

ПОДАГРА?

ПОДАГРАТ

фебуксостат

ЗМЕНШЕННЯ
ЧАСТОТИ НАПАДІВ
ПОДАГРИ ТА
РОЗМІРУ ТОФУСІВ¹



В опорних клінічних дослідженнях
тривалість застосування фебуксостату
становила не менше 6 міс²



Прийом – 1 раз на добу, незалежно
від вживання їжі²

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353(23):2450. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Подаграт (дослідження APEX, FACT і CONFIRMS). Цитується з Державного реєстру лікарських засобів України МОЗ України — Інформаційний фонд; режим вебдоступу, 14.01.2022 р.: [http://www.drz.com.ua/libr/lz_www.nsf/id/33F43B898D2B38E6C2258710004AB508/\\$file/UA188200101_3120.mht](http://www.drz.com.ua/libr/lz_www.nsf/id/33F43B898D2B38E6C2258710004AB508/$file/UA188200101_3120.mht). Щодо корекції дози — дотримуйтеся інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт. Склад: 1 таблетка містить фебуксостату гемідриат, еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС: M04A A03. **Показання.** Подаграт 80 мг та 120 мг: Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подаграт: рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози до 120 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. **Термін придатності.** 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток, у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП №UA/18820/01/01, № UA/18820/01/02, Наказ МОЗ України № 1327 від 02.07.2021 р. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторієз», Столичне шосе, 103, офіс 11А, м. Київ, Україна, 03131, тел.: +38(044)492-31-73.

Dr.Reddy's

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ УРАТЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ПОДАГРІ

Ключові слова: подагра, уратзнижувальна терапія, фебуксостат.

Ведення пацієнтів із подагрою передбачає обов'язкове призначення патогенетичної терапії — уратзнижувальних препаратів, серед яких широко застосовуються інгібітори ксантиноксидази: алопуринол та фебуксостат. Фебуксостат — це потужний селективний інгібітор ксантиноксидази. У статті проведено огляд літератури, присвяченої основним клінічним дослідженням цього препарату, в яких показана його ефективність, продемонстровано можливе призначення його пацієнтам зі зниженою функцією нирок, з непереносимістю та високим ризиком розвитку тяжких шкірних реакцій або резистентністю до алопуринолу. Високий ризик летальності та низька ймовірність досягнення цільового рівня сечової кислоти при призначенні алопуринолу відмічаються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Враховуючи, що фебуксостат чинить нефропротекторну дію, призначення його таким хворим може бути доцільнішим, оскільки ймовірно дозволить досягти кращого контролю рівня сечової кислоти у сироватці крові.

Однією з найпоширеніших форм запалення суглобів є подагра. Подагра — системне тофусне захворювання, яке характеризується осадом кристалів моноурату натрію в синовіальній рідині та інших тканинах у пацієнтів із гіперурикемією, в результаті чого розвивається запалення в інших органах і тканинах. У свою чергу, гіперурикемія може бути спричинена як екзогенними, так і генетичними факторами [1, 2]. Кристали моноурату натрію формуються після тривалого періоду гіперурикемії (рівні сечової кислоти >6,8 мг/дл).

Дослідження підтвердили швидкі темпи зростання частоти розвитку гіперурикемії та подагри у світовій популяції, особливо серед хворих молодого віку, що може бути зумовлено зміною характеру харчування, зростанням частоти розвитку ожиріння та артеріальної гіпертензії, застосуванням препаратів, що підвищують рівень сечової кислоти (ацетилсаліцилової кислоти, тiazидних діуретиків тощо) [3–5]. У Мадриді на Конгресі Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) в 2013 р. експерти дійшли висновку, що подагра — це два різних захворювання, одне з яких є метаболічним і проявляється гіперурикемією (її ще називають «хімічною подагрою»), а другий компонент подагри — це власне типове запалення суглобів внаслідок відкладання в тканинах кристалів моноурату натрію [6]. Лише у 20% пацієнтів гіперурикемія реалізується в подагру [7].

Частота захворюваності на подагру становить 0,9–2,5% серед населення країн Європи, у США це захворювання відмічають у 3,9% населення, а гіперурикемію — у 21% [8, 9]. В Україні захворювання на подагру виявлено у 0,5–2,8% населен-

ня, а поширеність гіперурикемії — у 34% жіночого та 32% чоловічого населення [10]. Пік захворюваності у чоловіків припадає на вік 35–50 років, у жінок — 55–70 років [3]. Раніше дану хворобу відмічали здебільшого у чоловіків, але останнім часом ситуація кардинально змінилася, її частіше діагностують у жінок.

Крім корекції способу життя та дотримання дієти, для зниження рівня сечової кислоти у сироватці крові найчастіше застосовуються лікарські засоби з урикостатичним механізмом дії, які блокують фермент ксантиноксидазу, перешкоджаючи виробленню сечової кислоти [11]. До цих препаратів належать алопуринол та фебуксостат.

Тривалий час алопуринол залишався основним препаратом для лікування подагри, але, на жаль, низка протипоказань, ризик розвитку побічних ефектів та недостатня ефективність у ряді випадків обмежують його застосування. Зокрема, для алопуринолу були описані серйозні, хоч і рідкісні, токсичні реакції, що включають еозинофілію, гіперсенситивний васкуліт, гепатит, прогресуючу ниркову недостатність. Крім того, у частини пацієнтів алопуринол неефективний навіть при призначенні максимальної дози — 800 мг/добу. Також слід зазначити, що алопуринол структурно схожий на гіпоксантин і бере участь у широкому спектрі пуринових та піримідинових реакцій, що позбавляє його селективності та адресної дії [12, 6]. Разом з тим поточна стратегія терапії подагри передбачає необхідність досягнення цільових значень рівня сечової кислоти та довічного його контролю із застосуванням уратзнижувальних препаратів [13].

У 2008 р. Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — ЕМА) схвалило новий уратзнижувальний препарат — фебуксостат, а у 2009 р. препарат виведено на фармацевтичний ринок США. Накопичені знання та досвід застосування фебуксостату дозволяють у низці випадків розглядати його в якості обґрунтованої альтернативи алопуринолу.

ФАРМАКОДИНАМІКА УРАТЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Хоча алопуринол та фебуксостат належать до однієї фармакологічної групи, фебуксостат має низку суттєвих переваг. Так, якщо активний метаболіт алопуринолу — оксипуринол — конкурентно інгібує тільки відновлену форму ксантиноксидази, то фебуксостат чинить більш потужну дію і блокує обидві ізоформи ферменту [12–15]. Справа в тому, що фебуксостат хімічно сконструйований таким чином, щоб селективно інгібувати ксантиноксиредуктазу [16]. У результаті фебуксостат зменшує продукцію сечової кислоти за рахунок потужного та селективного інгібування ксантиноксиредуктази та опосередковано ксантиноксидази [6, 16]. Тоді як оксипуринол, активний метаболіт алопуринолу, інгібує тільки відновлену форму ферменту — ксантиноксидазу [14, 15]. При цьому фебуксостат не впливає на синтез пуринів, а алопуринол знижує їх синтез у пацієнтів.

Алопуринол і фебуксостат характеризуються високою біодоступністю та тривалим періодом напіввиведення, що дозволяє застосовувати їх один раз на добу [17]. При цьому 80% алопуринолу виводиться із сечею переважно у вигляді оксипуринолу [12], який накопичується у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, що, ймовірно, зумовлює розвиток тяжких шкірних побічних реакцій при застосуванні алопуринолу [13]. На противагу цьому фебуксостат екскретується не лише нирками — більше 45% препарату та його метаболітів виводяться через кишечник, що суттєво знижує ризик розвитку побічних реакцій, насамперед з боку шкіри, та дозволяє широко застосовувати фебуксостат при нирковій недостатності [18]. Це дає змогу не коригувати дозу фебуксостату для пацієнтів літнього віку або пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–89 мл/хв), або при легкій та помірній печінковій недостатності, на відміну від алопуринолу, для якого необхідний ретельний підбір дози, що призначається за наявності вищеперелічених супутніх захворювань, що обмежує його гіпоурикемічний ефект [19, 20].

Крім того, відомо, що при терапії алопуринолом існує високий ризик утворення та накопичення ксантинових депозитів у тканинах, а також ксантинурії [21].

При терапії фебуксостатом концентрація цих попередників сечової кислоти не перевищує допустимих значень у сироватці крові, а в сечі не визначаються кристали ксантину.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕБУКСОСТАТУ ПРИ ПОДАГРИ

Доведено, що фебуксостат має статистично достовірно вищу ефективність, ніж алопуринол, щодо досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові. Метааналіз 15 рандомізованих клінічних досліджень, в яких взяли участь близько 8 тис. пацієнтів з подагрою та гіперурикемією [22], продемонстрував значно вищу ефективність фебуксостату порівняно з алопуринолом щодо досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові. В іншому дослідженні показано, що застосування фебуксостату в дозах 40 та 80 мг/добу достовірно частіше дозволяло досягнути цільового рівня сечової кислоти порівняно з алопуринолом в дозі 300 мг/добу [3]. Більше того, призначення фебуксостату, у тому числі в низьких дозах (10–40 мг/добу), дозволило досягти цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові у пацієнтів з подагрою, навіть якщо раніше вони отримували терапію алопуринолом і ефект був недостатнім [24].

У дослідженні FORTUNE-1 пацієнти були рандомізовані у 3 групи: I група, пацієнтам якої проводилося титрування дози фебуксостату з 10 до 40 мг/добу; II група — пацієнти отримували фебуксостат у дозі 40 мг/добу в комбінації з колхіцином 0,5 мг/добу; III група — пацієнти, що приймали фебуксостат 40 мг/добу у вигляді монотерапії [25]. Виявилося, що при поступовому титруванні дози препарату знижується ризик загострення артриту, що не поступається такому, який досягається при профілактичному прийомі колхіцину.

БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ УРАТЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Відсутність ефекту від застосування алопуринолу пов'язують зі зниженням функції нирок та неможливістю призначення адекватної дози. Однак результати популяційного дослідження показали, що, окрім хронічної хвороби нирок, суттєвий вплив на ефективність алопуринолу, а також потребу в призначенні більш високих доз чинять прийом діуретиків та надмірна маса тіла [26].

До проблем, пов'язаних з лікуванням алопуринолом, крім недостатньої ефективності можна також віднести високий ризик розвитку побічних реакцій, найпоширенішими з яких є шкірні (2–8% випадків). Так, при прийомі алопуринолу істотно вища частота розвитку тяжких шкірних реакцій, летальність від яких може сягати 10–30%, багаторазово перевищуючи таку при застосуванні фебуксостату [27, 28, 29]. Лікарям-практикам варто пам'ятати, що диспансерне спостереження у дерматолога в анамнезі пацієнта підвищує ризик ураження шкіри на фоні прийому алопуринолу [30]. У клінічній практиці частота розвитку побічних реакцій, що уражують шкіру, на фоні прийому алопуринолу становить 2–8% [27].

Ймовірно, розвиток тяжких шкірних реакцій при застосуванні алопуринолу асоційований з алелем HLA B₅₈₀₁. У невеликому досліджен-

ні наявності антигену гістосумісності людини HLA B_5801 у пацієнтів без подагри частота гіперсенситивного васкуліту на фоні прийому алопуринолу становила 16,4% і була значно вищою порівняно з аналогічним показником в групі пацієнтів, що отримували фебуксостат [31, 32].

У осіб азіатського походження даний алель відмічають досить часто, а відносний ризик розвитку побічних ефектів з боку шкіри при застосуванні алопуринолу надзвичайно високий, що стало підґрунтям для рекомендації визначати у пацієнтів з подагрю HLA-типи та уникати призначення алопуринолу у HLA B_5801-позитивних пацієнтів [14]. Така стратегія дозволила запобігти розвитку тяжких побічних реакцій на тлі прийому алопуринолу [33]. Важливо підкреслити, що асоціація ризику розвитку шкірних реакцій з наявністю відповідного алеля HLA для фебуксостату не описана.

Загалом шкірні прояви є найпоширенішими побічними ефектами інгібіторів ксантиноксидази, однак ці препарати дуже рідко можуть викликати серйозні незворотні реакції. Тяжкі реакції на алопуринол виникають, як правило, в перші 3 міс лікування [31, 32].

У ретроспективному дослідженні за участю 13 пацієнтів з тяжкою шкірною реакцією в анамнезі до алопуринолу було показано, що при призначенні їм фебуксостату з метою корекції гіперурикемії препарат добре переносився 12 пацієнтами, і тільки в одному випадку розвинувся шкірний лейкоцитокласичний васкуліт [34].

Таким чином, фебуксостат може бути призначений пацієнтам, у яких раніше виявляли розвиток шкірних реакцій на фоні застосування алопуринолу. При цьому при застосуванні фебуксостату відмічається нижчий ризик розвитку тяжких шкірних побічних реакцій, призначення цього препарату не потребує титрування дози.

УРАТЗНИЖУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Для пацієнтів із подагрю характерний високий рівень розвитку низки коморбідних станів, одним із найбільш поширених з яких є хронічна хвороба нирок. Це захворювання відмічають у 39–70% пацієнтів із подагрю [35, 36]. У цьому контексті серйозною перевагою фебуксостату є відсутність необхідності корекції дози залежно від функції нирок. Крім того, показано, що ризик розвитку тяжких шкірних реакцій, спричинених застосуванням алопуринолу, про які йшлося вище, статистично достовірно зростає при зниженні функції нирок [37].

Застосування фебуксостату в терапевтичних дозах можливе при помірному зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) — до 30 мл/хв/1,73 м² [38]. У той же час результати низки досліджень демонструють, що фебуксостат у пацієнтів із хронічною хворобою нирок IV–V стадії має нефропротекторні властивості [19, 20, 39].

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні 73 пацієнтів з подагрю та хронічною хворобою нирок спостерігали протягом понад 12 тиж [19]. Хронічна хвороба нирок IV стадії була діагностована у 60 (82,2%) пацієнтів, V стадії — у 13 (17,8%). Вихідний середній рівень ШКФ становив 21,6±6,2 мл/хв/1,73м², а мінімальний — 6 мл/хв/1,73 м². Усім пацієнтам було призначено фебуксостат у дозі 40–120 мг/добу, яку підбирали залежно від досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові. При цьому 47 пацієнтів, включених у дослідження, раніше отримували алопуринол: у 45 з них алопуринол виявився неефективним, а у 2 викликав розвиток тяжких шкірних побічних реакцій.

Аналіз отриманих даних показав, що через 68 тижнів терапії фебуксостатом у 56,6% пацієнтів вдалося стабілізувати рівень розрахункової ШКФ (рШКФ). Крім того, у 24,7% з них відзначалося підвищення середніх значень ШКФ: з 20,6±7,0 до 27,7±11,2 мл/хв/1,73м². Цей результат корелював з досягненням цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові: майже у 70% випадків рівень сечової кислоти знизився до <360 мкмоль/л. Призначення фебуксостату в терапевтичних дозах, у тому числі максимально допустимих, не вплинуло на частоту розвитку побічних реакцій. Відміна препарату через розвиток побічних реакцій виявлена лише в 1 випадку.

Варто підкреслити, що фебуксостат продемонстрував ефективність у пацієнтів з порушенням функції нирок. Так, відповідно до результатів проспективного відкритого неконтрольованого дослідження, в якому взяли участь 70 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (з них із III стадією — 19, з IV — 32 і з V — 19) та гіперурикемією >9 мг/дл, яких спостерігали протягом 24 тиж, на 12-му тижні дослідження 74% пацієнтів досягли цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові (<360 мкмоль/л), також була відзначена стабілізація рШКФ, середнє значення якої у пацієнтів із хронічною хворобою нирок III стадії підвищилося на 7,4% (p=0,026) [40].

Відповідно до даних метааналізу, в рамках якого проаналізовано результати 5 рандомізованих клінічних досліджень, проведених у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ШКФ 20–50 мл/хв/1,73 м²) і гіперурикемією, призначення фебуксостату супроводжувалося позитивною динамікою та підвищенням рівня ШКФ [41].

Таким чином, застосування фебуксостату у пацієнтів з високим рівнем сечової кислоти у сироватці крові, у тому числі з вираженим зниженням функції нирок, є обґрунтованою альтернативою. Варто підкреслити, що крім корекції гіперурикемії фебуксостат чинить сприятливий вплив на показники, що відображають прогрес хронічної хвороби нирок, уповільнюючи її розвиток.

Огляд підготовлений за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. PD-07-04-2022-Rx1-9.1.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. (2004) Ранние диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология, 42(1): 5–7.
2. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. (2016) Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология, 54(1): 60–77.
3. Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А. (2020) Подагра: взгляд в будущее. К.: МОРИОН, 192.
4. Richette P., Doherty M., Pascua E. et al. (2020) 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1): 31–38. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
5. Qaseem A., McLean R.M., Starke M. et al. (2017) Diagnosis of acute gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 166(1): 52–57. DOI:10.7326/M16-0569
6. Головач І.Ю. (2020) Сучасні рекомендації з менеджменту подагри. *Ліки України*, (3(239)), 36–40. doi.org/10.37987/1997-9894.2020.3(239).214313.
7. Куц Т.В., Мороз Г., Ткачук І.М. та співавт. (2021) Клінічний перебіг подагри у військовослужбовців на сучасному етапі. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(2): 43–48.
8. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.С. (2013) Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. Науч.-практ. ревматол., 51(5): 569–573.
9. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. (2015) Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews rheumatology*, 11(11): 649–662. DOI: 10.1038/nrrheum.
10. Палієнко І.А., Кармазіна О.М. (2015) Лікування подагри. *Укр. ревматол. журн.*, 4 (62): 672.
11. Ankli B., Krahenbühl S. (2016) Gout management: an update. *Ther Umsch.*, 73(3): 115–24. doi: 10.1024/0040-5930/a000766.
12. Murrell G.A., Rapoport W.G. (1986) Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin. Pharmacokinet.*, 11: 343–353.
13. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. (2017) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 76 (1): 29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
14. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. (2012) 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.
15. Frampton J.E. (2015) Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*, 75(4): 427–38. doi: 10.1007/s40265-015-0360-7.
16. Takano Y., Hase-Aoki K., Horiuchi H. et al. (2005) Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci.*, 76: 1835–1847. doi: 10.1016/j.lfs.2004.10.031.
17. Kamel B., Graham G.G., Williams K.M. et al. (2017) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin. Pharmacokinet.*, 56(5): 459–75. doi: 10.1007/s40262-016-0466-4.
18. Новикова А.М., Елисеев М.С. (2020) Место фебуксостата в терапии подагры. *Современная ревматология*, 14 (3): 150–155.
19. Juge P.-A., Truchetet M.-E., Pillebout E. et al. (2017) Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*, 84: 595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
20. Lim D.H., Oh J.S., Ahn S.M. et al. (2016) Febuxostat in hyperuricemic patients with advanced CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 68: 819–821. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.001.
21. Seegmiller J.E. Xantine stone formation (1968) *Am. J. Med.*, 45(5): 780–3.
22. Fan M., Liu J., Zhao B. et al. (2021) Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clinical Rheumatology*, 40(2): 683–692. doi: 10.1007/s10067-020-05272-4.
23. Lertnawapan R., Jatuworapruk K. (2021) Efficacy of febuxostat versus allopurinol and the predictors of achieving target serum urate in a cohort of Thai people with gout. *Clinical Rheumatology*, 40(1): 255–262. doi: 10.1007/s10067-020-05262-6.
24. Tsuruta Y., Mochizuki T., Moriyama T. et al. (2014) Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clinical rheumatology*, 33(11): 1643–1648. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5.
25. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. (2018) Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(2): 270–276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574.
26. Wright D.F., Duffull S.B., Merriman T.R. et al. (2016) Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 81(2): 277–289. doi: 10.1111/bcp.12799.
27. Ryu H.J., Song R., Kim H.W. et al. (2013) Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J. Clin. Pharmacol.*, 53(2): 211–216. doi: 10.1177/0091270012439715.
28. Kim S.C., Newcomb C., Margolis D. et al. (2013) Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(4): 578–584. doi: 10.1002/acr.21817.
29. Lu N., Rai S.K., Terkeltaub R. et al. (2016) Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheum.*, 46(2): 253–258. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.014.
30. Bardin T., Chales G., Pascart T. et al. (2016) Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine*, 83: 314–317. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011.
31. Yu K.H., Lai J.H., Hsu P.N. et al. (2016) Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicentre, allopurinol-controlled study. *Scand. J. Rheumatol.*, 45: 304–311. doi: 10.3109/03009742.2015.1099729.
32. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B. et al. (2005) HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 102: 4134–4139. DOI: 10.1073/pnas.0409500102.
33. Ko T.M., Tsai C.Y., Chen S.Y. et al. (2015) Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ*, 351: 4848. doi.org/10.1136/bmj.h4848.
34. Chohan S. (2011) Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J. Rheumatol.*, 38: 1957–1959. doi: 10.3899/jrheum.110092.
35. Fuldeore M.J., Riedel A.A., Zarotsky V. et al. (2011) Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol.*, 12: 36. doi: 10.1186/1471-2369-12-36.
36. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. (2012) Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–8. *Am. J. Med.*, 125(7): 679–687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
37. Ng C.Y., Yeh Y.T., Wang C.W. et al. (2016) Impact of the HLA-B*5801 Allele and Renal Impairment on Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *J. Invest. Dermatol.*, 136(7): 1373–1381. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.808.
38. Hira D., Chisaki Y., Noda S. et al. (2015) Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology*, 96(1–2): 90–98. doi: 10.1159/000434633.
39. Liu X., Liu K., Sun Q. et al. (2018) Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.*, 16(3): 1859–1865. doi: 10.3892/etm.2018.6367.

40. Shibagaki Y., Ohno I., Hosoya T., Kimura K. (2014) Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.*, 37(10): 919–925. doi: 10.1038/hr.2014.107.

41. Zeng X.X., Tang Y., Hu K. et al. (2018) Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*, 97(13): e0161. doi: 10.1097/MD.00000000000010161.

CHOOSING THE OPTIMAL URATE-LOWERING THERAPY FOR PATIENTS WITH GOUT

*The editors of the
«Ukrainian rheumatological journal»*

Abstract. *Management of patients with gout involves the mandatory appointment of pathogenetic therapy — urate-lowering drugs, among which are widely used xanthine oxidase inhibitors: allopurinol and febuxostat. Febuxostat is a potent selec-*

tive xanthine oxidase inhibitor. The article reviews the literature on the main clinical trials of this drug, demonstrate the possible use of it in patients with impaired renal function, intolerance and high risk of severe skin reactions or resistance to allopurinol. Patients with reduced renal function have a high risk of death and a low probability of reaching the target uric acid level when allopurinol is prescribed. Given that febuxostat has a nephroprotective effect, its appointment in such patients may be appropriate, as it could help to achieve better control of uric acid levels in serum.

Key words: gout, urate-lowering therapy, febuxostat.

Адреса для листування:

03151, Київ, вул. Народного Ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Остеоартрит: високочастотна абляція

Підготував Олександр Гузій
Редакція журналу «Український медичний часопис»

Актуальність теми

За останні десятиліття поширеність остеоартриту колінного суглоба (ОАКС) значно зросла у розвинених країнах з постіндустріальною економікою. Збільшення тривалості життя, підвищений індекс маси тіла (ІМТ) та інші незалежні фактори зумовлюють зростання захворюваності на ОАКС у світі. Водночас біль у коліні, пов'язаний з остеоартритом (ОА), є незалежним фактором ризику ранньої смертності.

Отже, зменшення вираженості болю при ОАКС є глобальною проблемою для системи охорони здоров'я. Як правило, завданням початкового лікування ОАКС є покращення фізичного стану пацієнта та зменшення вираженості болювого синдрому засобами консервативної терапії. Зазвичай таке лікування складається з фізіотерапії, застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та внутрішньосуглобових ін'єкцій кортикостероїдів.

Коли консервативне лікування не виправдовує очікувань, єдиним радикальним вирішенням є тотальне ендопротезування колінного суглоба. За оцінками Weinstein та співавторів, 52,2% чоловіків і 50,6% жінок з діагностованим симптоматичним ОАКС буде виконано ендопротезування колінного суглоба протягом життя. Залишаються пацієнти, які не отримують консервативного лікування і водночас мають високі ризики щодо хірургічного втручання або бажають відкласти протезування суглоба. Рішення про тотальне протезування колінного суглоба залежить від ступеня прогресування ОА. Однак пацієнти з ІМТ ≥ 40 часто виключаються з цільової групи через високий хірургічний ризик.

Високочастотна абляція гілок колінного нерва

Як вже зазначалося, провідним симптомом ОАКС є хронічний біль. Дослідники повідомляють, що останнім часом у пацієнтів з ОАКС зростає рівень ноцицептивного і нейропатичного компонентів болювого синдрому. Усунути біль можливо, зокрема, за допомогою блокади гілок колінного нерва (genicular nerve block — GNB). Одним із методів блокади нервової провідності є охолодження високочастотна абляція (cooled radiofrequency genicular nerve ablation — C-RFA). C-RFA вважається безпечним, малоінвазивним та результативним методом. Принцип дії C-RFA полягає в надвисокочастотному опроміненні нервових закінчень в місцях локалізації болю. Процедура виконується під контролем флюороскопії або ультразвукової візуалізації. Термічне ураження цільових нервів виконують, керуючись добре описаними та вивіреними топографічними (кістковими) орієнтирами.

Ефективність абляції гілок колінного нерва

Результати ряду досліджень доводять ефективність C-RFA генікулярного нерва щодо зменшення вираженості хронічного болю в коліні на термін до 6 міс. Reddy і співавтори у 2016 р. спробували створити критерії відбору пацієнтів для проведення C-RFA. За їхніми даними, після C-RFA до $>90\%$ пацієнтів відмічали зменшення вираженості болю, суб'єктивне покращення функціональних можливостей та уникали тотального протезування колінного суглоба протягом 6 міс спостереження. McCormick та співавтори повідомляють, що зменшення вираженості болю при C-RFA є позитивним прогностичним фактором лікування у 35% пацієнтів. Отже, C-RFA можна розглядати як метод, здатний забезпечити потенційно довгостроковий терапевтичний ефект навіть для пацієнтів з ОАКС та значною коморбідністю, а також для тих із них, хто бажає відстрочити або уникнути тотального протезування колінного суглоба.