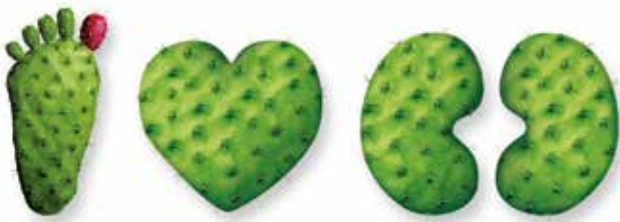
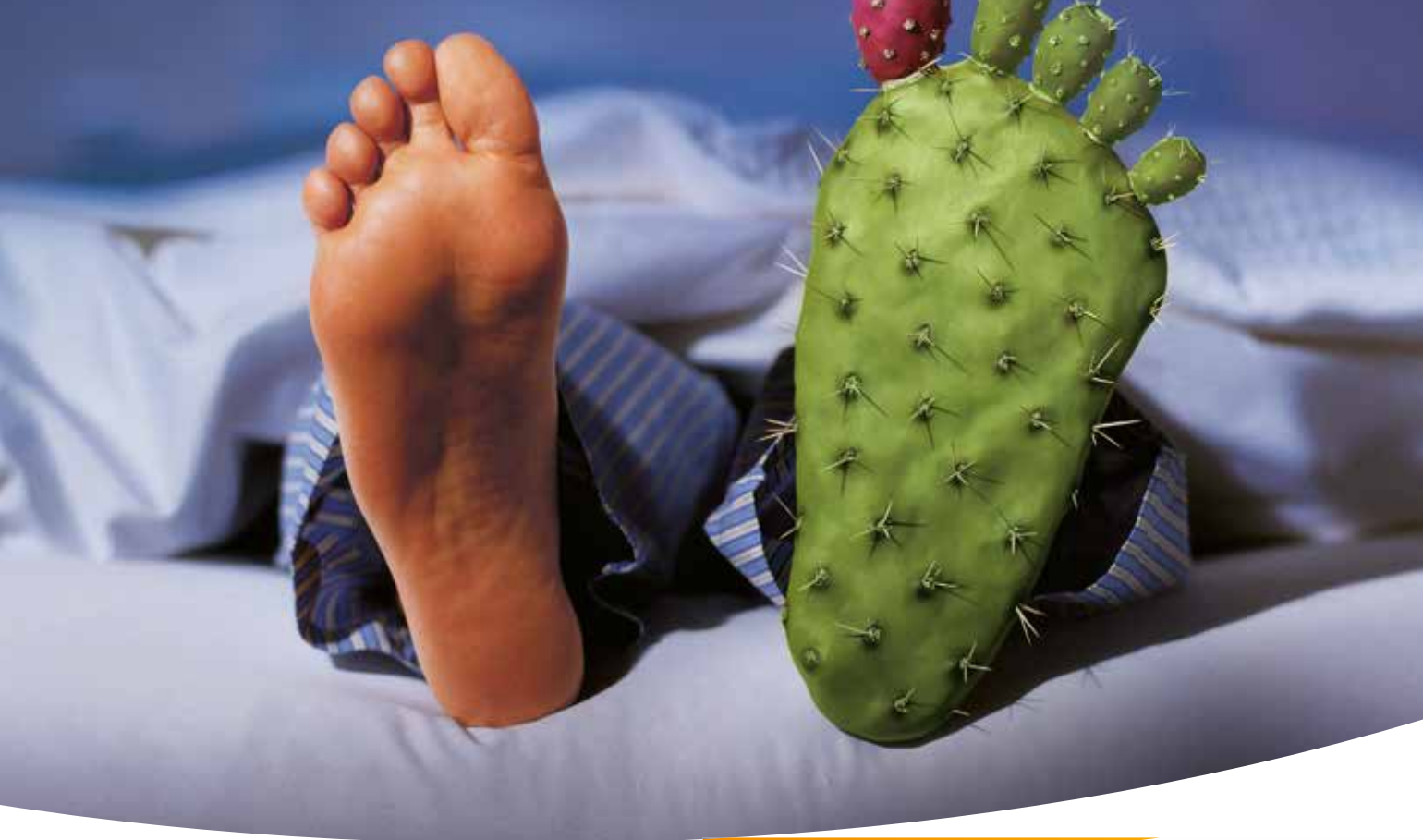


Симптоматична гіперурикемія^{1*}



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 19.03.2024.
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



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі.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 нирки. 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), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (нападів) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у кінцівках, набряки та підвищена втомлюваність. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцигер 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, протиповязань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 19.03.2024 №467. **Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.** Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan. UA_Adn_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Порівняльні ефективність та безпека фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів із хронічною хворобою нирок і безсимптомною гіперурикемією

Гіперурикемія – поширений патологічний стан серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), виразність якого зростає у міру погіршення ниркової функції. Уратознижувальна терапія (УЗТ) при симптоматичній гіперурикемії має доведені переваги щодо серцево-судинних та ренальних наслідків. Інгібітори ксантиноксидази є рекомендованими препаратами першої лінії для лікування хронічної подагри в осіб із гіперурикемією. Проте доцільність УЗТ у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією, особливо з ХХН III-V ст., залишається дискусійною через потенційні несприятливі явища (НЯ) на тлі її використання. J. Chen et al. виконали систематичний огляд і мережевий метааналіз даних з метою оцінки і порівняння ефективності та безпеки фебуксостату й алопуринолу в цієї когорти хворих. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження, опублікованих у статті «Comparative efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in chronic kidney disease stage 3-5 patients with asymptomatic hyperuricemia: a network meta-analysis» видання Renal Failure (2025; Vol. 47, № 1: 2470478).

Наразі все більше пацієнтів із гіперурикемією залишаються безсимптомними, що визначається як відсутність нападів подагри, тофусів, гострої/хронічної подагричної нефропатії або нефролітазу (Cha et al., 2019). В американській настанові зазначено, що особам із безсимптомною гіперурикемією не слід розпочинати УЗТ, адже її користь може не переважати потенційні витрати на лікування (ACR, 2020). Своєю чергою у японських та китайських рекомендаціях йдеться про необхідність фармакотерапії для хворих на ХХН із безсимптомною гіперурикемією, щоб уповільнити зниження функції нирок (Hisatome et al., 2019; СМА, 2019).

Результати нещодавнього метааналізу продемонстрували, що фебуксостат або алопуринол можуть бути оптимальними препаратами для зменшення ниркових подій і покращення функції нирок без значного підвищення ризику НЯ в осіб із безсимптомною гіперурикемією (Tien et al., 2022). Попри це, у багатьох попередніх дослідженнях ці препарати порівнювалися із плацебо або відсутністю лікування, тож виникла потреба у більшій кількості доказів щодо величини їх переваг (Kimura et al., 2018; Badve et al., 2020).

У цьому контексті J. Chen et al. (2025) провели дослідження із застосуванням мережевого метааналізу для комплексного порівняння відносної ефективності та безпеки фебуксостату й алопуринолу в осіб із ХХН III-V ст. і безсимптомною гіперурикемією.

Матеріали й методи

Характеристики дослідження, критерії включення/виключення та оцінки

Автори виконали пошук рандомізованих контрольованих (РКД) і когортних досліджень у великих базах даних, як-то PubMed, Embase, Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань, ClinicalTrials.gov тощо, за період до червня 2024 р. Якість доказів визначалася за допомогою системи класифікації, оцінки, розробки й експертизи рекомендацій (GRADE) (Brignardello-Petersen et al., 2018).

Критерії включення: дорослі пацієнти (≥18 років) із ХХН III-V ст. при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) <60 мл/хв/1,73 м² та гіперурикемією за концентрації сечової кислоти (СК) у сироватці крові ≥6,8 мг/дл (≥404 мкмоль/л) у чоловіків або ≥6 мг/дл (≥360 мкмоль/л) у жінок, або принаймні за середнього вихідного рівня ≥6 мг/дл та відсутності симптомів чи ознак подагричного артриту, тофусів, підшкірних подагричних каменів, сечокислих каменів у нирках або подагричної нефропатії.

Критерії виключення: реципієнти трансплантатів нирки або тяжкі захворювання серця; вагітність чи лактація; алергія або непереносимість досліджуваних препаратів; вторинна гіперурикемія, викликана пухлинами або гематологічними порушеннями; пацієнти із попередніми або гострими нападами подагри; особи, які отримували імуносупресанти протягом останніх трьох місяців.

Первинними результатами були зміни рШКФ від вихідного рівня до кінця дослідження та ризик серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ). Вторинні результати включали зміни СК та співвідношення альбумін/креатинін у сечі (САК) від початку й до кінця спостереження, а також ризик НЯ, пов'язаних із прийманням ліків.

Було відібрано 16 досліджень (12 РКД і 4 когортних дослідження), що відповідали критеріям включення, із загальною кількістю 2423 учасники, які отримували фебуксостат, алопуринол і плацебо. Із них у 5 дослідженнях порівнювали фебуксостат з алопуринолом (середня тривалість становила вісім місяців, середній розмір вибірки – 151 пацієнт, медіана віку – 61,5 року).

Статистичний аналіз

Мережевий метааналіз виконували із використанням байєсівських моделей випадкових ефектів для втручань, які підкріплювалися доказами із ≥2 досліджень. Дихотомічні результати оцінювалися за допомогою показника відносного ризику (ВР) із 95% довірчими інтервалами (ДІ). Для визначення безперервних результатів було взято середню різницю (СР) із 95% ДІ.

Гетерогенність у дослідженнях вважалася значущою, коли $p < 0,10$ й $I^2 \geq 50\%$ (Higgins et al., 2003). Аналіз підгруп проводили відповідно до стадії ХХН, дозування препарату та тривалості дослідження. Для оцінювання відмінностей у базових характеристиках застосовували метод метарегресії. Статистичну значущість встановлювали за $p < 0,05$.

Первинні результати

Загалом було виявлено 10 РКД і чотири когортних дослідження за участю 1917 пацієнтів, в яких вивчали вплив УЗТ на зміни рШКФ порівняно із початковим рівнем. За даними РКД, при застосуванні фебуксостату й алопуринолу (СР 4,14 та 1,20 мл/хв/1,73 м² відповідно) рівень рШКФ був вищим порівняно із плацебо, але на тлі лікування алопуринолом – незначним. Результати порівняльних досліджень показали, що фебуксостат асоціювався зі значно вищим рівнем рШКФ, ніж алопуринол (СР 6,58 мл/хв/1,73 м²) (Yang et al., 2022; Matta et al., 2023). Таким чином, фебуксостат продемонстрував найбільші переваги щодо поліпшення функції нирок (97,7%).

У трьох когортних дослідженнях за участю 590 пацієнтів вивчали вплив фебуксостату й алопуринолу на рШКФ. Об'єднані результати показали, що зміни рШКФ у групі фебуксостату були суттєвішими, ніж на тлі використання алопуринолу (СР 3,35 мл/хв/1,73 м²) (Yang, 2020; Liu et al., 2019). В іншому когортному дослідженні при лікуванні фебуксостатом рівень рШКФ значно підвищувався від початку до кінця спостереження (СР 4,10 мл/хв/1,73 м²) (Lai et al., 2022).

Окрім того, у трьох РКД і двох когортних дослідженнях ($n=1311$) було зафіксовано асоційовані з терапією НЯ. Результати прямого порівняння показали, що фебуксостат суттєво не підвищував ризик МАСЕ порівняно із плацебо (ВР 1,24). Лише в одному РКД спостерігалася менша ймовірність розвитку МАСЕ у групі алопуринолу порівняно із плацебо, але показник не був значущим (ВР 0,69) (Badve et al., 2020). Також був зареєстрований один летальний випадок від хвороби серця, що, як вважалося, був пов'язаний із лікуванням алопуринолом (Jalal et al., 2017). Примітно, що отримані результати не показали суттєвої різниці в ризику МАСЕ між алопуринолом і фебуксостатом (для РКД і когортних досліджень ВР 0,62 і 0,51 відповідно).

Вторинні результати

Загалом було виявлено 10 РКД і чотири когортних дослідження за участю 1915 пацієнтів зі зміною СК на тлі УЗТ порівняно із вихідним рівнем. Дані РКД показали, що лікування фебуксостатом було пов'язане із нижчим рівнем СК, ніж алопуринол (СР -0,86 і -0,61 мг/дл відповідно) (Mukri et al., 2018; Wen et al., 2020). Отже, фебуксостат мав найбільші переваги щодо зменшення концентрації уратів (99%).

За зведеними результатами когортних досліджень, фебуксостат сприяв більш суттєвому зниженню рівня СК порівняно з алопуринолом (СР -1,79 мг/дл) (Zhang et al., 2019; Liu et al., 2019). Також в одному проспективному когортному дослідженні було показано, що використання фебуксостату корелювало із нижчим рівнем СК від початкового показника до кінця спостереження (СР -3,29 мг/дл) (Yang, 2020).

Про зміну показника САК порівняно із базовим рівнем повідомлялося у чотирьох РКД. Дані двох РКД показали, що не було суттєвих відмінностей у САК між алопуринолом і плацебо (середньоегеометрична різниця -9%) (Badve et al., 2020; Perrenoud et al., 2020). Також не виявлено значущої різниці щодо зміни САК порівняно із вихідним значенням між групами фебуксостату та плацебо (медіана зміни 0 vs 0,1; $p=0,725$) (Nata et al., 2023). У пацієнтів, які застосовували фебуксостат, мали місце нижчі значення САК порівняно з алопуринолом наприкінці 4-го місяця від вихідного рівня (-178,07 vs -140,04 мкг/мг креатиніну), але без суттєвої різниці між препаратами (Matta et al., 2023).

У восьми РКД і трьох когортних дослідженнях за участю 1874 пацієнтів було виявлено асоційовані з лікуванням НЯ. За даними РКД, не спостерігалось суттєвої різниці в ризику НЯ при застосуванні фебуксостату й алопуринолу порівняно

із плацебо (ВР 2,01 та 0,95 відповідно). На додаток, результати продемонстрували відсутність значущих відмінностей у ризику НЯ між алопуринолом і фебуксостатом (ВР 0,31) (Kimura et al., 2018; Badve et al., 2020). Зведені результати двох когортних досліджень показали, що алопуринол корелював із вищим ризиком НЯ (ВР 1,45) (Liu et al., 2019; Yang, 2020).

Обговорення

J. Chen et al. (2025) виконали перший всебічний мережевий метааналіз, який узагальнює порівняльні ефективність і безпеку фебуксостату й алопуринолу в пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією та ХХН III-V ст. Дослідження показало, що фебуксостат і алопуринол порівняно із плацебо значно покращували функцію нирок. Слід зауважити, що **фебуксостат був ефективнішим за алопуринол у підвищенні рШКФ і зниженні сироваткової СК**, особливо через шість місяців лікування.

Попередній метааналіз також показав, що на тлі терапії фебуксостатом спостерігалось зростання рШКФ через шість місяців порівняно із плацебо. Крім того, на тлі лікування не було зафіксовано суттєвого підвищення ризику МАСЕ та інших НЯ (Chewcharat et al., 2021).

Алопуринол і фебуксостат є інгібіторами ксантиноксидази, але із різними механізмами дії. Алопуринол переважно пригнічує відновлену ксантиноксидазу, а фебуксостат – також і окислену ксантиноксидазу, завдяки чому є дієвішим за алопуринол у зниженні рівня СК, особливо в осіб із гіперурикемією (Schumacher et al., 2008).

Раніше проведений метааналіз продемонстрував кращу ефективність фебуксостату порівняно з алопуринолом у лікуванні гіперурикемії в пацієнтів після трансплантації нирки (Chewcharat et al., 2020). За даними ретроспективного обсерваційного дослідження, фебуксостат дієво знижував концентрацію СК та гальмував прогресувальне зниження функції нирок у пацієнтів із ХХН III-V ст., в яких застосування алопуринолу виявилось неефективним (Sakai et al., 2014). Крім того, ренопротекторний ефект фебуксостату може бути зумовлений інгібуванням окислювального стресу через пригнічення ксантиноксидази при патологічних станах із погіршенням функції нирок (Omori et al., 2012). Варто зазначити, що **фебуксостат переважно виводиться нирками та калом і не потребує обмеження дози за ХХН I-III ст.**

У поточному дослідженні аналіз осіб із ХХН III ст. показав, що фебуксостат асоціювався із суттєвим зниженням рівня СК, ніж алопуринол. На додаток, X. Liu et al. (2019) виявили, що використання фебуксостату було пов'язане зі значно вищим рівнем рШКФ порівняно з алопуринолом у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією та ХХН IV ст., без істотної різниці при ХХН V ст. Своєю чергою, за даними попереднього метааналізу, фебуксостат був ефективним щодо зменшення вмісту уратів і відсутності ренальних НЯ у хворих на гіперурикемію та ХХН IV-V ст. (Jeong et al., 2022). Однак ці висновки слід тлумачити обережно через відносно невелику кількість досліджень і пацієнтів та низький рівень доказів.

Подібним чином у двох РКД повідомлялося про ефективність та безпеку фебуксостату в пацієнтів із подагрю та помірно/тяжкою нирковою недостатністю; на тлі лікування значно більша частка хворих досягла СК <6,0 мг/дл порівняно із плацебо (Saag et al., 2016, 2019).

На додачу, автори поточного дослідження не виявили суттєвих відмінностей між алопуринолом і фебуксостатом у підвищенні ризику НЯ і МАСЕ, що узгоджується із даними нещодавно опублікованого метааналізу (Gao et al., 2021). У багатоцентровому проспективному рандомізованому випробуванні FREED також було показано, що **фебуксостат значно знижував ризик несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією порівняно з групою без фебуксостату та сповільнював прогресування ниркової дисфункції** (Kojima et al., 2019).

Висновки

Таким чином, отримані J. Chen et al. (2025) докази переконливо свідчать, що фебуксостат сприяє значному поліпшенню функції нирок у пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією та ХХН III-V ст. порівняно з алопуринолом або плацебо з еквівалентними профілями безпеки. Автори сподіваються, що ці результати допоможуть у прийнятті клінічних рішень і розробці оптимальних стратегій лікування безсимптомної гіперурикемії в даній когорти хворих у майбутньому. Необхідні подальші, добре сплановані дослідження із більшими розмірами вибірки та детальною інформацією про дозування, щоб підтвердити отримані висновки.

Підготувала **Олена Коробка**

①

3