

# Лечение подагры фебуксостатом: опыт Великобритании

**Несмотря на повсеместную доступность уратоснижающей терапии и возможность клинического излечения подагры, исследования демонстрируют, что ведение пациентов с этим заболеванием остается субоптимальным даже в развитых странах. База данных общей практики Великобритании демонстрирует, что в 2012 г. врачи применяли уратоснижающую терапию только у 25-30% пациентов с подагрой в течение года после постановки диагноза (С. Kuo et al., 2014).**

Первой линией терапии острой подагры остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин. После купирования атаки подагрической артралгии большинству пациентов показано назначение уратоснижающей терапии, учитывая, что в течение 3 лет 80% из них испытают новые обострения артрита (M. Ferraz, B. O'Brien, 1995). Британское общество ревматологии (BSR) в 2007 г. рекомендовало целевой уровень мочевой кислоты (МК) <0,3 ммоль/л (5 мг/дл). Для достижения этой цели в Великобритании применяются два препарата – аллопуринол и фебуксостат.

Пуриновый аналог **аллопуринол** ингибирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. В течение многих лет он был единственным ингибитором ксантиноксидазы, применявшимся в клинической практике. Хотя аллопуринол и сейчас остается терапией первой линии в Великобритании, его применение ограничено у пациентов с нарушениями функции почек. Около 5% пациентов не переносят лечение аллопуринолом.

**Фебуксостат** – мощный непуриновый селективный ингибитор обеих форм ксантиноксидазы, в отличие от аллопуринола, который блокирует только восстановленную форму фермента. Благодаря наличию двух путей выведения из организма (метаболизация в печени и фильтрация почками) не требуется коррекция дозы фебуксостата у пациентов с легкой и умеренной почечной или печеночной недостаточностью, а также у лиц пожилого возраста.

В Великобритании фебуксостат (Аденурик) был зарегистрирован в 2010 г. Институт совершенствования клинической практики (NICE) в 2008 г. рекомендовал фебуксостат как препарат второй линии для применения при подагре с хронической гиперурикемией у пациентов, которые не переносят аллопуринол и которым он противопоказан. В этом году ожидается выход обновленных рекомендаций BSR по лечению подагры, в которых не планируется изменение позиции фебуксостата. Рекомендованная стартовая доза – 80 мг в сутки с возможностью повышения через 2-4 нед до 120 мг в сутки для поддержания сывороточной концентрации МК на уровне <0,3 ммоль/л (5 мг/дл).

Рекомендации NICE по клиническому применению фебуксостата основываются на результатах рандомизированных контролируемых исследований II-III фазы и открытых продленных исследований, в большинстве из которых препаратом сравнения служил аллопуринол.

## Доказательства эффективности

В рандомизированном двойном слепом 52-недельном многоцентровом исследовании FACT (M. Becker et al., 2005) изучали эффективность и безопасность фебуксостата в дозах 80, 120 мг и аллопуринола в дозе 300 мг в сутки у пациентов с подагрой и исходным уровнем МК >0,48 ммоль/л (8,0 мг/дл). В первые 8 нед пациенты получали НПВП или колхицин для профилактики обострения подагрического артрита. Первичная цель терапии – снижение уровня МК до <0,36 ммоль/л (<6,0 мг/дл) – была достигнута у 53% пациентов группы фебуксостата в дозе 80 мг в сутки, у 62% в группе 120 мг в сутки и у 21% в группе аллопуринола. Из 156 пациентов с тофусами на момент начала терапии их количество значительно уменьшилось у 83% в группе фебуксостата 80 мг в сутки, у 66% в группе 120 мг в сутки и у 50% в группе аллопуринола. Статистическое превосходство обеих доз фебуксостата в снижении уровня МК наблюдалось со второй недели лечения. Недостатком исследования было исключение пациентов с уровнем креатинина >133 мкмоль/л.

В 28-недельное исследование APEX (H. Schumacher et al., 2008) также включали пациентов с подагрой и исходным уровнем МК >0,48 ммоль/л. Это было единственное исследование фебуксостата с группой плацебо. Доза аллопуринола в этом исследовании подбиралась индивидуально с учетом степени нарушения функции почек. Первичная цель терапии – снижение уровня МК до <0,36 ммоль/л (<6,0 мг/дл) – была достигнута у 48% пациентов группы фебуксостата в дозе 80 мг в сутки, у 65% в группе 120 мг в сутки, у 69% в группе 240 мг в сутки, у 22% в группе аллопуринола и у 0% в группе плацебо. Все дозы фебуксостата обеспечивали статистически значимое преимущество в контроле урикемии.

Преимуществом исследования APEX было включение пациентов с умеренной почечной недостаточностью, и, хотя их было немного (n=40), терапия фебуксостатом в этой подгруппе также была достоверно более эффективной по сравнению с аллопуринолом или плацебо.

Исследование CONFIRMS (M. Becker et al., 2010) подтвердило эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с подагрой и умеренной почечной недостаточностью. Как минимум у 35% участников исходно отмечалось снижение клиренса креатинина в пределах 30-89 мл/мин. В этой подгруппе фебуксостат в дозах 40 и 80 мг в сутки достоверно превосходил аллопуринол (200 мг в сутки) по частоте достижения целевого уровня МК.

## Длительные исследования

Исследование EXCEL (M. Becker et al., 2009) – продленная фаза наблюдения 1086 бывших участников исследований FACT и APEX, которые продолжили прием препаратов уратоснижающей терапии в открытом режиме до 40 мес. Пациентов распределяли в соотношении 2:2:1 в группы терапии фебуксостатом 80 мг либо аллопуринолом в дозах 100 или 300 мг. В первые 8 нед все участники получали профилактику обострения подагрического артрита колхицином (600 мг в сутки) или напроксеном. В результате у 80% участников групп фебуксостата был достигнут целевой уровень МК в первый месяц лечения, после чего он удерживался до конца наблюдения у 80% пациентов. Обострение артрита были частым явлением после 8 нед, что совпадало с отменой профилактических препаратов, однако со временем воспаление уменьшалось и на 18-й неделе уратоснижающей терапии отмечалось менее чем у 4% пациентов. Регресс тофусных отложений уратов наблюдался у 46, 36 и 29% участников групп фебуксостата 80 мг, фебуксостата 120 мг и аллопуринола соответственно.

FOCUS (H. Schumacher et al., 2009) – 5-летнее исследование эффективности и безопасности удержания целевого уровня МК <360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) путем продления терапии фебуксостатом. 116 пациентов в первые 4 нед исследования принимали фебуксостат в дозе 80 мг в сутки, а также колхицин 600 мг 2 раза в сутки для профилактики обострения подагрического артрита. Затем дозу фебуксостата титровали в три этапа до 24-й недели до достижения уровня МК в пределах 0,18-0,36 ммоль/л (3,0-6,0 мг/дл). До конца 5-летнего наблюдения уровень МК оставался в этом диапазоне у 93% участников исследования. Эффективность контроля урикемии не зависела от функции почек. Пациенты, у которых исходно были выявлены тофусы, чаще жаловались на обострение артрита в первые недели лечения с пиком на втором месяце (23%), что отражает процесс мобилизации отложений кристаллов уратов из тканей под влиянием ингибитора ксантиноксидазы. Но в дальнейшем за 5 лет наблюдения ни один из пациентов не испытал обострения. К окончанию периода наблюдения тофусы регрессировали у 69% пациентов.

## Безопасность и переносимость

Во всех контролируемых исследованиях, включая продленные фазы, пациенты хорошо переносили терапию фебуксостатом. В единственном исследовании с плацебо-контролем (APEX) частота развития побочных эффектов статистически не различалась между группами фебуксостата и плацебо. Важно отметить, что наличие в анамнезе реакции гиперчувствительности к аллопуринолу не является противопоказанием к назначению фебуксостата.

При анализе объединенных данных исследований FACT и APEX в группах фебуксостата отмечалось численно больше сердечно-сосудистых событий по композитной конечной точке «нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть». Однако эти различия с группами аллопуринола не достигли статистической достоверности и не повторились в исследовании CONFIRMS. Возможно, более высокая частота сердечно-сосудистых событий была связана с традиционными факторами риска, такими как мужской пол, артериальная гипертензия и диабет. Тем не менее в Великобритании фебуксостат не рекомендован для пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время продолжаются исследования FAST и CARES, в которых изучается кардиоваскулярная безопасность уратоснижающей терапии (W. White et al., 2012; T. MacDonald et al., 2014).

## Резюме для практики

На основании анализа доказательной базы и фармакологических особенностей британские эксперты заключили, что фебуксостат является высокоэффективным уратоснижающим средством и может применяться у пациентов с подагрой и гиперурикемией для достижения целевого уровня МК <0,3 ммоль/л (5 мг/дл) и его удержания в долгосрочной перспективе. Немаловажным для пациентов преимуществом длительной терапии фебуксостатом является более эффективное разрешение тофусных отложений и сведение к нулю частоты обострений подагрического артрита, что не всегда достигается на субоптимальных дозах аллопуринола. При раннем назначении уратоснижающей терапии предотвращает развитие хронической подагрической артропатии.

В первые недели уратоснижающей терапии возможно обострение артрита вследствие эффекта мобилизации уратных отложений в околосуставных тканях, поэтому рекомендуется одновременное назначение профилактической терапии. С этой целью BSR рекомендует назначать колхицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки сроком до 6 мес или (при плохой переносимости колхицина) выбрать оптимальный для пациента НПВП либо препарат из группы коксибов для приема до 6 нед (K. Jordan et al., 2007).

Главным недостатком всех сравнительных исследований было отсутствие возможности титровать дозу аллопуринола. Максимальная доза 300 мг обеспечивала достаточное снижение МК менее чем у половины пациентов, а согласно действующим руководствам некоторым пациентам может потребоваться доза до 900 мг (K. Jordan et al., 2007). Возможно, из-за того, что потенциал аллопуринола не был раскрыт полностью, британские эксперты оставили фебуксостат во второй линии уратоснижающей терапии – как альтернативу для пациентов, которые не переносят аллопуринол или имеют почечную недостаточность. Вместе с тем в последнем обзоре на эту тему они признают, что и в реальной практике врачи часто не доводят дозу аллопуринола до эффективной, особенно у пациентов со сниженной функцией почек (A. Waller, K.M. Jordan, 2017). Если исследования FAST и CARES подтвердят кардиоваскулярную безопасность фебуксостата, британские эксперты готовы расширить показания к применению этого препарата.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**