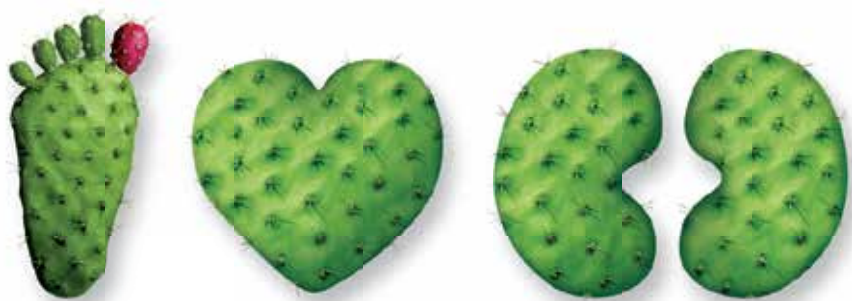


Симптоматична гіперурикемія^{1*}



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, 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 нирки. 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 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.

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, протиповазань 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_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Гіперурикемія — це не тільки про подагру

Підвищення рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові – гіперурикемія – є загальновідомим причинним фактором і патофізіологічним підґрунтям розвитку такого метаболічного захворювання, як подагра. Проте на сьогодні знання про роль гіперурикемії та доцільність її корекції значно поглибилися. Зокрема, гіперурикемію розглядають як чинник, що поглиблює негативні зміни вуглеводного та ліпідного обмінів (зважаючи на взаємозв'язок цих видів обміну з пуриновим), і як ще один імовірний фактор ризику серцево-судинних захворювань – ССЗ (Берзін О.В., Кондратюк В.Є., 2018). Високий кардіоваскулярний ризик у хворих на подагру підтверджується численними клінічними дослідженнями та вже не викликає сумнівів. Гіперурикемія асоціюється з багатьма захворюваннями, насамперед артеріальною гіпертензією (АГ), серцевою недостатністю (СН), інфарктом міокарда (ІМ), інсультом, цукровим діабетом (ЦД), хронічною хворобою нирок (ХХН), і зумовлює погіршення прогнозу (Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М., 2016). Наразі істотний науковий і практичний інтерес становить питання про те, яким чином впливає на стан серцево-судинної системи безсимптомна гіперурикемія. Інакше кажучи, коли на стіл лікаря лягає бланк аналізу з даними про підвищення рівня СК у сироватці крові пацієнта, який не має клінічних ознак подагри, про що це може свідчити?

Теоретично визначення безсимптомної гіперурикемії звучить так: це підвищення рівня СК у сироватці крові вище верхньої межі норми за відсутності симптомів або ознак відкладання кристалів СК (у вигляді моноурату натрію) в тканинах. Фізико-хімічне визначення гіперурикемії засноване на точці насичення моноурату натрію *in vitro* при 37 °C, що становить 6,8 мг/дл у разі рН 7 (Valsaraj R. et al., 2020). Однак у периферичних суглобах зміни температури та рН можуть призводити до відкладання кристалів моноуратів натрію за нижчого рівня СК у сироватці крові (6,0 мг/дл при 35 °C).

Як відомо, СК є кінцевим продуктом катаболізму пуринових нуклеотидів ендogenous (клітинні нуклеопротейни) й екзогенного походження (надходження з їжею). Біосинтез СК переважно відбувається в печінці, а також у кишечнику, м'язях і нирках. Із гіпоксантину утворюється ксантин, а вже з нього – СК. Каталізатором обох етапів цієї реакції є фермент ксантиноксидаза, активність якої має вирішальне значення для утворення СК. Основним шляхом елімінації СК з організму є виведення із сечею; лише невелика кількість СК виводиться з калом. На рівні СК у сироватці крові здатні впливати такі чинники, як расова приналежність, вік і стать людини.

Крім розвитку власне подагри, наслідки некорегованої гіперурикемії можуть включати (Valsaraj R. et al., 2020):

- утворення каменів у нирках – уратів та оксалатів кальцію;
- розвиток і прогресування ХХН;
- збільшення ймовірності розвитку ССЗ (АГ, ІМ, прогресування СН);
- гостру уратну нефропатію;
- збільшення ризику виникнення ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, метаболічного синдрому.

Тоді як зв'язок гіперурикемії з подагрою та патологією нирок відомий здавна, дані про взаємозв'язок між підвищеним рівнем СК та ССЗ накопичуються донині (Maloberti A. et al., 2020). Фактично підвищення рівня СК було визначено як значущу детермінанту смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності (Meisinger C. et al., 2008), а також серцево-судинних подій, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС) та інсульту (Fang J. et al., 2000; Bos M.J. et al., 2006). Ба більше, рівень СК у сироватці крові корелює з розвитком СН (Muiesan M.L. et al., 2021), вищою смертністю в цій групі пацієнтів (Tamariz L. et al., 2011), а також дебютом фібриляції передсердь (Tamariz L. et al., 2011). У виданнях у 2018 р. рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) із ведення АГ гіперурикемія вже була внесена до переліку факторів серцево-судинного ризику, які слід оцінювати в пацієнта з метою стратифікації ризику (Williams B. et al., 2018).

Поширеність гіперурикемії в популяції становить від 6% у здорових осіб (Maloberti A. et al., 2021) до 14% у пацієнтів з АГ (Maloberti A. et al., 2018); серед пацієнтів із ГКС і хронічним коронарним синдромом (ХКС) частота виявлення гіперурикемії сягає 23% (Centola M. et al., 2020; Maloberti A. et al., 2021). Можливі механізми, що можуть пояснювати зв'язок між гіперурикемією та підвищенням ризику ССЗ, включають оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, метаболічні порушення та посилення запалення (Cheng Y.-B., Li Y., 2018; Maloberti A. et al., 2021).

Гіперурикемія та ГКС

Як уже зазначалося, гіперурикемія, ймовірно, пов'язана з фатальними та нефатальними ГКС у загальній популяції (Bos M.J. et al., 2006). У пацієнтів, які перенесли ГКС, гіперурикемія є частою знахідкою: її виявляють у 23% хворих (Centola M. et al., 2020). Ба більше, в пацієнтів, госпіталізованих із ГКС, гіперурикемія, ймовірно, пов'язана з внутрішньолікарняною (Centola M. et al., 2020) та довгостроковою (Kaaya M.G. et al., 2012) смертністю, причому як від усіх причин, так і внаслідок серцево-судинної патології, а також із вищими показниками небажаних явищ під час перебування в стаціонарі (як-от фібриляція передсердь або кровотеча; Basar N. et al., 2011) та збільшенням тривалості госпіталізації. Зокрема, була виявлена асоціація між рівнями СК на момент госпіталізації та специфічними проблемами, пов'язаними з СН (використання інтраартерального балонного насоса, кардіогенний шок, зниження фракції викиду лівого шлуночка) (Centola M. et al., 2020; Nadkar M.Y., Jain V.I., 2008).

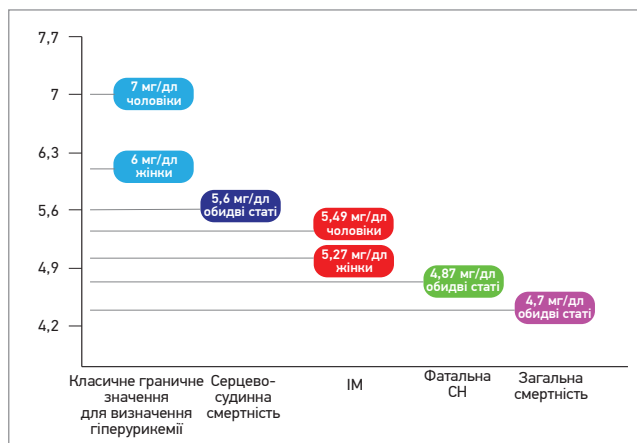


Рис. Резюме різних порогових значень СК залежно від оцінених кардіоваскулярних наслідків

Деякі дослідження визначили рівень СК як детермінанту тяжкого ураження коронарних артерій, більшого розміру зони ІМ (Kobayashi N. et al., 2018), вищого ризику ускладнень із боку атеросклеротичних бляшок (як-от повна обтурація артерії тромбом) (Lazzeri C. et al., 2012) і більшої кількості «проблемних» процедур ревааскуляризації (Akpek M. et al., 2011).

Гіперурикемія та ХКС

Гіперурикемія при ХКС тісно пов'язана із серцево-судинною смертністю та кардіоваскулярними подіями (Okura T. et al., 2009; Spoon D.B. et al., 2009; Silbernagel G. et al., 2013; Ndrepepa G. et al., 2013; Bickel C. et al., 2002). Найважливішим питанням у цих осіб є можливий взаємозв'язок між рівнями СК та ступенем тяжкості ішемічної хвороби серця (ІХС). Певні публікації з цього питання демонструють, що рівень СК корелює з ІХС, зокрема з кількістю уражених судин (Tian T.T. et al., 2018; Duran M. et al., 2012; Karabag Y. et al., 2019). Іншим чинником, що впливає на асоціацію між СК та ІХС, є стать. У чоловіків і жінок було проведено два окремі аналізи, які виявили наявність цього зв'язку лише в останніх (Zhang J.W. et al., 2014; Demir S. et al., 2014).

Відкрите запитання: яким є граничне значення рівня СК у контексті кардіоваскулярних подій?

Граничні значення рівня СК у сироватці крові, які використовуються зазвичай, становлять 6 мг/дл у жінок і 7 мг/дл у чоловіків. Однак вони були визначені на підставі доказів, отриманих у пацієнтів із подагрою, а не в осіб із серцево-судинними подіями на тлі безсимптомної гіперурикемії. Ці порогові значення базуються на вищезгаданій точці насичення СК (6,8 мг/дл), яка визначає її преципітацію в суглобах і нирках, що призводить до класичної форми подагри. Проте попередні дослідження свідчать, що СК може негативно впливати на серцево-судинну систему навіть за нижчих рівнів (Maloberti A. et al., 2020).

Незважаючи на велику кількість опублікованих досліджень, ідентифікація граничного значення рівня СК у контексті серцево-судинної патології залишається предметом обговорення. З-поміж цих досліджень значний інтерес становлять результати проведеного в Італії багатоцентрового ретроспективного обсерваційного когортного дослідження URRAN (Uric acid Right for heArt Health), у ході якого було проаналізовано дані тривалого спостереження (20 років) за 23 475 особами (амбулаторні пацієнти з АГ й особи із загальної популяції). Для смертності від усіх причин як граничне значення було використано рівень СК у сироватці крові 4,7 мг/дл, тоді як для серцево-судинної смертності – 5,6 мг/дл (Virdis A. et al., 2020). Специфічний аналіз також виявив такі прогностичні порогові значення СК для окремих серцево-судинних подій: для ІМ – 5,27 мг/дл у жінок та 5,49 мг/дл у чоловіків (Casiglia E. et al., 2020), для фатальної СН – 4,89 мг/дл (Muiesan M.L. et al., 2021). Попри відмінності відповідно до конкретних оцінених наслідків, звертає на себе увагу той факт, що всі ці значення є набагато нижчими, ніж традиційні граничні значення для визначення гіперурикемії (рис.).

Отже, на сьогодні безсумнівним є те, що при оцінці взаємозв'язку між рівнем СК у сироватці крові та серцево-судинними подіями слід використовувати нижче граничне значення замість «класичного» граничного значення для визначення гіперурикемії. Проте наявних даних поки що недостатньо, щоб рекомендувати єдине граничне значення для оцінки серцево-судинного ризику. Найбільш прийнятний граничний рівень СК у сироватці крові варто визначати на індивідуальній основі залежно від профілю серцево-судинного ризику та попередніх серцево-судинних подій у конкретного пацієнта (Maloberti A. et al., 2021).

Протигіперурикемічна терапія: перспективи в зниженні ризику серцево-судинних подій

Нині протигіперурикемічні препарати, до яких належать інгібітори ксантиноксидази (алопуринол і фебуксостат) та урикозуричні засоби (пробенецид і лезинурад), беззаперечно рекомендуються пацієнтам із гіперурикемією, асоційованою з подагричним артритом або подагричною нефропатією, але питання про їхню здатність також знижувати серцево-судинну захворюваність і смертність залишається предметом обговорення. Раніше було показано, що алопуринол може знижувати артеріальний тиск (Beattie C.J. et al., 2014), зменшувати субклінічне ураження судин, зокрема товщину комплексу інтима-медіа (Higgins P. et al., 2014) та індекс маси лівого шлуночка (Kao M.P. et al., 2011), а також знижувати потребу міокарда в кисні (Carpola T.P. et al., 2001), що може бути корисним для пацієнтів з ІХС.

Серед інгібіторів ксантиноксидази на сьогодні найбільшою інгібувальною ефективністю характеризується фебуксостат (Аденурік®) – потужний непуриновий засіб, що являє собою похідне 2-арилгіазолу та характеризується високою селективністю щодо ксантиноксидази. На відміну від алопуринолу, фебуксостат пригнічує активність як окисненої, так і відновленої форми ксантиноксидази. При цьому в терапевтичних концентраціях фебуксостат (Аденурік®) не пригнічує інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів. Фебуксостат (Аденурік®) забезпечує швидке, тривале й ефективніше порівняно з алопуринолом зменшення сироваткової концентрації СК, що було підтверджено, зокрема, в клінічних дослідженнях APEX, FACT і CONFIRMS. При лікуванні фебуксостатом (Аденурік®) не потрібна корекція дози в пацієнтів похилого віку, його застосування не протипоказано хворим на хронічну ниркову недостатність.

Нещодавно завершене проспективне рандомізоване клінічне дослідження FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), участь у якому взяли 6128 пацієнтів віком понад 60 років (середній вік – 71 рік) із подагрою без попередніх серцево-судинних подій і з наявністю щонайменше одного додаткового чинника кардіоваскулярного ризику, порівняло довгострокові ефекти лікування алопуринолом (n=3065) і фебуксостатом (n=3063) у цій категорії хворих. Дозу алопуринолу в цьому дослідженні оптимізували до досягнення цільового рівня СК у сироватці крові <6 мг/дл, а фебуксостат призначався в початковій дозі 80 мг на добу, яку за потреби можна було збільшувати до 120 мг на добу для досягнення цільової концентрації СК. Первинна кінцева точка була комбінованою та включала: госпіталізацію з приводу нефатального ІМ або ГКС із позитивним рівнем відповідних біомаркерів, нефатальний інсульт або смерть унаслідок серцево-судинних причин. Медіана тривалості загального періоду спостереження за учасниками становила 1467 днів (міжквартильний діапазон – 1029-2052 дні), а медіана тривалості спостереження на тлі прийому призначеного препарату – 1324 дні (міжквартильний діапазон – 870-1919 днів). Аналіз отриманих результатів переконливо продемонстрував, що з погляду впливу на первинну комбіновану кінцеву серцево-судинну точку фебуксостат не поступався препарату порівняння, його довгострокове застосування не асоціювалося з підвищеним ризиком смерті або виникнення серйозних небажаних явищ порівняно з алопуринолом (Mackenzie I.S. et al., 2020).

Висновки

Дані багатьох досліджень свідчать про важливу роль СК у разі ССЗ. Проте ціла низка аспектів цього складного взаємозв'язку ще залишається не до кінця з'ясованою. Очікуючи на прийняття конкретного граничного значення вмісту СК у сироватці крові для виявлення високого ризику серцево-судинних подій, варто визначати його в кожного пацієнта на індивідуальній основі – залежно від серцево-судинного ризику, детермінованого іншими чинниками, а також анамнестичними даними про попередні серцево-судинні події (Maloberti A. et al., 2021). Безумовно, предметом особливого наукового та практичного інтересу стануть дані подальших досліджень, котрі продемонструють, який вплив чинитиме протигіперурикемічна терапія на серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією.