

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕБУКСОСТАТА В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

Подагра — хроническое, гетерогенное по происхождению, метаболическое заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена и снижением экскреции мочевой кислоты почками, с развитием гиперурикемии и отложением мочевой кислоты и кристаллов ее солей в тканях разных органов, течение которого проходит с повторными приступами острого артрита, кристалл-индуцированного синовита, с развитием вторичного остеоартроза [1, 2]. В типичных случаях поражается плюснефаланговый сустав с развитием острого моноартрита. В других — заболевание дебютирует с поражения других суставов стопы, голеностопного, коленного и суставов кистей. Одной из негативных особенностей данной патологии является склонность к хронизации и прогрессированию, особенно в условиях поздней диагностики и неадекватной терапии.

Постоянная боль, нарастающее ограничение подвижности, постепенная утрата трудоспособности резко снижают качество жизни пациентов с подагрой [3–5], а также повышением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [6–9].

Заболеваемость подагрой неуклонно растет [1, 10–12]. По данным литературы, в мире подагрой болеет 0,3–4,2% населения. В Украине распространенность солевых артропатий остается на высоком уровне в течение последних лет. Подагрой в Украине болеет до 2% взрослого населения [10, 13], преимущественно мужчины после 30 лет. Женщины болеют значительно реже — 5–8% всех случаев подагры [1, 2, 10, 14]. При этом диагноз подагры устанавливают в среднем на 5–7-м году заболевания [2]. Поэтому особую актуальность приобретает своевременное применение адекватного лечения при данном заболевании [10, 13, 15, 16].

Оптимальное лечение при подагре основывается на двух принципах: адекватное на постоянной основе применение уратснижающих препаратов с целью достижения целевого уровня уратов в сыворотке крови, а также противовоспалительная терапия при обострении течения заболевания и противовоспалительная профилактика [17]. Адекватное снижение уровня уратов подразумевает стремление к целевому показателю $<6,0$ мг/дл, который позволяет снизить риск развития обострения заболевания [18] и улучшение функции суставов, а также повышение качества жизни пациентов [19]. Данный подход является экономически эффективным, что подтверждает опыт различных медицинских учреждений [20–24]. Таким образом, достижение целевых показателей уратов в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл является показателем для управления качеством жизни пациентов с подагрой [25–27].

Аллопуринол — первый разработанный ингибитор ксантиндегидрогеназы, который в течение более 50 лет применяли для коррекции гиперурикемии при подагре [28, 29]. Однако аллопуринол име-

ет ряд недостатков, в частности при его применении возможны серьезные побочные реакции, такие как эозинофилия, васкулит, гепатит, прогрессирующая почечная недостаточность.

Несколько лет назад разработан новый перспективный препарат, применяемый с целью снижения уровня уратов у пациентов с подагрой, — фебуксостат — селективный ингибитор ксантиноксидазы. Его применяют как для купирования, так и для профилактики приступов подагры. В Украине этот препарат зарегистрирован в 2014 г. под торговым названием Аденоурик®, в то время как в США он доступен уже с 2009 г. [30]. За это время американская система здравоохранения накопила достаточный объем данных для сравнительного анализа эффективности и профиля безопасности фебуксостата и аллопуринола в условиях рутинной медицинской практики. Так, в 2015 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования применения аллопуринола и фебуксостата у пациентов с подагрой и влияния указанной терапии на уровень уратов в сыворотке крови [31]. Также в ходе данного исследования изучали уровни креатинина у пациентов, применявших аллопуринол и фебуксостат.

В исследовании участвовали 2015 пациентов, применявших фебуксостат, и 14 025 больных, принимавших аллопуринол. При этом более 80% пациентов в обеих группах были мужчины. Важно отметить, что 24% пациентов, применявших фебуксостат, ранее лечились аллопуринолом.

ОСНОВНОЙ АНАЛИЗ: УРОВЕНЬ УРАТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ПОДАГРЫ

В основной анализ были включены данные 873 пациентов, применявших аллопуринол, и 873 — получавших фебуксостат, все они ранее не получали терапию ни одним из указанных препаратов. Чаще всего пациенты применяли аллопуринол в дозе 300 мг/сут, а фебуксостат — 40 мг/сут. В результате лечения 56,9% пациентов, получавших фебуксостат, достигли целевого уровня уратов в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл, аналогичный показатель для больных, применявших аллопуринол, составил 44,8% ($p < 0,001$). При этом 35,5% пациентов, принимавших фебуксостат, удалось достичь уровня уратов в сыворотке крови $<5,0$ мг/дл, тогда как только 19,2% больных, получавших аллопуринол, достигли того же целевого показателя ($p < 0,001$).

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ: ОЦЕНКА ПОЛНОЙ КОГОРТЫ С УЧЕТОМ НОВЫХ И ТЕКУЩИХ ПАЦИЕНТОВ

Анализ всей выборки пациентов, в том числе новых и текущих (по $n=1,932$ в каждой группе). Перед нача-

лом лечения уровень уратов в сыворотке крови был статистически недостоверно выше в группе фебуксостата ($p=0,29$) и составил 8,52 мг/дл, а в группе аллопуринола — 8,36 мг/дл. Средний уровень уратов в сыворотке крови по итогам лечения был статистически достоверно ниже в группе фебуксостата и составил 6,41 мг/дл по сравнению с группой, принимавшей аллопуринол — 6,64 мг/дл ($p<0,001$).

Доля пациентов, достигших целевого показателя уровня уратов в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл, была статистически достоверно больше в группе пациентов, применявших фебуксостат, и составила 58,5% по сравнению с 47,1% в группе пациентов, получавших аллопуринол ($p<0,001$). Целевого показателя уровня уратов в сыворотке крови $<5,0$ мг/дл удалось достичь у 36,2% пациентов, получавших фебуксостат, что статистически достоверно больше по сравнению с 21,8% пациентов в группе аллопуринола ($p<0,001$). Полученные данные согласуются с результатами, полученными у пациентов, ранее не получавших лечения фебуксостатом или аллопуринолом. Кроме того, пациенты группы фебуксостата быстрее достигали целевого уровня уратов в сыворотке крови. Так, средняя продолжительность лечения до достижения целевого показателя уровня уратов в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл для пациентов, получавших фебуксостат, составила 348 дней по сравнению с 410 днями в группе аллопуринола ($p<0,001$). Аналогично средняя продолжительность лечения до достижения целевого показателя уровня уратов в сыворотке крови $<5,0$ мг/дл для пациентов, применявших фебуксостат, составила 443 дня по сравнению с 501 днем в группе аллопуринола ($p<0,001$). То есть применение фебуксостата позволяет достичь целевого уровня уратов в сыворотке крови на 2 мес раньше по сравнению с применением аллопуринола, что является не только статистически достоверным, но и клинически значимым результатом.

Таким образом, фебуксостат (в основном — в дозе 40 мг/сут) более эффективен в достижении целевого уровня уратов в сыворотке крови, чем аллопуринол (в основном — в дозе ≤ 300 мг/сут). Продолжительность терапии до достижения целевого уровня уратов в сыворотке крови также меньше (практически на 2 мес) при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бенца Т. (2005) Подагра: діагностика та лікування. Ліки України, 99(10): 25–29.
2. Мухин Н.А. (1999) Многоликая подагра. Врач, 5: 15–18.
3. Roddy E., Zhang W., Doherty M. (2007) Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 46: 1441–1444.
4. Singh J.A., Strand V. (2008) Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher health care utilization in US veterans. *Ann Rheum Dis.*, 67: 1310–1316.
5. Lee S.J., Hirsch J.D., Terkeltaub R. et al. (2009) Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*, 48: 582–586.
6. Choi H.K., Curhan G. (2007) Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*, 116: 894–900.
7. Krishnan E. (2012) Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*, 2(1): e000282.
8. Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E. et al. (2006) Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.*, 54: 2688–2696.
9. Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D. et al. (2008) Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch. Intern. Med.*, 168: 1104–1110.
10. Дидковский Н.А., Цурко В.В., Железнов С.П. и др. (2005) Подагра: современный взгляд на этиопатогенез и новые перспективы в лечении. *Клин. геронтол.*, 4: 26–29.
11. Синяченко О.В. (2003) Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. *Укр. ревматол. журн.*, 11(1): 35–40.
12. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. (2005) Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(2): 267–272.
13. Барскова В.Г., Якунина И.А. (2005) Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита. *Consiliummedicum*, 7(2): 103–106.
14. Wright S.A., Filippucci E., McVeigh C. et al. (2007) High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 66(7): 859–864.
15. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A. et al. (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 440(7081): 237–241.
16. Герасименко С.І., Полулях М.В., Дуда М.С. та ін. (2013) Сучасні аспекти консервативного лікування гострого подагричного артриту. *Літопис травматол. ортопед.*, 1–2(25–26): 204–207.
17. Neogi T. (2011) Gout. *New Eng. J. Med. (NEJM)*, 364(5): 443–452.
18. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. (2004) A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arth. Care Res.*, 51(3): 321–325.
19. Sundry J.S., Baraf H.S., Yood R.A. et al. (2011) Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *Jama*, 306(7): 711–720.
20. Halpern R., Fuldeore M.J., Mody R.R. et al. (2009) The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J. Clin. Rheum. (JCR)*, 15(1): 3–7.
21. Wu E.Q., Patel P.A., Mody R.R. et al. (2009) Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? *J. Rheumatol.*, 36(5): 1032–1040.
22. Wu E.Q., Patel P.A., Yu A.P. et al. (2008) Disease-related and all-cause health care costs of elderly patients with gout. *J. Managed Care Pharmacy (JMCP)*, 14(2): 164–175.
23. Singh J.A., Sarkin A., Shieh M. et al. (2011) Health care utilization in patients with gout. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 40(6): 501–511.
24. Ferraz M.B., O'Brien B. (1995) A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *J. Rheumatol.*, 22(5): 908–914.
25. Fels E., Sundry J.S. (2008) Refractory gout: what is it and what to do about it? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 20(2): 198–202.
26. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. (2006) EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 1312–1324.
27. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. (2012) American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 64: 1431–1446.
28. Rundles R.W., Metz E.N., Silberman H.R. (1966) Allopurinol in the treatment of gout. *Ann. Intern. Med.*, 64: 229–258.
29. Delbarre F., Amor B., Auscher C. et al. (1966) Treatment of gout with allopurinol. A study of 106 cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 25: 627–633.
30. Febuxostat 40 mg and 80 mg NDA № 21–856 (2008) Indication: treatment of hyperuricemia in patients with gout. Briefing document for Advisory Committee. Division of Anesthesia, Analgesia, and Rheumatology Products FDA Advisory Committee Meeting, 24 November 2008.
31. Singh J.A., Akhras K.S., Shiozawa A. (2015) Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large US managed care cohort. *Arthritis Res. Therapy*, 17(1): 120.