

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. **Противопоказання.** 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), 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 (напади) 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. 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 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**

А. Малоберті та співавт., школа медицини і хірургії Міланського університету Вікосса, Італія

Гіперурикемія та метаболічний синдром: який рівень сечової кислоти є граничним?

Метаболічний синдром (МС) – це кластер серцево-судинних факторів ризику, чітко пов'язаних із підвищеним ризиком подальших серцево-судинних подій, експоненційно вищим за той, що визначається їхньою сумою [1]. За даними попередніх досліджень, сироватковий рівень сечової кислоти (СК) і гіперурикемія (ГУ) тісно пов'язані з серцево-судинними подіями та смертністю. Нещодавно підвищений рівень СК було внесено до європейських рекомендацій з артеріальної гіпертензії як один із серцево-судинних факторів ризику. Крім того, виявлено, що СК і ГУ суттєво пов'язані з інсулінорезистентністю (ІР) та МС [2-4]. Однак питання про те, чи слід вносити СК до визначення МС, залишається предметом дискусій.

Граничне значення рівня СК, яке краще визначає зв'язок між ГУ та серцево-судинними подіями, також обговорюється. Класичне граничне значення рівня СК для діагностики ГУ (6 мг/дл у жінок і 7 мг/дл у чоловіків) базується на точці насичення СК, але попередні дані свідчать про те, що негативний вплив на серцево-судинну систему може спостерігатися і за нижчих рівнів. За результатами дослідження Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) було запропоновано нижче граничне значення СК для визначення ГУ – 5,6 мг/дл для обох статей [5]. Нещодавно італійські науковці провели нове випробування з метою оцінки кореляції між СК, ГУ та ІР, МС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, перевіряючи обидва граничні значення СК [6].

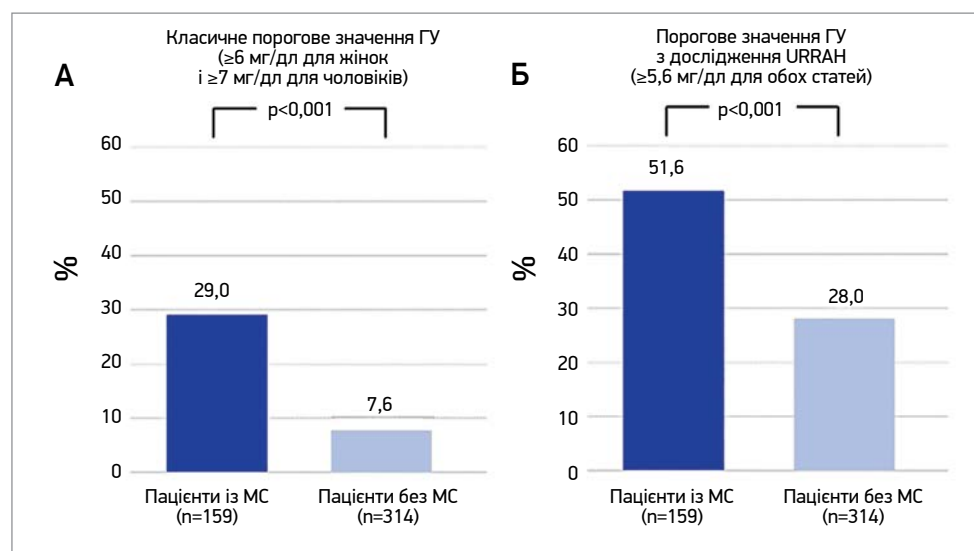


Рис. Поширеність ГУ в суб'єктах із МС і без нього за класичним пороговим значенням (А) та пороговим значенням із дослідження URRAN (Б). Адаптовано за Maloberti та співавт. [6]

Матеріали та методи

З вересня 2006 р. по жовтень 2010 р. на базі відділення гіпертензії лікарні Сан-Херардо (Монца, Італія) автори залучили до дослідження 1179 амбулаторних пацієнтів з есенціальною гіпертензією віком від 18 до 80 років без серцево-судинних подій в анамнезі, які отримували стабільну антигіпертензивну терапію протягом щонайменше 3 міс. Пацієнтів, котрі приймали препарати для зниження СК, виключили із цього аналізу, котрий проводився за даними 473 суб'єктів, щодо яких були доступні рівні СК та оцінки компонентів МС [6].

- ➔ Для діагностики МС використовували критерії NCEP АТР ІІІ. МС діагностували за наявності ≥ 3 таких факторів:
- абдомінальне ожиріння (окружність талії >102 см у чоловіків, >88 см у жінок);
 - підвищений уміст сироваткових тригліцеридів (≥ 150 мг/дл);
 - низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (<40 мг/дл у чоловіків, <50 мг/дл у жінок);
 - систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ ≥ 85 мм рт. ст. чи застосування препаратів, що знижують АТ;
 - рівень глюкози в крові натще ≥ 100 мг/дл.

Використовували різні порогові значення для оцінки ГУ: класичне порогове значення ≥ 6 мг/дл для жінок і ≥ 7 мг/дл для чоловіків і нещодавно визначене дослідженням URRAN $\geq 5,6$ мг/дл для обох статей.

Результати

Середній вік пацієнтів становив $53,0 \pm 14,0$ року; 53,7% – чоловіки. Поширеність цукрового діабету дорівнювала 8,7%. Середні значення АТ: $141,3/86,7 \pm 19,1/10,6$ мм рт. ст. Середні значення СК – $5,2 \pm 1,4$ мг/дл.

ГУ була визначена в 14,8% суб'єктів відповідно до традиційного граничного значення та в 35,9% згідно із граничним значенням дослідження URRAN. Поширеність діагнозу МС дорівнювала 33,6%. Суб'єкти із МС і ГУ становили 9,7% відповідно до традиційного граничного значення СК та 17,3% згідно із граничним значенням URRAN [6].

Рівні СК виявилися очікувано значно вищими в групі МС ($5,7 \pm 1,5$ проти $4,9 \pm 1,2$ мг/дл; $p < 0,0001$). Як показано на рисунку, поширеність ГУ була значно вищою в групі МС як за застосування традиційного граничного значення (29,0 проти 7,6%; $p < 0,0001$), так і при використанні граничного значення URRAN (51,6 проти 28,0%; $p < 0,0001$).

Однофакторний та багатфакторний аналізи підтвердили значущі зв'язки ІР із рівнем СК і з ГУ відповідно до традиційного порогового значення, а також новішого граничного значення.

Моделі логістичної багатфакторної регресії показали, що СК пов'язана з діагнозом МС: відношення шансів (ВШ) 1,608 для кожного 1 мг/дл СК. ГУ також пов'язувалася з діагнозом МС за обох граничних значень: ВШ 5,532 і 3,379 ($p < 0,0001$ для обох порівнянь) для класичного порогового значення та URRAN відповідно [6].

Обговорення

Основною знахідкою нового випробування італійської групи є те, що СК у сироватці крові тісно пов'язана з діагнозом МС як безперервна (рівень СК), так і категоріальна змінна (ГУ). Новизна дослідження полягає у тому, що були перевірені два різні порогові значення СК; обидва асоціювалися з діагнозом МС. Рівень СК ≥ 7 мг/дл для чоловіків і ≥ 6 мг/дл для жінок (класичне порогове значення ГУ) визначає підвищення ризику розвитку МС у 5,13 раза. Використовуючи новішу та нижчу порогову між ГУ, визначену в дослідженні URRAN,

дослідники отримали збільшення ризику в 3,53 раза.

Варто згадати дані попередніх досліджень, під час проведення яких оцінювали взаємозв'язки між МС і СК. Більшість з них теж мали дизайн популяційного зрізу [7-9], але деякі були позадвожними. Їхні результати свідчать на користь причинної ролі ГУ в майбутньому розвитку МС [10-14]. Після метааналізу результатів 11 проспективних досліджень виявлено, що збільшення рівня СК на 1 мг/дл спричиняє збільшення ризику розвитку МС на 30% [15].

Як уже згадувалося, значна кількість попередніх даних свідчить про те, що СК чинить небезпечний вплив на серцево-судинну систему при нижчих рівнях, ніж ті, які фактично використовувалися для визначення ГУ. Було остаточно доведено, що ці ефекти очевидні також для рівнів, нижчих за межу насичення СК (6,8 мг/дл). Отже, **підвищений рівень СК у крові чинить негативний ефект на серцево-судинну систему незалежно**

від преципітації кристалів моноурату натрію [16].

ГУ може бути наслідком ІР через зниження ниркового кліренсу СК. Іншим фактором, який може пояснити тісний зв'язок ГУ з ІР, є високе споживання населенням фруктози, зокрема через солодкі напої, яке значно зросло протягом останніх років. Надлишок фруктози, з одного боку, може легше за глюкозу спричинити метаболічні зміни, типові для МС, з іншого боку – це єдиний цукор, при метаболізмі якого виробляється СК, що потенційно може зумовити ГУ [6]. Однак зв'язок є двоспрямованим, оскільки СК також може погіршити ІР.

Як і в попередніх дослідженнях, Maloberti та співавт. виявили, що СК і ГУ (з обома пороговими значеннями) суттєво пов'язані з окремими компонентами МС – тригліцеридами, низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності й окружністю талії (лише цей критерій не мав зв'язку з пороговим значенням ГУ з дослідження URRAN). Зв'язок між СК і ліпідами можна пояснити декількома механізмами, найбільш значущим з яких є окислювальний стрес, що визначається реакціями, каталізованими ксантинооксидазою. Окислювальний стрес посилює ліпогенез і синтез тригліцеридів через мітохондріальну дисфункцію та вивільнення цитрату в цитозолі. Крім того, СК здатна пригнічувати активність ліпопротеїнази в ендотеліальних клітинах, визначаючи підвищення рівня циркулювальних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). У проспективних дослідженнях вищі рівні СК передбачали високі рівні ЛПНЩ і тригліцеридів [21].

Висновки

- Рівень СК і ГУ значною мірою пов'язані з ІР та МС.
- Що вищими є значення СК і граничне значення, що використовуються для діагностики ГУ, то вищою буде міцність зв'язків. Однак і нижче порогове значення ГУ ($\geq 5,6$ мг/дл) також значною мірою пов'язане із МС.

Список літератури знаходиться в редакції.

Maloberti A. et al. Uric acid and metabolic syndrome: Importance of hyperuricemia cut-off. *International Journal of Cardiology*. Volume 417. 132527.

Реферативний огляд підготував
Георг Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

Аденурик® – оригінальний фебуксостат європейського виробництва, селективний інгібітор ксантинооксидази, показаний для лікування хронічної ГУ при захворюваннях, котрі супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у т. ч. за наявності тофусів та/або подагричного артриту на цей час або в анамнезі. 1 таблетка містить фебуксостату 80 або 120 мг, що відповідає простій схемі дозування. Рекомендована доза Аденурику для лікування подагри становить 80 мг 1 р/добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації СК через 2 тиж. Якщо концентрація СК у сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тиж лікування, слід розглянути підвищення дози до 120 мг 1 р/добу. Препарат застосовується незалежно від прийому їжі, він не потребує корекції дози для пацієнтів літнього віку, а також для хворих із порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв). Постійна уратознижувальна терапія фебуксостатом запобігає прогресуванню подагри та повторним нападам подагричного артриту. Рекомендована тривалість профілактики нападів подагри – не менше 6 міс.