

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. Richehte 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 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. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІК® 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 АДЕНУРІК® 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, протипоказань 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 торговельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan



Фебуксостат у лікуванні пацієнтів із гіперурикемією та серцево-судинною патологією

Гіперурикемія – це чинник розвитку подагри, а також ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та судинної патології (Oh et al., 2019; Li et al., 2016). Традиційно гіперурикемією вважається рівень сечової кислоти (СК) сироватки >360 мкмоль/л у жінок та >420 мкмоль/л у чоловіків. Для лікування гіперурикемії застосовують лікарські препарати, що знижують рівень СК, зокрема інгібітори ксантинооксидази (NP-SIXO) фебуксостат і алопуринол. Фебуксостат знижує рівень СК у сироватці ефективніше за алопуринол (Takano et al., 2005; Kamatani et al., 2011). Пропонуємо до вашої уваги огляд статті M. Konishi et al. «Effect of febuxostat on clinical outcomes in patients with hyperuricemia and cardiovascular disease» видання International Journal of Cardiology (2022; 349: 127-133), які досліджували вплив фебуксостату на клінічні результати у пацієнтів із гіперурикемією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Ефекти фебуксостату в пацієнтів з гіперурикемією і подагрю вивчали в декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Дослідження CARES за участю 6190 пацієнтів із подагрюю та ССЗ продемонструвало, що фебуксостат не збільшував частоту СС-подій порівняно з алопуринолом (White et al., 2018). Такий результат отримано в дослідженні FAST за участю 6128 пацієнтів, які страждали на подагру та мали щонайменше один чинник ризику ССЗ (Mackenzie et al., 2020).

У РКД Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED, 2019), що проводилося в 141 медцентрі Японії, порівнювали частоту ниркових, церебральних та СС-подій у пацієнтів похилого віку з гіперурикемією без подагри та з чинниками ризику ниркової, церебральної та СС-патології. Учасники дослідження отримували лікування фебуксостатом або традиційну терапію з модифікацією способу життя. Нагадаємо, що в Японії фебуксостат схвалено до використання пацієнтами з гіперурикемією незалежно від наявності подагри, тоді як в Європі і США – лише особам із подагрюю. За даними цього РКД, фебуксостат знижував частоту настання комбінованої кінцевої точки, що передбачала церебральні, ниркові та СС-події (Kojima et al., 2017, 2019).

Пацієнти із ССЗ мають вищий ризик СС-подій (White et al., 2018). Зокрема, оксидативний стрес, що виникає під час обміну СК, спричиняє ендотеліальну дисфункцію та прогресування атеросклерозу, поєднання ССЗ і гіперурикемії може бути варіантом гіперурикемічного кардіо-метаболічного синдрому навіть без нападів подагри (Heinig et al., 2006).

Щоб визначити, чи має фебуксостат переваги щодо профілактики СС-подій у пацієнтів із гіперурикемією та ССЗ, було проведено post-hoc аналіз даних РКД FREED (Konishi et al., 2022). Цей аналіз виконували в підгрупах пацієнтів із ССЗ. Під ССЗ розуміли інсульт в анамнезі, ішемічну хворобу серця (ІХС) або серцеву недостатність (СН).

Матеріали та методи

У дослідженні FREED брали участь пацієнти віком ≥ 65 років із гіперурикемією (сироватковий рівень СК $>7,0$ але $\leq 9,0$ мг/дл) з одним або більше чинниками ризику церебральної, ниркової або СС-патології, а саме артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) від ≥ 30 до <60 мл/хв/1,73 м² упродовж 3 міс. до початку дослідження) і ССЗ, що виникло не пізніше ніж за 3 місяці до початку дослідження. Учасників рандомізували до двох груп: одна отримувала фебуксостат (початкова доза 10 мг/добу з поступовим збільшенням до 40 мг/добу), друга – не отримувала. Із дослідження виключено осіб, які мали злоякісні пухлини, активні подагричні тофуси, нефротичний синдром, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², тяжку АГ, дисфункцію печінки або потребували гемодіалізу. Також до участі не допускали пацієнтів, які приймали будь-які пероральні антигіперурикемічні засоби (Kojima et al., 2017, 2019).

Верхню межу рівня СК у сироватці для учасників визначали на підставі того, що за показника $>9,0$ мг/дл ризик подагричного артриту становить $\geq 20\%$ (Campion et al., 1987).

У групі, яка не отримувала фебуксостат, пацієнти могли приймати алопуринол (100 мг перорально), якщо впродовж дослідження в них підвищувався рівень СК. Антигіперурикемічні засоби, крім фебуксостату і алопуринолу, під час дослідження пацієнтам вживати не дозволяли. Спостереження тривало 36 місяців.

Первинна кінцева точка була комбінованою та охоплювала: фатальні й нефатальні церебральні, ниркові та СС-події, а також смерть,

не пов'язану із церебральними або кардіоренальними захворюваннями. Вторинна кінцева точка передбачала окремі церебральні, ниркові та СС-події, а вторинна жорстка кінцева точка – сукупність летальних випадків із будь-яких причин, цереброваскулярних захворювань або нефатальних коронарних подій. Також у post-hoc аналізі брали до уваги всі випадки смерті протягом досліджуваного періоду.

Серед учасників FREED ССЗ в анамнезі мали 21,9%, тобто 234 пацієнти. Із них 86 осіб перенесли інсульт, 90 – ІХС, 74 – СН і 25 – хвороби судин. Супутня медикаментозна терапія була подібною у групах фебуксостату та традиційної терапії. Жоден із пацієнтів не отримував колхіцин і/або канакінумаб на початку РКД, 7 пацієнтів приймали колхіцин під час дослідження через напад подагри (тривалість курсу – 3 дні). Середня доза фебуксостату становила 29,1 мг/добу (стандартне відхилення [СВ] 12,3) у кінцевій точці.

У групі традиційного лікування 27,7% пацієнтів отримували 100 мг алопуринолу. Пацієнти із ССЗ мали нижчий систолічний артеріальний тиск (АТ), вищий рівень гіперліпідемії та частіше історію куріння порівняно з пацієнтами без ССЗ. Також у пацієнтів із ССЗ фіксували вищий рівень N-термінального натрійуретичного пептиду, альбуміну сечі та білка сечі.

Клінічні результати

Частота подій була вищою серед пацієнтів із ССЗ, ніж у пацієнтів без ССЗ і в первинній кінцевій точці (34,2 проти 23,7% відповідно, $p < 0,001$), і у вторинній жорсткій кінцевій точці (8,1 проти 3,6% відповідно; $p = 0,004$), і щодо смертності через будь-які причини (8,5 проти 4,5% відповідно; $p = 0,022$). Частота уражень нирок – найчастішої події у вторинній кінцевій точці – була подібною серед пацієнтів із ССЗ або без них (18,8 проти 18,2%; $p = 0,755$).

Лікування фебуксостатом було пов'язане з нижчою частотою настання первинної кінцевої точки в пацієнтів із ССЗ (відношення ризиків [ВР] 0,601; $p = 0,026$ з абсолютним зниженням ризику 9,1%), і стійкий ефект фебуксостату спостерігали в підгрупах пацієнтів із/без ССЗ (рис.).

Значне зниження частоти настання первинної кінцевої точки у групі, що отримувала фебуксостат, спостерігали в пацієнтів із ССЗ навіть після поправки щодо супутнього застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокуєторів рецепторів ангіотензину (БРА), бета-блокуєторів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК), статинів і діуретиків (ВР 0,556; $p = 0,012$).

Жорстка кінцева точка наставала рідше у групі фебуксостату, ніж у групі традиційного лікування (6,1 проти 10,1%; ВР 0,555; $p = 0,223$), хоча різниця не була статистично значущою (рис.).

У пацієнтів із ССЗ ушкодження нирок траплялося рідше серед тих, хто приймав фебуксостат, ніж у групі традиційного лікування (ВР 0,718), так само, як і смерть через будь-які причини (2,6 проти 14,3% відповідно; ВР 0,160; $p = 0,04$), зі значною взаємодією між групами пацієнтів із/без ССЗ (рис.).

Щодо настання вторинної кінцевої точки, то для кожної складової ураження нирок найчастішою подією був розвиток мікроальбумінурії / слабкої протеїнурії.

Відповідно, у підгрупі із ССЗ 2 (1,7%) і 7 пацієнтів (5,9%) у групі фебуксостату і традиційного лікування померли через церебральну, ниркову або СС-патологію.

У пацієнтів без ССЗ рівень альбуміну в сечі був значно вищим у групі, яка не отримувала фебуксостат, зі значною взаємодією між підгрупами пацієнтів із/без ССЗ. Взаємодії між групами відносно рівня білка сечі не виявлено.

Обговорення

Пацієнтів із ССЗ розглядають як підгрупу високого ризику серед пацієнтів із гіперурикемією та/або подагрюю. Дійсно, дослідження FAST виявило, що пацієнти з інфарктом міокарда, інсультом або гострим коронарним синдромом в анамнезі мали вищу частоту подій щодо комбінації інфаркту міокарда, інсульту або СС-смерті, ніж пацієнти без такого анамнезу (14,5-15,1% проти 6,4-7,85% відповідно) (Mackenzie et al., 2020).

У дослідженні CARES пацієнти з інфарктом міокарда або ревазуляризацією серця в анамнезі мали вищу частоту подій, пов'язаних із СС-смертю, інфарктом міокарда, інсультом або ургентною ревазуляризацією, ніж пацієнти без такого анамнезу (13,9-16,6% проти 7,5-8,1% відповідно) (White et al., 2018).

Частота розвитку ниркових порушень у дослідженні FREED у пацієнтів із/без ССЗ була подібною (18,8 проти 18,2% відповідно). Хоча відомо, що наявність ССЗ є чинником ризику розвитку ниркової недостатності, у цьому дослідженні частота інших подій, окрім альбумінурії, була дуже низькою, що могло призвести до подібної частоти подій у пацієнтів із/без ССЗ (Rangaswami et al., 2019).

Під час аналізу спостерігали достовірно нижчий ризик настання первинної кінцевої точки та смерті через будь-які причини в пацієнтів із ССЗ, які отримували фебуксостат, ніж у тих, хто не отримував препарат. Хоча достовірне зниження ризику настання первинної кінцевої точки фебуксостатом спостерігали лише в осіб із ССЗ (абсолютне зниження ризику 9,1%), фебуксостат суттєво знижував показники первинної кінцевої точки й у пацієнтів без ССЗ. Частота настання жорсткої кінцевої точки та більшості інших

подій, що входили до вторинної кінцевої точки, зокрема ниркової недостатності в пацієнтів із ССЗ, була подібною в групах застосування фебуксостату і традиційної терапії.

Заслужує на увагу той факт, що в підгрупі пацієнтів із ССЗ частота смерті через будь-які причини під час аналізу смертності була значно нижчою в групі фебуксостату, ніж у групі, яка не отримувала препарат. Крім того, спостерігали значну взаємодію між підгрупами осіб із/без ССЗ. Ці результати можуть свідчити на користь застосування фебуксостату порівняно зі стратегією лікування без фебуксостату в межах вторинної профілактики СС-подій. Фебуксостат може бути варіантом лікування неподагричної безсимптомної гіперурикемії, ускладненої ССЗ на кшталт кардіометаболічного синдрому високого ризику. При цьому рівні СК у сироватці крові, що підвищують ризик СС-подій, можуть бути нижчими, ніж ті, що їх використовують для діагностування гіперурикемії в клінічній практиці (Viridis et al., 2020; Maloberti et al., 2020).

У цьому дослідженні ниркова недостатність була найчастішою подією, але в пацієнтів без ССЗ у групі фебуксостату вона зустрічалася рідше, ніж у групі, яка не отримувала цей препарат. У кожному компоненті ниркової недостатності розвиток мікроальбумінурії / слабкої протеїнурії належав до найчастішої ниркової події. Крім того, у пацієнтів без ССЗ рівень альбуміну в сечі був значно нижчим у групі фебуксостату, ніж у групі традиційного лікування, і було виявлено значну взаємодію між підгрупами. Ці результати свідчать про те, що фебуксостат може бути корисним для пацієнтів із ранньою стадією ендотеліальної дисфункції, де мікроальбумінурія може відображати дисфункцію ендотелію судин і клубочків (Stehouwer et al., 2006). Отримані дані можуть узгоджуватися з результатами попереднього рандомізованого дослідження фебуксостату, яке виявило, що зниження ШКФ на ранніх стадіях ХХН було помірним (Kimura et al., 2018).

Втім, цей post-hoc аналіз має декілька обмежень. По-перше, через обмежену кількість пацієнтів у кожній субпопуляції із ССЗ (тобто з ІХС, СН, інсультом та ін.) був неможливий детальний аналіз впливу інгібіторів ксантинооксидази за кожного захворювання. По-друге, вихідні рівні альбуміну в сечі в пацієнтів із ССЗ відрізнялися між групами фебуксостату і традиційного лікування, що могло позначитися на результатах. По-третє, підгрупа, яка не отримувала фебуксостат, була гетерогенною, зокрема охоплювала пацієнтів, які отримували низькі дози алопуринолу, і тих, які не отримували лікування, нівелюючи ефекти фебуксостату.

Висновки

На підставі post-hoc аналізу даних дослідження FREED можна зробити такі висновки:

1. Пацієнти з гіперурикемією та ССЗ мали підвищений ризик настання первинної кінцевої точки, вторинної жорсткої кінцевої точки та смерті через будь-які причини.
2. У пацієнтів із ССЗ показники первинної кінцевої точки та смерті через будь-які причини були значно нижчими у групі застосування фебуксостату, ніж у тій, яка отримувала традиційне лікування.
3. У пацієнтів без ССЗ рівень альбуміну в сечі був нижчим у групі фебуксостату, ніж у тій, яка отримувала традиційне лікування.

Отримані дані свідчать про те, що фебуксостат у межах вторинної профілактики знижує ризик комбінації церебральних, і ниркових СС-подій та смерті через будь-яку причину в пацієнтах із безсимптомною гіперурикемією без подагри. Результати представленого дослідження можуть мати кілька клінічних наслідків. Зокрема, призначення фебуксостату пацієнтам із гіперурикемією та супутніми ССЗ зменшує рівень СК у сироватці, а отже, може мати сприятливий вплив на частоту кардіоренальних подій та смерті через будь-яку причину порівняно зі стратегіями лікування без фебуксостату.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

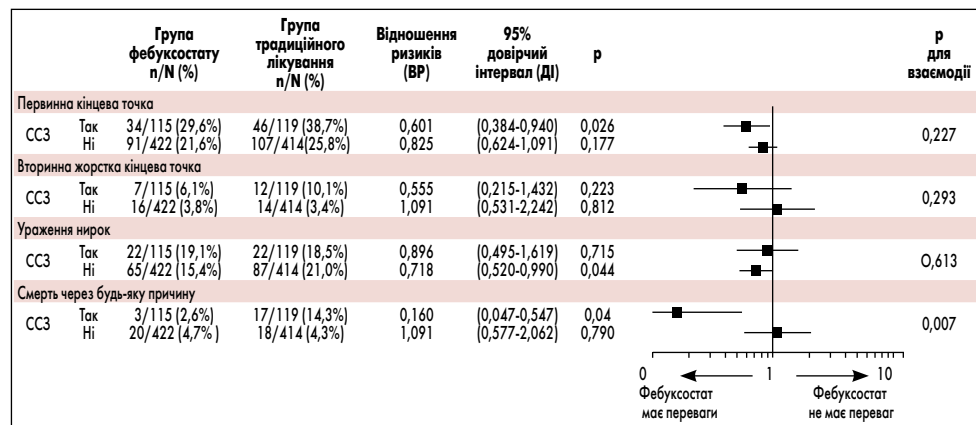


Рисунок. Частота настання первинної комбінованої кінцевої точки, вторинної жорсткої кінцевої точки, ураження нирок і смерті через будь-яку причину в групах фебуксостату і традиційного лікування відповідно до наявності або відсутності супутніх ССЗ у post-hoc аналізі даних дослідження FREED

Адаптовано за M. Konishi et al., 2022.