

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 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, 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**

Нефропротекторні ефекти фебуксостату в пацієнтів із гіперурикемією та подагрою

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Фебуксостат – сучасний специфічний інгібітор ксантиноксидази, який широко використовують для лікування подагри та гіперурикемії. На відміну від алопуринолу фебуксостат метаболізується також у печінці, тому потребує менше кроків корекції дози в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). У попередньому метааналізі було встановлено, що інгібітори ксантиноксидази сповільнюють зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і не впливають на альбумінурію. Натомість алопуринол у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) – СКD-FIX і PERL – не продемонстрував профілактичних ефектів щодо дисфункції нирок та альбумінурії в пацієнтів із ХХН. Метою цієї роботи було провести метааналіз РКД і підтвердити, що фебуксостат ефективно зменшує ризик ниркових подій у пацієнтів із гіперурикемією або подагрою.

Методи

Пошук літератури здійснювали за період 1966–2023 рр. у базах даних MEDLINE, Web of Science, EMBASE, ClinicalTrials.gov та Cochrane Central за ключовими словами «фебуксостат» і «гіперурикемія», або «сечова кислота», або «подагра». Дослідження мали відповідати таким критеріям: РКД; тривалість принаймні 8 тиж; включення ниркових кінцевих точок у порівняння фебуксостату та контрольної групи (плацебо, алопуринол чи відсутність лікування); наявність даних щодо ниркових подій (концентрація креатиніну сироватки, зниження рШКФ >30% від початкової, термінальна стадія ХХН, початок діалізу).

Первинною кінцевою точкою були ниркові події, вторинними – зміни рШКФ і співвідношення альбуміну та креатиніну сечі після лікування.

Результати

Загалом у метааналіз включили 16 досліджень. У 7 дослідженнях реєстрували ниркові події, в 13 – рШКФ, у 6 – співвідношення альбумін/креатинін. Методологічна якість досліджень за системою GRADE була високою (ниркові події) та середньою (рШКФ, альбумін/креатинін).

Порівняно з контролем фебуксостат значно знижував ризик ниркових подій (відносний ризик – ВР – 0,56; $p=0,006$), без суттєвої неоднорідності між дослідженнями (рис.).

Аналіз окремих підгруп пацієнтів засвідчив, що лікування фебуксостатом порівняно з контролем асоціювалося зі зниженим ризиком ниркових подій в осіб віком <75 років (відносний ризик (ВР) 0,58), у пацієнтів із гіперурикемією (ВР 0,65) чи подагрою (ВР 0,30) (рис.). Фебуксостат був однаково ефективним незалежно від статі пацієнта, наявності або відсутності діабету чи артеріальної гіпертензії.

Пацієнти, котрі отримували фебуксостат, у кінці періоду лікування мали значно вищу рШКФ (зважаючи на різницю середніх 0,90; $p=0,003$) та нижче співвідношення альбумін/креатинін (стандартизована різниця середніх –0,21; $p=0,042$).

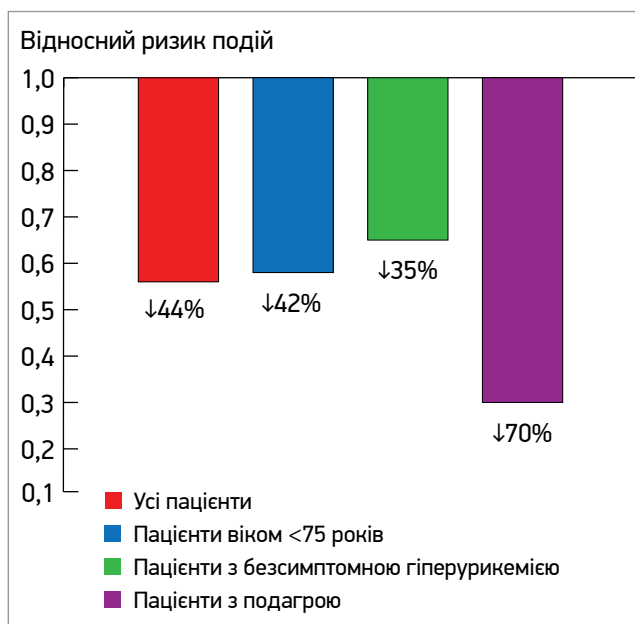


Рис. Зниження ризику ниркових подій* за умови лікування фебуксостатом у всіх пацієнтів разом та в окремих підгрупах

Примітка: * подвоєння сироваткової концентрації креатиніну, зниження рШКФ $\geq 30\%$ від початкової, термінальна стадія хвороби нирок, початок діалізу.

Аналіз чутливості показав, що виключення будь-якого окремого дослідження з метааналізу не змінило загальні результати.

Обговорення

Результати цього метааналізу продемонстрували, що в пацієнтів з гіперурикемією або подагрою застосування фебуксостату було пов'язане зі значним зниженням ризику ниркових кінцевих точок, а також з повільнішим зниженням рШКФ порівняно з алопуринолом або плацебо.

У нещодавніх дослідженнях *in vivo* та *in vitro* було встановлено, що фебуксостат має нефропротекторні ефекти. При гострому ішемічно-реперфузійному ураженні нирок фебуксостат може блокувати шлях деградації аденоїнових нуклеотидів, сприяти відновленню АТФ; також виявлено нефропротекторну дію на постішемичну нирку (Fujii K. et al., 2019). Крім того, фебуксостат чинить протизапальний ефект, захищає від розвитку діабетичної нефропатії (Mizuno Y. et al., 2019), знижує стрес ендоплазматичного ретикулуму через посилення експресії SIRT1-AMPK-HO-1/тіоредоксину (Kim H. et al., 2020), пригнічує індукований TGF β епітеліально-мезенхімальний перехід (протипухлинний ефект) шляхом зменшення експресії USAG-1 (Lu L. et al., 2019) та сповільнює розвиток нефропатії при цукровому діабеті 2 типу шляхом зменшення рівнів сечової кислоти, окисного стресу та профібротичних сигналів (Komers R. et al., 2016).

Вважають, що ключовим фактором прогресування ХХН є окисний стрес. Проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження показало, що фебуксостат значно знижував концентрацію малонового діальдегіду (маркера окисного стресу) та підвищував активність антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази в сироватці крові в пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією, які отримували гемодіаліз (Alshahawey M. et al., 2017).

Висновки

У пацієнтів із гіперурикемією або подагрою фебуксостат порівняно з алопуринолом чи плацебо значно знижує ризик ниркових подій і сповільнює прогресування ниркової дисфункції. Нефропротекторний ефект фебуксостату спостерігали незалежно від статі та віку пацієнтів, наявності супутнього цукрового діабету чи артеріальної гіпертензії.

За матеріалами: Yang X.H. et al. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2332956.

Реферативний огляд підготував **Олексій Терещенко**

Від редакції

Хронічна хвороба нирок є глобальною проблемою охорони здоров'я. Кількість осіб із ХХН щороку зростає, включно з пацієнтами, які потребують проведення ниркозамісної терапії – гемодіалізу, перитонеального діалізу та трансплантації нирки.

Поступове зниження екскреторної функції нирок спричиняє затримку розчинених у воді мінералів і метаболітів. Одним із таких метаболітів є сечова кислота (СК) – продукт розпаду пуринових нуклеотидів. У міру зниження кліренсу СК при ХХН стадії G3-5 виникає гіперурикемія. Крім того, гіперурикемія сприяють інші чинники: генетичні варіанти транспортерів уратів, дієта та певні ліки, в т. ч. діуретики й імунодепресанти, які погіршують нирковий кліренс СК.

Доведено, що безсимптомна гіперурикемія є незалежним фактором ризику ХХН.

Кристалізація СК в нирках відбувається за рН сечі $\leq 5,5$. Закисленню сечі сприяють різні фактори: стан дегідратації, літній вік, ожиріння, кислотне навантаження раціону (вживання продуктів із високим вмістом фруктози, білка, пурину, наприклад

червоного м'яса, морепродуктів, зернових), а також певні ліки, як-от пробенецид, сульфінпіразон, **лосартан**, бензбромарон, **саліцилова кислота**. Відкладення кристалів СК спричиняє тубулярну обструкцію, запалення, інфільтрація та активацію макрофагів, інтерстиціальний фіброз, що прискорює погіршення функції нирок.

Зазвичай у пацієнтів із ХХН слід обережно розглядати уратознижувальну терапію для профілактики подагричного артриту, оскільки ефективність цього підходу при нирковій дисфункції знижується, а ризик побічних ефектів зростає. Стосовно інгібіторів ксантиноксидази відомо про підвищений ризик розвитку синдрому гіперчутливості до алопуринолу в пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Фебуксостат є прийнятнішим у пацієнтів із ХХН, оскільки він метаболізується здебільшого в печінці, а його екскреція здійснюється печінкою та нирками в співвідношенні 50/50.

У серпні 2017 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) переглянуло інформацію щодо призначення фебуксостату: його використання в дозі

40 мг/добу схвалено у хворих із кліренсом креатиніну 25–29 мл/хв.

Встановлено, що **пацієнти з подагрою та середньотяжким і тяжким перебігом ХХН і серцево-судинних захворювань при ініціації лікування фебуксостатом мають нижчий ризик розвитку основних кардіоваскулярних подій (на 48%) порівняно з пацієнтами, які отримують терапію алопуринолом** (Foody J. et al., 2017). Це може бути пов'язано з вищою клінічною ефективністю фебуксостату, що забезпечує нижчий рівень СК, а також із його плейотропними ефектами (зниження окисного стресу, зменшення ендотеліальної дисфункції тощо).

Фебуксостат також має очевидні переваги щодо зручності лікування: препарат застосовують незалежно від прийому їжі 1 р/добу, до того ж за одночасного використання з нестероїдними протизапальними препаратами, гідрохлортиазидом чи варфарином корекція дози не потрібна. Це важливо, оскільки пацієнти з подагрою часто потребують такої терапії у зв'язку з коморбідною кардіологічною патологією.

Тривалий час фебуксостат розглядали як альтернативу алопуринолу, як препарат другої лінії, однак нині ця позиція переглянута. **Останні британські настанови (NICE, 2022) радять призначати фебуксостат як препарат першої лінії завдяки таким перевагам:**

- потужніший уратознижувальний ефект і краща переносимість порівняно з алопуринолом;
- органопротекторний вплив;
- при застосуванні фебуксостату як засобу першої лінії терапії зменшується частота нападів подагри порівняно з алопуринолом;
- фебуксостат легше титрувати, ніж алопуринол, адже є лише дві дози фебуксостату (80 і 120 мг), і його призначають раз на добу;
- цільовий рівень уратів у сироватці крові частіше досягається в разі застосування фебуксостату як засобу першої лінії порівняно з алопуринолом.

На сучасному фармацевтичному ринку України оригінальний фебуксостат представлений препаратом **Аденурік®** (Berlin-Chemie AG, Німеччина) та доступний у дозах **80 і 120 мг**.