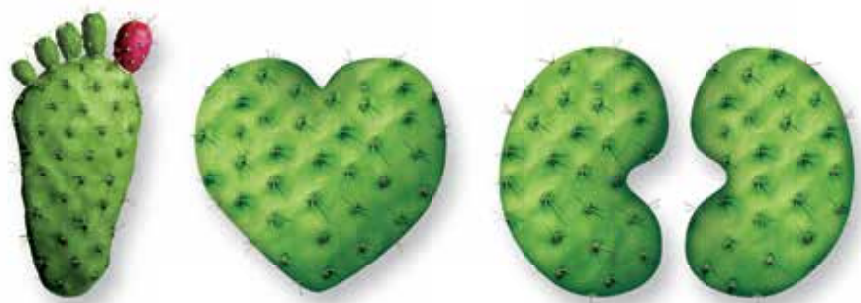


Симптоматична гіперурикемія^{1*}



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 подагрою 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_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**

Подагра з раннім початком: клінічні особливості терапії

Подагра є найпоширенішим запальним артритом у дорослих, що уражає ≈41,2 млн людей у всьому світі [1]; її ризик зростає з віком, але в частки пацієнтів подагра розвивається в ранньому віці. Так, від 600 000 до 700 000 хворих у США мають подагру з раннім початком (ПРП), під якою розуміють перший напад у віці <40 років [2]. У рекомендаціях із лікування подагри Американської колегії ревматологів (ACR, 2020) [3] не надано конкретних порад щодо лікування ПРП. Натомість Європейський альянс ревматологічних асоціацій (EULAR) [4] і Британське товариство ревматологів [5] рекомендують швидкий початок уратознижувальної терапії (УЗТ) у пацієнтів із діагностованою подагрою віком <40 років.

Нещодавно в журналі *Rheumatology Therapy* опубліковано систематичний огляд літератури, спрямований на краще розуміння характеристик пацієнтів із ПРП [6]. Автори розглянули статті та презентації останніх років на головних конференціях ревматологів (2016 – серпень 2022), присвячені темі ранньої подагри. Із 283 виявлених публікацій 17 увійшли до цього огляду. З них 6 досліджень присвячено вивченню генетичного компонента ПРП [7-12], 10 зосереджені на клінічному перебігу ПРП [13-22], а 1 дослідження містило обидва аспекти [23]. Із клінічних досліджень 6 мали ретроспективний характер, 3 – були проспективними. Ще 2 випробування засновано на аналізі страхових випадків.

ПРП була визначена як встановлений діагноз подагри або перша гостра маніфестація подагри у віці до 40 років у 7 дослідженнях. У решті досліджень раннім вважали захворювання у віці <30 років. Із 9 досліджень, за даними медичної документації, подагру визначали за критеріями ACR/EULAR у 5 випробуваннях.

Клінічні риси хворих на ранню подагру

Одинадцять публікацій містили порівняння груп хворих на ПРП, а також хворих на звичайну подагру із залученням пацієнтів із Франції, Китаю, Кореї, Тайваню, США. Середній вік при первинному діагнозі чи першому загостренні подагри коливався від 23,5-32,8 року у пацієнтів із раннім початком до 47,8-61,0 року в хворих зі звичайним початком захворювання. Частка пацієнтів чоловічої статі була високою як у когортах ПРП (96,7-100%), так і в когортах звичайної подагри (71,0-97,3%), але вищою серед хворих із ПРП [6].

Тягар супутніх захворювань виявився незмінно меншим у пацієнтів із ПРП, ніж у хворих зі звичайною подагрою. У дослідженнях з аналізом медичних даних гіпертонія, діабет, гіперліпідемія/дисліпідемія, захворювання коронарних артерій і хронічна хвороба нирок (ХХН) були менш поширені в пацієнтів із ПРП. Наприклад, дослідження на основі аналізу страхових випадків пацієнтів із подагрою в США показали нижчу поширеність у когортах ПРП гіпертонії (34 проти 77%), серцево-судинних захворювань (% не наведено), цукрового діабету 2 типу (13 проти 39%) та ХХН (5 проти 20%) на момент кодування первинного діагнозу подагри [21]. Схожі тенденції спостерігалися в дослідженнях з аналізом медичних записів у популяціях Китаю та Франції.

Рівень ожиріння, навпаки, виявився вищим у пацієнтів із ПРП, ніж у хворих зі звичайним початком подагри, за винятком даних із Франції, де співвідношення було однаковим [17]. Середній індекс маси тіла (ІМТ) був схожим між популяціями ПРП і звичайною подагрою, за винятком даних із США, де ІМТ виявився вищим у хворих на звичайну подагру.

Особливості перебігу ранньої подагри

У 8 із 9 ретроспективних досліджень медичних даних (88,9%) автори повідомили про важчий перебіг ПРП порівняно з подагрою з пізнішим початком. Цей висновок ґрунтувався на рівні сечової кислоти (СК) на момент встановлення діагнозу, тривалості подагри та частках пацієнтів із гострим нападом подагри, поліартикулярним захворюванням, тофусами. Також ураховували, чи досягався цільовий рівень СК у результаті оральної УЗТ [6].

У пацієнтів із ПРП і звичайною подагрою тривалість захворювання (6,9 проти 6,5 року відповідно) та частка хворих із тофусами (29,9 проти 30,5%) були схожими. Однак рівень СК на момент діагностики виявився вищим у пацієнтів із ПРП у 8 із 9 досліджень (88,9%). Окрім того, менше хворих з ранньою подагрою досягали цільового

рівня СК у результаті УЗТ (39,1 проти 50,3%). В одному французькому дослідженні автори також відзначили, що пацієнти із ПРП потребували вищої дози фебуксостату для досягнення цільового рівня СК, хоча точна інформація про дозування не була надана [20]. Загалом частка хворих, у яких застосовували УЗТ, була вищою в групах ПРП, ніж у пацієнтів зі звичайним початком подагри, в дослідженні з США (87,0 проти 67,9%) [15] та в 1 французькому дослідженні (68,9 проти 67,9%) [17]. У тій самій французькій когорті пацієнтів тривалість УЗТ також була довшою в групі ПРП (11,3 проти 6,6 року).

Чотири із 6 досліджень (67%), в яких повідомлялося про деталі загострення подагри, свідчили про ознаки тяжкого ураження суглобів у пацієнтів із ПРП. Зокрема, в них частіше виникали напади подагри, у більшій частці хворих були ≥2 загострення на рік, більше пацієнтів мали багатосуглобове загострення, причому це відзначалося в різних частинах світу (одна когорта із США, дві французькі та одна китайська). В китайському дослідженні підраховано, що пацієнти із ПРП також мали більше залучених суглобів, ніж особи із групи звичайної подагри (в середньому 5,2 проти 3,8) [13].

Генетика ПРП

Під час систематичного огляду літератури було виявлено 6 повноформатних публікацій та 1 реферат на тему генетичних чинників ранньої подагри. Характеристики пацієнтів та/або перебігу подагри стисло описано в аспекті мутацій трьох генів: *ABCG2* [7-11], *SLC* [11, 12] та *ALDH* [11]. Хоча ці мутації рідко зустрічаються в загальній популяції, ½ невеликої когорти пацієнтів із ПРП (7 із 26 хворих, 27%) мала «ймовірно патогенну» мутацію *ABCG2*, *SLC* або *ALDH* [11]. Крім того, майже всі включені до огляду дослідження показали, що пацієнти із ПРП частіше мали подагру в сімейному анамнезі, ніж у популяції звичайної подагри: за даними дослідження в США, 20,3 проти 11,0% [15]; у Франції, за даними 1 дослідження, 38,1 проти 16,7% [17], іншого – 60,6 проти 24,6% [20]; схожі результати за даними 3 китайських випробувань.

При подальшому аналізі виявилось, що найсильніший зв'язок із ПРП має мутація *ABCG2*. За даними Zaidi та співавт. [7], мутація *ABCG2* rs2231142 була сильно пов'язана з розвитком подагри у віці <35 років. Окрім того, в усіх обстежених популяціях у пацієнтів із мутацією *ABCG2* частіше діагностували подагру у віці <40 років (відношення шансів 1,60; 95% довірчий інтервал від 1,41 до 1,83).

Узагальнення результатів та їхня клінічна інтерпретація

Цей систематичний огляд літератури виявив виражені та послідовні відмінності щодо генетичної схильності, тяжкості перебігу подагри, а також загального стану здоров'я пацієнтів при діагностиці подагри в різному віці. Хворі на подагру з раннім дебютом мали загалом тяжче захворювання, яке гірше реагувало на лікування, порівняно з пацієнтами зі звичайним початком подагри у віці >40 років. Характерні риси ПРП включали вищу частоту загострень, багатосуглобове ураження та/або гіперурикемію, яка була стійкішою до пероральної УЗТ. Ці висновки узгоджено між китайською, французькою, корейською, північноамериканською популяціями та підтримуються генетичними дослідженнями, які дозволяють припустити, що аномалії ниркового транспортера уратів, зокрема *ABCG2*, відіграють певну роль у розвитку ПРП.

Пацієнти із ПРП мали загалом вищий рівень СК і рідше досягали цільового рівня СК під час УЗТ. Це також може бути наслідком генетичних мутацій, пов'язаних із подагрою. Мутації можуть спричинити

нижчу ефективність інгібіторів ксантиноксидази, які уповільнюють вироблення уратів, але не посилюють їхнє виведення. Зокрема, наявність поліморфізму, який викликає функцію гена *ABCG2*, була пов'язана з недостатнім зниженням рівня СК у відповідь на алопуринол, імовірно, тому що ця мутація впливає не лише на транспорт уратів, а й на транспортування алопуринолу до клітини.

Пацієнти із ПРП викликають цікавість в аспекті вивчення системних позасуглобових проявів подагри. Публікації, включені до огляду, показали, що хворі з ПРП, порівняно з пацієнтами зі звичайним початком подагри, мали стабільно менше кардіометаболічної та ниркової супутньої патології (насамперед гіпертонії, діабету, ішемічної хвороби серця і ХХН). Відомо, що розпочата пероральна УЗТ за рекомендаціями ACR зумовлює покращення функції артеріального ендотелію, знижує рівень системного запалення, наявного в хворих на подагру навіть у періоди між загостреннями. З огляду на те що зазначені супутні захворювання мають запальний компонент у патогенезі та що напади подагри піддають пацієнтів ризику подальших серцево-судинних подій, а також те, що об'єм уратних відкладень корелює із серцево-судинним ризиком і загальною смертністю, системне запалення в хворих на подагру спричиняє значний інтерес, заслуговує на подальше вивчення.

Показники ожиріння були вищими в пацієнтів із ПРП, ніж у хворих зі звичайним початком подагри в усіх обстежених популяціях із США та Китаю. Цей висновок корелює з результатами інших досліджень, які показують, що ожиріння – незалежний фактор ризику розвитку подагри, що асоціюється з молодшим віком початку. Натомість обидві французькі популяції обстежених пацієнтів мали схожу поширеність високого ІМТ/ожиріння в пацієнтів із ПРП і звичайною подагрою. Ця невідповідність між французами та іншими популяціями може бути пов'язана з низьким загальним рівнем ожиріння у Франції на час збору даних: ≈15% у 2017 році [24].

У підсумку отримані результати свідчать про те, що ПРП пов'язана з генетичними дефектами транспорту уратів, є більш стійкою до УЗТ і зумовлює важчий тягар хвороби. Тому раннє звернення до ревматолога та УЗТ за стратегією «до досягнення цілі» (тобто до рівня СК <6 мг/дл за сучасними рекомендаціями [3-5]) може принести користь пацієнтам із ПРП. Ба більше, оскільки в пацієнтів із ПРП спостерігається менше кардіометаболічних супутніх захворювань на момент встановлення діагнозу, це слід розцінювати як потенційне вікно терапевтичних можливостей для послаблення кардіометаболічних ризиків шляхом більш агресивної УЗТ і ретельного контролю рівня СК. Для проведення УЗТ доцільно обирати більш дієвий інгібітор ксантиноксидази фебуксостат, який продемонстрував переконливі переваги над алопуринолом за швидкістю досягнення й утриманням цільового рівня СК крові в контрольованих клінічних дослідженнях [25].

ВИСНОВКИ

- Діагноз подагри в ранньому віці (<40 років) часто передував виникненню серцево-метаболических та ниркових супутніх захворювань, котрі були менш поширеними на момент встановлення діагнозу, ніж у пацієнтів зі звичайним початком подагри.

- Хворі з ранньою подагрою мали важчий перебіг захворювання (більше загострень, багатосуглобове ураження), вищу концентрацію уратів у сироватці до терапії, гіршу відповідь на УЗТ, а також більшу частоту генетичних мутацій транспортера уратів, ніж у звичайних пацієнтів із подагрою.

- Раннє скерування до ревматолога для ретельного підбору лікування може бути корисним для пацієнтів із ПРП завдяки потенційному «вікну можливостей», коли належний контроль над СК здатен запобігти стражданням, зменшити супутній тягар для здоров'я в молодих пацієнтів, які десятиліттями житимуть з подагрою та її наслідками.

Своєчасно розпочата інтенсивна УЗТ, зокрема з використанням фебуксостату, може запобігти прогресуванню подагри та подальшій кардіометаболічній коморбідності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко