

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ВВЕДЕНИЕ

Подагра — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Гиперурикемия является обязательным, но не единственным фактором риска образования кристаллов моноурата натрия и развития подагры. Тем не менее при развитии подагры коррекция гиперурикемии является непрямым условием достижения ремиссии заболевания. Под гиперурикемией подразумевают повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови >420 мкмоль/л [2].

Среди факторов, способствующих повышению этого показателя, выделяют диету, богатую пуринами, злоупотребление алкоголем [3], метаболические нарушения, связанные с инсулинорезистентностью, склонность к повышенному накоплению уратов в организме, истощение аденозинтрифосфата, реабсорбцию в канальцах почек [4]. К гиперурикемии ведет нарушение метаболизма мочевой кислоты: как повышение ее продукции в печени, так и нарушение экскреции почками.

Не менее важным фактором является применение препаратов, вызывающих гиперурикемию. К ним относятся противотуберкулезные лекарственные средства (пиразинамид и этамбутол),

диданозин, применяемые при ВИЧ. Для этих препаратов гиперурикемия является ожидаемым побочным эффектом, вызванным конкуренцией с уратами на пути элиминации [5].

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОДАГРЕ СОГЛАСНО РАЗЛИЧНЫМ ЕВРОПЕЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

С целью рационального лечения и профилактики острых приступов подагры разработаны многочисленные рекомендации, в том числе Голландской коллегией врачей общей практики (Dutch College of General Practitioners — DCGP) в 2002 г., Британским обществом ревматологов (British Society of Rheumatology — BSR) в 2007 г., Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism — EULAR) в 2006 г. (с обновлением рекомендаций в 2013 г.), Японским обществом по изучению подагры и нуклеинового обмена (Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism — JSJNM) в 2011 г., Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) в 2012 г., Международным ревматологическим объединением «The 3e initiative» (Evidence — доказательство, Expertise — оценка, Exchange — обмен) в 2014 г. [6, 7]. Данные руководящие принципы содержат рекомендации по медикаментозной терапии, а также информацию относительно мер, направленных на изменение образа жизни для лечения и профилактики острых приступов подагры (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение рекомендаций различных руководств по лечению подагры [6, 7]

Руководство	Год	Первая линия терапии при остром приступе	Целевой уровень мочевой кислоты	Лечение асимптоматической гиперурикемии	Фебуксостат	Рекомендованная доза аллопуринола	Профилактика при применении аллопуринола	Другие препараты
BSR	2007	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин или колхицин	5 мг/дл (300 мкмоль/л)	—	—	Стартовая — 100 мг, с последующим титрованием до 900 мг	НПВП/колхицин/коксибы в течение 6 мес	Дополнительно опиаты
JSJNM	2011	Колхицин или НПВП	6 мг/дл (360 мкмоль/л)	Да >8 с изменением образа жизни, >9 с лекарствами	—	Стартовая — 50 мг	Колхицин	—
ACR	2012	НПВП, кортикостероиды или колхицин	6 мг/дл (360 мкмоль/л)	—	Первая линия терапии	Стартовая — 50–100 мг, с возможным последующим титрованием >300 мг	НПВП/колхицин для всех пациентов	Пеглотиказа в тяжелых случаях
The 3e initiative	2014	НПВП колхицин	6 мг/дл (360 мкмоль/л)	—	Как альтернатива аллопуринолу	50–100 мг с последующим ее титрованием до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови	Колхицин или другой НПВП, при наличии противопоказаний — кортикостероиды	—

Рекомендации ACR, «The 3e initiative» и EULAR определяют в качестве целевого уровня мочевой кислоты для пациентов с подагрой — 6 мг/дл, тогда как в руководящих принципах BSR этот показатель составляет 5 мг/дл. В данных руководящих принципах стартовая доза аллопуринола для пациентов составляет 100 мг/сут (50 мг/сут — при заболеваниях почек), с последующим повышением дозы для достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Руководство BSR, выпущенное в 2007 г., включает рекомендации относительно применения ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2 в качестве первой линии терапии при остром приступе подагры или для профилактики таких приступов, в то время как более новые рекомендации в данном случае предусматривают применение колхицина, кортикостероидов и НПВП. Руководство JSGNM содержит рекомендации относительно лечения пациентов с бессимптомной гиперурикемией. В свою очередь, руководство ACR в качестве первой линии терапии рекомендует применять фебуксостат, а также пеглотиказу для лечения при рефрактерной тофусной подагре.

Для пациентов с подагрой характерно наличие коморбидной патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, почечную недостаточность, сахарный диабет, ожирение и гиперлипидемию. Поэтому при выборе препаратов для терапии при подагре необходимо также учитывать возможные лекарственные взаимодействия и риск развития побочных эффектов (табл. 2).

АНТИГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ УРАТСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

В отличие от лекарственных средств, предназначенных для купирования острого приступа подагры, применение уратснижающих препаратов необходимо для профилактики таких приступов. Таким образом, целями антигиперурикемической терапии являются растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия и профилактика нового кристаллообразования [9].

Мишенью действия антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию мочевой кислоты, является фермент ксантиноксидоредуктаза. Первым был разработан ингибитор ксантиноксидоредуктазы — аллопуринол, который применяют для коррекции гиперурикемии уже более 30 лет. Тем не менее ряд недостатков, связанных с применением этого препарата, среди которых развитие серьезных токсических реакций, включая эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность, а также отсутствие эффективности аллопуринола у ряда пациентов даже при достижении максимальной дозы, поставил вопрос о необходимости разработки и выведения на рынок новых уратснижающих препаратов [2]. В результате появился новый селективный ингибитор ксантиноксидазы — фебуксостат. В 2008 г. на основании результатов исследований I–III фазы

Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) фебуксостат был одобрен под торговым названием Adenuric компании «Menarini — Von Heyden GmbH». Он стал альтернативой аллопуринолу в качестве лекарственного средства для профилактики острых приступов подагры. С целью изучения эффективности и профиля безопасности аллопуринола и фебуксостата, в том числе сравнения их по данным показателям, проведены многочисленные клинические исследования.

Таблица 2

Лекарственные взаимодействия с антиподагрическими лекарственными средствами [8]

Группа препаратов/препарат, применяемый при подагре	Группа препаратов/препарат, с которым происходит взаимодействие	Потенциальный неблагоприятный эффект
НПВП	Варфарин	Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения
	Ингибиторы АПФ	Артериальная гипертензия, возможное ухудшение функции почек
Колхицин	СYP 3A4 и ингибиторы Р-гликопротеина	Повышенный риск колхицин-индуцированных токсических эффектов
Аллопуринол	Фуросемид	Повышение концентрации оксипуринола в плазме крови
	Азатиоприн	Повышение концентрации 6-меркаптопурина, в результате чего развивается миелосупрессия
	Пробенецид	Снижение концентрации оксипуринола в плазме крови
	Варфарин	Возможное повышение антикоагулянтного эффекта
	Ингибиторы АПФ	Повышение риска развития аллергических реакций на аллопуринол
	Теофиллин	Увеличение периода полувыведения теофиллина из сыворотки крови
	Пенициллин	Возможное повышение риска развития кожной сыпи
Фебуксостат	Азатиоприн	Возможное повышение концентрации 6-меркаптопурина из-за ингибирования ксантиноксидазы, в результате чего происходит развитие миелосупрессии
Пеглотиказа	Другие уратснижающие препараты	Возможная маскировка отсутствия реакции на пеглотиказу, в связи с чем — потенциальное повышение риска развития неблагоприятных эффектов

В ретроспективном плацебо-контролируемом исследовании изучали профиль безопасности аллопуринола. Согласно результатам исследования, у 94 пациентов из 1934, принимавших аллопуринол, отмечали развитие аллопуринол-индуцированных побочных реакций, включая сыпь (3%), нарушение работы желудочно-кишечного тракта (2%), синдром гиперчувствительности к аллопуринолу (1%), повышение температуры тела (1%), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (1%). Кроме того, у пациентов, применявших наряду с аллопуринолом колхицин или статины, статистически достоверно чаще отмечали развитие аллопуринол-индуцированных побочных реак-

ций [10]. Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу характеризуется развитием тяжелых, потенциально фатальных побочных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, эозинофилию, лейкоцитоз, повышение температуры тела, гепатит и почечную недостаточность [8, 11].

В отличие от аллопуринола, фебуксостат не требует коррекции дозы у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Кроме того, фебуксостат более эффективен, чем аллопуринол, в снижении уровня уратов у пациентов с почечной недостаточностью. При этом он обычно хорошо переносится. Среди неблагоприятных побочных реакций при применении фебуксостата наиболее часто отмечали нарушения функций печени, диарею и сыпь. Среди серьезных побочных реакций наиболее распространенными были сердечно-сосудистые нарушения [12].

В рандомизированном двойном слепом 52-недельном многоцентровом исследовании III фазы (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial — FACT) изучали эффективность аллопуринола в дозе 300 мг и фебуксостата (80 и 120 мг/сут) у пациентов с начальным уровнем мочевой кислоты >480 мкмоль/л. Результаты показали, что после 52-недельной терапии целевой уровень мочевой кислоты достигнут у 53% пациентов группы, в которой применяли фебуксостат в дозе 80 мг/сут, и 62% — в дозе 120 мг/сут, в отличие от аллопуринола — только лишь 21%. Таким образом, фебуксостат в дозе 80 или 120 мг/сут более эффективен, чем аллопуринол в дозе 300 мг/сут в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у 760 пациентов с подагрой [13].

С целью сравнения эффективности и профиля безопасности аллопуринола и фебуксостата также проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы (CONFIRMS) с высшим уровнем доказательности. Результаты исследования продемонстрировали, что фебуксостат в дозе 80–240 мг/сут более эффективен, чем аллопуринол (в дозе 300 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек, 100–200 мг/сут — при почечной недостаточности), в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у лиц с гиперурикемией и подагрой, при этом демонстрируя сопоставимый профиль безопасности [14]. Аналогичные результаты получены в ретроспективном анализе данных клинического исследования III фазы, в котором участвовали 222 пациентки с подагрой. Так, показано, что применение фебуксостата даже в дозе 80 мг/сут более эффективно в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (<6 мг/дл), чем применение аллопуринола в дозе 100; 200 или 300 мг/сут [15].

Эффективность аллопуринола в дозе 300/100 мг/сут и фебуксостата (80; 120; 240 мг/сут) у пациентов с гиперурикемией и подагрой, в том числе с легкими и умеренными нарушениями функции почек изучали в другом плацебо-контролируемом исследовании III фазы — APEX (Allopurinol and

Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial). Результаты исследования продемонстрировали, что фебуксостат более эффективен в отношении снижения и последующего поддержания уровня мочевой кислоты по сравнению с аллопуринолом и плацебо, а также оказывает хорошую переносимость в указанных дозах [16].

В ходе открытого исследования EXCEL изучали, способствует ли поддержание целевого уровня мочевой кислоты снижению частоты атак артрита и уменьшению тофусов [17]. Частота подагрических атак среди пациентов, применявших фебуксостат 80 и 120 мг/сут или аллопуринол 300/100 мг/сут, составила в среднем за 1 год приема соответственно 1,4; 1,72 и 1,49 атак. За 2-й год приема она снизилась до 0,19; 0,0; 0,11 соответственно.

Эффективность, приемлемый профиль безопасности и хорошая переносимость фебуксостата, подтвержденные в ходе клинических исследований, позволяют резюмировать, что фебуксостат (Аденурик®) даже в дозе 80 мг/сут является более эффективным средством для снижения уровня мочевой кислоты, чем аллопуринолом в дозе 300 мг/сут. Сегодня данный препарат доступен и в Украине под торговым названием Аденурик®. Препарат показан для лечения пациентов с хронической гиперурикемией при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. (2004) Ранние диагностика и лечение подагры научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч.-практ. ревматол., 1: 5–7.
2. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. (2011) Фебуксостат новый препарат в терапии подагры. Науч.-практич. ревматология, 2: 52–58.
3. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. (2015) Подагра — мультиморбидная патология. Укр. ревматол. журн., 1(59): 72–83.
4. Мясоєдова С.Е., Кожевникова Е.А. (2009) Новые возможности коррекции гиперурикемии при подагре. Науч.-практ. ревматол., 4: 37–39.
5. Шуба Н.М. (2013) Гиперурикемия — мультиморбидная патология в ревматологии. Укр. ревматол. журн., 2(52): 14–22.
6. Wise E., Khanna P.P. (2015) The Impact of Gout Guidelines. Curr. Opin. Rheumatol., 27(3): 225–230.
7. Ватугин Н.Т., Смирнова А.С., Гриценко Ю.П. (2015) Диагностика, лечение и профилактика подагры: Междунар. клин. рекоменд. 2014 г. Совр. ревматол. 3: 70–72.
8. Lisa K. Stamp (2014) Safety Profile of Anti-gout Agents: An Update. Curr. Opin. Rheumatol., 26(2): 162–168.
9. Барскова В.Г. (2008) Рациональные подходы к лечению подагры. Науч.-практ. ревматол., 1: 16–18.
10. Ryu H., Song R., Kim H. et al. (2012) Clinical Risk Factors for adverse events in allopurinol users. J. Clin. Pharmacol., 53: 211–216.
11. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L. et al. (2014) Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. Ann. Rheum. Dis., 205577.
12. Frampton J.E. (2015) Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. Drugs, 75(4): 427–438.

13. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *New. Engl. J. Med.*, 8: 2450–2461.

14. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. (2010) The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res. Ther.*, 12: R 63.

15. Saima Chohan S., Becker M.A., MacDonald P.A. et al. (2012) Women with gout: Efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthr. Care Research.*, 64(2): 256–261.

16. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. (2008) Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthr. Rheum.*, 59: 1540–1548.

17. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. et al. (2006) Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. *Arthr. Rheum.*, 54(9): 642.

Светлана Шелепко

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

АДЕНУРИК® 80 мг/АДЕНУРИК® 120 мг

Состав. Фебуксостат 80 или 120 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическая группа.** Лекарственные средства для лечения подагры. Лекарственные средства, подавляющие образование мочевой кислоты. **Код АТС.** M04A A03. **Показания.** Лечение хронической гиперурикемии при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита в настоящее время или в анамнезе. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или к любому другому вспомогательному веществу препарата. **Побочные реакции.** Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового надзора были обострения (приступы) подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, высыпания и отеки. Во время постмаркетингового надзора были сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из них сопровождались системными реакциями. *Редко:* панцитопения, тромбоцитопения; анафилактические реакции, гиперчувствительность к препарату; *часто:* обострения (приступы) подагры; *нечасто:* сахарный диабет, гиперлипидемия, снижение аппетита, увеличение массы тела; *редко:* уменьшение массы тела, повышение аппетита, потеря аппетита; *нечасто:* снижение либидо, бессонница; *редко:* нервозность; *часто:* головная боль; *нечасто:* головокружение, парестезии, сонливость, изменение вкуса, снижение чувствительности кожи; *редко:* шум в ушах; *нечасто:* фибрилляция предсердий, сердцебиение, отклонения от нормы на ЭКГ, артериальная гипертензия, приливы; *нечасто:* одышка, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель; *часто:* диарея, тошнота; *нечасто:* боль в животе, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту, диспепсия, запор, частый стул, метеоризм, дискомфорт в желудке или кишечнике; *редко:* панкреатит, язвы в области рта; *часто:* нарушение функции печени; *нечасто:* желчнокаменная болезнь; *редко:* гепатит, желтуха; *часто:* высыпания; *нечасто:* дерматит, крапивница, зуд, изменение окраски кожи, повреждения кожи, петехии, пятнистая сыпь, папулезные высыпания; *редко:* синдром Стивенса – Джонсона, генерализованная сыпь (серьезные), эритема, высыпания эксфолиативные, фолликулярные,

везикулезные, пустулезные, зудящие, эритематозные, кореподобная сыпь, алоpecia, повышенная потливость; *нечасто:* артрит, боль в суставах, в мышцах, скелетно-мышечная боль, слабость в мышцах, судороги мышц, скованность мышц, бурсит; *редко:* скованность суставов, костно-мышечная скованность; *нечасто:* почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, гематурия, поллакиурия, протеинурия; *редко:* тубулоинтерстициальный нефрит, частые позывы к мочеиспусканию; *редко:* нарушения эрекции; *часто:* отеки; *нечасто:* повышенная утомляемость, боль в груди, ощущение дискомфорта в груди; *редко:* жажда. *Нечасто:* снижение гематокрита; уменьшение количества тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в крови; снижение уровня гемоглобина крови; повышение уровня креатинина, амилазы, мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина, лактатдегидрогеназы, калия в крови; *редко:* повышение уровня глюкозы в крови, удлинение активированного частичного тромбопластинного времени, уменьшение количества эритроцитов в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови. В рамках постмаркетингового надзора были сообщения о редких случаях серьезных реакций гиперчувствительности на фебуксостат, в том числе синдром Стивенса – Джонсона и анафилактические реакции/шок. Синдром Стивенса – Джонсона характеризуется прогрессирующими кожными высыпаниями с буллезным поражением кожи или слизистой оболочки и раздражением слизистой оболочки глаз. Реакции гиперчувствительности на фебуксостат могут проявляться такими симптомами: кожной реакцией в виде инфильтрированной макулопапулезной сыпи, генерализованного или эксфолиативного высыпания, тромбоцитопении и поражением отдельных органов или нескольких органов (печень и почки, в том числе – тубулоинтерстициальный нефрит). Обострение (приступы) подагры обычно отмечали вскоре после начала лечения и в течение первых месяцев терапии. Частота приступов подагры снижалась со временем. Как и в случае с другими препаратами, для лечения пациентов с подагрой при применении фебуксостата рекомендуется проводить профилактику острых приступов подагры. Р.с. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02 от 18.03.2014 по 18.03.2019 г.

С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.