів, сформованих за статтю, віком, супутніми захворюваннями, застосуванням статинів тощо, спостерігалася подібна тенденція до зниження кількості лейкоцитів при лікуванні фебуксостатом. Єдиним виключенням були підгрупи з різним індексом маси тіла (ІМТ): вираженіший ефект фебуксостату на лейкоцити

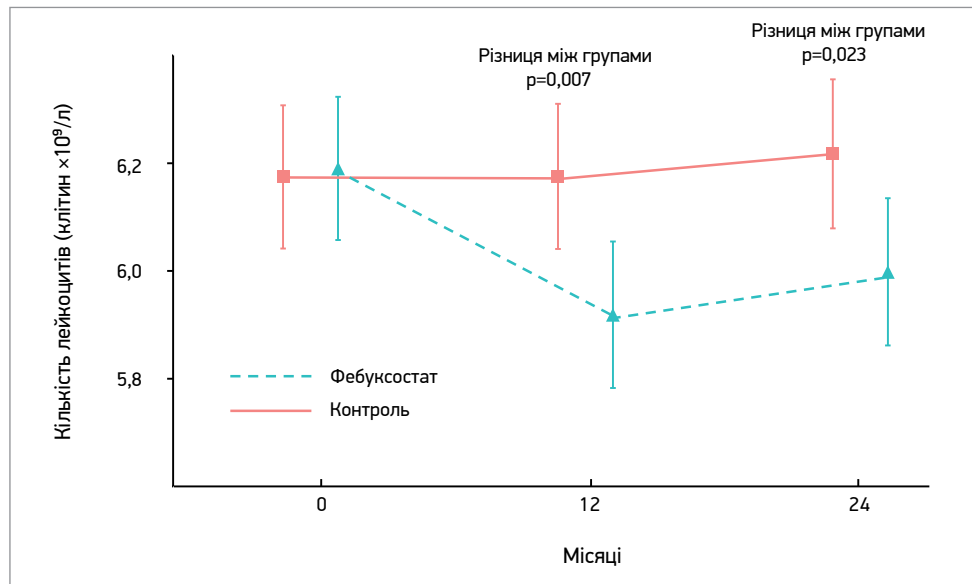


Рис. Зміни кількості лейкоцитів у групі фебуксостату та в контрольній групі

відзначили в осіб з ІМТ <25 кг/м² порівняно з пацієнтами з надмірною вагою чи ожирінням. Зміни кількості лейкоцитів упродовж лікування були пов'язані зі змінами вчСРБ ($p=0,038$), але не з ТІМ.

Обговорення

Новий аналіз дослідження PRIZE показав, що в пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією фебуксостат помірно, але значимо знижував кількість лейкоцитів після 12 та 24 міс застосування, що супроводжувалося відповідними змінами рівня вчСРБ. Отримані дані відображають протизапальний ефект препарату в клінічних умовах.

Запалення тісно залучене в патогенез атеросклерозу й кардіоваскулярних захворювань. Останнім часом різні препарати, приміром статини, розглядаються як перспективні завдяки їхнім плейотропним протизапальним ефектам. У нещодавніх

дослідженнях CANTOS і COLCOT канакинумаб (моноклональне антитіло до інтерлейкіну-1 β) і колхіцин, застосовані на тлі статинів, знижували ризик кардіоваскулярних подій. Що стосується уратзнижувальної терапії, то алопуринол не продемонстрував чіткої користі щодо ризику атеросклеротичних захворювань.

Відомо, що СК, яка поглинається адипоцитами й ендотеліальними клітинами судин, активує НАДФН-оксидазу, спричиняючи тим самим підвищення внутрішньоклітинних рівнів активних форм кисню. Своєю чергою, окислювальний стрес сприяє розвитку метаболічного синдрому й атеросклерозу. Отже, автори припустили, що фебуксостат може чинити протизапальний ефект завдяки зниженню сироваткових рівнів СК. Однак у дослідженні PRIZE не було зафіксовано кореляції між змінами СК і кількістю лейкоцитів, а отже, протизапальний ефект фебуксостату проявлявся незалежно від його уратзнижувальної дії.

У попередніх дослідженнях кількість лейкоцитів асоціювалася з прогресуванням атеросклерозу. У дослідженні PRIZE зв'язку між зміною лейкоцитів та ТІМ не спостерігали, що, імовірно, зумовлено відносно не тривалим періодом спостереження.

Інгібітори ксантиоксидази з пуриновим скелетом, як-от алопуринол, пригнічують синтез нуклеїнових кислот і через це можуть спричинити мієлосупресію. Натомість молекула фебуксостату не містить пуринового скелета. У дослідженні PRIZE жодного випадку панцитопенії як побічного ефекту не відзначено. Загалом це свідчить, що зниження кількості лейкоцитів при лікуванні фебуксостатом не пов'язане з мієлосупресією.

Висновки

У пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією лікування фебуксостатом протягом 24 міс забезпечило помірне, але значне зниження кількості лейкоцитів, що відображає протизапальну дію препарату в клінічних умовах. Необхідні подальші дослідження з довшим періодом спостереження і в різних популяціях пацієнтів для оцінки значимості цього плейотропного ефекту фебуксостату, зокрема щодо сповільнення атеросклерозу, профілактики кардіоваскулярних захворювань та інших патологій, пов'язаних із хронічним запаленням.

Стаття друкується в скороченні.

Takeshita M., Tanaka A., Yoshida H. et al. Effect of the Xanthine Oxidase Inhibitor, Febuxostat, on WBC Count in Asymptomatic Hyperuricemia: Subanalysis of the Randomized PRIZE Study.

J Atheroscler Thromb. 2024 Jan 13.

doi: 10.5551/jat.64574. Online ahead of print.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

ВІД РЕДАКЦІЇ

Хронічне субклінічне запалення часто характеризується відсутністю явних симптомів, але при цьому може мати значний негативний вплив на загальний стан здоров'я, ризик розвитку і прогресування різноманітних захворювань. Крім атеросклерозу, який вивчали автори PRIZE, це метаболічний синдром, діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, злоякісні новоутворення, нейродегенеративні захворювання тощо. Відносно новий термін *inflammaging* (від англ. *inflammation* – запалення та *aging* – старіння) описує феномен, за якого хронічне низькорівневе запалення може непомітно впливати на організм, поступово призводячи до «зношування» органів і тканин, прискореного старіння та розвитку вікових захворювань.

Стратегії впливу на субклінічне запалення включають здорове харчування, зокрема дієти, багаті на антиоксиданти, регулярні фізичні вправи, достатній сон, управління стресом, відмову від шкідливих звичок, як-от куріння. Також вивчають потенціал фармакологічних засобів для зменшення хронічного запалення. 3-поміж найдослідженіших препаратів – статини, які зменшують запалення судинної стінки шляхом пригнічення внутрішньоклітинного утворення ізопреноїдів, і метформін, котрий інгібує ядерний фактор каппа В, фактор некрозу пухлини, каспази й інші запальні цитокіни.

У дослідженні PRIZE уперше отримано клінічні докази протизапального ефекту фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією, механізм якого вочевидь не пов'язаний з уратзнижувальною активністю препарату. Цей ефект є м'яким, тому, імовірно, отримати чітку клінічну користь можна за умови тривалого застосування. Утім, пацієнти із гіперурикемією і подагрою, яким показаний фебуксостат, у будь-якому разі зазвичай потребують пожиттєвої уратзнижувальної терапії.

Фебуксостат тривалий час розглядали як альтернативу алопуринолу, як препарат другої лінії, однак сьогодні ця позиція переглядається. Останні британські настанови (NICE, 2022) вже радять призначати фебуксостат як препарат першої лінії, оскільки він потребує менше кроків титрування і має вищу ефективність, ніж алопуринол. Як зазначають експерти NICE, «рекомендація використовувати фебуксостат у першій лінії терапії заохочуватиме до уратзнижувальної терапії та підвищить частку пацієнтів, які досягають цільового рівня сечової кислоти».

Продемонстрований протизапальний ефект фебуксостату є додатковим аргументом для призначення фебуксостату як уратзнижувального препарату першого вибору. Крім того, він, принаймні частково, може пояснювати результати дослідження FREED за участі пацієнтів із гіперурикемією без подагри, в якому фебуксостат значно знижував смертність, ризик церебральних, кардіоваскулярних і ниркових подій.