

Фебуксостат: роль та місце в лікуванні гіперурикемії у пацієнтів із подагрою

Подагра – найпоширеніша форма запального артриту, що виникає внаслідок розвитку запалення в місці відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) в осіб із гіперурикемією. Хоча захворювання відоме вже протягом століть, нерідко відсутність належного лікування або недотримання пацієнтом наданих рекомендацій є причиною раннього утворення тофусів і деструктивної артропатії.

Переломним моментом у лікуванні подагри стали останні два десятиліття, упродовж яких міжнародні ревматологічні спільноти розробили алгоритми діагностики, лікування та профілактики захворювання. Зокрема, згідно з оновленими рекомендаціями Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology, ACR, 2020), Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (The UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022), основною стратегією цільового лікування подагри є застосування уратознижувальної терапії (УЗТ).

Якій категорії пацієнтів слід призначити УЗТ?

Відповідно до настанов ACR, показаннями для застосування УЗТ є наявність ≥ 1 підшкірного тофусу, рентгенографічні докази ураження, які можна віднести до подагри, або часті загострення подагри (≥ 2 загострень щороку). УЗТ умовно рекомендується пацієнтам, які раніше мали >1 загострення на рік, але наразі спостерігають їх нечасто (2 на рік), а також особам із хронічною хворобою нирок (ХХН) середньої тяжкості та тяжкою ХХН (≥ 3 стадії), сироватковою концентрацією (СК) >9 мг/дл або сечокам'яною хворобою. В рекомендаціях NICE ще одним показанням до призначення УЗТ пацієнтам із подагрою є поточна терапія діуретиками.

Коли розпочинати УЗТ?

УЗТ зазвичай розпочинають через 2-4 тиж після завершення нападу. Проте, згідно з настановами ACR, УЗТ може бути ініційована одразу під час нападу подагри, при цьому рекомендується дотримуватися стратегії treat-to-target (лікування до досягнення мети), що передбачає титрування та подальший підбір дози препарату з метою досягнення і підтримання цільового рівня СК (<360 мкмоль/л, 6 мг/дл).

Як обрати УЗТ для пацієнтів із подагрою?

Препаратами, які найширше використовуються для УЗТ, є інгібітори ксантиноксидази фебуксостат та алопуринол. На відміну від алопуринолу, фебуксостат має подвійний шлях виведення з організму (нирки/печінка) та не потребує обмеження дози в пацієнтів із помірно зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Якщо раніше фебуксостат рекомендували до застосування лише як препарат другої лінії, коли прийом алопуринолу був неефективний та/або спричиняв серйозні побічні ефекти, то в рекомендаціях NICE (2022) він уперше отримав статус препарату першої лінії терапії подагри.

Чому саме фебуксостат?

Фебуксостат – потужний пероральний селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази, схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) для застосування в пацієнтів із хронічною гіперурикемією з депозицією кристалів МУН. На відміну від алопуринолу, який зв'язується тільки з редукованою формою ксантиноксидази, фебуксостат формує комплекс з обома формами ензиму – редукованою та оксидованою, що зумовлює стійке й тривале пригнічення активності ферменту. Крім того, фебуксостат є селективним інгібітором ксантиноксидази та практично не впливає на інші ферменти пуринового і піримідинового метаболізму.

Доказова база

Фебуксостат довів більшу ефективність щодо зниження рівня сечової кислоти в пацієнтів із гіперурикемією та подагрою порівняно з алопуринолом як в осіб зі збереженою функцією нирок, так і в хворих із помірно зниженою ШКФ, що було продемонстровано в низці клінічних досліджень. Зокрема, в рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових дослідженнях FAST (Becker M. et al., 2005) та APEX (Schumacher H. et al., 2008) тривалістю 52 і 28 тиж відповідно доведено статистично достовірну перевагу обох режимів лікування препаратом фебуксостат (80 мг 1 р/добу та 120 мг 1 р/добу) порівняно з алопуринолом у дозі 100-300 мг 1 р/добу щодо зниження СК <6 мг/дл

(357 мкмоль/л) у хворих із подагрою та вихідним рівнем СК $>8,0$ мг/дл. У дослідженні FAST первинна кінцева точка (зниження рівня СК до 6,0 мг/дл) була досягнута в 53 і 62% пацієнтів, які отримували фебуксостат у дозі 80 мг та 120 мг/добу відповідно, та лише у 21% хворих групи алопуринолу (300 мг/добу).

Схожі результати отримано і в дослідженні APEX – єдиному випробуванні ефективності фебуксостату із плацебо-контролем. Доза алопуринолу в цьому дослідженні підбиралася індивідуально з урахуванням ступеня порушення функції нирок. Зниження рівня СК до 6,0 мг/дл вдалося досягти в 48, 65, 69% пацієнтів, котрі отримували фебуксостат у дозах 80, 120, 240 мг/добу відповідно, у 22% хворих групи алопуринолу та в 0% – у групі плацебо.

Дослідження CONFIRMS (Becker M. et al., 2010) підтвердило ефективність та безпеку фебуксостату в пацієнтів із подагрою та помірно нирковою недостатністю. Щонайменше в 35% хворих, залучених до випробування, спостерігали зниження кліренсу креатиніну в межах 30-89 мл/хв. У цій підгрупі фебуксостат у дозах 40 та 80 мг/добу мав достовірну перевагу над алопуринолом (200 мг/добу) за частотою досягнення цільового рівня СК.

Безпека фебуксостату оцінювалася в 3-річному відкритому мультицентровому рандомізованому розширеному алопуринол-контрольованому дослідженні III фази EXCEL (Becker M. et al., 2009) за участю пацієнтів, які пройшли основні дослідження III фази (APEX або FAST) та продовжили УЗТ у відкритому режимі. Аналіз результатів випробування продемонстрував, що у 80% учасників груп фебуксостату було досягнуто цільового рівня СК у 1-й місяць лікування, після чого він утримувався до кінця спостереження. Регрес тофусних відкладень уратів спостерігався в 46, 36 та 29% пацієнтів у групах фебуксостату 80 мг, фебуксостату 120 мг та алопуринолу 100-300 мг відповідно.

У 5-річному відкритому мультицентровому розширеному дослідженні II фази FOCUS (Schumacher H. et al., 2009) оцінювали ефективність та безпеку утримання цільового рівня СК <360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) на тлі тривалого прийому фебуксостату – в дозі 80 мг/добу в перші 4 тиж із подальшим її титруванням у 3 етапи до 24 тижня до досягнення рівня СК у межах 0,18-0,36 ммоль/л (3,0-6,0 мг/дл). З метою профілактики загострення подагричного артриту в перші 4 тиж пацієнти отримували колхіцин 600 мг 2 р/добу. До завершення 5-річного спостереження рівень СК залишався в цільовому діапазоні в 93% учасників дослідження, при цьому ефективність призначеного лікування не залежала від функції нирок. Пацієнти, в яких на вихідному етапі виявляли тофуси, частіше скаржилися на загострення артриту в перші тижні лікування з піком на 2-му місяці (23%), що відображає процес мобілізації відкладень кристалів уратів із тканин під впливом інгібітора ксантиноксидази. Проте надалі за 5 років спостереження загострень не виникало в жодного учасника дослідження, а тофуси регресували в 69% пацієнтів.

Кардіоваскулярна безпека

Підозри щодо підвищення ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які приймають фебуксостат для лікування подагри, з'явилися в зв'язку з опублікованими результатами дослідження CARES, де було виявлено підвищений ризик смерті пацієнтів цієї групи. Однак у 2020 р. Європейська антиревматична ліга (EULAR) надала пояснення щодо результатів цього випробування, де зазначалося, що 85% смертей спостерігалися після припинення терапії, а не під час лікування, що може бути наслідком різких перепадів рівнів СК на тлі раптової відміни УЗТ.

Не було підтверджено підвищеного кардіоваскулярного ризику фебуксостату порівняно з алопуринолом і у відкритому рандомізованому дослідженні FAST, ініційованому EMA. В цьому випробуванні аналіз призначеного та отриманого лікування продемонстрував майже ідентичні результати щодо впливу фебуксостату й алопуринолу на частоту госпіталізацій щодо нефатального інфаркту міокарда чи гострого коронарного синдрому з позитивним результатом на біомаркери, нефатального інсульту, а також смерті від будь-яких причин включно з летальними випадками через кардіоваскулярні ускладнення. Крім того, зниження рівня уратів було вираженішим у групі фебуксостату порівняно з таким для алопуринолу із середньою різницею $>0,08$ ммоль/л упродовж 16 років.

! Фебуксостат не лише не збільшує ризиків кардіоваскулярних захворювань та смертності порівняно з алопуринолом, а й може запобігати розвитку окремих кардіоваскулярних подій.

За результатами метааналізу, проведеного L. Gao та співавт., фебуксостат демонструє кращі показники безпеки порівняно з алопуринолом за кінцевими точками екстреної коронарної ревазуляризації та інсульту, знижуючи ці ризики на 16 і 13% відповідно (відносний ризик (ВР) ревазуляризації 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-0,90; $p<0,0001$; ВР інсульту 0,87; 95% ДІ 0,79-0,97; $p=0,009$), а також демонструє зіставні з алопуринолом результати за кінцевою точкою нефатального інфаркту міокарда (ВР 0,99; 95% ДІ 0,80-1,22; $p=0,91$), смертності від серцево-судинних захворювань (ВР 0,98; 95% ДІ 0,69-1,38; $p=0,89$), смертності від усіх причин (ВР 0,93; 95% ДІ 0,75-1,15; $p=0,52$). За даними метааналізу, застосування фебуксостату зумовлює суттєве зниження ризику термінової коронарної ревазуляризації та інсульту.

В іншому метааналізі 20 рандомізованих контрольованих досліджень, проведеному H. Deng і співавт., також продемонстровано, що застосування фебуксостату асоціюється з тенденцією до зниження загальної смертності (ВР 0,87; 95% ДІ 0,57-1,32; $p=0,51$) та смертності від серцево-судинних захворювань (ВР 0,84; 95% ДІ 0,49-1,45; $p=0,53$), при цьому ймовірність виникнення серцево-судинних захворювань не залежить від дози фебуксостату.

Отже, згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями з ведення подагри, актуальною є стратегія цільового лікування із застосуванням УЗТ. Фебуксостат – потужний пероральний селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази, який ефективніше (порівняно з алопуринолом) знижує рівень СК у пацієнтів із гіперурикемією та подагрою, а його ефективність не залежить від функції нирок. Фебуксостат не збільшує ризиків кардіоваскулярних захворювань та смертності порівняно з алопуринолом та в окремих випадках може запобігати розвитку кардіоваскулярних подій.

Подафіб – новий фебуксостат в Україні

Нещодавно на фармацевтичному ринку України з'явився новий препарат фебуксостату європейської якості Подафіб від авторитетного вітчизняного виробника АТ «Київський вітамінний завод» за доступною ціною. Наразі Подафіб – це єдиний фебуксостат на ринку України, для якого і виробник (повного циклу), і заявник є українською компанією*.

Подафіб показаний для лікування пацієнтів із хронічною гіперурикемією при захворюваннях, які супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту на цей час чи в анамнезі, а також для терапії та профілактики гіперурикемії у дорослих пацієнтів, котрі отримують хімотерапію щодо гематологічних злоякісних новоутворень із помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини. Слід зазначити, що Подафіб є біоеквівалентним оригінальному фебуксостату, що було доведено результатами дослідження**.

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями ревматологів, фебуксостат є препаратом другої УЗТ у разі гіперурикемії та подагри (FitzGerald J.D. et al., 2020). Як стартову терапію рекомендується призначити алопуринол, представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратом Алопуринол-КВ від АТ «Київський вітамінний завод». Фебуксостат може використовуватися при непереносимості алопуринолу (FitzGerald J.D. et al., 2020). Слід зазначити, що фебуксостат дозволено приймати пацієнтам із хронічною хворобою нирок, оскільки він метаболізується печінкою. Крім того, фебуксостат має доведені ренопротекторні властивості (Kim S. et al., 2017).

Ефективність і профіль безпеки фебуксостату добре вивчені. Згідно з результатами досліджень, 70,7% пацієнтів, які застосовували препарат, досягали цільового рівня сечової кислоти в сироватці крові, а відносне зниження її рівня в сироватці крові наприкінці дослідження порівняно з вихідними показниками становило 45,3% (Borghesi C., Perez-Ruiz F., 2016). При цьому цільового рівня сечової кислоти в сироватці крові було досягнуто у 61% пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок.

Отже, фебуксостат (Подафіб), може відігравати важливу роль у лікуванні пацієнтів із гіперурикемією і подагрою та є обґрунтованим вибором завдяки його ефективності та профілю безпеки.

* За даними www.drlz.com.ua станом на 04.11.2022 р.

** Звіт щодо проведеного дослідження (KVZ-FXT) знаходиться в редакції.

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ*



* Давньоримський політик, великий диктатор
Гай Юлій Цезар хворів на подагру

- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат на ринку, для якого і виробник (повного циклу), і заявник є українською компанією^{1,2}**



¹ <http://www.drhz.com.ua/fbp/ddsites/all/shz?topdocument&style=8548653E587E5244C25882D0069D2A7>

² <http://www.drhz.com.ua/fbp/ddsites/all/shz?topdocument&style=8812909D0E4878CC25882D006C249E>

Реєстраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02. Наказ МОЗ України від 22.04.2022 р. № 673.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності, 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!