

Антигіперурикемічна терапія в урологічній практиці

Гіперурикемією називають патологічний стан, що характеризується підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові більше 380 мкмоль/л (згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів). Гіперурикемія є предиктором розвитку багатьох хронічних захворювань, зокрема подагри з незворотним ураженням нирок та розвитком подагричної нефропатії, уратного нефролітіазу, захворювань серцево-судинної системи. Це призводить до зниження якості життя та працездатності, а іноді й до інвалідизації пацієнтів. Гіперурикемія в поєднанні з такими захворюваннями та патологічними станами, як цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром (МС), ожиріння, хронічна діарея тощо, які супроводжуються зниженням рівня рН сечі й/або зменшенням діурезу, є основними факторами патогенезу утворення уратних каменів.

Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових основ. Пуринові мононуклеотиди розпадаються на гіпоксантин і гуанін, які метаболізуються у ксантин, а потім – у сечову кислоту за допомогою ферменту ксантиноксидази (Agarwal A. et al., 2011). У плазмі крові сечова кислота міститься переважно у вигляді натрієвої солі. У сечі вона представлена у двох формах: розчинній у вигляді урату (іонізована форма, що не зв'язана з білками) та нерозчинній у вигляді власне сечової кислоти. При кислотній реакції сечі (рН < 5,5) до урату приєднується іон водню, внаслідок чого випадає осад кристалів сечової кислоти. Таким чином, рН сечі є важливим фактором, що визначає розчинність й осадження сечової кислоти (Maalouf N.M. et al., 2004).

Гіперурикемія як маркер ураження нирок ще до маніфестації подагри

Подагра – це хронічне захворювання, що виникає внаслідок розвитку запального процесу в місцях відкладення солей сечової кислоти в осіб із гіперурикемією, яка зумовлена факторами зовнішнього середовища й/або генетичними порушеннями (Насонова В.А., Барскова В.Г., 2004).

Виділяють 4 фази патогенезу подагри:

- гіперурикемія та накопичення уратів в організмі;
- відкладення уратів у тканинах;
- гостре подагричне запалення;
- хронічне подагричне запалення.

Перші дві фази патогенезу сприяють розвитку функціональних порушень багатьох органів і систем ще до моменту встановлення діагнозу «подагра». Крім опорно-рухового апарату страждають також серцево-судинна система та нирки. Відкладення солей сечової кислоти в інтерстиції нирок зумовлюють зниження їх основних функцій, особливо в поєднанні стану гіперурикемії з такими коморбідними захворюваннями, як ЦД, гіпертонічна хвороба та ін., що в підсумку призводить до маніфестації та прогресування хронічної хвороби нирок.

Подагрична нефропатія – збірне поняття, що включає в себе тофуси в паренхімі нирок (50%), уратні конкременти (10-25%), інтерстиціальний нефрит, гломерулосклероз, артеріосклероз із розвитком нефросклерозу (Передерій В.Г., Ткач С.М., 2009).

Таким чином, надзвичайно важливо вчасно розпочати антигіперурикемічну терапію ще на початкових стадіях, до перших клінічних проявів подагри, щоб запобігти її прогресуванню та попередити її наслідки.

Гіперурикемія як фактор ризику розвитку уратного нефролітіазу

У результаті збільшення концентрації сечової кислоти у плазмі крові збільшується також її виділення із сечею (гіперурикозурия), тому гіперурикемія безпосередньо пов'язана з розвитком уратного нефролітіазу.

Загалом у популяції конкременти із сечової кислоти складають 10-15% серед усіх видів ниркових каменів, однак у хворих на ЦД цей показник збільшується до 60%. Рівень захворюваності на уратний нефролітіаз у різних країнах варіює від 5 до 40%. Класичними факторами ризику розвитку каменів сечової кислоти в нирках є гіперурикемія, зниження об'єму діурезу та кисла реакція сечі (Shekariz B., Stoller M.L., 2002).

Сечокислий нефролітіаз частіше зустрічається в пацієнтів, хворих на ЦД, ожиріння або МС, порівняно з пацієнтами без таких захворювань (Daudon M., Lascour V., Jungers P., 2005; 2006). Ця закономірність пояснюється тим, що для вищезгаданих патологічних станів характерна надмірно кисла реакція сечі, яка призводить до осадження й кристалізації сечової кислоти. Наявність конкрементів у нирках спричиняє ускладнення відтоку сечі, зумовлює розвиток хронічного запального процесу і, як наслідок, прогресування хронічної хвороби нирок, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями, що супроводжуються тим чи іншим ураженням сечовидільної системи.

Фактори ризику розвитку сечокислилого нефролітіазу:

- захворювання та стани, пов'язані з розвитком гіперурикемії та наступною гіперурикозурією:
 - генетично детерміновані ензимопатії (первинна подагра);
 - підвищений розпад ДНК клітин (масивне ураження тканин, пухлинні процеси, лімфопроліферативні захворювання);
 - В₁₂-дефіцитна анемія;
 - особливості харчування;
 - прийом лікарських засобів (саліцилатів, діуретиків, цитостатиків та ін.);

- тривале голодування;
- надмірні фізичні навантаження;
- захворювання та стани, що супроводжуються низьким рівнем рН сечі:
 - інсулінорезистентність (МС, ЦД 2 типу);
 - збільшення індексу маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²;
 - хронічна діарея;
 - операції на кишечнику в анамнезі (гастроентеростомія);
 - особливості харчування;
 - збільшення рівня молочної кислоти (лактоацидоз);
 - ідіопатична кисла реакція сечі;
 - захворювання та стани, що супроводжуються зменшенням об'єму діурезу:
 - хронічна діарея;
 - надмірне потовиділення.

Основні підходи до терапії гіперурикемії та її наслідків

Загальні рекомендації щодо терапії гіперурикемії включають: зменшення маси тіла в пацієнтів із ожирінням; підвищення фізичної активності; обмеження вживання білкових продуктів тваринного походження (м'яса, риби та птиці) до денної норми 0,8 г/кг/добу та їх заміна свіжими фруктами й овочами (Meschi T. et al., 2004); виключення вживання алкоголю; вживання достатньої кількості рідини; лікування та компенсація супутніх захворювань.

Застосування препаратів для підвищення рН сечі при терапії уратного нефролітіазу

При підвищенні кислотності сечі у ній збільшується рівень розчинних уратів і зменшується рівень сечової кислоти. Цитратна терапія рекомендована при спробі розчинити уратні камені та пацієнтам, які проходять ударно-хвильову літотрипсію, з метою розчинення залишкових фрагментів після процедури.

Потенційно небезпечним ефектом цитратної терапії є гіперкаліємія, тому її слід з обережністю застосовувати у хворих із ЦД, у пацієнтів, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, а також в осіб зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації. Необхідно провести контроль рівня калію в сироватці крові через 2-4 тиж від початку лікування. Натрію цитрат або бікарбонат – препарати другої лінії терапії у хворих на уратний нефролітіаз із непереносимістю калію цитрату.

Антигіперурикемічна терапія як профілактика ускладнень

Як було зазначено вище, для профілактики маніфестації та прогресування захворювань, що асоціюються зі станом гіперурикемії, важливо вчасно й раціонально розпочати антигіперурикемічну терапію. Підвищення рівня сечової кислоти у крові з наступною гіперурикозурією, що поєднується з низьким рівнем рН сечі та зниженим діурезом, – основа патогенезу уратного нефролітіазу.

Препарати, що знижують рівень сечової кислоти, впливають на її синтез шляхом дії на фермент ксантиноксидазу, який бере участь у процесі розщеплення пуринів: окисації гіпоксантину до ксантину, а ксантину – до сечової кислоти (Fox I.H., Wyngaarden J.B., Kelley W.N., 1970).

Алопуринол – перший розроблений інгібітор ксантиноксидази, який протягом тривалого часу застосовували для коригування гіперурикемії. Однак цей препарат має ряд недоліків, зокрема такі побічні реакції, як реактивні напади подагри, васкуліти, гепатит, прогресуюча ниркова недостатність тощо.

Серед нових антигіперурикемічних препаратів слід відзначити фебуксостат (Аденурік), терапевтична дія якого пов'язана зі зниженням концентрації сечової кислоти в сироватці крові шляхом потужного селективного інгібування ксантиноксидази. Константа інгібування (K_i) препарату Аденурік *in vitro* становить < 1 нмоль, він значною мірою пригнічує активність як окисленої, так і відновленої форми ксантиноксидази. У терапевтичних концентраціях фебуксостат не впливає на інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів, такі як гуаніндезаміназа, гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза, оротатфосфорибозилтрансфераза, оротидинмонофосфатдекарбоксілаза або пуридиннуклеозидфосфорилаза.

Ефективність та безпека препарату Аденурік вивчена в ході численних клінічних досліджень, під час яких фебуксостат порівнювали як із плацебо, так і з алопуринолом.

У ході багатоцентрового плацебо-контрольованого клінічного дослідження, проведеного з метою встановлення ефективності та профілю безпеки фебуксостату дозуванням 40, 80 і 120 мг/добу в пацієнтів із подагрюю і гіперурикемією, було встановлено, що відсоток хворих, у яких було досягнуто рівень сечової кислоти < 360 мкмоль/л, і ступінь зниження рівня сечової кислоти достовірно вищий у групах, що приймали фебуксостат у будь-якій дозі, порівняно з тими, що отримували плацебо. У групі, що отримувала фебуксостат у дозі 120 мг/добу, цільового рівня сечової кислоти досягли 94% пацієнтів, у групі фебуксостату в дозі 80 мг/добу – 76%, у групі фебуксостату в дозі 40 мг/добу – 54%, у групі плацебо – 0%. Дослідження проводили протягом 28 днів (Schumacher H.R., Becker M.A. et al., 2006).

Ефективність і профіль безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом перевірили в рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому дослідженні, що тривало 52 тижні, за участю 760 пацієнтів із подагрюю, у яких рівень сечової кислоти до початку лікування становив 583-589 мкмоль/л (дослідження FACT – Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial). Результати показали, що в пацієнтів, які отримували фебуксостат у дозі 120 мг/добу, цільовий рівень сечової кислоти (< 360 мкмоль/л) був досягнутий у 62% осіб, при прийомі дози 80 мг/добу – у 53%, у пацієнтів, які приймали алопуринол у дозі 300 мг/добу, – у 21%. Також у цьому аналізі оцінили частоту виникнення побічних реакцій у досліджуваних групах. Найбільш часто у пацієнтів спостерігали підвищення рівня трансаминаз, діарею, головний біль. Тобто в даному дослідженні було доведено більшу ефективність фебуксостату порівняно з алопуринолом за їх однакового профілю безпеки (Schumacher H.R. et al., 2008).

В іншому плацебо-контрольованому дослідженні було доведено ефективність і безпеку препарату Аденурік порівняно з алопуринолом у хворих із ураженням нирок (дослідження APEX – Allopurinol and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial). У ньому взяли участь понад 1000 пацієнтів, які були рандомізовані у групи, що отримували 80, 120 або 240 мг/добу фебуксостату, 300/100 мг/добу алопуринолу і плацебо. Кількість пацієнтів, у яких вдалося досягти цільового рівня сечової кислоти, у групах складала 48, 65, 69, 22 і 0% відповідно. У пацієнтів із порушенням функції нирок не відзначалося підвищення частоти побічних ефектів, навіть при застосуванні фебуксостату в дозі 240 мг/добу (Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. et al., 2006).

Слід зазначити, що терапія препаратом Аденурік не потребує коригування дози в пацієнтів похилого віку. До того ж його застосування не протипоказане при хронічній хворобі нирок. Фебуксостат слід з обережністю застосовувати в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю, проте доведено зниження загальної та кардіальної смертності у пацієнтів з гіперурикемією, які отримували терапію фебуксостатом (згідно з рекомендаціями Європейського агентства з лікарських засобів – European Medicines Agency, EMA, 2013). Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration – FDA) не вказує на подібні обмеження при застосуванні фебуксостату. Більше того, згідно з рекомендаціями FDA починати лікування препаратами, що знижують рівень сечової кислоти, слід одразу після підтвердження в пацієнта високого її рівня, до початку маніфестації клінічних проявів захворювань, причиною яких є гіперурикемія.

Отже, антигіперурикемічна терапія, зокрема препарат Аденурік, у поєднанні зі зміною способу життя та застосуванням препаратів для олушення сечі є невід'ємною складовою профілактики й лікування уратного нефролітіазу. Аденурік показав свою безпеку та ефективність порівняно із плацебо та алопуринолом у багатьох клінічних дослідженнях, що дозволяє впевнено призначати його для усунення гіперурикемії. Згідно з рекомендаціями FDA, починати лікування препаратами, що знижують рівень сечової кислоти, слід одразу після виявлення високого її рівня, до початку маніфестації клінічних проявів захворювань, спричинених гіперурикемією.

Підготувала **Марія Грицуля**

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.
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



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.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. **Противопоказання.** 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. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. 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.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



BERLIN-CHEMIE
MENARINI