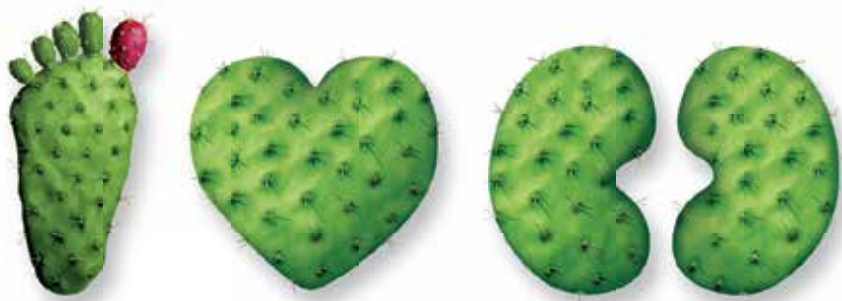


Симптоматична гіперурикемія^{1*}



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 фебуксостат 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. **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



Фебуксостат у лікуванні подагри та гіперурикемії: наразі серцево-судинна безпека є очевидною

Подагра – поширене метаболічне захворювання, клінічний прояв підвищеного рівня сечової кислоти (гіперурикемії), що може спричинити багато несприятливих наслідків для здоров'я, зокрема для серцево-судинної системи [1, 2]. Медикаментозна терапія, спрямована на контроль гіперурикемії, – основа лікування подагри в клінічній практиці.

В останніх дослідженнях продемонстровано, що фебуксостат (новий непуриновий селективний інгібітор ксантиноксидази) є ефективнішим за алопуринол у зниженні рівня сечової кислоти в пацієнтів з гіперурикемією та подагрою. Фебуксостат особливо підходить пацієнтам, які не відповідають на терапію алопуринолом або погано його переносять; не потребує обмеження дози при 1-3 стадіях хронічної хвороби нирок [3].

Однак у 2018 році Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) опубліковано попередження про небезпеку після публікації результатів вивчення серцево-судинної безпеки фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів з подагрою і серцево-судинними супутніми захворюваннями (дослідження CARES [4], під час якого виявили підвищений ризик смерті в пацієнтів із групи фебуксостату, що стало приводом для широкого обговорення серцево-судинних ризиків терапії подагри).

Пацієнти з гіперурикемією і подагрою – це здебільшого люди похилого віку з коморбідними захворюваннями та факторами ризику; питання серцево-судинної безпеки уратнижувальної терапії для них є украй важливим. Чи не стане вона тригером нових інфарктів та інсультів у пацієнтів, котрі вже мають підвищений ризик? Або, навпаки, через зниження рівня уратів слід очікувати на сприятливі наслідки для серцево-судинної системи?

Натомість (на противагу результатам випробування CARES) відкрите рандомізоване дослідження FAST, ініційоване Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA), не підтвердило підвищеного серцево-судинного ризику фебуксостату (порівняно з алопуринолом) [5], з чого й розпочався шлях «реабілітації» фебуксостату як ефективного і безпечного засобу лікування подагри та гіперурикемії. Отже, за допомогою декількох незалежних метааналізів високої методологічної якості послідовно спростовано дані щодо небезпек, пов'язаної з уратнижувальною терапією і фебуксостатом зокрема.

Серцево-судинна безпека фебуксостату порівняно з алопуринолом при лікуванні подагри

L. Gao та співавт. [6] провели пошук контрольованих досліджень у базах даних MEDLINE й Embase, опублікованих у період з 1 березня 2000 по 4 квітня 2021 року (без будь-яких мовних обмежень). Автори виконали систематичний огляд і метааналіз включених клінічних випробувань для оцінки серцево-судинної безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом під час лікування хронічної подагри. Із 240 потенційно відповідних джерел до аналізу було включено 16 досліджень.

За результатами метааналізу фебуксостат демонстрував кращі показники безпеки порівняно з алопуринолом за кінцевими точками екстреної коронарної реваскуляризації та інсульту, знижуючи ці ризики на 16 і 13% відповідно (відносний ризик (BP) реваскуляризації 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-0,90; $p < 0,0001$; BP інсульту 0,87; 95% ДІ 0,79-0,97; $p = 0,009$). Фебуксостат не поступався алопуринолу за кінцевою точкою нефатального інфаркту міокарда (BP 0,99; 95% ДІ 0,80-1,22; $p = 0,91$), смертності від серцево-судинних захворювань (BP 0,98; 95% ДІ 0,69-1,38; $p = 0,89$) та смертності від усіх причин (BP 0,93; 95% ДІ 0,75-1,15; $p = 0,52$).

Отже, початок застосування фебуксостату в пацієнтів з подагрою не асоціювався з підвищеним ризиком смерті чи серцево-судинних подій порівняно з алопуринолом. Окрім того, за даними метааналізу, застосування фебуксостату зумовлює суттєве зниження ризику термінової коронарної реваскуляризації та інсульту. Аналіз підгруп за віком продемонстрував, що лікування фебуксостатом може суттєво зменшити частоту інсультів у пацієнтів віком ≥ 65 років.

Серцево-судинна безпека фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів з гіперурикемією

Гіперурикемія – метаболічний розлад, спричинений порушеннями обміну пуринів або зменшенням екскреції сечової кислоти, що за тривалого підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові маніфестує як подагра; цей розлад є традиційним фактором ризику серцево-судинних захворювань та зіставний з гіперліпідемією, гіпертонією і діабетом [7]. У багатьох країнах алопуринол і фебуксостат рекомендовані як перша лінія терапії асимптомної гіперурикемії, подагри [8].

S. Zhang і співавт. [9] поставили за мету порівняти серцево-судинну безпеку фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів з гіперурикемією (з подагрою або без неї).

У базах даних PubMed, Embase, бібліотеці Кокрейна, CNKI, Wanfang і VIP провели пошук публікацій від найдавніших записів до 8 лютого 2021 року; водночас у реєстрі клінічних досліджень ClinicalTrials.gov шукали неопубліковані дані. До метааналізу включали рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), за допомогою яких здійснювали оцінку алопуринолу (100-900 мг/добу), фебуксостату (20-120 мг/добу) чи плацебо при гіперурикемії. Результати оцінювали за частотою великих серцево-судинних подій (MACE), що визначалися як нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або серцево-судинна смерть. Автори виконали байєсівський мережевий метааналіз за даними включених РКД за допомогою методу моделювання Монте-Карло з ланцюгами Маркова. Додатково склали рейтинги ймовірності та порівнювали площу під кривою кумулятивного рейтингу (SUCRA) настання подій кінцевої точки для кожного варіанта лікування.

Загалом було включено 10 РКД із залученням 18004 учасників. Аналіз мережі досліджень продемонстрував, що не спостерігається значної різниці між фебуксостатом, алопуринолом і плацебо щодо впливу на серцево-судинні події. Достовірність доказів коливалася від дуже низької до помірної. Хоча рейтинги ймовірності та SUCRA не мали статистично значимих відмінностей для фебуксостату проти алопуринолу, вони відображали помітну різницю в ризику серцево-судинних ускладнень порівняно із плацебо, а це свідчить про те, що порівняно із плацебо фебуксостат може запобігати серцево-судинним подіям.

Автори дійшли висновку, що фебуксостат не асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних подій порівняно з алопуринолом. Порівняно із плацебо залишається невизначеним те, чи зменшує фебуксостат і алопуринол ризики серцево-судинних подій; для підтвердження цього автори рекомендують провести дослідження на базі реальної клінічної практики з довгостроковим спостереженням.

Більше жодних сумнівів

H. Deng і співавт. [10] провели метааналіз 20 РКД із метою оцінити те, чи збільшує застосування фебуксостату ризик розвитку серцево-судинних подій, серцевої смерті та смертності від усіх причин. Відповідні публікації шукали в декількох базах даних, включаючи MEDLINE (PubMed, з 1 січня 1966 по 29 лютого 2020 року), Web of Science, Embase (з 1 січня 1974 по 29 лютого 2020 року), ClinicalTrials.gov і Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань. Водночас проводився ручний пошук посилань, наведених в оригінальних дослідженнях і відповідних оглядових статтях.

Отже, 20 досліджень, які відповідали критеріям включення, потрапили до метааналізу. Виявлено, що застосування фебуксостату асоціюється з тенденцією до зниження загальної смертності (BP 0,87; 95% ДІ 0,57-1,32; $p = 0,51$) і смертності від серцево-судинних захворювань (BP 0,84; 95% ДІ 0,49-1,45; $p = 0,53$). Застосування фебуксостату не асоціювалося із серцево-судинними подіями (BP 0,98; 95% ДІ 0,83-1,16; $p = 0,83$). Крім того, виявлено, що ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань не залежить від дози фебуксостату.

У висновку автори зазначили, що застосування фебуксостату не пов'язане зі збільшенням ризику смертності від усіх причин, випадків смерті від серцево-судинних захворювань або із серцево-судинними захворюваннями. Отже, фебуксостат – це безпечний препарат для лікування гіперурикемії та подагри.

Висновки

- Нові докази високого рівня не підтвердили висновків дослідження CARES щодо безпеки фебуксостату в пацієнтів з подагрою та супутніми ССЗ.
- Фебуксостат не збільшує ризиків серцево-судинних захворювань та смертності порівняно з пацієнтами, які не отримують лікування подагри чи приймають алопуринол.
- У деяких категорій хворих фебуксостат навіть виявив тенденцію до профілактики окремих серцево-судинних подій, зокрема коронарної реваскуляризації та інсульту.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Коментар експертів щодо метааналізу H. Deng і співавт., опублікований на перших шпальтах березневого випуску The Journal of Rheumatology

Александра Чарльтон, клінічний фармацевт, доктор фармацевтичних наук;
Пол Ентоні МакМаллан, доктор медичних наук, клінічний доцент, керівник відділу ревматології, медичний факультет школи медицини Каммінга при Калгарському університеті (Альберта, Канада):

«До того, як фебуксостат виявився ефективнішим, алопуринол був нарізним каменем лікування подагри протягом десятиліть. Однак застосування алопуринолу є проблематичним у літніх людей, пацієнтів з нирковою недостатністю та носіїв антигена HLA-B*5801, що визначає тяжкі шкірні алергічні реакції зі смертністю до 30% за найтяжчої форми.

Навіть у тих хворих, які не мають антигена HLA-B*5801, також часто спостерігаються побічні реакції з боку шкіри на алопуринол (фебуксостат для таких пацієнтів забезпечує менший ризик). Для значної частини хворих фебуксостат є найкращою альтернативою, зокрема для HLA-B*5801-позитивних осіб, людей похилого віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та тих, хто не переносить алопуринол у максимальних дозах.

З огляду на недостатню ефективність та безпеку всіх інших препаратів для лікування подагри прикро, що в останніх публікаціях не рекомендовано застосовувати фебуксостат за результатами лише одного дослідження (CARES).

Саме в цьому контексті робота H. Deng і співавт., опублікована в цьому ж номері The Journal of Rheumatology, має найвище клінічне значення з низки причин. По-перше, передумови та мета дослідження були чітко визначені; по-друге, незважаючи на притаманні метааналізам недоліки, методологія та статистика є добре обґрунтованими, а неоднорідність різних досліджень чітко оцінюється; будь-які чинники, що зумовлюють систематичну помилку, всебічно враховуються; по-третє, кількість доказів належно оцінюється відповідно до найкращої міжнародної практики. Отже, демонстрація факту, що пацієнти з подагрою (вже з невід'ємною непропорційною загрозою для серцево-судинної системи), які отримують фебуксостат, не піддаються подальшому ризику, є важливим внеском.

Робота H. Deng і співавт. надає цінну перспективу та реальне уявлення, залучаючи до аналізу пацієнтів з подагрою, які отримували плацебо, а також завдяки проведеному подальших досліджень з більш різноманітними популяціями, ніж у дослідженні CARES. Як влучно зауважили автори, обмеження застосування ефективного препарату (особливо в пацієнтів, які не можуть або не повинні приймати алопуринол) також може спричинити негативні результати, які не були враховані в дослідженні CARES.

Найперше, що чітко демонструє дослідження H. Deng і співавт., – більшість хворих на подагру ризикують померти від серцево-судинних захворювань та інших причин. Відомо, що подагра та гіперурикемія тісно пов'язані з серцево-судинними захворюваннями й підвищеною смертністю від них. Окрім того, особи з подагрою часто мають інші супутні стани, асоційовані з серцево-судинними ризиками та підвищеною смертністю, як-от ожиріння, діабет / метаболічний синдром, гіпертонія, гіперхолестеринемія. За допомогою залучення більш різноманітної популяції для аналізу й оцінки тих суб'єктів, які отримували плацебо, автори довели, що фебуксостат не збільшує ризиків серцево-судинних захворювань порівняно з пацієнтами, котрі не отримують лікування, або тими, хто отримує менш ефективні препарати другої лінії. Таргетом, пов'язаним з неадекватним лікуванням подагри, яка, по суті, є виліковною хворобою, також не слід нехтувати в цій дискусії; оптимальна терапія такого найпоширенішого запального артриту має бути основною метою.

Отже, метааналіз, проведений H. Deng і співавт., надає змогу лікарям чітко зрозуміти аспекти застосування фебуксостату в пацієнтів з подагрою із супутніми серцево-судинними захворюваннями та з перепонами до алопуринолу.