

K. Kohagura, S. Kojima, K. Uchiyama та співавт.

Фебуксостат і функція нирок: субаналіз дослідження FREED

Гіперурикемія (підвищений рівень сечової кислоти в крові) є визнаним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та серцево-судинних захворювань [1]. Проте вплив уратзнижувальної терапії на функцію нирок у пацієнтів із гіперурикемією без клінічно явної подагри невідомий.

У попередньому метааналізі було показано, що інгібітори ксантиноксидоредуктази сповільнюють зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у нирках і не впливають на альбумінурію [2]. Натомість алопуринол у двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях SKD-FIX і PERL не продемонстрував ефектів профілактики дисфункції нирок та альбумінурії серед пацієнтів із ХХН [3, 4]. У рандомізованому дослідженні в пацієнтів із ХХН 3 стадії та асимптомною гіперурикемією фебуксостат підтримував ШКФ у підгрупі ХХН стадії 3а без протеїнурії [5]. Ці знахідки свідчать про те, що вплив інгібітора ксантиноксидоредуктази на нирки може відрізнятися залежно від початкової стадії ХХН і ступеня альбумінурії.

Дослідження FREED

Випробування фебуксостату для профілактики мозкових та кардіореноваскулярних ускладнень (Febuxostat for Cerebral and CARDiorenovasculAr Events PrevEnty Study, FREED) – багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження в двох паралельних групах для вивчення ефектів фебуксостату на кардіоренальні наслідки серед хворих із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [6]. До випробування залучили 1070 учасників похилого віку з рівнем сечової кислоти в сироватці крові від 7,0 до 9,0 мг/дл (але без клінічно маніфестної подагри) та з одним або кількома факторами ризику серцево-судинних захворювань. Виключали пацієнтів із розрахунковою ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Учасників рандомно розподіляли на групу прийому фебуксостату (n=537) і групу без лікування ним (n=533). З деталями дизайну дослідження та статистичного аналізу можна ознайомитися в оригінальній публікації [7].

Первинний результат випробування FREED – зниження на 25% частоти комpositної кардіоренальної кінцевої точки в групі терапії фебуксостатом, що було зумовлено здебільшого впливом лікування на макроальбумінурію. Додатково проводили заздалегідь запланований субаналіз, під час якого оцінювали ефекти фебуксостату щодо окремих ниркових показників з урахуванням початкового стану функції нирок і виразності альбумінурії. Для проведення аналізу була обрана комpositна первинна кінцева точка, яка включала розвиток мікроальбумінурії, макроальбумінурії або зниження на 40% розрахункової ШКФ.

Хоча основні ниркові кінцеві точки в дослідженні були жорсткішими та базувалися на подвоєнні рівня креатиніну, стабільне зниження ШКФ на 40% запропонували як прийнятну сурогатну кінцеву точку за підсумками наукової наради, спонсорованої Національною фундацією нирок у співпраці з Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) і Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) [8].

Розвиток мікроальбумінурії визначали як мікроальбумінурію з показниками 30-300 мг/г креатиніну (Cr) / помірну протеїнурію (>0,15 та <0,50 мг/г Cr). Розвиток макроальбумінурії визначали як прогресування до явної альбумінурії (>300 мг/г Cr) / виразну протеїнурію (>0,50 мг/г Cr) або погіршення явної альбумінурії за даними двох послідовних лабораторних тестів, проведених після початку дослідження.

Кінцеві точки аналізували в таких підгрупах пацієнтів:

- 1 з розрахунковою ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²;
- 2 з розрахунковою ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м²;
- 3 зі співвідношенням альбумін/креатинін (UACR) <30 мг/г;
- 4 з UACR ≥30 мг/г.

Результати

В загальній популяції дослідження FREED (n=1070) 707 пацієнтів мали ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Початкові характеристики хворих були добре збалансовані між групами за призначенням лікуванням, а також між підгрупами з вищою і нижчою розрахунковою ШКФ. Середній вік популяції становив 77,1 року; 62,9% пацієнтів – чоловіки. З усіх факторів серцево-судинного ризику найпоширенішою виявилася артеріальна гіпертензія (94,2%), 36,9% учасників мали цукровий діабет 2 типу, 58,6% – дисліпідемію. Мікроальбумінурія

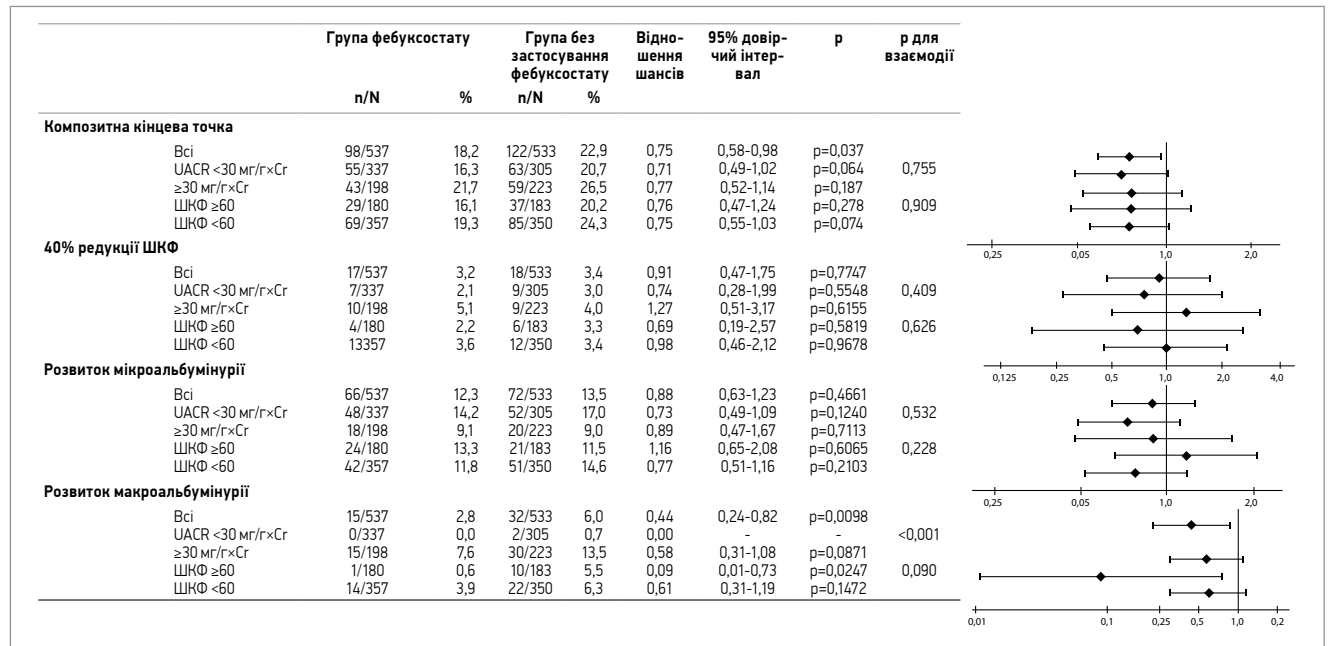


Рис. Скориговані відношення шансів із довірчими інтервалами для настання подій ниркових кінцевих точок із порівнянням у підгрупах пацієнтів

та макроальбумінурія до початку лікування були діагностовані в 33 та 9,1% (відповідно) пацієнтів загальної популяції.

За період проведення дослідження події комpositної первинної кінцевої точки спостерігалися в 98 (18,2%) хворих, які отримували лікування фебуксостатом, і в 122 (22,9%) учасників, котрі його не застосовували. Статистично значуща різниця частоти первинної комpositної кінцевої точки ниркових подій була зафіксована між двома групами після поправки на чинники стратифікації для рандомізації загалом (p=0,0369) та в підгрупових аналізах, так само як для запланованої оригінальної ниркової комpositної точки.

При проведенні аналізів за окремими компонентами комpositної кінцевої точки виявилось, що лише зменшення випадків макроальбумінурії у групі лікування фебуксостатом було статистично значущим порівняно із групою без його застосування (відношення шансів 0,443; 95% довірчий інтервал від 0,239 до 0,882; p=0,010). Сприятливий вплив фебуксостату на макроальбумінурію був зів'язаним між підгрупами пацієнтів із різними показниками ШКФ і UACR (рис.).

Не спостерігалось статистично значущих відмінностей у річній динаміці показників ШКФ і UACR між пацієнтами, які отримували та не отримували фебуксостат (як у загальній популяції дослідження, так і за результатами аналізів у підгрупах). Сироваткові рівні сечової кислоти виявились значно нижчими в групі лікування фебуксостатом порівняно з контрольною групою, тоді як показники ШКФ були зів'язаними. Співвідношення UACR мало значно вищі показники в групі без застосування фебуксостату із 6-го по 24-й місяць лікування в підгрупі пацієнтів із розрахунковою ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Рівні артеріального тиску були зів'язаними між двома групами лікування.

Обговорення та висновки

В цьому субаналізі дослідження FREED ризик розвитку макроальбумінурії був значуще меншим у групі лікування фебуксостатом, хоча ризику мікроальбумінурії або падіння ШКФ на 40% виявились зів'язаними між групами терапії. Відносний ризик розвитку чи посилення макроальбумінурії виявився на 56% нижчим у групі фебуксостату.

Раніше продемонстровано, що фебуксостат знижував альбумінурію в пацієнтів із ХХН, яким виконували хірургічні втручання на серці [9]. Натомість алопуринол не виявив здатності до профілактики зниження ШКФ та альбумінурії у пацієнтів із ХХН за даними двох рандомізованих досліджень [3, 4]. До цих випробувань залучали пацієнтів із підвищеним ризиком прогресування ХХН, наприклад, зі швидким падінням ШКФ щонайменше на 3 мл/хв/1,73 м²/рік і з альбумінурією [3, 4]. В дослідженні FREED медіана початкової альбумінурії становила <20 мг/г, а зміни в ШКФ виявились незначними в обох групах [5]. В іншому нещодавно опублікованому рандомізованому клінічному дослідженні [10] топіроксостат (але не фебуксостат) знижував альбумінурію в пацієнтів, чій початковий

клінічний характеристики, як-от ШКФ та альбумінурія, були зів'язаними з показниками в популяції дослідження FREED. Середнє значення систолічного артеріального тиску становило 138 мм рт. ст. у цьому дослідженні [10] та 132 мм рт. ст. у випробуванні FREED. Оскільки вважається, що гіперурикемія підвищує сприйнятливості до тиск-залежної протеїнурії через порушення авторегуляції в аферентній артеріолі [11], навіть м'яке підвищення систолічного тиску здатне впливати на вміст альбуміну в сечі, що могло обмежити ефект фебуксостату в попередньому дослідженні [10].

Ефект фебуксостату на ендотеліальну дисфункцію може пояснювати зниження ризику макроальбумінурії; про покращення функції ендотелію під впливом фебуксостату повідомлялося раніше [12]. Експерименти на тваринах показали, що фебуксостат може попереджати клубочкову гіпертензію [13], але «початкове падіння» ШКФ як потенційний маркер зменшення клубочкової гіперфільтрації не спостерігалось в дослідженні FREED. Відсутність впливу лікування на мікроальбумінурію може пояснюватися високою поширеністю коморбідного діабету. В групі фебуксостату отримали позитивну тенденцію впливу на мікроальбумінурію серед пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², але відмінностей не було в підгрупі ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м². Цей результат узгоджується з більшою поширеністю діабету в підгрупі ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м² – 60%, що майже вдвічі більше, ніж у підгрупі ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Оскільки ризик появи мікроальбумінурії зростає через ушкодження ендотелію та клубочкову гіперфільтрацію при ранній діабетичній нефропатії [14], саме наявність діабету в учасників дослідження могла вплинути на ефект фебуксостату щодо мікроальбумінурії.

Раніше повідомлялося, що зв'язок гіперурикемії з розвитком ХХН є особливо виразним в осіб із гіпертензією [15]. Більшість учасників дослідження FREED мали артеріальну гіпертензію, тому результати демонструють значущий ренопротекторний ефект фебуксостату (зокрема в цієї категорії пацієнтів). Необхідні подальші дослідження, щоб відслідкувати довготривалі ефекти профілактики макроальбумінурії під впливом терапії фебуксостатом на подальші ниркові події.

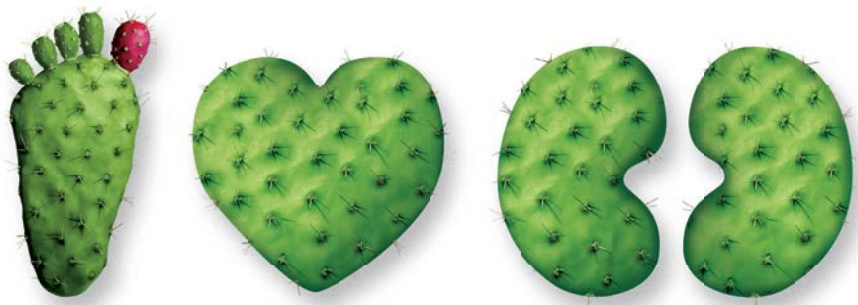
Випробування мало деякі обмеження. Аналіз ниркових кінцевих точок був ретроспективним; основна мета дослідження FREED – профілактика серцево-судинних захворювань, а не ХХН. Більшість учасників мали досить стабільні показники розрахункової ШКФ упродовж >3 років, тому чутливість виявлення ефекту лікування на зниження функції нирок була низькою; ≈20% пацієнтів із групи, в якій не застосовували фебуксостат, приймали алопуринол, тому відмінності між групами не можуть бути цілком зумовленими уратзнижувальною терапією інгібітором ксантиноксидоредуктази. Слід урахувувати, що наразі уратзнижувальна терапія для лікування асимптомної гіперурикемії рекомендована лише в Японії [16].

Отже, цей ретроспективний аналіз показав, що терапія фебуксостатом може стримувати прогресування макроальбумінурії у пацієнтів з асимптомною гіперурикемією без клінічно маніфестної подагри. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити цінність цього ефекту для зниження ризику дисфункції нирок у довготривалій перспективі.

Kohagura K., Kojima S., Uchiyama K. et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Febuxostat and renal outcomes: post-hoc analysis of a randomized trial. *Hypertens Res.* 2023 Feb 7. doi: 10.1038/s41440-023-01198-x.

Переклад з англ. Ігор Петренко

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. зі змінами від 20.07.2020.
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. 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.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповазань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**