

Застосування фебуксостату в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та гіперурикемією

Гіперурикемію визначають як збільшення концентрації уратів у сироватці крові до більш ніж 6,8-7,0 мг/дл. Цей клінічний симптом є дуже поширеним у всьому світі й асоційований із розвитком низки захворювань і станів, як-от метаболічний синдром і серцево-судинна патологія, включно з артеріальною гіпертензією (АГ) та основними кардіоваскулярними подіями. Доведено, що безсимптомна гіперурикемія є незалежним фактором ризику хронічної хвороби нирок (ХХН), що визначається як порушення функції або структури нирок тривалістю більш ніж три місяці з негативними наслідками для здоров'я. Однак роль гіперурикемії у прогресуванні ХХН лишається не до кінця зрозумілою. Т.-С. Lin et al. провели аналіз досліджень для оцінки ефективності та безпеки фебуксостату – уратознижувального засобу першого вибору для лікування осіб із ХХН і гіперурикемією. Отримані результати опубліковані у виданні Medicine (2019; 98 (29): e16311).

Відповідно до настанови Американського коледжу ревматологів (ACR, 2012), фармакологічну уратознижувальну терапію (УЗТ) рекомендовано пацієнтам із поточною гіперурикемією та перенесеними нападами подагри (Khanna et al., 2012). Однак через відсутність досліджень причинно-наслідкового зв'язку між гіперурикемією та прогресуванням системних захворювань, включно з АГ, кардіоваскулярними патологіями та ХХН, досі неясно, чи слід лікувати гіперурикемію за наявності хвороб, що не пов'язані з подагрою (Stamp, Dalbeth, 2011).

Стосовно ХХН, дослідження на тваринах показали, що зниження рівня сечової кислоти може поліпшити роботу нирок (Kosugi et al., 2009; Kang, 2002). За результатами деяких клінічних випробувань, гіперурикемія є незалежним фактором ризику хвороби нирок, і зменшення концентрації сечової кислоти може уповільнити її прогресування (Bellomo et al., 2010; Obermaier et al., 2008). Інші ж дані свідчать про те, що цей показник пов'язаний із ХХН, але не обов'язково її прогресуванням (Madero et al., 2009; Sturm et al., 2008; Eleftheriadis et al., 2017).

У межах УЗТ першої лінії в пацієнтів із подагрою застосовують інгібітори ксантиноксидази, зокрема алопуринол та фебуксостат (Khanna et al., 2012). Алопуринол використовують із 1960-х рр. минулого століття для лікування гіперурикемії, однак слід зауважити, що він асоційований із низкою побічних ефектів (Li et al., 2016). Окрім незначних подій, як-то шлунково-кишкові розлади та легкий висип, алопуринол може призводити до розвитку тяжких станів, включно з еритродермією, синдромом Стівенса – Джонсона, токсичним епідермальним некролізом тощо (Ramasamy et al., 2013). На додачу, ризик реакції гіперчутливості до алопуринолу вищий у популяції пацієнтів, що страждають на ССЗ або хворобу нирок (Yang et al., 2015).

На противагу, фебуксостат є новим інгібітором ксантиноксидази, що затверджений Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) 2009 р. Мережевий метааналіз показав, що фебуксостат має вищу ефективність, ніж алопуринол в осіб із гіперурикемією з/без подагри (Li et al., 2016). Крім того, дослідження продемонстрували, що фебуксостат рідше спричиняє побічні явища порівняно з алопуринолом (Tayag et al., 2012). Фебуксостат переважно метаболізується у печінці, тоді як алопуринол здебільшого виводиться через нирки, тож у пацієнтів із ХХН

може знадобитися корекція дози останнього (El-Zawawy et al., 2010; Stamp, Chapman, 2014). Фебуксостат же показав доведену ефективність та безпеку в осіб із помірною і тяжкою нирковою недостатністю, тому корегування дози у цих хворих не потрібне (Shibagaki et al., 2014; Hira et al., 2015).

С. Lin et al. (2019) виконали систематичний огляд досліджень та метааналіз даних для детальнішої оцінки ефективності та безпеки фебуксостату в пацієнтів із ХХН та гіперурикемією.

Матеріали й методи дослідження Критерії включення та виключення, аналіз даних

У базах даних MEDLINE, PubMed, EMBASE та Cochrane автори провели пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), опублікованих із 2015 до 2018 рр., в яких оцінювали ефективність фебуксостату порівняно з контролем в осіб із ХХН та гіперурикемією. Загалом було знайдено 528 випробувань; до аналізу увійшли 11 робіт із загальною кількістю 1317 учасників, що відповідали наступним критеріям (Alshahawey et al., 2017; Kimura et al., 2018; Mukri, 2018):

- проводилася оцінка ефективності та безпеки фебуксостату в осіб із ХХН;
- чітко зафіксовані критерії включення та виключення для відбору пацієнтів;
- належним чином задокументовані дозування та тривалість лікування в основній та контрольній групах;
- РКД.

Дослідження були виключені з аналізу, якщо необхідні результати не були чітко зафіксовані або отримання чи обчислення відповідних даних виявилось неможливим.

Для оцінки ефективності та безпеки фебуксостату при гіперурикемії у хворих на ХХН використовували такі показники: рівень сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), високочутливий С-реактивний білок (вЧСРБ), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ), несприятливі явища протягом періоду лікування та спостереження. Ризик систематичної похибки у кожному дослідженні аналізували за допомогою спеціального інструмента з кокранівських рекомендацій щодо систематичних оглядів втручань (Higgins, Green, 2011).

Дозування фебуксостату в усіх включених до метааналізу роботах становило від 10 до 80 мг/добу. У групі контролю в більшості досліджень пацієнти отримували плацебо. У двох дослідженнях порівнювали ефективність та безпеку фебуксостату з алопуринолом, в одному – із бензбромароном (Sezai et al., 2015; Tanaka et al., 2015; Yu et al., 2018).

Статистичний аналіз

Метааналіз із використанням моделі випадкових ефектів проводили у разі доступності даних щодо результату з ≥ 1 дослідження. Величину ефекту визначали як різницю середніх значень (РСЗ) між групами лікування та контролю. За потреби стандартні відхилення було оцінено на основі наданих меж довірчого інтервалу (ДІ), стандартної похибки або показників діапазону. Середнє значення та стандартну похибку визначали за допомогою методу оцінки перцентилів. Гетерогенність фіксували за допомогою кокранівських критеріїв Q та I^2 , зведену статистику було надано з 95% ДІ. Для аналізу використовували двосторонній тест, значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати дослідження Оцінка рівня уратів, креатиніну сироватки та АТ

У низці досліджень було отримано результати зміни концентрації уратів у сироватці крові (Sircar et al., 2015; Tsuruta et al., 2015; Beddhu et al., 2016). У пацієнтів, які застосовували фебуксостат, спостерігалось суттєвіше зниження даного показника, ніж у групі контролю та при порівнянні з іншими препаратами УЗТ (Sezai et al., 2015; Yu et al., 2018). За переважною більшістю даних статистично значущої різниці щодо зміни показника вЧСРБ між групами фебуксостату та алопуринолу не відзначено (Sezai et al., 2015; Alshahawey et al., 2017). Результати щодо впливу фебуксостату на рівень уратів у сироватці крові пацієнтів із ХХН та гіперурикемією порівняно із плацебо та іншими уратознижувальними засобами представлені у таблиці.

Також у дослідженнях оцінювали функцію нирок за зміною рШКФ та рівня креатиніну в сироватці крові (Saag et al., 2016; Sircar et al., 2015). У пацієнтів із ХХН 3-ї та 4-ї стадії, що отримували фебуксостат і плацебо, було підтверджено користь лікування фебуксостатом. Аналіз даної популяції хворих показав, що у групі терапії спостерігався вищий показник рШКФ. Зміну сироваткового креатиніну оцінювали у випробуваннях за участю хворих, які приймали фебуксостат або інші уратознижувальні засоби (Tanaka et al., 2015; Yu et al., 2018). Істотної різниці між результатами не спостерігалось. Однак статистично значущий нижчий рівень креатиніну в сироватці крові було відзначено у групі фебуксостату за тривалості лікування ≥ 6 місяців.

При оцінюванні змін рівня АТ суттєво нижчий показник систолічного АТ спостерігався у групі фебуксостату порівняно з контролем. Значущої міжгрупової різниці щодо діастолічного АТ не виявлено (Tsuruta et al., 2015; Alshahawey et al., 2017).

Безпека лікування

Безпеку терапії фебуксостатом у межах досліджень оцінювали шляхом оцінки рівня аланін-, аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, розвитку панцитопенії, серцево-судинних подій, кількості летальних випадків або будь-яких побічних явищ, пов'язаних із лікуванням (Kimura et al., 2018; Mukri, 2018). Не було виявлено суттєвої різниці між групами щодо серйозних ускладнень чи смерті, або ж їхній зв'язок із препаратом протягом подальшого спостереження (Saag et al., 2016). Загалом у роботах зафіксовані поодинокі випадки несприятливих явищ у групі фебуксостату: по одному – підвищеної активності печінкових ферментів, зниження АТ і висипу, а також легка діарея у двох суб'єктів (Sircar et al., 2015; Beddhu et al., 2016). Крім того, мали місце випадки вищої частоти болю у суглобах, зростання рівня АСТ і гемоглобіну (Yu et al., 2018). У більшості досліджень повідомлення про будь-які побічні ефекти при застосуванні фебуксостату протягом періоду спостереження відсутні.

Висновки

С. Lin et al. провели систематичний огляд та метааналіз для оцінки ефективності, ренопротекторного впливу та безпеки фебуксостату в пацієнтів із ХХН. Пацієнти, які отримували лікування цим препаратом, продемонстрували суттєвіше зниження рівня уратів сироватки порівняно з контрольною групою. Аналіз змін показника рШКФ в осіб із ХХН 3-ї та 4-ї стадії показав значний ренопротекторний ефект фебуксостату. Також спостерігалось виразне зниження рівня креатиніну в сироватці крові у хворих при застосуванні фебуксостату порівняно із групою контролю за тривалості лікування ≥ 6 місяців.

Таким чином, отримані результати показали, що, крім уратознижувального ефекту, фебуксостат чинить ренопротекторний вплив у хворих на ХХН. Проведене дослідження розширило уявлення про причинно-наслідковий зв'язок гіперурикемії з прогресуванням ХХН та вказує на можливі варіанти лікування у вищезазначеній популяції. Крім того, фебуксостат можна застосовувати для уповільнення погіршення стану пацієнтів із ХХН. Для з'ясування ролі фебуксостату в прогресуванні ХХН потрібні додаткові РКД із більшими вибірками та вищою якістю.

Підготувала **Олена Коробка**

Таблиця. Вплив фебуксостату на рівень уратів у сироватці крові пацієнтів із ХХН та гіперурикемією											
дослі- дження чи підгрупа	Група фебуксостату			Контрольна група				РСЗ (IV, модель випадкових ефектів, 95% ДІ)	РСЗ (IV, модель випадкових ефектів, 95% ДІ)		
	середнє	СВ	загалом	середнє	СВ	загалом	значущість				
Фебуксостат vs плацебо											
Alshahewey, 2017	-2,4	1,02	28	-0,1	0,98	29	11,2%	-2,30 [-2,82; -1,78]			
Beddhu, 2016	-3,26	1,53	40	0,11	1,26	40	11%	-3,37 [-3,98; -2,76]			
Kimura, 2018	-3,6	0,2	219	-0,06	0,16	222	11,7	-3,54 [-3,57; -3,51]			
Mukri, 2018	-3,55	2,05	47	-0,03	1,34	46	10,8%	-3,52 [-4,22; -2,82]			
Sircar, 2015	-3,8	1,77	45	-0,4	1,05	48	11%	-3,40 [-4,00; -2,80]			
Tsuruta, 2015	-3,3	1,08	27	-0,4	1,18	26	11%	-2,90 [-3,51; -2,29]			
Проміжний показник (95% ДІ)			406			411	66,8%	-3,18 [-3,60; -2,76]			
Гетерогенність: тау-квадрат = 0,20; хі-квадрат = 26,40; df = 5 (p<0,0001); I² = 81%											
Оцінка загального ефекту: Z = 14,81 (p<0,00001)											
Фебуксостат vs уратознижувальні засоби											
Sezai, 2015	-3,6	0,93	56	02,86	1,06	53	11,4%	-0,74 [-1,12; -0,36]			
Tanaka, 2015	-2,2	0,8	21	-0,3	1	19	11,1%	-1,90 [-2,47; -1,33]			
Yu, 2018	-3,14	1,78	33	-2,29	1,3	33	10,7%	-0,85 [-1,60; -0,10]			
Проміжний показник (95% ДІ)			110			105	33,2%	-1,16 [-1,92; -0,40]			
Гетерогенність: тау-квадрат – 0,37; хі-квадрат – 11,58; df=2 (p=0,003); I²=83%											
Оцінка загального ефекту: Z=2,98 (p=0,003)											
Загалом (95% ДІ)			516			516	100%	-2,50 [-3,35; -1,66]			
Гетерогенність: тау-квадрат – 1,58; хі-квадрат – 316,24; df=8 (p<0,00001); I²=97%											
Оцінка загального ефекту: Z=5,83 (p<0,00001)											
Оцінка відмінностей у підгрупах: хі-квадрат – 20,62; df=1 (p<0,00001); I²=95,1%											
										Переваги у групі фебуксостату	Переваги у групі контролю

ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ*

- ✓ **Ефективна**
терапія подагри
- ✓ **Пригнічення**
утворення
сечової кислоти
- ✓ **Європейська** якість,
українська ціна**



ЕФСТАТ. Р.П. UA/17530/01/01; UA/17530/01/02

Склад: діюча речовина: febuxostat; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Фебуксостат. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Для дозування 80 мг та 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. Для дозування 120 мг. Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП). Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їди. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату 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 та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців. Синдром лізису пухлини (СЛП). Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Застосовують перорально, незалежно від вживання їди. Застосування Ефстату слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати щонайменше 7 діб, однак прийом лікарського засобу можна продовжити до 9 діб відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки. **Спосіб зберігання.** Застосовують перорально незалежно від прийому їди. Діти. Застосування фебуксостату пацієнтам віком до 18 років не показано через відсутність досвіду його застосування в педіатрії. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції були у більшості випадків, легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування. Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Дженефарм СА. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 18 км Мерезонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

** Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ