

Роль фебуксостата в предупреждении церебральной и кардиореноваскулярной патологии

Гиперурикемия – повышенный уровень сывороточной мочевой кислоты (МК), является причиной подагры, ведет к развитию артрита и формированию тофусов. Кроме того, гиперурикемия может привести к возникновению и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), церебральных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также ассоциироваться с повышенным риском смерти (Ponikowski P. et al., 2016; Li M. et al., 2016; Bose B. et al., 2014). Целью настоящего исследования было сравнение частоты церебральных, сердечно-сосудистых и ренальных событий у пациентов с гиперурикемией, получавших фебуксостат или традиционную терапию с модификацией образа жизни.

При метаболизме пуриновых оснований образуется гипоксантин, который при участии фермента ксантиноксидоредуктазы (ксантиноксидазы) превращается в МК. Фебуксостат – непуринный ингибитор ксантиноксидазы, уратоснижающий потенциал которого выше, чем у аллопуринола (Takano Y. et al., 2005; Kamatani N. et al., 2011).

Имеющиеся данные о влиянии фебуксостата на риск ССЗ противоречивы (Foody J. et al., 2017; Zhang M. et al., 2018). В когортном исследовании не было найдено различий в риске ССЗ-событий и смерти по любой причине у больных, получавших фебуксостат и аллопуринол (Zhang M.A. et al., 2018). Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) FEATHER (фазы 3) показало, что у лиц с ХБП 3-й стадии и бессимптомной гиперурикемией фебуксостат не улучшал показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Kimura K. et al., 2018). В РКИ CARES, при участии лиц с подагрой и ССЗ, в группе фебуксостата смертность от ССЗ-событий, а также по всем причинам была выше, чем у получавших аллопуринол (White W.B. et al., 2018). Однако не установлено, связаны ли эти результаты с позитивным влиянием аллопуринола или негативным – фебуксостата.

В исследовании FREED (Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvEntion Study) провели сравнение частоты церебральных, кардиоваскулярных и ренальных событий у пожилых пациентов с гиперурикемией и наличием факторов риска данных патологий, получавших фебуксостат или традиционную терапию с модификацией образа жизни (NCT01984749).

Методы исследования

FREED – мультицентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с маскированием конечных точек и сравнением в параллельных группах. В нем приняли участие 1070 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с гиперурикемией (уровень МК в плазме – 7,0–9,0 мг/дл), проходивших лечение в 141 медицинском центре Японии. Критерии включения: один или более факторов риска ренальных, церебральных патологий и ССЗ. В качестве факторов риска рассматривали артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, болезнь почек (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 предыдущих месяцев), церебральное заболевание или ССЗ за ≥ 3 месяца до начала исследования.

Пациентов рандомизировали в две группы с учетом пола, уровня МК (<7,5 или $\geq 7,5$ мг/дл), факторов риска и рСКФ (<45 или ≥ 45 мл/мин/1,73 м²). Первая получала фебуксостат (n=537), вторая (n=533) – другое лечение. Фебуксостат назначали перорально раз в день в течение 36 месяцев. Дозу повышали следующим образом: стартовая составляла 10 мг/сут, после 4-й недели ее увеличивали до 20 мг/сут, после 8-й – до 40 мг/сут. Пациенты из второй группы получали 100 мг аллопуринола перорально, если уровень МК повышался относительно базового показателя.

Дозы фебуксостата и аллопуринола корректировали, чтобы не допускать снижения концентрации МК <2 мг/дл. Все участники выполняли программу по модификации образа жизни. Наблюдение за больными проводили на протяжении 36 месяцев.

Комбинированная первичная и вторичная конечные точки, а также относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для них представлены в таблице.

Нарушения функций почек включали:

- микроальбуминурию (креатинин 30–300 мг/г) или слабо-выраженную протеинурию (креатинин 0,15–0,50 мг/г);

- прогрессирование до выраженной альбуминурии (креатинин ≥ 300 мг/г) или протеинурии (креатинин $\geq 0,50$ мг/г);
- дальнейшее усугубление альбуминурии согласно двум последовательным анализам после начала исследования;
- повышение в два раза уровня сывороточного креатинина;
- прогрессирование ХБП до почечной недостаточности.

Кроме того, оценивали динамику изменений СКФ в двух группах, а также связь между уровнем МК через 12 недель после начала лечения и наступлением первичной комбинированной конечной точки.

Эксплоративная конечная точка включала: абсолютные показатели и изменения уровня С-реактивного белка (CRP), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), частоту злокачественных опухолей и венозного тромбоза, требующего лечения.

Результаты исследования

Средняя суточная доза фебуксостата составила 29,1 \pm 12,3 мг в конечной точке испытания, причем 67,4% пациентов получили дозу 40 мг. Во второй группе 27,2% больных использовали аллопуринол по 100 мг/сут. Досрочно прервали участие в исследовании по различным, но иным, чем первичная конечная точка, причинам 16,8% пациентов группы фебуксостата и 17,3% – аллопуринола. Продолжительное повышение уровня МК >11,0 мг/дл не отмечено ни в одном случае.

Стартовый уровень МК у пациентов обеих групп был сопоставим, однако в ходе исследования среди больных, получавших фебуксостат, отмечали более низкие значения МК, чем в группе другого лечения: в конечной точке они составили 4,50 \pm 1,52 и 6,76 \pm 1,45 мг/дл соответственно (рис.). Более 85% пациентов, использовавших фебуксостат, достигли концентрации МК <6,0 мг/дл в течение первых 12 недель, тогда как во второй группе – менее 30% участников к конечной точке исследования.

Первичная конечная точка зафиксирована у 125 лиц (23,3%) группы фебуксостата и 153 (28,7%) – традиционной терапии. Среди вторичных наиболее частым событием были нарушения функции почек; общие для обеих групп – микроальбуминурия или слабовыраженная протеинурия. В наступлении жесткой конечной точки значительных различий между группами не отмечено. Кроме того, не выявлено существенной разницы в снижении средней рСКФ, а также связи между уровнем МК через 12 недель после рандомизации и наступлением первичной конечной точки. В то же время после коррекции по факторам стратификации уровень МК >7 мг/дл в сравнении с 5–6 мг/дл можно назвать весомым фактором риска первичной конечной точки.

В обеих группах в эксплоративной конечной точке уровни CRP и NT-proBNP были сопоставимы, тогда как Hb_{A1c} через 30 и 36 месяцев после рандомизации среди пациентов, получавших фебуксостат, был значительно ниже, чем во второй группе. Частота развития злокачественных опухолей являлась сопоставимой. В период наблюдения тромбоз вен, требовавший лечения, не отмечался ни в одной из групп, но обострений подагры среди больных, применявших фебуксостат, было меньше (n=6), чем в группе традиционной терапии (n=14).

Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что фебуксостат значительно уменьшал сывороточную концентрацию МК,

и его эффект связан со снижением риска почечной, церебральной патологии и ССЗ у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с гиперурикемией по сравнению с традиционной терапией с модификацией образа жизни. Также лечение фебуксостатом снижало риск ренальных событий в первичной комбинированной конечной точке. Полученные результаты согласуются с данными более ранних испытаний (Tanaka K. et al., 2015; Sezai A.K. et al., 2013). Исследование FREED показало значительные различия в уменьшении концентрации МК в группах фебуксостата и традиционного лечения.

В исследовании CARES ССЗ-смертность, а также по всем причинам в группе фебуксостата была выше, чем в таковой аллопуринола, однако оба препарата показали сопоставимые результаты в плане частоты церебральных и ССЗ-событий (White W.B. et al., 2018). По данным испытания FREED, снижение уровня МК при применении фебуксостата может обеспечить лучший, чем традиционная терапия, прогноз в отношении исходов, включенных в первичную комбинированную конечную точку, хотя частота фатальных и нефатальных церебральных и ССЗ-событий была сходной. Различия в результатах FREED и CARES могут объясняться наличием подагры у участников второго исследования. Кроме того, в испытании CARES наблюдалось несоответствие в группах фебуксостата и аллопуринола относительно применения нестероидных противовоспалительных препаратов и неприменения ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, что могло привести к увеличению числа ССЗ-событий (E. Krishnan, 2010).

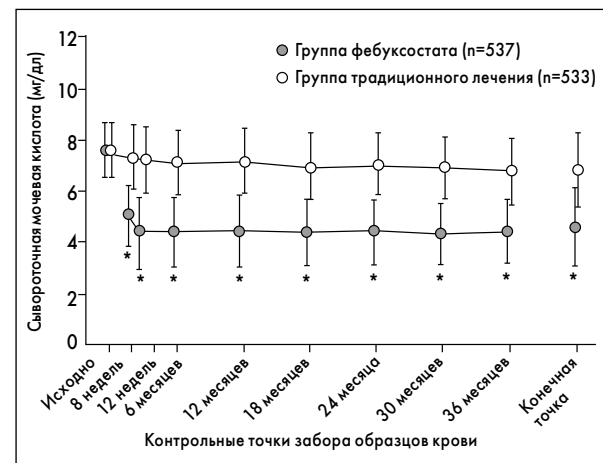


Рис. Изменения сывороточного уровня МК в группах фебуксостата (черные точки) и традиционного лечения (белые точки) по результатам анализа post hoc
Примечание: Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (* $p < 0,001$).

Использование плацебо в сравнении с терапией ингибиторами ксантиноксидазы представляется неэтичным, поэтому в исследовании FREED эффект фебуксостата сопоставляли с лечением, которое предусматривало прием аллопуринола только при повышении уровня МК. В итоге аллопуринол принимали всего 27% участников группы, а число пациентов, прекративших наблюдение, было низким. Результаты FREED показали, что частота основных цереброкардиоваскулярных событий и смертности в обеих группах были сходными. В исследовании FEATHER также не было зафиксировано увеличения числа ССЗ-событий при сравнении применения фебуксостата и плацебо (Kimura K. et al., 2018). Таким образом, можно заключить, что в испытании CARES более низкие показатели смертности в группе аллопуринола объясняются позитивным влиянием данного препарата, а не негативным эффектом фебуксостата.

В настоящем исследовании отмечали значительные различия в частоте нарушений функции почек, которые оценивали по развитию альбуминурии и протеинурии, приводящих к прогрессированию ХБП. У пациентов с ХБП наблюдается повышение заболеваемости и смертности в результате ССЗ. Таким образом, альбуминурия является фактором риска ССЗ и может быть мишенью терапевтических воздействий и индикатором ответа на лечение (Bouchi R. et al., 2010; de Zeeuw D. et al., 2004). В исследовании FREED фебуксостат снижал выраженность альбуминурии или протеинурии, что позволяет предположить, что данный препарат более эффективен как ренопротектор, чем аллопуринол (Sezai A. et al., 2013), хотя фебуксостат не влиял на улучшение показателей рСКФ.

Кроме того, в настоящем исследовании фебуксостат уменьшал число приступов подагры. Также стоит отметить, что высокий уровень сывороточной МК связан с развитием заболеваний почек (Weiner D.E. et al., 2008; Obermayr R.P. et al., 2008). Для лечения пациентов с почечной дисфункцией средней и тяжелой степени тяжести фебуксостат более приемлем, чем аллопуринол (Shibagaki Y. et al., 2014).

Согласно результатам исследования FREED, фебуксостат снижает сывороточный уровень МК и замедляет прогрессирование нарушений функций почек.

Подготовила Татьяна Ткаченко



Таблица. Относительный риск и 95% доверительный интервал для первичной и вторичных конечных точек				
	Группа фебуксостата, n (%)	Группа традиционной терапии, n (%)	ОР (95% ДИ)	p
Комбинированная первичная конечная точка включает: смерть по любой причине, цереброваскулярное, нефатальное заболевание коронарных артерий, требующую госпитализации сердечную недостаточность, требующую лечения атеросклеротическую болезнь, нарушения функций почек, фибрилляцию предсердий	125 (23,3)	153 (28,7)	0,750 (0,592-0,950)	0,017
Вторичные конечные точки				
Смерть из-за церебральной, почечной патологии или ССЗ	6 (1,1)	6 (1,1)	0,958 (0,314-2,926)	0,940
Цереброваскулярное заболевание	9 (1,7)	7 (1,3)	1,271 (0,479-3,371)	0,630
Нефатальная болезнь коронарных артерий	4 (0,7)	7 (1,3)	0,559 (0,167-1,869)	0,345
Сердечная недостаточность, требующая госпитализации	9 (1,7)	12 (2,3)	0,699 (0,290-1,689)	0,427
Атеросклеротическое заболевание, требующее лечения	2 (0,4)	3 (0,6)	0,644 (0,107-3,873)	0,631
Нарушения функций почек	87 (16,2)	109 (20,5)	0,745 (0,562-0,987)	0,041
Фибрилляция предсердий	4 (0,7)	3 (0,6)	1,320 (0,292-5,968)	0,719
Смерть по другим причинам	4 (0,7)	6 (1,1)	0,635 (0,179-2,253)	0,482
Жесткая конечная точка включает: смерть по различным причинам, цереброваскулярное или нефатальное заболевание коронарных артерий	23 (4,3)	26 (4,9)	0,861 (0,492-1,506)	0,600

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.
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



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.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. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. 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) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були заострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. 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.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 р.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_02_2019_V1_Print. Дата затвердження до друку: 21.03.2019

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**