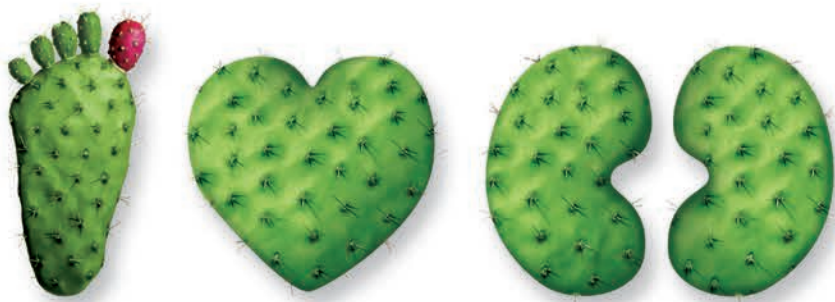


Симптоматична гіперурикемія¹



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 15.09.2016 р.
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



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** 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. **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, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

За детальною інформацією звертайтеся до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №973 від 15.09.2016 р.

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

Р.П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою "Teijin Pharma Limited" Tokyo, Japan



Гіперурикемія як фактор ризику та терапевтична мішень: що нового?

Сечова кислота (СК) вважалася біологічно інертним продуктом пуринового метаболізму, аж поки на початку XIX ст. не було встановлено, що підвищені рівні СК є причиною подагри. Наразі відомо, що, незважаючи на помірну антиоксидантну активність СК, гіперурикемія є потенційно шкідливим станом, оскільки сприяє преципітації кристалів СК у суглобах, інших тканинах і сечових шляхах із розвитком таких ускладнень, як подагра, нефролітіаз і хронічна нефропатія. Крім цих добре відомих захворювань, гіперурикемія асоціюється з артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД), метаболічним синдромом і кардіоваскулярними розладами, а отже, є перспективною терапевтичною мішенню.

Епідеміологія

Гіперурикемія визначається як рівень СК у плазмі $>6,8$ мг/дл за фізіологічної температури ($37,0^{\circ}\text{C}$) та нейтрального рН. Проте в осіб із хронічною гіперурикемією та у хворих на подагру нормальними вважають рівні СК $<6,0$ мг/дл, оскільки саме за цих концентрацій ефективно попереджається відкладання кристалів СК.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що гіперурикемія є дуже розповсюдженим станом і зазвичай пов'язана з нездоровим способом життя, передусім з нераціональним харчуванням із надлишковим надходженням пуринових нуклеотидів і білків, надмірним вживанням алкоголю та вуглеводів. Крім того, на метаболізм пуринових нуклеотидів можуть негативно впливати деякі лікарські препарати, зокрема тіазидні та петльові діуретики, ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах.

Патофізіологія

Сечова кислота — кінцевий продукт катаболізму пуринових нуклеотидів. Останні утворюються ендегенно (в результаті синтезу de novo та розпаду нуклеїнових кислот) і надходять з їжею. У більшості ссавців фермент урикази (уратоксидази) окислює сечову кислоту до алантоїну, який добре розчиняється у воді, тому СК не накопичується у формі кристалів і екскретується із сечею. Завдяки цьому уратоксидаза дуже ефективно знижує рівні СК. На жаль, у людини цей фермент не є функціональним, імовірно, внаслідок мутацій ще в австралопітеків, а розчинність СК у воді є обмеженою. У результаті в людей на відміну від інших ссавців може виникати гіперурикемія з відкладанням кристалів СК.

Зв'язок гіперурикемії з іншими факторами ризику

Японські вчені отримали цікаві дані щодо впливу вживання алкоголю на взаємозв'язок між рівнями СК і факторами кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з АГ ($n=171$; середній вік — 60 років). На тлі регулярного вживання алкоголю (в середньому 25 г етанолу на добу; 82,4% чоловіків і 33,0% жінок) підвищені рівні СК сильніше корелювали зі ступенем підвищення артеріального тиску (АТ) та тяжкістю гіпертрофії міокарда; натомість в осіб, які не вживали алкоголь регулярно, підвищені рівні СК демонстрували тісний взаємозв'язок з індексом маси тіла (Seki S. et al., 2016). На думку авторів, значне вживання алкоголю може посилювати негативні метаболічні ефекти СК. Зокрема, етанол підвищує плазмові рівні пуринів (гіпоксантину та скантину) шляхом прискорення деградації аденоїнових нуклеотидів, а також збільшує вміст молочної кислоти в крові, що пригнічує екскрецію СК. З іншого боку, в осіб, які не вживають алкоголь у великій кількості, сильніше проявляється взаємозв'язок рівня СК та індексу маси тіла. У таких пацієнтів вторинна гіперінсулінемія може зумовлювати гіперурикемію внаслідок зниження екскреції СК із сечею. У дослідженні Y.H. Li і співавт. (2013) було продемонстровано, що рівень СК є потужним предиктором смерті з будь-яких причин у дорослих пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням й ішемічною хворобою серця.

Раніше було встановлено, що окружність талії достовірно корелює з ризиком гіперурикемії. З метою пошуку нових індикаторів цього стану J. Jiang і співавт. (2017) проаналізували популяцію майже 9 тис. пацієнтів — учасників дослідження REACTION. Після поправки на супутні фактори виявилось, що окружність ший позитивно асоціюється з гіперурикемією (BP 2,61 у чоловіків і 3,27 у жінок). Крім того, окружність ший позитивно корелювала з рівнем СК в осіб без гіперурикемії (BP 2,58 та 4,27 у чоловіків і жінок відповідно). Оскільки вимірювання окружності талії є нестандартизованим й утрудненим у певних клінічних ситуаціях (у лежачих хворих, у пацієнтів з асцитом або пухлинами черевної порожнини, у вагітних), більш зручним і точним методом скринінгу на гіперурикемію може бути визначення окружності ший.

Зв'язок гіперурикемії із захворюваннями людини

У багатьох дослідженнях вивчали специфічну кореляцію між гіперурикемією та кардіоваскулярними подіями. Зокрема, у Фрамінгемському дослідженні рівні СК були предиктором підвищеного ризику інфаркту міокарда. У дослідженні PreCIS середні рівні СК були значно вищими в пацієнтів з ішемічною хворобою серця ($6,3 \pm 1,1$ мг/дл) і ЦД ($6,3 \pm 1,8$ мг/дл) порівняно з пацієнтами без цих захворювань ($5,9 \pm 1,6$ мг/дл; $p<0,001$). До того ж зазначений показник був суттєво більший у пацієнтів, які померли протягом періоду спостереження, порівняно з таким в осіб, які вижили ($7,1 \pm 2,1$ vs $6,0 \pm 1,6$ мг/дл; $p<0,001$). З кожним підвищенням сироваткового рівня СК на 1 мг/дл ризик смерті з будь-яких причин збільшувався на 39% ($p<0,001$). Після послідовної поправки на вік, стать, наявність в анамнезі ЦД, ішемічної хвороби серця, інсульту або АГ, статус куріння, вживання алкоголю, індексу маси тіла, систолічний і діастолічний АТ, рівні ліпідів, глюкози та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) сироватковий рівень СК залишався достовірним предиктором смерті з будь-яких причин. З кожним стандартним відхиленням рівня СК ризик смерті в цій моделі підвищувався на 47% ($p<0,001$). Що стосується компонентів метаболічного синдрому, то рівень СК прямо корелював з окружністю талії, індексом маси тіла та рівнями тригліцеридів і зворотно — з рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Сироватковий рівень СК також прямо корелював із сироватковими рівнями креатиніну та гомоцистеїну. Таким чином, це дослідження чітко продемонструвало, що в популяції з високим кардіоваскулярним ризиком рівень СК є незалежним предиктором смерті.

Нещодавно X. Li і співавт. (2017) об'єднали всі наявні докази взаємозв'язку сироваткових рівнів СК і стану здоров'я людини. Автори вивчили матеріали 15 систематичних оглядів і метааналізів 144 обсерваційних досліджень, 31 метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, а також 107 досліджень, у яких використовувалася менделівська рандомізація (оцінка впливу генетичних варіацій на розвиток захворювання). Найтісніший зв'язок рівні СК очікувано мали з подагрою та нефролітіазом, проте також була встановлена високоімовірна пряма кореляція рівнів СК з підвищеним ризиком серцевої недостатності, АГ, гіперглікемії натще або ЦД, хронічної хвороби нирок (ХХН) і смерті від ішемічної хвороби серця.

Гіперурикемія як терапевтична мішень

З одного боку, високі рівні СК є факторами ризику розвитку і прогресування ХХН, з іншого — ниркова дисфункція призводить до підвищення рівнів СК у сироватці через зменшення екскреції СК із сечею. У такий спосіб формується хибне коло, в якому гіперурикемія є безпосереднім чинником ураження гломерулярного апарату нирок.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні D. Sircar і співавт. (2015) продемонстрували, що в пацієнтів із ХХН та безсимптомною гіперурикемією 6-місячна терапія фебуксостатом забезпечила підвищення ШКФ з $31,5 \pm 13,6$ до $34,7 \pm 18,1$ мл/хв, натомість у групі плацебо ШКФ зменшилася з $32,6 \pm 11,6$ до $28,2 \pm 11,5$ мл/хв ($p=0,05$). Пацієнтів зі зниженням ШКФ $>10\%$ було значно більше в групі плацебо порівняно з групою фебуксостату (54 vs 38% ; $p<0,004$).

Подібний двосторонній зв'язок гіперурикемії має і з ЦД: встановлено, що підвищені рівні СК зумовлюють інсулінорезистентність шляхом пригнічення сигнального шляху інсуліну, а також індукують окислювальне ушкодження й інгібують ріст β -клітин підшлункової залози. У дослідженні N. Ueno (2017) пацієнтам із ЦД 2 типу та гіперурикемією призначали уратзнижувальну терапію (переважна більшість хворих отримувала фебуксостат). Після 52 тиж лікування середні сироваткові рівні СК знизилися з $7,8 \pm 0,1$ до $5,5$ мг/дл; цільовий рівень $<6,0$ мг/дл був досягнутий у всіх хворих. Зниження рівнів

СК супроводжувалося значним покращенням ниркової функції (підвищенням ШКФ і зменшенням співвідношення альбумін/креатинін), яке було найпомітнішим у пацієнтів без мікроальбумінурії. Отримані результати свідчать, що у хворих на ЦД 2 типу уратзнижувальна терапія забезпечує нефропротекторний ефект; для отримання максимальної користі її слід призначити якомога раніше, ще до розвитку діабетичної нефропатії.

Гіперурикемія бере безпосередню участь у патогенезі АГ унаслідок індукування ендотеліальної дисфункції, проліферації непосмугованих м'язів судин, вазоконстрикції та вторинного артеріосклерозу. L. Gunawardhana і співавт. (2017) у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефекти фебуксостату 80 мг 1 р/добу в пацієнтів з АГ і гіперурикемією без суглобових проявів. Після 6 тиж лікування в загальній популяції хворих зміни АТ не відзначалися. Проте в пацієнтів з нормальною нирковою функцією (ШКФ >90 мл/хв) фебуксостат статистично значимо знижував систолічний і діастолічний АТ (у середньому на 6,7 та 3,3 мм рт. ст. відповідно). Отже, ці дані також підтверджують доцільність раннього призначення уратзнижувальної терапії в пацієнтів з гіперурикемією.

Уратзнижувальна терапія

Протягом багатьох років найбільш застосовуваним уратзнижувальним засобом був алопуринол — пуриновий аналог, структурний ізомер гіпоксантину, що інгібує фермент ксантиноксидазу. У 2010 р. було впроваджено новий препарат фебуксостат — пуриноподібний селективний інгібітор ксантиноксидази. Терапевтичними показаннями до його призначення є хронічна гіперурикемія з депозитами уратів та/або наявність в анамнезі тофусів чи подагричного артриту.

Гіпоурикемічна ефективність і переносимість фебуксостату добре вивчені в клінічних дослідженнях. У дослідженні FAST первинної кінцевої точки (зниження і підтримання сироваткових рівнів СК $<6,0$ мг/дл) досягли значно більше пацієнтів, які отримували фебуксостат (80 або 120 мг/добу), порівняно з хворими, які лікувались алопуринолом (300 мг/добу).

Важливою перевагою фебуксостату є подвійний шлях елімінації (печінкою і нирками), що робить його препаратом вибору в пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю (дослідження APEx). У дослідженні CONFIRMS було показано еквівалентну уратзнижувальну ефективність фебуксостату 40 мг/добу та алопуринолу 200–300 мг/добу. За всіх рівнів ниркової функції уратзнижувальна ефективність фебуксостату 80 мг/добу значно перевершувала таку фебуксостату 40 мг та алопуринолу 200–300 мг/добу на тлі зіставної безпеки терапії. У пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю фебуксостат 40 мг значно дієвіше знижував сироваткові рівні СК порівняно з алопуринолом. В усіх вивчених дозах безпека фебуксостату й алопуринолу, зокрема стосовно кардіоваскулярних подій, була подібною. Отже, фебуксостат 40 або 80 мг/добу є ефективною уратзнижувальною альтернативою алопуринолу в пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю.

У систематичному огляді S. Li і співавт. (2016) встановили, що серед усіх уратзнижувальних препаратів (алопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотіказа та пробеніцид) найкращі показники ефективності і безпеки має фебуксостат. Порівняно з алопуринолом фебуксостат 120 мг 1 р/добу є на 83% ефективнішим у досягненні цільових рівнів СК і на 28% безпечнішим.

Значення для клінічної практики

В усіх пацієнтів з гіперурикемією (СК сироватки $>6,0$ мг/дл) доцільно ідентифікувати її причини, оцінити ниркову функцію та розпочати нефармакологічну терапію навіть за відсутності специфічних уратасоційованих захворювань. Клінічні дані стосовно фебуксостату роблять його дуже цікавою терапевтичною опцією, що може стати новою стратегією ведення гіперурикемії. У разі підтвердження позасуглобових переваг лікування гіперурикемії уратзнижувальна терапія може застосовуватися з метою зменшення кардіоваскулярного ризику, а також покращення якості життя пацієнтів завдяки безпосередньому зниженню частоти СК-асоційованих ускладнень.

Підготував **Олексій Терещенко**

