

А.С. Крилова

Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: подагра,
гіперурикемія, метаболічний
синдром, уратзнижувальна
терапія, фебуксостат.

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ УРАТЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

Гіперурикемія є важливим компонентом метаболічного синдрому та незалежним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету II типу і нефролітіазу. **Мета дослідження:** оцінити ефективність уратзнижувальної терапії фебуксостатом у пацієнтів із подагрою та метаболічним синдромом. У дослідження було включено 85 пацієнтів (73 чоловіки, 12 жінок) віком 47–57 років із підтвердженим діагнозом подагри та метаболічним синдромом. Протягом 6 міс пацієнти отримували фебуксостат у середній дозі 76,5 мг/добу. Результати показали значне зниження рівня сечової кислоти майже вдвічі (з 523 до 326 мкмоль/л, $p < 0,001$). Також відзначено статистично значуще зниження систолічного (з 140 до 130 мм рт. ст.) та діастолічного артеріального тиску (з 90 до 80 мм рт. ст.) без зміни антигіпертензивної терапії ($p < 0,001$). Крім того, виявлено покращення ліпідного профілю — зниження загального холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності ($p < 0,05$). Тенденція до зниження рівня глюкози в крові натще також була зафіксована, хоча показники глікозильованого гемоглобіну статистично не змінилися. У невеликій підгрупі пацієнтів ($n = 10$) відзначено зменшення маси тіла без додаткових дієтичних рекомендацій. Отримані дані підтверджують ефективність фебуксостату як уратзнижувального препарату при подагрі на фоні метаболічного синдрому, що супроводжується поліпшенням кардіометаболічних параметрів. Подальші дослідження необхідні для вивчення механізмів впливу та потенційних додаткових ефектів уратзнижувальної терапії.

Гіперурикемія як компонент метаболічного синдрому у пацієнтів є предиктором кардіоваскулярної смертності, розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії (АГ) та нефролітіазу [1]. За даними Y. Zhu і співавторів (2011) [2], наявність у пацієнта подагри підвищує частоту АГ на 74%, гіперурикемії — на 47% [3].

Гіперурикемія передуює і зумовлює розвиток АГ, цукрового діабету II типу, відзначається у 26% пацієнтів з АГ (показники підвищуються до 58% у тих, хто отримує антигіпертензивну терапію), розвивається у $\frac{1}{3}$ пацієнтів, які отримують діуретики, може викликати розвиток патології серця. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця підвищення рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (або 60 мкмоль/л) призводить до зростання смертності на 26% [4].

Гіперурикемія є незалежним чинником ризику розвитку субклінічного коронарного атеросклерозу [4]. Аналогічні свідчення отримані і щодо каротидних артерій [5, 6].

Існуючі терапевтичні підходи не повною мірою враховують вплив гіперурикемії на механізми розвитку метаболічного синдрому, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та є взаємобтяжувальним фактором у розвитку цих патоло-

гічних процесів, що й зумовило актуальність нашого дослідження.

Мета роботи: вивчити ефективність уратзнижувальної терапії, а саме фебуксостату, у пацієнтів з подагрою та метаболічним синдромом.

Критерії включення в дослідження:

1. Гіперурикемія та порушення пуринового обміну.
2. Подагра за критеріями на основі рекомендацій Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) / Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2015 р. [7].
3. Атеросклероз.
4. Гіперхолестеринемія.
5. Дисліпідемія.
6. Ожиріння.
7. Чоловіки та жінки віком 30–80 років.
8. Оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) 40 мм і більше при ходьбі.

Критерії виключення:

1. Гіперчутливість до досліджуваного препарату.
2. Одночасне застосування інших уратзнижувальних препаратів.

ЄВРОФЕБ



СТИРАЄ РИЗИКИ УСКЛАДНЕНЬ^{1, 2, 3}



Європейський
фебуксостат
для контролю
гіперурикемії



РП МОЗ України № UA/18053/01/01. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики або для розміщення в наукових фахових виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань та побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Michael A. Becker, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Robert L. Wortmann, M.D., Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout N Engl J Med 2005;353:2450-61. 2. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, Ralston SH, Walters M, Robertson M, De Caterina R, Findlay E, Perez-Ruiz F, McMurray JJV, MacDonald TM; FAST Study Group. Long term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181081. 3. Lee JS, Won J, Kwon OC, Lee SS, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Hepatic Safety of Febuxostat Compared with Allopurinol in Gout Patients with Fatty Liver Disease. J Rheumatol. 2019 May;46(5):527-531. doi: 10.3899/jrheum.180761. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30442825.

3. Супутні захворювання: загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання органів кровотворення, тяжкі інфекційні захворювання, печінкова, ниркова недостатність, клінічно значимі стадії серцево-легеневої недостатності.
4. Наявність злоякісних новоутворень.
5. Відмова від участі в дослідженні.
6. Участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, оцінка артрологічного статусу хворих), анкетні (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників), лабораторні (визначення показників ліпідного, вуглеводного обміну, печінкових маркерів, рівнів сечовини, креатиніну, сечової кислоти), інструментальні (вимірювання артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), рентгенологічне дослідження колінних суглобів, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позаочеревинного простору) дослідження, методи біомедичної статистики.

Для лікування використано фебуксостат (Єврофеб компанії «Euro Lifecare») в дозі 60–80 мг, середня доза $76,47 \pm 13,86$ мг 1 раз на добу. Тривалість спостереження становила 6 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення ефективності застосування гіпоурикемічної терапії у дослідження було включено 85 хворих на подагру (12 жінок і 73 чоловіки) віком 47–57 років. Співвідношення чоловіків до жінок у нашому дослідженні становило 6:1, що співпадає з даними літератури від 4:1 до 9:1, та вік 40–50 років у чоловіків та старше 60 років — у жінок. Усі обстежені дали згоду на участь в дослідженні. Діагноз подагри встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR 2015 р. [7]. Загальна характеристика обстежених хворих представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих	
Показник	Група
Кількість хворих	85
із них:	
чоловіки	73
жінки	12
Середній вік, роки	56,00 (IQR 47,00–57,00)
Тривалість захворювання, роки	7,00 (IQR 4,00–12,00)
Індекс маси тіла (ІМТ)	29,48 (IQR 26,82–32,44)
Тофусна форма	31
Безтофусна форма	54

Як показано в табл. 1, ІМТ становив 29,48 (IQR 26,82–32,44) кг/м², що свідчить про надмірну масу тіла, тому до цієї когорти пацієнтів були застосовані критерії, рекомендовані Міжнародною діабетологічною федерацією [8], щодо встановлення діагнозу метаболічного синдрому. Як видно із табл. 2, всі пацієнти відповідали цим критеріям.

Таблиця 2

Показники, що входять до складу критеріїв метаболічного синдрому

Показник	До лікування	
	Me	IQR
Систолічний АТ, мм рт. ст.	140	130–150
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90	80–94
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29	1,02–1,49
Тригліцериди, ммоль/л	1,87	1,32–2,68
Глюкоза в крові, ммоль/л	5,60	5,1–6,20

Примітка: ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності.

Спочатку визначали динаміку рівня сечової кислоти на фоні прийому фебуксостату. Як бачимо, рівень сечової кислоти після 6 міс лікування знизився майже в 2 рази (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка рівня сечової кислоти на фоні лікування фебуксостатом

Показник	До лікування		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR
Сечова кислота, мкмоль/л (N=85)	523,00	470,00–600,00	326,00**	283,50–359,50

Примітка: * $p < 0,001$ при використанні критерію Вілкоксона різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Окремо оцінено вплив уратзнижувальної терапії на кожен компонент метаболічного синдрому. Проведено спостереження динаміки АТ: до початку прийому фебуксостату рівень систолічного АТ становив 140,00 (IQR 130,00–150,00), діастолічного — 90,00 (IQR 80,00–94,00) мм рт. ст. Статистично достовірне зниження показників отримано через 6 міс застосування препарату (систолічний АТ — 130,00 (IQR 120,00–140,00) мм рт. ст. ($p < 0,001$), діастолічний — 80,00 (IQR 78,00–80,00) мм рт. ст. ($p < 0,001$)) без зміни антигіпертензивної терапії (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка рівня АТ на фоні лікування фебуксостатом

Показник (N=85)	До лікування		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR
Систолічний АТ, мм рт.ст.	140	130–150	130*	120–140
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90	80–94	80*	78–80

Примітка: * $p < 0,001$ при використанні критерію Вілкоксона різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

При дослідженні впливу фебуксостату на показники ліпідного профілю відмічено статистично достовірне зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) без зміни гіполіпідемічної терапії, проте саме для показників тригліцеридів та ЛПВЩ не відмічено статистично значущої динаміки на фоні лікування (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного профілю на фоні лікування фебуксостатом

Показник	До лікування		Через 6 міс		P*
	Me	IQR	Me	IQR	
Загальний холестерин, ммоль/л	6,05	5,40–6,88	5,60	4,02–6,40	0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29	1,02–1,49	1,57	0,90–1,80	0,289
ЛПНЩ, ммоль/л	3,86	3,08–4,69	3,49	1,98–4,25	0,019
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,00	0,53–1,67	0,70	0,51–1,425	0,037
Тригліцериди, ммоль/л	1,87	1,32–2,68	1,78	1,17–2,35	0,814

Примітка: * p — при використанні критерію Вілкоксона різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

При визначенні впливу фебуксостату на показники вуглеводного обміну виявлено тенден-

цію до зниження рівня глюкози в крові натще без змін цукрознижувальної терапії, проте не отримано статистично достовірних результатів щодо впливу на рівень глікозильованого гемоглобіну (табл. 6).

Таблиця 6

Динаміка показників вуглеводного профілю на фоні лікування фебуксостатом

Показник	До лікування		Через 6 міс		Р*
	Me	IQR	Me	IQR	
Глюкоза в крові, ммоль/л	5,60	5,1–6,20	4,80	5,40–6,20	0,01
Глікозильований гемоглобін, % (N=16)	5,865	5,25–6,85	5,80	5,00–6,88	0,039

Примітка: *р – при використанні критерію Вілкоксона різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Цікавою також виявилась окрема група пацієнтів ($n=10$), в якій зафіксовано зменшення маси тіла на фоні лікування без застосування додаткових дієтичних рекомендацій або фізичних навантажень (табл. 7).

Таблиця 7

Динаміка маси тіла у пацієнтів на фоні лікування фебуксостатом

Показник	До лікування		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR
Маса тіла, кг (n=10)	98	80,5–109,5	96,5	77–100

Примітка: *р – при використанні критерію Вілкоксона різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

ОБГОВОРЕННЯ

Незважаючи на наявність досягнень у лікуванні подагричної артропатії протягом останніх десятиліть, подагра на сьогодні залишається актуальною проблемою. Пацієнти з подагрою часто мають супутню патологію, в тому числі метаболічний синдром. У нашому дослідженні ми встановили, що у всіх 85 пацієнтів саме він визначений у якості коморбідності.

Застосування уратзнижувальної терапії може ефективно регулювати рівень сечової кислоти, що підтверджено результатами нашого дослідження (рівень сечової кислоти знизився з 523,00 (IQR 470,00–600,00) до 326,00 (283,50–359,50) мкмоль/л), але ефект цієї групи препаратів у пацієнтів із супутніми захворюваннями все ще погано вивчений.

Цікавість учених щодо впливу уратзнижувальної терапії на показники метаболічного синдрому останніми роками є все більш поширеною. Так, у 2021 р. було проведено порівняння ефектів фебуксостату та алопуринолу на метаболічний синдром, проте на тваринній моделі [9]. І саме фебуксостат був більш ефективним, ніж алопуринол, у нормалізації активності глюкози натще, сечової кислоти, каталази та глутатіонпероксидази. У нашому дослідженні ми підтвердили ці результати, а саме тенденцію до зниження рівня глюкози крові з 5,60 (IQR 5,1–6,20) до 4,80 (IQR 5,40–6,20) ммоль/л.

Щодо впливу уратзнижувальної терапії на рівень АТ є декілька нових досліджень. Серед них дослідження 2017 р., результати якого свідчать

про те, що фебуксостат може знижувати 24-годинний амбулаторний систолічний АТ від вихідного рівня в осіб з АГ, гіперурикемією та нормальною функцією нирок [10]. У дослідженні 2021 р. відзначено значне зниження ранкового домашнього систолічного АТ в обох групах лікування топіроксостатом та фебуксостатом, і так само у підгрупі пацієнтів із неконтрольованим початковим АТ (сistolічний АТ ≥ 135 мм рт. ст.) — статистично значуще зниження ранкового домашнього систолічного АТ під час лікування як топіроксостатом (–8,6 мм рт. ст.), так і фебуксостатом (–6,3 мм рт. ст.) [11]. Проте в обох дослідженнях залишається питання щодо механізмів такого впливу на рівень АТ. У нашому ж дослідженні ми отримали статистично достовірне зниження як систолічного, так і діастолічного АТ.

При вивченні впливу фебуксостату на показники ліпідного профілю відмічено статистично достовірне зниження рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ без зміни гіполіпідемічної терапії. У сучасній літературі є дані про вплив гіпоурикемічної терапії на атеросклероз, наприклад, дослідження 2020 р. показало, що подвійна доза аторвастатину в поєднанні з фебуксостатом може ефективно знижувати рівень сечової кислоти, покращувати «запальний профіль» пацієнтів та впливати на каротидні бляшки без збільшення вираженості побічних ефектів [12]. Відомо, що кристали сечової кислоти активують NLRP3 інфламасому, що призводить до утворення високих рівнів інтерлейкіну (IL)-1 β та IL-18, що характерно для гострих нападів подагри, а холестерин активує цю інфламасому при атеросклеротичному ураженні [13].

Цікавою також виявилась окрема група пацієнтів ($n=10$), в якій зафіксовано зменшення маси тіла на фоні лікування без застосування додаткових дієтичних рекомендацій або фізичних навантажень, що потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

Подагра та гіперурикемія часто співіснують з іншими захворюваннями, серед яких велику частку становить метаболічний синдром. З уратзнижувальної терапії при коморбідній патології препаратом вибору є фебуксостат, оскільки він може бути ефективним за наявності супутнього метаболічного синдрому. Застосування гіпоурикемічної терапії (фебуксостату) у пацієнтів з метаболічним синдромом дозволяє знизити рівень сечової кислоти, АТ, показників ліпідного обміну (рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) та позитивно впливати на показники вуглеводного обміну.

□

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lottmann K. (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schadlich. Curr. Rheumatol. Rep., Vol. 14 (2): 195–203.

2. **Zhu Y.** (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Y. Zhu, B. Pandya, H.K. Choi. Arthritis and Rheumatism*, Vol. 63(10): 3136–3141.

3. **Emmerson B.T.** (1996) The management of gout. *B.T. Emmerson. N. Engl. J. Med.*, Vol. 334 (7): 445–451.

4. **Krishnan E.** (2011) Hyperuricemia and the risk for sub-clinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. *E. Krishnan, B.J. Pandya, L. Chung, O. Dabbous. Arthritis Res. Ther.*, Vol. 13 (2): 66.

5. **Pacifico L.** (2009) Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *L. Pacifico, V. Cantisani, C. Anania [et al.]. Eur. J. Endocrinol.*, Vol. 160 (1): 45–52.

6. **Takayama S.** (2012) Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. *S. Takayama, R. Kawamoto, T. Kusunoki [et al.]. Cardiovasc. Diabetol.*, Vol. 11: 2.

7. **Neogi T., Jansen T.L.T.A., Dalbeth N.** (2015) Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 74: 1789–1798.

8. **Мітченко О.І.** (2009) Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. *О.І. Мітченко, В.В. Корпачев. Метод. рекомендації*. 42 с.

9. **Nadwa E.H., Morcos G.N.B., Salama N.M., Shafik A.N.** (2021) Comparing the Effects of Febuxostat and Allopurinol in an Animal Model of Metabolic Syndrome. *Pharmacology*; 106(9–10): 564–572.

10. **Gunawardhana L., McLean L., Punzi H.A. et al.** (2017) Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J. Am. Heart Assoc.* Nov 4; 6(11): e006683.

11. **Kario K., Nishizawa M., Kiuchi M. et al.** (2021) Comparative effects of topiroxostat and febuxostat on arterial properties in hypertensive patients with hyperuricemia *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 23(2): 334–344.

12. **Zhang Z., Xu M.H., Wei F.J., Shang L.N.** (2020) Clinical study of different doses of atorvastatin combined with febuxostat in patients with gout and carotid atherosclerosis. *Pak. J. Med. Sci.*; 36(6): 1334–1338. doi: 10.12669/pjms.36.6.2945.

13. **Duewell P., Kono H., Rayner K.J. et al.** (2010) NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*; 464(7293): 1357–61. doi: 10.1038/nature08938.

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF URATE-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH GOUT AND METABOLIC SYNDROME

A.S. Krylova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Abstract. *Hyperuricemia is an important component of metabolic syndrome and an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and nephrolithiasis. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of urate-lowering therapy with febuxostat in patients with gout and metabolic syndrome. The study included 85 patients (73 men, 12 women) aged 47–57 years with a confirmed diagnosis of gout and metabolic syndrome. Patients received febuxostat at a mean dose of 76.5 mg/day for 6 months. The results showed a significant decrease in uric acid levels by almost half (from 523 to 326 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$). There was also a statistically significant decrease in systolic (from 140 to 130 mmHg) and diastolic blood pressure (from 90 to 80 mmHg) without changing anti-hypertensive therapy ($p < 0.001$). In addition, an improvement in the lipid profile was observed – a decrease in total cholesterol, LDL and VLDL ($p < 0.05$). A trend towards a decrease in fasting blood glucose was also observed, although glycated hemoglobin levels were not statistically different. A small subset of patients ($n = 10$) experienced weight loss without additional dietary recommendations. These data support the efficacy of febuxostat as a urate-lowering agent in gout in the metabolic syndrome, with improvements in cardiometabolic parameters. Further studies are needed to investigate the mechanisms of action and potential additional effects of urate-lowering therapy.*

Key words: gout, hyperuricemia, metabolic syndrome, urate-lowering therapy, febuxostat.

Відомості про автора

Крилова Анна Сергіївна — доцентка, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри терапії та ревматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ.

E-mail: anutakrylova87@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7953-187X

Надійшла до редакції/Received: 26.06.2025

Прийнято до друку/Accepted: 1.07.2025