

Вплив фебуксостату на артеріальний тиск у пацієнтів із гіперурикемією та гіпертонією

У статті представлені дані II фази проспективного плацебо-контрольованого дослідження L. Gunawardhana et al. (2017), присвяченого вивченню впливу терапії фебуксостатом у дорослих пацієнтів із гіперурикемією, стабільною артеріальною гіпертензією (АГ) та різною функціональною спроможністю нирок. Представляємо вашій увазі огляд цієї роботи.

Патогенез подагри полягає у розвитку гіперурикемії, що призводить до відкладання кристалів моноурату натрію в суглобах або м'яких тканинах. Доклінічні та клінічні дані показують, що гіперурикемія індукує ендотеліальну дисфункцію, яка є одним із факторів розвитку ниркової недостатності (Ho et al., 2015; Morris, Jardine, 2010). Інгібітори ксантиноксидази дозволяють ефективно лікувати пацієнтів із подагрою завдяки інгібуванню уратного синтезу й затриманню перетворення гіпоксантину і ксантину на сечову кислоту.

Фебуксостат — інгібітор ксантиноксидази, призначений для тривалої терапії гіперурикемії. Фебуксостат можна застосовувати у хворих зі зниженою функцією нирок, оскільки препарат захищає їх від гострого ішемічного реперфузійного ураження та сприяє збереженню функціонування. Також у дослідженні, в якому вивчали вплив фебуксостату на швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) в осіб із хронічною хворобою нирок 3-ї та 4-ї стадії, даний лікарський засіб уповільнював зниження ШКФ порівняно із плацебо, хоча слід зазначити, що вибірка пацієнтів була невеликою, а спостереження обмежувалося шістьма місяцями (Sircar et al., 2015).

Зростає інтерес до рівня сечової кислоти як незалежного фактора ризику розвитку АГ, що має складний зв'язок з ендотеліальною дисфункцією (Tsuda et al., 2012). Метааналіз 25 досліджень (n=97 824) продемонстрував, що гіперурикемія корелює із вищою ймовірністю розвитку есенціальної АГ (Wang et al., 2014). Крім того, огляд декількох досліджень показав зв'язок між рівнем сечової кислоти та широким спектром серцево-судинних захворювань (Feig et al., 2008).

Механізм кореляції між гіперурикемією та АГ залишається до кінця не з'ясованим. Також неясно, чи є ендотеліальна дисфункція причиною чи наслідком АГ. Невеликі клінічні випробування показали, що терапія алопуринолом і пробенецидом знижує артеріальний тиск (АТ) у підлітків з АГ (Soletsky, Feig, 2012; Feig et al., 2008). У ретроспективному аналізі III фази дослідження, в якому вивчали вплив фебуксостату або алопуринолу на рівень АТ у пацієнтів із подагрою, було доведено позитивний вплив фебуксостату. Зниження систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) становило близько 10 і 8 мм рт. ст. відповідно протягом 28 тижнів (Whelton et al., 2011).

Дослідження L. Gunawardhana et al. (2017) було присвячене гіпотезі про те, що фебуксостат достовірно знижує АТ порівняно із плацебо у пацієнтів з гіперурикемією та АГ із різною функціональною спроможністю нирок.

Матеріали й методи дослідження

Випробування проводилося на базі 29 медичних установ Північної Америки. У когорті дослідження були включені пацієнти чоловічої або жіночої статі, які досягли 18-річного віку, з рівнем САТ у межах 145-165 мм рт. ст. або ДАТ 90-105 мм рт. ст., що було зафіксовано триразово (під час 2-тижневого початкового періоду простого сліпого спостереження) та визначено як стабільна АГ.

На 21-й день під час візиту-скринінгу усім учасникам дослідження проведений 24-годинний амбулаторний моніторинг АТ. У пацієнтів рівень АТ був у межах 130-165 мм рт. ст. Крім того, під час даного скринінгу визначали рівень сироваткової сечової кислоти, що у всіх хворих, залучених у дослідження, складав ≥ 420 мкмоль/л.

До критеріїв виключення відносилися пацієнти із САТ > 165 мм рт. ст. або ДАТ > 105 мм рт. ст. Також у дослідженні не брали участь хворі із вторинними причинами високого АТ або великим вмістом сечової кислоти, серцево-судинними катастрофами в анамнезі протягом шести місяців до скринінгу, цукровим діабетом 1-го типу або декомпенсованим 2-го типу, а також іншими клінічними станами, які могли перешкоджати безпеці терапії.

Загалом було обстежено 1034 особи, з-поміж яких критеріям включення відповідав 121 пацієнт. Серед учасників дослідження були хворі, що попередньо приймали інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)

або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА), та суб'єкти, які не застосовували ці препарати. Дослідження складалося з 6-тижневого періоду терапії та одного додаткового тижня для відстеження профілю безпеки.

Терапія

Під час 14-денного початкового періоду простого сліпого спостереження суб'єкти перорально приймали одну капсулу плацебо щодня. Після його завершення учасникам було призначено фебуксостат у дозі 80 мг/добу або плацебо раз на день. Крім того, особи, які отримували антигіпертензивне лікування до спостереження, продовжили терапію впродовж дослідження.

Оцінка ефективності

З метою аналізу ефективності лікування використовували 24-годинний амбулаторний моніторинг АТ наприкінці 3-го і 6-го тижнів терапії. Даний метод мав суттєві переваги, оскільки забезпечував об'єктивну оцінку відмінностей АТ у денний і нічний період, а також дозволяв уникнути «ефекту білого халату».

Функцію нирок визначали як помірно порушену (ШКФ 30-60 мл/хв), дещо порушену (ШКФ 60-90 мл/хв) або нормальну (ШКФ ≥ 90 мл/хв).

Результати дослідження

Учасники

Учасників дослідження було рандомізовано у дві групи: приймання фебуксостату (n=61) і плацебо (n=60). Середній вік пацієнтів становив 54 роки. Середній рівень сечової кислоти був зів'язаним між групами хворих, які отримували плацебо і фебуксостат (460 та 450 мкмоль/л відповідно); 87 осіб (71,9%) мали < 480 мкмоль/л, а у 34 (28,1%) показник становив > 480 мкмоль/л. Щодо функції нирок, у 45 пацієнтів (37,2%) спостерігалася нормальна ШКФ, а у 76 (62,8%) — помірно порушена.

Серед загальної когорти учасників дослідження 51 суб'єкт (42,1%) отримували іАПФ або БРА; інші супутні препарати включали β -блокатори (12,4%), блокатори кальцієвих каналів (12,4%) та діуретики (13,2%).

Ефективність

Аналіз АТ. За результатами добового моніторингу АТ, не виявлено статистично значущої різниці між групами фебуксостату та плацебо у зміні показника САТ і ДАТ від вихідного рівня до 3-го й 6-го тижнів. Також не було достовірної різниці між вказаними групами при аналізі денного або нічного середнього значення САТ і ДАТ.

Аналіз рівня сечової кислоти та маси тіла. Як і очікувалося, фебуксостат достовірно зменшував концентрацію сироваткової сечової кислоти порівняно із плацебо протягом періоду лікування. Середня різниця даного показника, розрахована за методом найменших квадратів (LS), від вихідного рівня до третього тижня становила 0,0 і -190 мкмоль/л для плацебо і фебуксостату відповідно. На 6-му тижні середня різниця вмісту сечової кислоти від вихідного значення була 0,01 і -190 мкмоль/л для плацебо і фебуксостату відповідно.

Середня різниця маси тіла, розрахована за LS від вихідного рівня до 6-го тижня, склала 0,0 (0,49) кг у групі плацебо і -0,9 (0,47) кг — фебуксостату. Загалом відмінності між групами дослідження були незначними (у середньому LS -0,8).

Аналіз підгруп за функцією нирок. Спостерігалася невелика, проте статистично значуща різниця між плацебо і фебуксостатом у зміні вихідного САТ у підгрупі з нормальною функцією нирок на шостому тижні (у середньому LS -6,7). Не було виявлено достовірних відмінностей між плацебо та фебуксостатом у зміні САТ від вихідного рівня до 3-го або 6-го тижнів у підгрупах із дещо або помірно порушеною функцією нирок. Незалежно від функції нирок, фебуксостат достовірно знижував рівень сечової кислоти порівняно із плацебо на 3-му і 6-му тижнях оцінювання.

Додатковий аналіз підгруп. Не встановлено значущої різниці між плацебо і фебуксостатом у зміні базового САТ та ДАТ при супутньому використанні іАПФ або БРА. Проте фебуксостат суттєво знижував рівень сечової кислоти порівняно із плацебо на 3-му та 6-му тижнях незалежно від використання антигіпертензивної терапії.

Профіль безпеки

Лікування фебуксостатом мало добру переносимість. Частота небажаних подій, асоційованих із терапією, істотно не відрізнялася між групами фебуксостату і плацебо (30,0 проти 24,6% відповідно). Під час дослідження було зафіксовано дві нефатальні серйозні небажані події: в одного пацієнта із групи фебуксостату (зложивав алкоголем, індекс маси тіла дорівнював 35,3, в анамнезі мав гіпертонічну хворобу, гіперліпідемію, цукровий діабет та астму) розвинулася недостатність коронарних артерій, що, відповідно, призвело до госпіталізації; в одного пацієнта із групи плацебо (індекс маси тіла — 28,9, гіпертонічна хвороба в анамнезі) АТ підвищився до показника, небезпечного для життя, що потребувало лікування в умовах стаціонара.

Обговорення

Це дослідження було проведене з метою оцінки потенціалу фебуксостату знижувати АТ, вимірюваний за допомогою амбулаторного моніторингу, в осіб з АГ та гіперурикемією. Більшість пацієнтів (71,9%) застосовували принаймні один антигіпертензивний препарат до початку та під час дослідження, а 28,1% не отримували жодного.

Загалом лікування фебуксостатом осіб із гіперурикемією та підтвердженою АГ, які отримували до двох антигіпертензивних засобів, не показало суттєвих відмінностей порівняно із плацебо у зміні амбулаторного значення САТ і ДАТ від вихідного рівня до 3-го або 6-го тижня. У загальній когорті учасників на тлі прийому фебуксостату САТ знижувався на ≥ 4 мм рт. ст., ДАТ — на ≥ 3 мм рт. ст. на 3-му та 6-му тижнях порівняно із плацебо; препарат мав добру переносимість протягом шести тижнів терапії.

В аналізі підгруп не було виявлено статистично значущих відмінностей між плацебо і фебуксостатом щодо змін амбулаторного показника САТ та ДАТ від вихідного до 3-го або 6-го тижня у пацієнтів із порушенням функції нирок або тих, хто приймав іАПФ чи БРА. Було показано невелике, але достовірно значуще зниження САТ від початкового рівня до 6-го тижня у суб'єктів із нормальною функцією нирок, що приймали фебуксостат. ДАТ не досягнув статистично значимих показників від базових у даній групі, але продемонстровано позитивну, подібну до САТ, тенденцію.

Значне зниження рівня сечової кислоти від вихідного порівняно із плацебо спостерігалася у групі фебуксостату на 3-му і 6-му тижнях незалежно від статусу функції нирок або застосування одного з вищевказаних антигіпертензивних препаратів.

Існує зв'язок між вмістом сечової кислоти та АГ, хоча механізм усе ще достеменно не з'ясований (Mazzali et al., 2001, 2002). В експериментальних моделях доведено, що, по-перше, сечова кислота може викликати гостру вазоконстрикцію шляхом активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. По-друге, її проникнення у гладком'язові клітини судин призводить до клітинної проліферації та вторинного артеріосклерозу (Mazzali et al., 2010). Хронічне підвищення рівня сечової кислоти нерідко викликає незворотні зміни судин і клубочків нирок, що проявляється натрій-залежним варіантом гіпертонічної хвороби. Пацієнти із хронічною АГ та хронічною хворобою нирок, ймовірно, потрапляють до цієї категорії і тому можуть не реагувати на терапію, що знижує урати.

Дані дослідження свідчать про те, що сечова кислота буває модифікувальним і причинним фактором первинної АГ. Рання терапія гіперурикемії здатна затримати розвиток есенціальної АГ, тоді як тривала гіперурикемія разом із появою ниркової недостатності й гіпертонії можуть призвести до певної резистентності, за якої зниження сечової кислоти матиме менший вплив на АТ.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org

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.

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.** 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. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. 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 подагрю 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.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 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 Limited» Tokyo, Japan

