

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* 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. АДЕНУРИК® показаний дорослим пацієнтам.

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

**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.** АДЕНУРИК® 80 мг та АДЕНУРИК® 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. АДЕНУРИК® показаний дорослим пацієнтам. **Противпоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРИК® 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 АДЕНУРИК® 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 нирки. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-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 торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan



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.<sup>1</sup>



# Ренопротекторна дія фебуксостату за контраст-індукованого гострого ураження нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3-ї стадії

**Гостре контраст-індуковане ураження нирок (ГКІУН) є третьою за поширеністю причиною гострого ураження нирок серед госпіталізованих пацієнтів. Захворюваність на ГКІУН поступово зростає, особливо серед осіб, які мали первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), внаслідок нестабільності гемодинаміки та неадекватної профілактики (Sun et al., 2019). Результати нещодавнього дослідження засвідчили зниження частоти ГКІУН у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) після ЧКВ завдяки застосуванню фебуксостату, що має ренопротекторний ефект (Sarhan et al., 2023).**

## Гостре контраст-індуковане ураження нирок та його механізми

Часто ГКІУН вважають тимчасовим явищем, оскільки у 80% пацієнтів протягом 1-3 тиж. рівень креатиніну в сироватці крові повертається до значень, що відповідають нормі. Водночас у деяких пацієнтів ГКІУН асоціюється з багатьма побічними ефектами, як-от прогресування ниркової недостатності з подальшою необхідністю замісної ниркової терапії, подовження тривалості перебування в стаціонарі, серцево-судинні події та підвищення рівня смертності (Azzalini et al., 2020).

До ГКІУН призводять три основні механізми: вазоконстрикція ниркових судин із посиленням медулярної гіпоксії, утворення активних форм кисню та підвищення токсичності клітин ниркових каналців. Зрештою, усі ці механізми спричиняють апоптоз ендотеліальних та епітеліальних клітин та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (Vlachopoulos et al., 2019). Окислювальний стрес відіграє ключову роль у розвитку ГКІУН; контрастна речовина чинить згубний вплив на механізм антиоксидантного захисту. Зниження ШКФ зумовлює гіперперфузію мозкової речовини нирок і підвищення в'язкості крові, яку фільтрують нефрони. Медулярна гіперперфузія призводить до зменшення доставки кисню, що, своєю чергою, спричинює ішемічне ураження ниркових каналців (Morcos et al., 2019).

Вочевидь, цікавим буде дослідження деяких терапевтичних втручань для визначення механізмів вищезгаданого патогенетичного ланцюга, що являє собою актуальну проблему в клінічній практиці.

## Сечова кислота як медіатор гострого ураження нирок

Сечова кислота є біологічним чинником, який має нейростимуляторну, прозапальну дію, активує вроджену імунну відповідь, а також чинить про- та антиоксидантну дію. Описані ефекти можуть бути пояснені зв'язком сечової кислоти з розвитком хронічної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД), метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, а також ХХН. Результати декількох клінічних досліджень засвідчили, що в разі ХХН гіперурикемія є важливим предиктором її виникнення та прогресування (Von Lueder et al., 2015; Nakagawa et al., 2006; Kanbay et al., 2013). Своєю чергою, терапевтичні втручання, які знижують рівень сечової кислоти в сироватці, допомагають успішно уповільнювати прогресування зниження функції нирок у пацієнтів із ХХН та гіперурикемією (Hahn et al., 2017).

Нещодавно було запропоновано гіпотезу, відповідно до якої сечова кислота є потенційним медіатором гострого ураження нирок (ГУН) внаслідок як системних, так і місцевих ефектів гіперурикемії, завдяки кристалозалежним і кристалонезалежним механізмам. Зокрема, кристалозалежні механізми гіперурикемії, особливо за синдрому лізису пухлини, призводять до індукованої кристалами тубулопатії з підвищенням тиску в каналцях і резистентності ниркових судин, внаслідок чого відбувається зниження ШКФ і, зрештою, розвитку ГУН.

Щодо кристалонезалежних механізмів, експериментально описано, що без відкладення кристалів навіть незначна гіперурикемія може підвищувати ризик розвитку ГУН через прозапальні та антиангіогенні механізми. Власне, сечова кислота індукує активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищення вмісту медіаторів запалення, активних форм кисню, зниження біодоступності оксиду азоту, порушення авторегуляції нирок і подальше зниження ШКФ. Усі ці передбачувані ефекти можуть підвищувати схильність пацієнта до ГУН (Joung et al., 2014).

Крім того, фундаментальні зміни у вазоконстрикторних механізмах і судинній системі нирок, які відбуваються в разі розвитку ГУН, подібні до тих, які виникають за гіперурикемії. Відповідно до цієї гіпотези вчені досліджували здатність засобів, що знижують рівень сечової кислоти, забезпечувати ренопротективний ефект завдяки зменшенню ризику ГУН.

Фебуксостат – непуриновий аналог інгібітора ксантиноксидоредуктази (іКОР), який продемонстрував кращий захист органів, ніж алопуринол. Вища ефективність інгібіторів непуринових аналогів пояснюється сильнішим інгібуванням активності КОР, знижуючи в такий спосіб окислювальний стрес. Також припускають, що фебуксостат пригнічує запалення й апоптоз внаслідок передачі сигналу мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) (Tsukamoto et al., 2022).

Препарат чинить потужний гіпоурикемічний ефект без серйозних негативних наслідків навіть у пацієнтів із ХХН 1-3-ї стадії. На додаток до уратознижувального ефекту фебуксостат може чинити ренопротекторний вплив завдяки зменшенню окислювального стресу і вмісту запальних біомаркерів (Niga et al., 2015).

Для порівняння ренопротекторної дії та ефективності зниження рівня сечової кислоти фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів із ХХН було виконано декілька клінічних досліджень (Lee et al., 2019). Вчені оцінювали ренопротекторні ефекти фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів із ХХН та гіперурикемією. За даними дослідження, фебуксостат виявився кращим за алопуринол щодо сповільнення погіршення функції нирок у пацієнтів як із ХХН, так і з гіперурикемією (Pan et al., 2019).

## Ренопротекторна дія фебуксостату в профілактиці ГКІУН

У рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали ренопротекторний ефект фебуксостату в профілактиці ГКІУН у пацієнтів із ХХН 3-ї стадії, яким виконували ЧКВ. Дослідження було залучено 120 пацієнтів із ХХН 3-ї стадії із гострим коронарним синдромом, скерованих до кардіологічного відділення лікарні університету Айн-Шамс (Єгипет) для виконання ЧКВ та стентування. Критеріями включення були: вік >18 років (середній вік учасників – 60±7,32 року), ХХН 3-ї стадії, терапія високими дозами статинів (аторвастатин у дозах 40-80 мг/добу) та виконання ЧКВ.

Із дослідження виключили пацієнтів з алергією на фебуксостат або тих, хто отримував лікування препаратами для зниження рівня сечової кислоти (алопуринол та ін.), а також із важкими виснажливими захворюваннями (цироз печінки, гіпоальбуміємія, серцева недостатність) та у яких перипроцедурно розвинулася гемодинамічна нестабільність. Крім того, було виключено осіб, які під час процедури зазнали дії високоосмолярного контрасту. У всіх пацієнтів застосовували низькоосмолярну контрастну речовину та виконували внутрішньовенну гідратацію у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії фізіологічного розчину зі швидкістю 0,5 мл/кг/год принаймні за 2-12 год до процедури та протягом 6-24 год після неї. Вони також перорально отримували N-ацетилцистеїн (600 мг двічі на добу напередодні та в день впливу контрасту), або одну дозу перипроцедурно (1200 мг протягом 4 год після впливу контрасту).

Учасників дослідження у випадковий спосіб розподілили на дві групи. Основна група дослідження налічувала 60 пацієнтів, які отримували фебуксостат (80 мг протягом 6-18 год до процедури та 6-18 год після коронарного втручання із часовим інтервалом 24 год між двома дозами). Препарат додавали до традиційного лікування (внутрішньовенна гідратація та N-ацетилцистеїн). До контрольної групи увійшли 60 пацієнтів, які отримували лише традиційне лікування (внутрішньовенна гідратація та N-ацетилцистеїн). У всіх учасників дослідження виконували комплексний збір анамнезу з особливим акцентом на вік, стать, супутні захворювання та анамнез щодо застосування лікарських засобів. Також до та після процедури здійснювали комплекс біохімічних досліджень, оцінювали ризик за Мехраном та розраховували прогнозований ризик ГУН (Mehran et al., 2004).

Первинною кінцевою точкою дослідження була частота ГКІУН, яку визначали як підвищення рівня креатиніну в сироватці  $\geq 0,3$  мг/дл або  $\geq 1,5$ - $1,9$  раза проти вихідного впродовж 3 днів після внутрішньосудинного введення контрастної речовини. За пацієнтами спостерігали впродовж 3-5 днів щодо розвитку ГКІУН.

## Непризначення фебуксостату — один із незалежних чинників ризику розвитку ГУН

Захворюваність на ГУН була вищою в контрольній групі зі статистично значущою різницею. Незалежними значущими чинниками ризику, які призвели до ГУН, були непризначення фебуксостату, ЦД, високий рівень сечовини, креатиніну, ХХН стадії 3В, високий бал за шкалою Мехрана та високий ризик ГУН. Доза фебуксостату становила 80 мг за 6-18 год до та після процедури з інтервалом 24 год між двома прийманнями. В інших дослідженнях повідомляли про різні дози. Гіпоурикемічний ефект фебуксостату був очевидним протягом години після застосування препарату. Найнижчий рівень

уратів у сироватці сильно варіював, але досягався в середньому через  $24 \pm 16$  год після приймання фебуксостату в дозі 80 мг (Kamel et al., 2020).

У поточному дослідженні обидві групи були порівнянні за початковими характеристиками, супутніми медичними розладами і результатами лабораторних досліджень, зокрема рівнями сечової кислоти, креатиніну сироватки, рШКФ, а також стадією ХХН. Фебуксостат мав сприятливий профіль безпеки та добре переносився у групі пацієнтів, які приймали вказаний засіб. У цій групі не виявлено побічних ефектів, зокрема серцево-судинних подій і тяжких алергічних реакцій.

В основній групі не було статистично значущої різниці між сироватковими рівнями сечовини, креатиніну та сечової кислоти до та після застосування контрасту. Однак у контрольній групі, попри відсутність статистичної різниці сироваткових рівнів сечової кислоти до і після застосування контрасту, спостерігали статистично значущу різницю сироваткових рівнів сечовини ( $p=0,0001$ ) і креатиніну ( $p=0,014$ ).

Крім того, виявлено статистично значущу різницю між групами щодо рівнів сечовини ( $p=0,006$ ) і креатиніну ( $p=0,02$ ) після введення контрасту, оскільки рівні сечовини та креатиніну були вищими в контрольній популяції. Водночас статистично значущої різниці рівнів сечової кислоти не виявлено ( $p=0,5$ ). Що стосується зміни рівнів креатиніну та сечовини до та після застосування контрасту, різниця між обома групами була статистично значущою ( $p=0,0001$ ), але щодо рівнів сечової кислоти значущих змін між групами не зафіксовано. Статистично значущої різниці щодо розрахованого бала Мехрана та прогнозованого ризику ГКІУН між групами теж не виявлено. Однак частота ГУН у досліджуваній групі була значно нижчою ( $p=0,048$ ).

Залежно від наявності ГКІУН усього досліджувану популяцію ( $n=120$ ) розподілили на дві групи: перша – із ГКІУН ( $n=22$ ); друга – без нього ( $n=98$ ). Обидві групи порівнювали за демографічними показниками, супутніми захворюваннями, вихідними даними лабораторних досліджень, вихідними застосовуваними препаратами, зокрема за використанням фебуксостату, об'ємом контрасту, оцінкою ризику за Мехраном та прогнозованим ризиком ГКІУН.

За демографічними показниками і супутніми захворюваннями статистично значущих відмінностей між обома групами не виявлено, за винятком ЦД, частота якого у групі ГКІУН була значно вищою ( $p=0,009$ ).

Що стосується функції нирок, то перед процедурою сироваткові рівні креатиніну та сечовини були значно вищими в групі ГКІУН ( $p=0,0001$  та  $p=0,017$  відповідно), тоді як рШКФ у групі ГКІУН – значно нижчою ( $p=0,0001$ ). Крім того, значно більша частка групи пацієнтів із ГКІУН на початковому етапі мала стадію ХХН 3В порівняно з учасниками групи без ГКІУН (із більшою часткою пацієнтів на стадії 3А) ( $p=0,005$ ). Проте в обох популяціях не виявлено статистично значущої різниці щодо сироваткових рівнів сечової кислоти.

Хоча статистичних відмінностей між обома групами щодо частоти застосування інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину або інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу не виявлено, частка пацієнтів, які отримували фебуксостат перипроцедурно, була значно вищою в групі без ГКІУН ( $p=0,048$ ). Що стосується процедурного контрасту, обидві групи були порівнянними ( $p=0,758$ ).

## Висновки

Фебуксостат – непуриновий аналог іКОР, який має потужний гіпоурикемічний ефект без серйозних негативних наслідків навіть для пацієнтів із ХХН 1-3-ї стадії. Із високим рівнем достовірності було продемонстровано, що фебуксостат забезпечує ренопротекторну дію, що, своєю чергою, сприяє зменшенню захворюваності на ГКІУН серед пацієнтів із ХХН 3-ї стадії, яким виконують ЧКВ.

Вказаний препарат має сприятливий профіль безпеки та добре переноситься пацієнтами із ХХН, до того ж є відносно недорогим, що також важливо. Застосування фебуксостату не спричиняє побічних ефектів, зокрема серцево-судинних подій і тяжких алергічних реакцій. Попри обмежені дослідження щодо застосування фебуксостату для захисту від ГКІУН серед пацієнтів із ХХН, автори дослідження рекомендують його застосування пацієнтам із ХХН 3-ї стадії, особливо з гіперурикемією.

Перш ніж застосовувати контраст у пацієнтів із ХХН рекомендовано використовувати показники ризику розвитку ГУН. Така тактика необхідна для того, щоб відповідно до результатів значаних показників стратифікувати пацієнтів та індивідуалізувати тип контрастування, а також обсяг і характер профілактичних заходів.