

# ПОДАГРА?

# ПОДАГРАТ

фебуксостат

ЗМЕНШЕННЯ  
ЧАСТОТИ НАПАДІВ  
ПОДАГРИ ТА  
РОЗМІРУ ТОФУСІВ<sup>1</sup>



В опорних клінічних дослідженнях тривалість застосування фебуксостату складала не менше 6 місяців<sup>2</sup>



Прийом – 1 раз на добу, незалежно від вживання їжі<sup>2</sup>

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353(23):2450. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Подаграт (дослідження APEX, FACT і CONFIRMS). Цитується з: "Державний реєстр лікарських засобів України" МОЗУ - Інформаційний фонд; режим веб-доступу, 14.01.2022: [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz\\_www.nsf/id/33F43B898D2838E6C2258710004AB508/\\$file/UA188200101\\_3120.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/33F43B898D2838E6C2258710004AB508/$file/UA188200101_3120.mht). Щодо корекції дози - дивіться та слідкуйте інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт. Склад: 1 таблетка містить фебуксостату гемідрат еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС M04A A03. Показання. Подаграт 80 мг та 120 мг: Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі). Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. Подаграт: Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток, у блістері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармацевтікал Продактс С.А. РП ЛЗ №UA/18820/01/01, №UA/18820/01/02, Наказ МОЗУ №1327 від 02.07.2021р. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс»

Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131,  
тел. +380444923173. PD-15-05-2023-Rx1-7.1.

Dr.Reddy's

# Лікування пацієнтів із подагрою: стратегія менеджменту й тактики уратзнижувальної терапії

**Епідеміологічний тягар подагри залишається високим у всьому світі: протягом останніх 25 років фіксують зростання захворюваності на подагру та погіршення її перебігу. І якщо 2017 р. на подагру страждало близько 34,5 млн осіб, то очікується, що до 2026 р. кількість цих хворих зросте до 38,5 млн (Eiflein, 2019; Mattiuzzi and Lippi, 2020). Пропонуємо до вашої уваги сучасний погляд на лікування пацієнтів із подагрою, який ґрунтується на порівняльному аналізі актуальних рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2016), Американського коледжу ревматології (ACR, 2020) та Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2022).**

Подагра є хронічним захворюванням, формою запального артрити, яке виникає внаслідок порушення обміну пуринів, підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові з наступним відкладанням кристалів урату натрію в суглобах та м'яких тканинах. Власне, підвищений рівень уратів у сироватці (гіперурикемія) є основним чинником ризику відкладення кристалів урату натрію та розвитку подагри. Саме тому стійке зниження рівня уратів у сироватці крові за допомогою уратзнижувальної терапії (УЗТ) є життєво важливим у довгостроковій терапії захворювання. Настанови провідних міжнародних товариств та організацій пропонують сучасні стратегічні рішення з менеджменту подагри та ефективної тактики УЗТ.

Через 10 років після публікації попередніх рекомендацій, Європейська антиревматична ліга (EULAR, 2016) оновила власні настанови щодо лікування пацієнтів із подагрою. Цей документ станом на сьогодні є чинним (Richette et al., 2016). EULAR наголошує на таких загальних засадах терапії подагри:

**А.** Кожен пацієнт із подагрою має бути поінформований про патофізіологію захворювання, ефективні методи лікування, коморбідні патології, принципи терапії гострого нападу артрити та елімінації кристалів уратів завдяки позитивному зниженню сироваткового рівня сечової кислоти (СК) нижче за цільовий рівень.

**В.** Кожен пацієнт, який страждає на подагру, має отримувати рекомендації щодо способу життя: зниження маси тіла за потреби, відмова від вживання алкоголю та підсолювання напоїв, виключення переїдання, надмірного споживання м'яса (особливо червоного) та морепродуктів. Натомість слід заохочувати до споживання знежирених молочних продуктів та рекомендувати регулярні фізичні вправи.

**С.** Кожен пацієнт із подагрою має проходити систематичний скринінг для виявлення коморбідних захворювань та серцево-судинних чинників ризику, зокрема ниркової недостатності, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту, атеросклерозу периферичних артерій, ожиріння, гіперліпидемії, гіпертензії, діабету та куріння, профілактика та терапія яких розглядаються як невід'ємна частина лікування подагри.

Рекомендованими препаратами першої лінії терапії гострого нападу є колхіцин (упродовж 12 год від початку нападу) у навантажувальній дозі 1 мг із наступним прийманням через годину в дозі 0,5 мг за 1-й день і/або нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП; з інгібіторами протонної помпи у разі потреби), глюкокортиккоїди (ГК) у дозі, еквівалентній 30-35 мг на добу преднізолону, протягом 3-5 днів, або виконують аспірацію вмісту суглоба з подальшим введенням ГК.

Застосування колхіцину та НПЗП необхідно уникати в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня. Починати УЗТ одразу після встановлення діагнозу рекомендовано пацієнтам молодого віку (<40 років) або за дуже високого сироваткового рівня СК (>8,0 мг/дл або 480 мкмоль/л) і/або за наявності супутніх захворювань (ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця).

Будь-яка УЗТ починається з низьких дозувань, яку далі титрують, підвищуючи дози, доки не буде досягнуто цільового сироваткового рівня СК (<6 мг/дл; 360 мкмоль/л), який слід підтримувати впродовж усього життя. Нижчий цільовий сироватковий рівень СК (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) рекомендований для швидшого розчинення кристалів у пацієнтів із тяжкою подагрою (тофуси, хронічна артропатія, часті напади). Водночас не рекомендовано підтримувати сироватковий рівень СК <3 мг/дл у довгостроковій перспективі. У пацієнтів із нормальною нирковою функцією як засіб першої лінії терапії рекомендовано алопуринол, який призначають, починаючи з низьких доз (100 мг/добу) та збільшуючи за потреби на 100 мг що 2-4 тиж. до досягнення цільового сироваткового рівня СК. Якщо цільовий рівень СК неможливо досягти за допомогою адекватної дози алопуринолу, його слід замінити на фебуксостат або урикозурики (або комбінацію з урикозуриком).

Фебуксостат метаболізується в печінці та майже не екскретується нирками, що дає змогу використовувати його за неадекватності терапії алопуринолом або його непереносимості. Фебуксостат зареєстровано у дозах 80 і 120 мг, при цьому дозування 120 мг є максимальною добовою дозою, яка допомагає досягти цільового рівня СК у понад 80% випадків.

У пацієнтів із порушеною функцією нирок максимальна доза алопуринолу має бути скоригована, зважаючи на кліренс креатиніну. Якщо ця доза не дає змоги досягти цільового сироваткового рівня СК, пацієнта слід перевести на приймання фебуксостату або бензбромарону з алопуринолом (або без нього), крім пацієнтів із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв. Препаратами вибору за хронічної

хвороби нирок (ХХН) є фебуксостат та урикозурики. У пацієнтів із ХХН ефективність фебуксостату перевищує таку в алопуринолу в разі застосування останнього в низьких дозах, розрахованих, зважаючи на кліренс креатиніну.

У клінічних рекомендаціях Американського коледжу ревматології (ACR, 2020) автори використовували підхід GRADE – систему класифікації, оцінювання, розроблення та експертизи рекомендацій (FitzGerald et al., 2020). Силу кожної рекомендації оцінювали як сильну (потужна доказова база; користь переважає ризики) або умовну (переваги та ризики є більш урівноваженими та/або наявні докази низької якості, або бракує доказів). УЗТ рекомендовано починати пацієнтам із подагрою, які відповідають будь-якому з таких критеріїв: наявність  $\geq 1$  підшкірного тофусу; є рентгенографічні докази ураження, які належать до подагри; часті загострення подагри ( $\geq 2$  загострення на рік) (сильна рекомендація). Для пацієнтів із нечастими загостреннями подагри та відсутністю тофусів потенційна клінічна користь УЗТ буде нижчою порівняно з тими, у кого спостерігаються частіші загострення хвороби.

УЗТ не рекомендовано починати пацієнтам із загостренням подагри, яке виникло вперше (умовна рекомендація). Власне, УЗТ рекомендовано починати пацієнтам із середньотяжкою і тяжкою ХХН ( $\geq 3$ -ї стадії), концентрацією СК >9 мг/дл або сечочкам'яною хворобою (умовна рекомендація). Не рекомендовано починати УЗТ пацієнтам із безсимптомною гіперурикемією (умовна рекомендація). Натомість УЗТ рекомендовано розпочинати під час загострення подагри (умовна рекомендація).

Усім пацієнтам, які отримують УЗТ, рекомендовано дотримуватися стратегії «лікування до цілі», що передбачає титрування дози препарату та подальший підбір дози, керуючись цільовими рівнями СК (<6 мг/дл) (сильна рекомендація). Визначення рівня СК у сечі не рекомендовано виконувати пацієнтам, які отримували лікування або сечогінну терапію (умовна рекомендація). Також не рекомендовано підтримувати лужний рН сечі в пацієнтів, які отримують УЗТ (умовна рекомендація).

Щодо вибору початкової УЗТ, то лікування алопуринолом як препаратом вибору рекомендовано для всіх пацієнтів, зокрема із середньотяжкою та тяжкою ХХН (стадія  $\geq 3$ ) (сильна рекомендація). Зазначається, що алопуринол є препаратом вибору, зважаючи на його ефективність за відповідного дозування (>300 мг/добу, максимальна добова доза 800 мг), хорошу переносимість, безпеку та менші супутні фінансові витрати. Використання нижчої початкової дози пом'якшує побічні реакції, характерні для синдрому гіперчутливості до алопуринолу. Для пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою ХХН (стадія  $\geq 3$ ) алопуринол або фебуксостат є засобами вибору порівняно з пробенецидом (сильна рекомендація). Пеглотиказа не є препаратом вибору в терапії подагри (сильна рекомендація).

У пацієнтів із ХХН слід розпочинати терапію з низьких дозувань алопуринолу ( $\leq 100$  мг/добу) або фебуксостату ( $\leq 40$  мг/добу) із подальшим титруванням дози (сильна рекомендація). Десенсибілізацію алопуринолом рекомендовано пацієнтам з алергічною реакцією на алопуринол в анамнезі, які не можуть лікуватися іншими альтернативними пероральними препаратами УЗТ (умовна рекомендація). Рекомендовано продовжувати супутню протизапальну профілактичну терапію впродовж 3-6 міс. із постійним оцінюванням стану пацієнта та профілактичних заходів (сильна рекомендація). Натомість не рекомендовано застосовувати супутню протизапальну профілактичну терапію (колхіцин, НПЗП, ГК) за відсутності УЗТ (сильна рекомендація). Перехід до альтернативного перорального препарату для УЗТ, якщо він доступний та відповідає іншим пунктам настанови, рекомендовано пацієнтам, які приймають фебуксостат, із наявним анамнезом серцево-судинних захворювань (ССЗ) або вперше виявленим ССЗ (умовна рекомендація).

Перехід на другий інгібітор ксантиноксидази (ІКО) (алопуринол або фебуксостат) після додавання препарату для УЗТ рекомендовано пацієнтам, які приймають перший ІКО та в яких наявні стійкі високі рівні СК (>6 мг/дл), попри застосування максимальної переносимої дози ІКО, і є часті загострення подагри (>2 випадки на рік) або підшкірні тофуси, що не розсмоктуються (умовна рекомендація).

Перехід на пеглотиказу за тривалої УЗТ рекомендовано пацієнтам із подагрою, у яких терапія ІКО, урикозуричними препаратами та/або інші втручання не досягла зниження рівня СК до цільового, і в яких спостерігаються часті загострення подагри ( $\geq 2$  на рік) або які мають підшкірні тофуси, що не розсмоктуються (сильна рекомендація). Перехід на пеглотиказу за тривалої УЗТ не рекомендовано пацієнтам із подагрою, у яких терапія ІКО, урикозуричними препаратами та інші

втручання не призвели до зниження рівня СК до цільового, але в них загострення подагри рідкісні (<2 на рік) і відсутні тофуси (сильна рекомендація). Рекомендовано продовжувати УЗТ безстроково (умовна рекомендація). Менеджмент загострень подагри передбачає призначення колхіцину, НПЗП або ГК як відповідної терапії першої лінії, натомість не рекомендовано призначення інгібіторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) або адренокортикотропного гормону (АКТГ) (сильна рекомендація).

У червні 2022 р. Національний інститут здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2022) оновив настанови з лікування пацієнтів із подагрою (Neilson et al., 2022). Зокрема, для лікування нападів подагри як засоби першої лінії NICE (2022) і EULAR (2016) рекомендують застосування НПЗП, колхіцину або короткого курсу перорального ГК, враховуючи супутні захворювання, супутні призначення тощо. Так само, як і в рекомендаціях ACR (2020), інгібітори ІЛ-1 не рекомендовані для лікування нападу подагри, окрім випадків, коли НПЗП, колхіцин і ГК протипоказані, не переносяться або неефективні. УЗТ слід впроваджувати, використовуючи стратегію «лікування до цілі», пацієнтам із подагрою, які мають численні або складні / проблемні напади; ХХН стадії 3-5 (ШКФ категорії G3-G5); тофуси; хронічний подагричний артрит; перебувають на діуретичній терапії. Як правило, УЗТ продовжують після досягнення цільового рівня СК у сироватці крові, і зазвичай таке лікування є позитивним.

УЗТ слід розпочати принаймні через 2-4 тиж. після завершення нападу подагри. Якщо спалахи виникають частіше, то можна розпочати безпосередньо під час спалаху. Стратегія «лікування до цілі» полягає в тому, щоб починати УЗТ із низької дози і щомісяця орієнтуватися на рівні уратів у сироватці крові для того, щоб регулювати збільшення дозування, залежно від переносимості, до досягнення цільових значень (<360 мкмоль/л; 6 мг/дл). Також слід розглянути нижчий цільовий рівень уратів у сироватці крові (<300 мкмоль/л; 5 мг/дл) для осіб із подагрою, у яких є тофуси або хронічний подагричний артрит; виникають часті загострення, попри рівень уратів у сироватці <360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Щодо препарату вибору для УЗТ, то наголошується, що рекомендації створено на підставі доказів 17 рандомізованих контрольованих досліджень, зокрема щодо лікування першої та другої лінії, статусу ХХН та дозування алопуринолу чи фебуксостату, які переважно демонструють, що фебуксостат і алопуринол знижують рівень уратів у сироватці до цільового рівня порівняно з плацебо. Як засіб лікування першої лінії фебуксостат зменшує частоту загострень порівняно з алопуринолом і знижує рівень уратів у сироватці крові порівняно з алопуринолом і плацебо. Аналіз витрат, що порівнює застосування алопуринолу і фебуксостату впродовж 1-го року терапії за стратегією «лікування до цілі», продемонстрував, що у вартості між зазначеними препаратами немає значущих відмінностей. Втім, докази засвідчили незначну різницю між алопуринолом і фебуксостатом як препаратами першої лінії для лікування подагри, тому було прийнято рішення рекомендувати обидва препарати. Під час вибору лікування важливо спільно з пацієнтом приймати рішення, враховуючи, що:

- при застосуванні фебуксостату як засобу першої лінії терапії зменшується частота нападів подагри порівняно з алопуринолом й ефективніше знижуються сироваткові рівні уратів;
- фебуксостат легше титрувати, ніж алопуринол, адже є лише дві дози фебуксостату (80 і 120 мг), і його призначають раз на добу;
- цільовий рівень уратів у сироватці крові частіше досягається в разі застосування фебуксостату як засобу першої лінії порівняно з алопуринолом.
- за умови однорічної УЗТ із використанням стратегії «лікування до цілі» різниця щодо витрат на лікування між фебуксостатом й алопуринолом є мінімальною.

Отже, у рекомендаціях NICE (2022), що є найсучаснішими серед чинних настанов щодо лікування пацієнтів із подагрою, препаратами першої лінії є одночасно два лікарські засоби: алопуринол і фебуксостат (раніше фебуксостат рекомендували лише як засіб другої лінії, коли приймання алопуринолу було неефективним та/або спричиняло небажані побічні реакції). Пацієнти з подагрою вже на початку УЗТ можуть отримати за призначення фебуксостату такі переваги, як потужніший уратзнижувальний ефект, кращу переносимість, органопротекторний вплив тощо. Спостереження після нападу подагри полягає в моніторингу рівня уратів у сироватці крові, інформаційному підтриманні пацієнта, оцінюванні його способу життя та супутніх захворювань (зокрема, серцево-судинних чинників ризику та ХХН), перегляді ліків та обговоренні ризиків і переваг тривалої УЗТ.

Підготувала **Олександра Демецька**

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформацію про який також наведено в супутньому інфоблоці, див. PD-15-05-2023-Rx1-7.1)