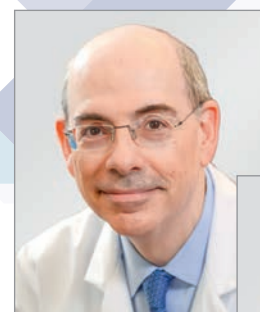


Кардіоваскулярна безпека антигіперурикемічної терапії: інтерпретація результатів дослідження CARES



Т. Фієлдс



Е. Гермес-ДеСантіс

Пацієнти з подагрою мають підвищений ризик кардіоваскулярних подій і пов'язаної з ними смерті порівняно з особами без подагри. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities) порівнювали частоту таких подій у пацієнтів з подагрою і кардіоваскулярними захворюваннями (n=6190), які отримували фебуксостат або алопуринол [1].

Пацієнти перебували під спостереженням до 85 міс, у середньому 32 міс. За частотою передчасної відміни лікування групи статистично не відрізнялися (57,3% для фебуксостату, 55,9% для алопуринолу), так само як і за кількістю учасників, яких припинили спостерігати (45,0% та 44,9% відповідно).

Події, які складали первинну кінцеву точку дослідження (кардіоваскулярна смерть, нефатальний інсульт, нефатальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія з ургентною ревазуляризцією), розвинулися в 10,8% пацієнтів групи фебуксостату та 10,4% хворих групи алопуринолу (відносний ризик – BP – 1,03; верхня межа одностороннього 98,5% довірчого інтервалу – ДІ – 1,23; $p=0,002$ для принаймні не гіршої безпеки). Проте в групі фебуксостату спостерігалася значно вища загальна (BP 1,22; 95% ДІ 1,01-1,47) і кардіоваскулярна (BP 1,34; 95% ДІ 1,03-1,73) смертність порівняно з групою алопуринолу.

Головний ревматолог об'єднання клінік штату Массачусетс SouthHealth (США), член Американської ревматологічної колегії (ACR), професор Рональд Рапопорт був одним із дослідників CARES. В інтерв'ю сайту *Rheumatology Advisor* (www.rheumatologyadvisor.com) він зазначив, що разом із колегами був здивований отриманими даними.

Неочікувана невідповідність результатів щодо первинної кінцевої точки і загальної та кардіоваскулярної смертності стала приводом для хвилі публікацій, автори яких намагалися пояснити це явище. У листі до редактора журналу *Clinical Rheumatology* Jansen і Janssen наводять різноманітні фактори в дизайні дослідження, які могли вплинути на його результати, зокрема високу частоту дострокового припинення спостереження та незастосування стратегії treat-to-target (лікування до досягнення цільових рівнів сечової кислоти) [2]. «Через проблеми з дизайном і, як наслідок, незбалансованість груп лікування висновки про те, що підвищення загальної або кардіоваскулярної смертності пов'язане з фебуксостатом, поки є передчасним», – зазначають експерти.

На думку професора Р. Рапопорта, ці зауваження є слушними і заслуговують на більш детальне вивчення, а клініцисти не повинні змінювати лікування своїх пацієнтів до отримання додаткових даних. Він також зауважив, що поки не дійшов остаточних висновків із цього питання і не змінив свій підхід до застосування фебуксостату. «Обидва препарати є цінними лікарськими засобами [з різних причин], і було би прикро втратити один із них, хоча я переконаний, що цього не станеться», – сказав професор Р. Рапопорт. – Кожен препарат, звичайно, має свою нішу для застосування в клінічній практиці».

Щоб більше дізнатися про результати дослідження CARES і їх практичне значення, *Rheumatology Advisor* звернувся до професора клінічної медицини медичного кампусу Корнелського університету (США), ревматолога Клініки спеціальної хірургії Теодора Фієлдса та клінічної професорки департаменту фармацевтичної практики, керівниці відділу інформації з лікарських засобів клініки Університету Роберта Вуда Джонсона (США) Евелін Гермес-ДеСантіс.

Rheumatology Advisor. Якою є Ваша думка про результати дослідження CARES і проблемні моменти, на які звернули увагу Jansen і Janssen?

Доктор Т. Фієлдс. Аргументи, наведені у листі Jansen і Janssen, є дуже важливими, хоча на методологічні проблеми дослідження CARES звернули увагу багато інших авторів. Зокрема, ці питання добре окреслені в редакційному листі Abeles і Pillinger [4], а також обговорювалися Choi та співавт. [4]. Загалом висновки дослідження CARES важко інтерпретувати через наступне:

- частота дострокового виходу пацієнтів з дослідження становила майже 60%;
- коли простежили за пацієнтами, які дочасно припинили участь, й оцінили їхню виживаність, виявилось, що фебуксостат більше не асоціюється з підвищеною частотою кардіоваскулярної смертності;
- більшість випадків смерті траплялися в пацієнтів, які вже припинили прийом фебуксостату чи алопуринолу; це порушує

питання про те, чи є підвищена частота кардіоваскулярної смерті в групі фебуксостату дійсно значимим результатом;

- первинна кінцева точка (комбінація великих кардіоваскулярних подій) не відрізнялася в групах фебуксостату й алопуринолу, і жодний механізм не був запропонований для пояснення того, чому фебуксостат повинен підвищувати кардіоваскулярну смертність. Скажімо, за відсутності зростання ризику інфаркту міокарда ми мали б реєструвати більше випадків раптової смерті (наприклад, через аритмію) в групі фебуксостату, чого не було. Єдиний запропонований механізм пов'язаний з більш ефективним зниженням рівнів сечової кислоти при лікуванні фебуксостатом (обговорюється в листі Jansen та Janssen) і не підтримується даними літератури. Як зазначив Abel [3], нещодавнє дослідження свідчить про те, що лікування фебуксостатом забезпечує кардіоваскулярні переваги порівняно з відсутністю такого лікування [5];

- у групі фебуксостату більше пацієнтів отримували нестероїдні протизапальні препарати, котрі, як відомо, підвищують кардіоваскулярний ризик;

- в учасників дослідження CARES, які приймали ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах, кардіоваскулярна смертність при лікуванні фебуксостатом чи алопуринолом була однаковою;

- у дослідженні за участю пацієнтів з патологією нирок і раніше діагностованими захворюваннями фебуксостат асоціювався з нижчою частотою кардіоваскулярних подій порівняно з алопуринолом [6];

- у дослідженні CARES не було групи плацебо, отже, цілком можна припустити, що і фебуксостат, й алопуринол мають кардіопротекторні властивості, що, власне, підтверджують дані попередніх досліджень;

- у дослідженні за участю 25 тис. пацієнтів Medicare (національна програма медичного страхування у США для осіб віком ≥ 65 років. – Прим. ред.), які почали приймати фебуксостат, і майже 75 тис. хворих, які застосовували алопуринол (як з обтяженим, так і з необтяженим кардіоваскулярним анамнезом), не було встановлено різниці між препаратами в частоті кардіоваскулярних подій чи смертності [7].

Доктор Е. Гермес-ДеСантіс. Щодо первинної кінцевої точки дослідження CARES було доведено, що фебуксостат принаймні не поступається алопуринолу. Проте оцінка вторинних кінцевих точок, як-от кардіоваскулярної і загальної смертності, виявила статистично значиму різницю між препаратами. Утім, дослідженню CARES притаманна низка проблемних моментів, вартих уваги.

- Велика частка надлишкової смертності мала місце після припинення лікування. Середня тривалість медикаментозної терапії становила близько 2 років, і криві смертності почали розходитися тільки після цього періоду. Крім того, в апостеріорному аналізі, що включив дані якомога більшої кількості пацієнтів, які достроково вийшли з дослідження і яких можна було ідентифікувати, різниця в кардіоваскулярній смертності між фебуксостатом й алопуринолом втрачала статистичну значимість. Отже, будь-які висновки про причинну роль фебуксостату в зростанні смертності є передчасними.

- Вторинні кінцеві точки не мали достатньої статистичної сили, щоб вірогідно продемонструвати різницю між препаратами, і тому мають розглядатися як експлораторні (пошукові).

- Відсутність групи плацебо не надає відповіді на запитання про те, чи дійсно фебуксостат погіршує виживаність і чи покращує її алопуринол (або і те, й інше).

- Супутнє лікування і його вплив:

- гіполіпідемічна терапія: загалом 74% пацієнтів перебували на гіполіпідемічній терапії, але рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності та холестерину ліпопротеїнів високої щільності не повідомлялися. Тому не відомо, чи вплинуло таке лікування на результати;

- антигіпертензивна терапія: автори CARES не зазначили, які блокатори ренін-ангіотензинової системи застосовувалися та чи отримували деякі пацієнти блокатори кальцієвих каналів;

– протидіабетична терапія: хоча 39% пацієнтів – учасників дослідження CARES мали цукровий діабет 2 типу з мікросудинними ускладненнями, протидіабетична терапія не була деталізована.

Rheumatology Advisor. Яке клінічне значення мають ці результати?

Доктор Т. Фієлдс. На мою думку, інтерпретувати дані CARES слід з великою обережністю. Я вірю, що результати дослідження не будуть підставою для виключення фебуксостату з терапевтичного арсеналу, і з цим також погоджується Управління з контролю безпеки продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). Як зазначили Choi та співавт., є підстави для застосування алопуринолу як препарату першої лінії навіть у пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, особливо з огляду на нещодавно отримані дані щодо безпеки й ефективності підвищення доз алопуринолу в пацієнтів із захворюванням нирок.

У пацієнтів з алергією або підвищеною чутливістю до алопуринолу чи в разі недостатньої ефективності попри підвищення дози розумним варіантом залишається фебуксостат. Дослідження з протилежними результатами, на відміну від CARES, а також важливі недоліки CARES є підставою вважати, що висновки цього дослідження варто сприймати з великою обережністю.

Доктор Е. Гермес-ДеСантіс. Як клініцист, я радше схильна до застосування алопуринолу в першій лінії терапії, залишаючи фебуксостат для випадків непереносимості алопуринолу, недостиження цільових рівнів сечової кислоти, ниркової недостатності.

Rheumatology Advisor. Які подальші кроки необхідні для кращого вивчення цього питання?

Доктор Т. Фієлдс. В ідеалі в майбутніх дослідженнях слід брати до уваги використання нестероїдних протизапальних препаратів і ацетилсаліцилової кислоти та намагатися досягти однакового зниження рівнів сечової кислоти. За пропозицією Jansen і Janssen, було б цікаво порівняти алопуринол 300 мг із фебуксостатом 40 мг та алопуринол 600 мг із фебуксостатом 80 мг. Звичайно, дослідження CARES є важливим, але ми маємо зважати, що результати стосовно сукупної частоти великих кардіоваскулярних подій були однаковими в обох групах і що дослідженню притаманно багато методологічних проблем.

Література

- White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al.; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378 (13): 1200-1210.
- Jansen T.L., Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol*. 2019; 38 (1): 263-265.
- Abeles A.M., Pillinger M.H. The CARES score: febuxostat and the risk of cardiovascular disease [published online January 18, 2019]. *Arthritis Rheumatol*. doi: 10.1002/art.4083.
- Choi H., Neogi T., Stamp L., Dalbeth N., Terkeltaub R. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated Food and Drug Administration public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (11): 1702-1709.
- European Society of Cardiology. Gout drug reduces adverse events in patients with hyperuricaemia [press release]. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/gout-drug-reduces-adverse-events-in-patients-with-hyperuricaemia>. Published August 28, 2018. Accessed January 30, 2019.
- Goody J., Turpin R.S., Tidwell B.A., Lawrence D., Schulman K.L. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017; 10 (8): 393-401.
- Zhang M., Solomon D.H., Desai R.J., et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: population-based cohort study. *Circulation*. 2018; 138: 1116-1126.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



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

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 загострення (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



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.¹

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**