

Аденурик®

(фебуксостат)

80 мг N28 та 120 мг N28^[1]

Лікування гіперурикемії
з відкладенням кристалів^[1]

< 6.0 мг/дл

Тримайте під контролем!
Щоденно!^[2,3,4]

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС M04A A03.

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить діючу речовину фебуксостат 80 мг або 120 мг.

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.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Аденурику становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу Аденурику можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Хворим із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. При порушенні функції печінки легкого ступеня рекомендована доза становить 80 мг.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях та в процесі постмаркетингового нагляду 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. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про серйозні реакції гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. Рідко: панцитопенія, тромбоцитопенія; анафілактичні реакції*, гіперчутливість до препарату; шум у вухах; панкреатит, виразки в ділянці рота; гепатит, жовтяниця; синдром Стівенса-Джонсона, генералізовані висипання (серйозні), еритема, ексfolіативні висипання, фолікулярні висипання, везикулярні висипання, пустульозні висипання, сверблячі висипання, еритематозні висипання, кореподібні висипання, алопеція, підвищена пітливість; тубулоінтерстиціальний нефрит*, наполегливі позиви до сечовипускання. Часто: головний біль; діарея, нудота; набряки.

Передозування. Повідомлень про передозування не було. У випадку передозування показана симптоматична та підтримуюча терапія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Аденурик® 80 мг та 120 мг від 18.03.2014 №193, РП UA/13527/01 та РП UA/13527/02). **Перед застосуванням уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Аденурик® 80 мг та 120 мг: Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

¹ Інструкція до медичного застосування препарату АДЕНУРИК® 80 МГ/АДЕНУРИК® 120МГ від 18.03.14 № 193.

² Zhang W et al, Ann Rheum Dis 2006;65:1312–1324 (EULAR guidelines).

³ Khanna D et al, Arthritis Care Res 2012;64(10):1431–46 (ACR guidelines).

⁴ Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013 Apr 5. doi:10.1093/qjmed/hct083.

Аденурик® є зареєстрованою торговою маркою Teijin Pharma Limited, Tokyo, Japan

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ":
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Подагра та супутні захворювання: роль сучасної урикозуричної терапії у запобіганні ускладненням

Клінічно маніфестна подагра й безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти (СК) у плазмі крові (гіперурикемія) є доволі поширеними у популяції станами, які асоціюються з метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД), артеріальною гіпертензією (АГ), хронічною хворобою нирок та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). У зв'язку з цим на сьогодні важливим напрямом профілактики серцево-судинних і ренальних ускладнень вважається контроль рівня СК. Цій темі присвятили доповіді провідні українські ревматологи у рамках науково-практичної конференції «Прогнозування та попередження ускладнень перебігу і фармакотерапії ревматичних захворювань» (20-21 жовтня, м. Київ).

Доктор медичних наук, професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України Неоніла Михайлівна Шуба у своїй доповіді висвітлила тему значення гіперурикемії в розвитку серцево-судинної патології. Останніми роками поширеність гіперурикемії та подагри значно збільшилася. Так, за даними епідеміологічних досліджень у США, у 2007-2008 роках поширеність гіперурикемії сягнула 21,2% серед чоловіків і 21,6% — серед жінок проти 3,2 та 1,2% відповідно в 1988-1994 роках (Y. Zhy, 2011).



Парадокс СК полягає в тому, що за нормальних умов ця біологічно активна молекула відіграє в організмі роль антиоксиданта, проте здатна ініціювати оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення й вазоспазм, які, у свою чергу, відіграють важливу роль у розвитку ССЗ та їх ускладнень. Тому СК у наш

час розглядають як додатковий біомаркер серцево-судинного ризику та орієнтир для досягнення цілей лікування та профілактики ССЗ.

Нормальний рівень СК у плазмі крові людини перебуває у межах 240-360 мкмоль/л. За сучасним визначенням, гіперурикемією вважають рівень СК >360 мкмоль/л у чоловіків і >320 мкмоль/л у жінок. При досягненні рівня 412 мкмоль/л починається відкладення кристалів СК у тканинах, зокрема навколо суглобів (тофуси), що стає субстратом розвитку подагри. Європейська противревматична ліга (EULAR) рекомендує досягнення цільових рівнів СК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) в усіх хворих і <5 мг/дл (300 мкмоль/л) у хворих із тяжкою подагрою. Критеріями тяжкості є наявність тофусів при фізикальному чи візуалізаційному обстеженні, а також ураження чотирьох або більше суглобів.

Ключовим ферментом синтезу СК як продукту обміну пуринів є ксантиноксидаза. Він представлений у багатьох органах і тканинах — легенях, нирках, головному мозку тощо, у яких перетворення надлишку пуринів на СК є фізіологічним процесом. У ході досліджень, проведених останніми роками, встановлено, що найбільше значення у розвитку тривалої гіперурикемії та подагри має ксантиноксидаза печінки. Її активність великою мірою генетично детермінована, тому в осіб із високою активністю цього ферменту підвищений рівень СК є доволі сталим, а такі заходи, як обмеження вживання фруктози, м'яса та алкоголю, майже не призводять до зниження рівня СК. Розвитку гіперурикемії та відкладенню кристалів СК сприяє також порушення шляхів її виведення з організму — ниркового (80%) та кишкового (20%).

Особливості метаболізму пуринів мають значення під час вибору медикаментозної терапії. Алопуринол — основний препарат для патогенетичного лікування подагри, який застосовували тривалий час, справляє невибірково дію на ксантиноксидазу, пригнічуючи її в усіх тканинах організму. Новий препарат фебуксостат пригнічує лише печінкову фракцію цього ферменту, чим пояснюється більш виражений вплив на рівень СК і досягнення цільових рівнів у більшості пацієнтів.

Кристали СК фагоцитуються макрофагами та ініціюють каскад внутрішньоклітинних реакцій, результатом яких, зокрема, є вивільнення інтерлейкіну-1 β (IL-1 β). З одного боку, цей інтерлейкін посилює міграцію нейтрофілів та спричиняє запалення, з іншого боку, викликає дисфункцію ендотелію судин, що має значення у патогенезі ССЗ.

Фундаментальні епідеміологічні та експериментальні дослідження останнього десятиліття виявили, що гіперурикемія є важливим незалежним фактором розвитку серцево-судинної та ниркової патології. З гіперурикемією асоціюють такі стани й захворювання, як АГ та передгіпертензія, метаболічний синдром, обструктивне апное уві сні, захворювання коронарних, сонних та периферійних артерій, інсульт і судинна деменція, захворювання нирок тощо.

Гіперурикемія й подагра є незалежними факторами ризику серцево-судинної смерті. За даними популяційних досліджень, цей показник становить 4,5 випадку на 1000 пацієнто-років у популяції з нормальними рівнями СК, 5,6 на 1000 пацієнто-років при гіперурикемії та 10,46 на 1000 пацієнто-років у хворих на подагру (C.F. Kuo et al., 2010).

Частота випадків інфаркту міокарда у пацієнтів з подагрою зростає більш ніж утричі порівняно з особами без гіперурикемії (C.F. Kuo et al., 2013). Остання збільшує ризик розвитку АГ у 2-3 рази за 5-7 років. За рівня СК >330 мкмоль/л у 5 разів збільшується ймовірність ураження нирок у найближчі 2 роки.

У хворих на АГ підвищений рівень СК — це незалежний предиктор серцево-судинних подій, у тому числі фатальних. З іншого боку, лікування АГ тіазидними та тіазидоподібними діуретиками в половини хворих призводить до підвищення рівня СК у крові (В.А. Насонова, В.Г. Барскова, 2004). За даними іноземних авторів, гіперурикемію визначають у 26% пацієнтів з уперше діагностованою АГ, а в пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, ця цифра збільшується до 58% (В.Т. Emmerson, 1996). Також встановлено, що підвищений рівень СК корелює зі збільшенням частоти виявлення фібриляції передсердь (R.J. Johnson et al., 2015) та рівнем смертності у хворих із серцевою недостатністю (S.Y. Kim et al., 2009).

Наявність гіперурикемії помірно збільшує ризик виникнення мозкового інсульту та смертність від інсульту (S.Y. Kim et al., 2009). Деякі дослідження продемонстрували, що підвищений рівень СК справляє нейтропротективний ефект у центральній нервовій системі, здебільшого завдяки високій антиоксидантній активності. Вважається, що на частку СК припадає близько 60-70% антиоксидантної ємності плазми крові. Тому якщо високий рівень СК визначають у хворого з інсультом, вважається недоцільним його знижувати. Проте гіперурикемію також асоціюють із розвитком запальних та нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, неврит зорового нерва. Крім того, гіперурикемія збільшує тягар судинних факторів ризику, які одночасно є факторами ризику цереброваскулярної патології (S.E. Gariballa et al., 2002; M.H. Gordon, 2012).

Важливим є питання, чи можна запобігти серцево-судинним та ренальним ускладненням шляхом нормалізації рівня СК. Дослідження демонструють зв'язок між нормалізацією рівня СК та покращенням ендотеліальної функції у різних

категорій пацієнтів — від осіб з асимптомною гіперурикемією до хворих на ЦД 2 типу та застійну серцеву недостатність (M. Kanbay et al., 2013). Інші дослідники зазначають, що своєчасна діагностика гіперурикемії та ранній початок урикозуричної терапії запобігають патологічному старінню судин та мозку, тоді як пізні втручання може призвести до розвитку когнітивних порушень та деменції (P.M. Nillson et al., 2009). Крім того, у ході деяких досліджень встановлено, що механізми урикозуричної дії препаратів мають клінічне значення. Селективна блокада ксантиноксидази шляхом призначення фебуксостату здатна додатково покращувати результати лікування гіперурикемії, а отже, й профілактики асоційованих ССЗ.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Сміян розглянула проблему подагричної нефропатії (ПН) й деталізувала сучасні можливості урикозуричної терапії.



Незважаючи на те що на сьогодні точно не відомо, чи є гіперурикемія фактором ризику ураження нирок, чи вона виникає внаслідок хронічної хвороби нирок, нирки відіграють важливу роль у регуляції рівня СК у сироватці крові. Приблизно 2/3 СК, що утворюється в організмі людини, виділяється нирками. У проксимальних каналцях СК піддається фільтрації, реабсорбції та секретії. Зміни в цих процесах впливають на ризик розвитку подагри.

За даними різних авторів, 60-80% хворих на хронічну подагру мають ураження нирок, а в 41% випадків реєструють хронічну ниркову недостатність (ХНН). Патогенез ПН пов'язаний із гіперпродукцією СК та дисбалансом між процесами каналцевої секретії та реабсорбції уратів.

Виділяють три типи ПН:

- 1) гостру сечокислу нефропатію;
- 2) хронічну ПН;
- 3) уратний нефролітіаз.

Гостра сечокисла нефропатія характерна для пацієнтів із лімфо- та мієлопроліферативними захворюваннями, які перенесли хіміо- або променеви терапію. За масивного лізису тканин вивільняються нуклеїнові кислоти, які стають субстратом для синтезу надлишкової кількості СК. Виділення надлишку СК нирками супроводжується дифузною її депозицією в мозковому шарі та ниркових сосочках, що може призводити до внутрішньониркової обструкції.

Хронічна ПН — варіант хронічного метаболічного тубулоінтерстиціального нефриту, що характеризується накопиченням кристалів СК в інтерстиції з розвитком у ньому вторинного запального процесу. Передвісником розвитку нефросклерозу є виділення альбумінів із сечею. Гіперурикемія спричиняє мікроальбумінурію, яка тісно корелює з рівнем СК у крові.

Уратний нефролітіаз розвивається у разі виділення із сечею >700 мг СК на добу, зниження відносної щільності сечі та її рН <5,5. За такої кислотності відбувається приєднання атома водню до розчинної форми урату з переходом її у нерозчинну форму та формуванням уратних конкрементів.

Отже, нирки є важливою мішенню при подагрі. З одного боку, токсичний вплив СК призводить до ураження ниркових клубочків, а з іншого — урикозурія створює умови для закислення сечі, розвитку нефролітіазу та пієлонефриту. Крім того, утворення кристалів моноурату натрію у нирковій тканині сприяє латентному імунному запаленню.

Продовження на стор. 6.

Подагра та супутні захворювання: роль сучасної урикозуричної терапії у запобіганні ускладненням

Продовження. Початок на стор. 3.

Не слід забувати й про внесок супутніх захворювань, які можуть сприяти прогресуванню ураження нирок у хворих із гіперурикемією та подагрою. Це АГ, ЦД 2 типу, ішемічна хвороба серця, ожиріння, гіперліпідемія.

За результатами метааналізу 17 обсерваційних досліджень зроблено важливий практичний висновок, що контроль рівня СК у крові є основним напрямом профілактики ураження нирок при подагрі. За відсутності терапії ПН швидко, але безсимптомно прогресує до розвитку ХНН (M.J. Roughley et al., 2015).

Разом із тим, за даними опитування, лише 57% хворих на подагру отримують урикозуричну терапію, а в 40% випадків застосовують нефармакологічне лікування (J.A. Singh et al., 2016). Також є дані про те, що, незважаючи на ефективність алопуринолу, на практиці близько 70% хворих не досягають цільового рівня СК на терапії цим препаратом (N. Rashid et al., 2015).

Нещодавно опублікований систематичний огляд із метааналізом 15 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень за участю понад 7 тис. пацієнтів, у яких порівнювали результати терапії подагри різними препаратами (алопуринолом, бензбромароном, фебуксостатом, пробенацидом), підтвердив, що застосування фебуксостату забезпечує найкращі показники ефективності та безпеки. У дозі 120 мг на добу фебуксостат справляв ефективніший вплив на рівень СК крові та рідше викликав побічні ефекти, ніж алопуринол. Відношення шансів для досягнення цільового рівня СК становило 0,17 (95% довірчий інтервал 0,12-0,24), а для побічних ефектів – 0,72 (95% ДІ 0,56-0,91) порівняно з алопуринолом (S. Li et al., 2016).

У країнах із розвинутою страховою медициною важливим критерієм є економічна ефективність лікування, тому там проводять якісні фармакоеконімічні дослідження для обґрунтування страхових відшкодувань. Для українських пацієнтів, які досі весь фінансовий тягар лікування несуть на собі, ця інформація є важливою. В одному з таких досліджень вартість лікування подагри під час застосування алопуринолу становила 48 413 доларів США за 5 років, а при застосуванні фебуксостату – 50 295 доларів США. При цьому успішність лікування, яку оцінювали за досягненням рівня СК <360 мкмоль/л, становила 72 і 42% відповідно, що свідчить про вищу економічну ефективність фебуксостату (P.K. Gandhi et al., 2015).

За даними іншого дослідження, економія коштів на лікування одного пацієнта з подагрою під час застосування фебуксостату з досягненням цільового рівня СК становила в середньому 5377 доларів США за 5 років, здебільшого за рахунок уникнення повторних госпіталізацій, профілактики розвитку ЦД та хронічної хвороби нирок (L.J. Smolen et al., 2016). Автори дійшли висновку, що більш поширене використання фебуксостату приведе до покращення клінічних результатів, але зі збільшенням загальних коштів на лікування протягом перших 3 років за рахунок вищої вартості препарату. Проте на третій рік економія медичних ресурсів компенсує більшу частину витрат на терапію фебуксостатом.

Щодо пацієнтів із подагрою, у яких уже діагностовано порушення функції нирок, важливими є результати дослідження, котре засвідчило ефективність та безпечність

фебуксостату в режимах 30 мг 2 рази на добу, 40 або 80 мг 1 раз на добу у хворих із помірною та тяжкою ХНН (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації 15-50 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти, які були рандомізовані в групи терапії фебуксостатом, продемонстрували значно нижчі рівні СК і відсутність значного погіршення функції нирок протягом 12 міс лікування порівняно з контрольною групою (K.G. Saag et al., 2016).

Отже, перевагами фебуксостату (в Україні представлений компанією «Берлін Хемі» під назвою Аденурік) у лікуванні подагри та гіперурикемії можна вважати:

- швидке досягнення цільових рівнів СК і жорсткий контроль у подальшому порівняно з алопуринолом;
- можливість розчинення депонованої СК (регрес тофусів);
- відсутність потреби у корекції дози для пацієнтів похилого віку та з порушеннями функції нирок;
- значно менша кількість розвитку побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази.

Під час обговорення доповідей професор Н.М. Шуба, підсумовуючи виступи на тему лікування пацієнтів із подагрою та порушенням метаболізму СК, зазначила, що на підставі даних клінічних рандомізованих досліджень європейські експерти рекомендують до застосування фебуксостат у дозах 80 або 120 мг на добу (EULAR, 2016). На практиці фебуксостат, як і алопуринол, доцільно призначати на початку лікування з мінімальної рекомендованої дози, поступово збільшуючи її за необхідності, орієнтуючись на рівень СК.

Доповідач також зауважила, що в Україні вже отриманий позитивний досвід використання фебуксостату, і цей досвід демонструє важливу роль препарату в індивідуалізації терапії пацієнтів із порушеннями метаболізму СК. Результати застосування фебуксостату перевершили найкращі очікування: препарат ефективно впливає на гіперурикемію й має сприятливий профіль безпеки. З урахуванням вищезазначених фармакодинамічних і фармакоеконімічних переваг фебуксостат (Аденурік) має широкі перспективи в галузі лікування пацієнтів з подагрою й порушенням обміну СК у світі та в Україні.

Підготував Дмитро Молчанов



Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Архів з 2003 року