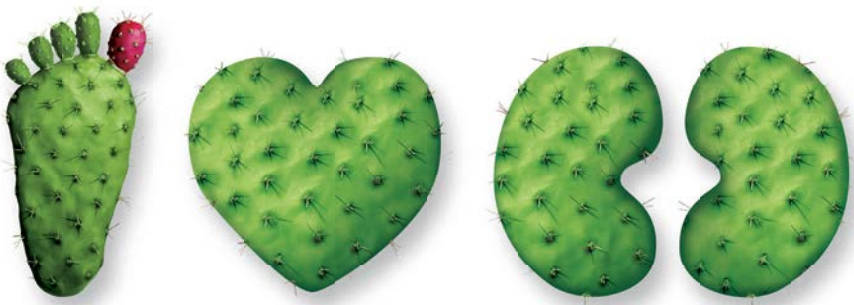


Симптоматична гіперурикемія^{1*}



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

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 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 випуску.** 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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.



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

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Розширюючи горизонти: багатогранне терапевтичне застосування фебуксостату

Фебуксостат – інгібітор ксантиноксидази нового покоління, розроблений для лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою, що активно вивчається як універсальний терапевтичний засіб, котрий потенційно може використовуватися за різних патологічних станів. У цьому огляді розглянуто механізм дії фебуксостату, його ефективність при лікуванні подагри, профіль безпеки, вплив на серцево-судинну систему, нирки та печінку, а також перспективи застосування в лікуванні інших захворювань, пов'язаних із підвищеним рівнем сечової кислоти та запаленням.

Механізм дії, фармакологічні характеристики

Фебуксостат вибірково пригнічує фермент ксантиноксидазу, чим перешкоджає перетворенню ксантину та гіпоксантину на сечову кислоту. Цей механізм дії допомагає знизити рівень сечової кислоти в сироватці крові, зменшуючи ризик гострих нападів подагри й утворення кристалів уратів у тканинах [1, 2].

Деякі ключові фармакокінетичні параметри фебуксостату [3]

- ✓ Абсорбція: фебуксостат добре всмоктується після перорального прийому з піком концентрації у плазмі протягом 1-1,5 год після прийому.
- ✓ Розподіл: препарат має помірний об'єм розподілу у всіх тканинах організму; зв'язується з білками плазми, насамперед з альбуміном.
- ✓ Метаболізм: фебуксостат піддається метаболізму в печінці, переважно через цитохром P450, до неактивних метаболітів.
- ✓ Виведення: фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирки – приблизно 49% із сечею, а близько 45% – із калом. Період напіввиведення становить 5-8 год у здорових осіб.

Роль у лікуванні подагри

Ефективно знижуючи рівень сечової кислоти в організмі, фебуксостат забезпечує полегшення симптомів подагричного артриту. Підтримання цільового рівня сечової кислоти є основною метою довгострокового лікування подагри [4]. Ефективність фебуксостату щодо тривалого стійкого контролю гіперурикемії добре задокументована в клінічних дослідженнях. Це важливо для запобігання новим нападам подагри та розвитку тофусів, які спричиняють ушкодження та деформацію суглобів. На початку лікування можливе збільшення частоти нападів подагри. Саме тому рекомендована тривалість профілактики нападів подагри становить щонайменше 6 міс [2, 4].

Здатність фебуксостату впливати на пов'язаний із сечовою кислотою синовіт відкриває потенціал для раннього втручання та запобігання прогресуванню захворювання [5]. Зменшення вираженості синовіту є особливо важливим на ранніх стадіях подагричного артриту. За відсутності лікування або в разі неадекватної терапії захворювання може прогресувати до серйознішого ураження суглобів і хронічного запалення. Пацієнти, які отримували терапію фебуксостатом, повідомляли про зменшення болю, набряку та чутливості суглобів, що вказує на зменшення синовіту [5, 6]. Фебуксостат у лікуванні синовіту доповнює наявні методи симптоматичного лікування подагричного артриту, такі як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і колхіцин [7].

На відміну від деяких старих інгібіторів ксантиноксидази, як-от алопуринол, фебуксостат не потребує корекції дози в пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня. Простий підбір дози (80 мг або 120 мг залежно від результатів повторного аналізу сечової кислоти) та прийом один раз на день робить його більш зручним варіантом для багатьох пацієнтів [2, 7].

Профіль безпеки та серцево-судинні ефекти

Фебуксостат демонструє сприятливий профіль безпеки в різних клінічних умовах. Повідомлень про побічні явища, пов'язані із застосуванням фебуксостату, загалом мало. Це вказує на те, що даний лікарський засіб добре

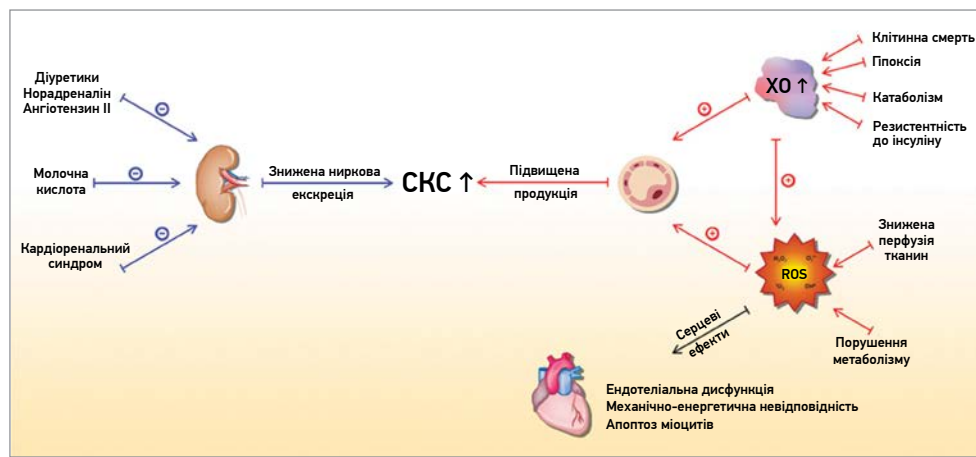


Рис. Основні механізми підвищення рівня сечової кислоти в сироватці при серцевій недостатності та шкідливий вплив активності ксантиноксидази на серце (адаптовано з Kumri'c et al., 2021)

Примітки: SCC – сечова кислота сироватки; ROS – реактивні форми кисню; XO – ксантиноксидаза.

переноситься багатьма пацієнтами. Слід зазначити, що безпека та переносимість фебуксостату були підтверджені у вразливих популяціях пацієнтів, у тому числі з такими супутніми захворюваннями, як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет [7, 8].

Фебуксостат зазвичай вважається безпечним для печінки і не має вираженої гепатотоксичності, що робить його варіантом вибору для пацієнтів із подагрою та супутніми захворюваннями печінки, які потребують терапії для зниження рівня сечової кислоти. Ця особливість відрізняє його від інших протиподагричних лікарських засобів, застосування яких може становити ризик для печінки [3].

Тривалий час точаться дискусії навколо серцево-судинної безпеки уратзнижувальної терапії. У рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали безпеку фебуксостату та алопуринолу щодо серцево-судинної системи в пацієнтів із подагрою та факторами серцево-судинного ризику. Дослідження показало зіставний ризик серйозних серцево-судинних подій у групах терапії. Частота загострень подагри також істотно не відрізнялася між двома групами лікування [8].

З іншого боку, уратзнижувальний та протизапальний ефекти фебуксостату стали предметом вивчення в контексті можливої клінічної користі для пацієнтів із коморбідними серцево-судинними захворюваннями. Гіперурикемія та запалення відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні таких станів, як атеросклероз, серцева недостатність й інша серцево-судинна патологія [17]. Деякі дослідження показують, що протизапальні властивості фебуксостату можуть допомогти пом'якшити запальні процеси, пов'язані з атеросклерозом. Відтак, він міг би сприяти стабілізації артеріальних бляшок і профілактиці серцево-судинних подій, як-от інфаркти та інсульту [18].

Численні великі популяційні дослідження показують, що гіперурикемія є незалежним предиктором смерті при гострій та хронічній серцевій недостатності, що робить її значущим прогностичним фактором в обох випадках [7]. Нові дані свідчать про те, що сечова кислота бере участь у патогенезі серцевої недостатності [9] (рис.). Kondo та співавт. досліджували інгібування ксантиноксидази фебуксостатом у макрофагах та його вплив на фіброз аорти, індукований ангіотензином II [10]. Фебуксостат виявив здатність пригнічувати аортальний фіброз, потенційно завдяки його протизапальним властивостям. Отже, позитивний вплив фебуксостату може покращити здоров'я серцево-судинної системи.

Вплив на функцію нирок

Гіперурикемія є відомим фактором ризику розвитку уролітіазу у нирках. Фебуксостат чинить потенційний нефропротекторний ефект, особливо в пацієнтів із подагрою, запобігаючи ушкодженню нирок, пов'язаному з гіперурикемією та кристалуриєю [7].

Дослідження Abdel-Wahab і співавт., опубліковане цього року в журналі *Biochemical Pharmacology*, вивчало захисні ефекти фебуксостату щодо ураження нирок [11]. Автори підкреслили перехресні взаємозв'язки між сигнальними шляхами, залученими до ушкодження нирок, включно з NLRP3/TLR4, Sirt-1/NFκB і TGFβ. Потенційна участь фебуксостату в модулюванні цих шляхів проливає світло на його захисну дію проти запалення та ураження нирок. Шлях NLRP3/TLR4 пов'язаний із запаленням та імунними реакціями. Шлях Sirt-1/NFκB відіграє певну роль в окислювальному стресі та запаленні. Потенціал фебуксостату впливати на передачу сигналів TGFβ вказує на його роль у зменшенні ниркового фіброзу – поширеного наслідку пошкодження нирок.

Kimura та співавт. провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 467 пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 3 стадії та безсимптомною гіперурикемією [12]. Мета полягала в тому, щоб визначити, чи може фебуксостат уповільнити прогресування ХХН. Основним критерієм була зміна швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом 108 тижнів. Дослідження виявило, що фебуксостат суттєво не вплинув на зниження ШКФ у загальній групі. Проте в підгрупі без протеїнурії та з нижчим рівнем креатиніну в сироватці крові показана потенційна користь. Примітно, що в групі фебуксостату була нижчою частота подагричного артриту.

Також був проведений ретроспективний аналіз дослідження фебуксостату для профілактики церебральних і серцево-судинних подій (FREED), яке включало 1070 безсимптомних пацієнтів літнього віку з гіперурикемією та факторами ризику серцево-судинних захворювань. Результати аналізували окремо для груп з включенням фебуксостату в схему терапії та для груп лікування без фебуксостату. Зокрема, оцінювалися ниркові кінцеві точки, включно з 40% зниженням ШКФ та розвитком або погіршенням макроальбумінурії. Результати показали, що група фебуксостату мала на 56% нижчий відносний ризик розвитку або посилення макроальбумінурії, що свідчить про захисний ефект лікування [13].

Вплив фебуксостату на медіатори запалення та потенціал у лікуванні інших запальних захворювань

Останні дослідження фебуксостату показали, що він може мати додаткові переваги, пов'язані із запаленням і регуляцією цитокінів [7, 14]. Фебуксостат викликає інтерес через його потенційний вплив на сироваткові цитокіни, такі як інтерлейкін (ІЛ) 1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини (ФНО), а також ключовий фермент синтезу прозапальних простагландинів – циклооксигеназу 2 типу (ЦОГ-2). Зазначені молекули відіграють ключову роль у запальних реакціях організму та імунній регуляції. Дослідження, проведене Нао та співавт., було спеціально присвячене цьому питанню [14]. Результати дослідження вказують на потенційні протизапальні властивості фебуксостату. Модулюючи прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНО, фебуксостат може сприяти послабленню надмірного запалення.

Розуміння впливу фебуксостату на сироваткові цитокіни має клінічне значення при захворюваннях, в патогенезі яких запалення відіграє центральну роль, і йдеться не лише про подагру та інші артрити. У дослідженні, опублікованому в *International Immunopharmacology* у 2019 році, вивчався потенціал фебуксостату для лікування виразкового коліту. Протизапальну дію фебуксостату при виразковому коліті можна пов'язати з інгібуванням під його впливом сигнального шляху NFκB – ключового регулятора запалення [15]. Крім того, фебуксостат може чинити протизапальну дію в легеневій тканині. Запалення легень є загальною ознакою респіраторних захворювань, включно з хронічним обструктивним захворюванням легень і гострим респіраторним дистрес-синдромом [16].

Метаболічний синдром відомий як кластер факторів ризику, що включають ожиріння, резистентність до інсуліну та гіпертензію, і є серйозною проблемою для глобальної охорони здоров'я. Деякі дослідження вказують, що фебуксостат може допомогти пом'якшити компоненти метаболічного синдрому, можливо, через його протизапальну дію та вплив на окислювальний стрес. [19]. Дослідження Nadwa та співавт. порівняли вплив фебуксостату та алопуринолу на моделі метаболічного синдрому в щурів. Дослідники викликали резистентність до інсуліну в дорослих самців щурів за допомогою дієти з високим вмістом фруктози протягом 8 тижнів. Фебуксостат виявився ефективнішим, ніж алопуринол, у нормалізації рівня глюкози натще, рівня сечової кислоти, а також активності антиоксидантних ферментів [20].

Висновки

Висока ефективність в лікуванні подагри є визначальною характеристикою фебуксостату. Він не тільки ефективно знижує рівень сечової кислоти, забезпечуючи полегшення суглобових проявів подагри, а й став основою довгострокового лікування гіперурикемії, запобігаючи рецидивам та ураженню органів-мішеней, зокрема нирок. Це особливо важливо для пацієнтів із подагрою, які мають протипоказання до прийому алопуринолу. Універсальність протизапальних ефектів фебуксостату виходить за рамки лікування подагри. Його протизапальні властивості вказують на потенціал застосування при інших захворюваннях опорно-рухового апарату, метаболічному синдромі, фіброзі аорти, виразковому коліті, ураженні нирок, запальних захворюваннях легень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко