

Вивчення довгострокової серцево-судинної безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом у пацієнтів із подагрою: дослідження FAST

Подагра – це порушення обміну речовин, за якого тривале підвищення рівня уратів у сироватці крові може призвести до відкладання кристалів урату натрію, утворення тофусів, розвитку хронічного запального артриту, сечокам'яної хвороби та нефропатії. Також імовірні повторні спалахи гострого артриту й бурситу. Подагра часто асоційована з супутніми захворюваннями, такими як хронічна хвороба нирок, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні (СС) патології, а також зі збільшенням смертності серед пацієнтів. Фебуксостат та алопуринол – уратознижувальні препарати, що застосовують для лікування хворих на подагру. Торік I.S. Mackenzie et al. провели дослідження з метою аналізу СС-безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом при лікуванні осіб із подагрою. Результати дослідження свідчать про те, що фебуксостат є не гіршим за алопуринол щодо первинної кінцевої СС-точки, та його тривале застосування не пов'язане з підвищеним ризиком серйозних побічних явищ або смерті порівняно з алопуринолом. Отримані результати доступні за посиланням [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0).

На додаток до зменшення кількості та інтенсивності загострень за допомогою протизапальних засобів, лікування пацієнтів із подагрою потребує тривалого часу. Уратознижувальна терапія (УЗТ) передбачає стійке зменшення вмісту сироваткових уратів нижче за поріг кристалізації з метою розчинення та запобігання подальшому відкладанню кристалів, повторним спалахам подагри і прогресивному ураженню суглобів.

Найбільш широко використовуваними препаратами для УЗТ є інгібітори ксантиноксидази фебуксостат та алопуринол. Профілактику загострень подагри рекомендовано проводити при ініціюванні УЗТ або після збільшення дози інгібітора ксантиноксидази, зазвичай на період до шести місяців (Hui et al., 2017).

Фебуксостат був ліцензований після отримання результатів 6-місячного рандомізованого контрольованого дослідження CONFIRMS, в якому його порівнювали з алопуринолом у 2269 учасників (Becker et al., 2010). При застосуванні обох препаратів спостерігалися зівставна частота (0,4%) СС-подій та відсутність пов'язаних із ними летальних випадків у пацієнтів групи фебуксостату. Однак через стурбованість із приводу можливого підвищеного СС-ризiku при лікуванні фебуксостатом Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) вказало на доцільність проведення післяреєстраційного дослідження для оцінки СС-ефектів фебуксостату порівняно зі стандартною УЗТ алопуринолом у пацієнтів із подагрою.

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та когорта учасників

I.S. Mackenzie et al. (2020) провели проспективне рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження FAST зі сліпими кінцевими точками при залученні пацієнтів із подагрою, що проходили спостереження у 18 регіональних центрах Великої Британії (Шотландія та Англія), Данії та Швеції (MacDonald et al., 2014). Із грудня 2011 по жовтень 2017 рр. 6603 хворих дали письмову інформовану згоду на участь та були оцінені на відповідність критеріям включення.

Як наслідок, 6128 пацієнтів випадковим чином розподілили (1:1) для отримання фебуксостату (n=3063) або алопуринолу (n=3065). Хворі припинили призначене лікування наприкінці грудня 2019 р.; дослідження завершилося у серпні 2020 р. після остаточного аналізу кінцевих точок.

У дослідження увійшли пацієнти ≥ 60 років, що страждали на подагру (85,3% чоловіків та 14,7% жінок), на думку лікаря-практика потребували застосування УЗТ, а також ті, що мали принаймні один додатковий фактор

СС-ризiku та вже отримували терапію алопуринолом (Taylor et al., 2015). СС-патології в анамнезі, як-от інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА), гострий коронарний синдром (ГКС), коронарна реваскуляризація, стенокардія або серцева недостатність (СН), мали 33,4% осіб, цукровий діабет – 22,5%. Не були включені хворі на безсимптомну гіперурикемію, особи з ІМ або інсультом в анамнезі за попередні шість місяців та із застійною серцевою недостатністю функціонального класу III або IV

за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) чи тяжкою нирковою недостатністю.

На момент скринінгу 58,6% пацієнтів приймали статини, 35,4% – антиагреганти (зокрема 29,8% – ацетилсаліцилову кислоту), 40,3% – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту.

Терапевтичні заходи

Хворі групи фебуксостату приймали препарат у пероральній формі по 80 мг/добу протягом перших двох тижнів після рандомізації. Через два тижні було виміряно сироватковий рівень уратів; якщо не вдавалося досягти цільових показників, встановлених Європейською антиревматичною лігою (EULAR), дозу збільшували до 120 мг/добу. Пацієнти групи алопуринолу отримували препарат у таблетованій формі по 100 або 300 мг у дозі, визначеній до рандомізації. Учасники обох груп пройшли період вимивання тривалістю 7-21 день перед початком досліджуваної терапії.

Під час скринінгового візиту у хворих вимірювали концентрацію уратів у сироватці крові. Якщо перед включенням у дослідження в пацієнтів при прийманні алопуринолу показник не відповідав цільовому згідно зі встановленим EULAR $<0,0357$ ммоль/л (<6 мг/дл), дозу збільшували на 100 мг/добу кожні два тижні до досягнення цільового рівня уратів або максимальної дозволеної (900 мг/добу) чи переносимої дози (Richette et al., 2012).

Пацієнти могли продовжувати спостереження, навіть якщо цільової концентрації уратів не було досягнуто після максимального збільшення дозування. Лікар мав право зменшити або збільшити добову дозу фебуксостату чи алопуринолу в межах граничних добових дозувань залежно від клінічних умов (проблеми з переносимістю, неадекватний контроль рівня уратів тощо). Крім того, після рандомізованого розподілу на групи всім пацієнтам запропонували пройти 6-місячну профілактику нападів подагри за допомогою колхіцину (0,5 мг 1-2 рази на день), альтернативний варіант – нестероїдні протизапальні засоби (напроксен, диклофенак або мелоксикам) із захистом шлунка (омепразол або ранітидин).

Клінічні результати

Первинним клінічним наслідком лікування у дослідженні була комбінована кінцева точка, що поєднувала госпіталізацію із приводу нефатального ІМ або ГКС із позитивним результатом на біомаркери, нефатальний інсульт та смерть внаслідок СС-подій.

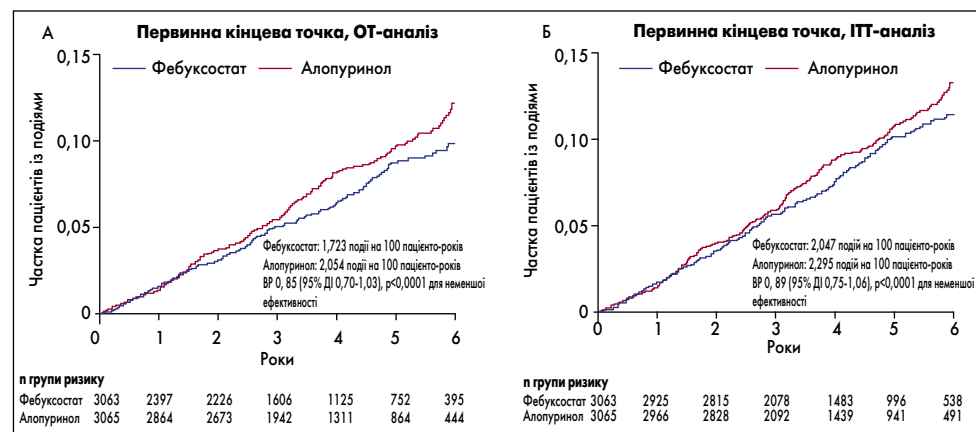


Рис. 1. Кумулятивна частота первинної комбінованої кінцевої точки (n=6128)

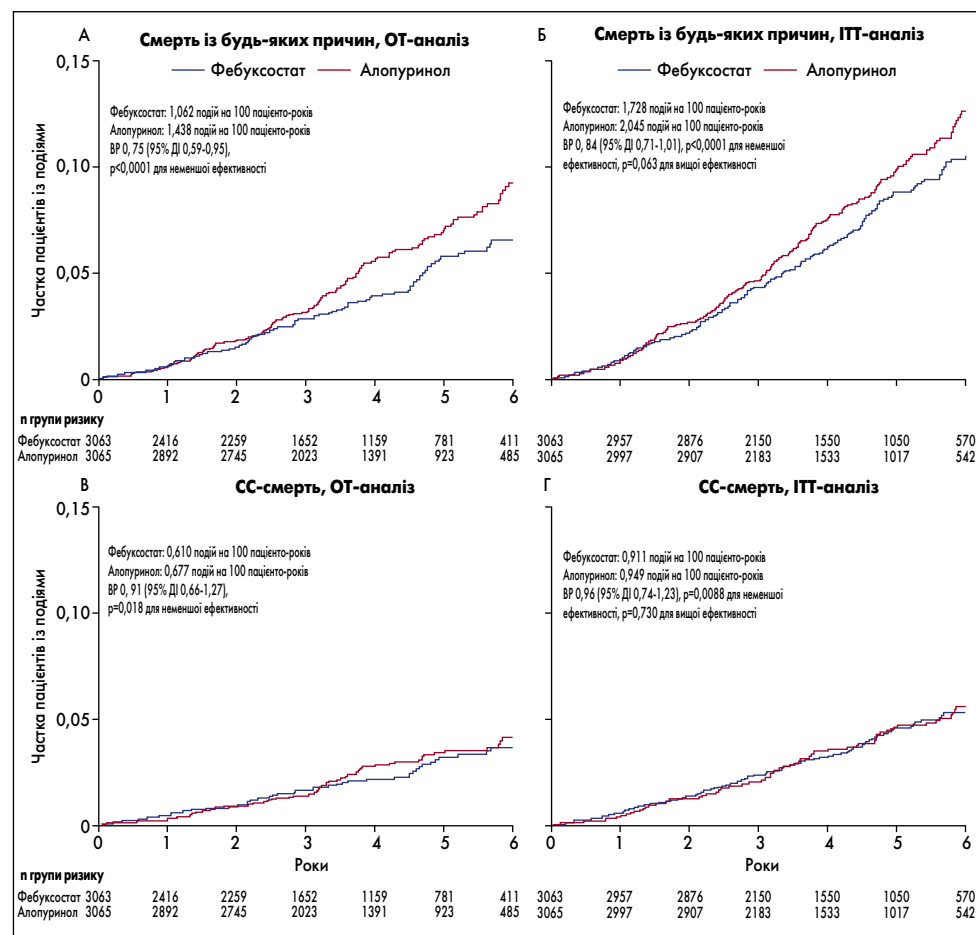


Рис. 2. Кумулятивна частота окремих вторинних кінцевих точок (n=6128)

Вторинні клінічні наслідки включали госпіталізацію із приводу нефатального ІМ або ГКС із позитивним результатом на біомаркери, СН, нестабільної стенокардії, ТІА, нефатальної зупинки серця, тромбозу вен та периферичних артерій, аритмії без ознак ішемії, для проведення реваскуляризації коронарних артерій чи головного мозку, а також нефатальний інсульт, летальні випадки через СС-ускладнення або з будь-яких причин.

Як кінцеві точки досліджуваної ефективності науковці також оцінювали частку пацієнтів із концентрацією уратів у сироватці крові $<0,0357$ або $<0,0297$ ммоль/л (<6 чи <5 мг/дл відповідно) через кожний рік лікування. Щодо побічних явищ, які також були потенційними кінцевими точками, детальнішу інформацію було зібрано з медичних карт хворих та свідощів про смерть.

Статистичний аналіз

Вихідні характеристики фіксувалися відповідно до груп лікування як середнє квадратичне відхилення або міжквартильний діапазон для безперервних змінних та як число й відсоток — для категоріальних. Клінічні результати аналізували на основі часу до першої події з використанням регресії Кокса, за винятком частоти нападів подагри. Для аналізу повторюваних епізодів слугувала негативна біноміальна регресія.

При оцінюванні ефекту лікування фебуксостатом порівняно з алопуринолом враховували відносний ризик (BP)

для регресії Кокса та коефіцієнт захворюваності для негативної біноміальної регресії (для обох 95% довірчий інтервал [ДИ]). Значення p обчислювали за тестом Вальда. Міжгрупові відмінності сироваткового рівня уратів щорічно оцінювали методом ANCOVA. Аналіз безпеки проводили для всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваних препаратів.

Результати дослідження

Первинний аналіз залежно від призначеного (intention-to-treat; ITT) та отриманого (on-treatment; OT) лікування показав, що фебуксостат був не гіршим за алопуринол при оцінці частоти первинної комбінованої кінцевої точки. За даними двостороннього аналізу, також не спостерігалось значної різниці між групами стосовно ризику первинної кінцевої точки. Оцінка вторинних наслідків призначеного та отриманого лікування продемонструвала зіставні дані із впливу фебуксостату й алопуринолу щодо смерті від будь-яких причин, кожного окремого компонента первинного результату, включно із летальними випадками через СС-ускладнення.

Дані щодо кумулятивної частоти первинної комбінованої та окремих вторинних кінцевих точок наведені на рисунках 1 і 2.

Під час лікування фебуксостатом й алопуринолом 98 та 99,5% пацієнтів відповідно застосовували принаймні одну дозу досліджуваного препарату та були включені до групи аналізу

безпеки ($n=6051$). Частота ендокринних розладів була вищою, а новоутворень — нижчою у групі фебуксостату порівняно з алопуринолом. Щонайменше одне значення вище верхньої межі норми концентрації креатиніну (>106 та >80 мкмоль/л у чоловіків і жінок відповідно) мали 33,6% осіб у групі фебуксостату та 30,9% — алопуринолу.

У групі алопуринолу побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були стенокардія, тромбоцитопенія, диспепсія та артралгія. У групі фебуксостату мали місце серйозний панкреатит, поодинокі випадки діареї, фібриляції передсердь, холециститу, гематурії, гастроезофагеального рефлюксу, некардіального болю за грудиною тощо. Оскільки всі пацієнти вже приймали алопуринол на початок дослідження, вони мали меншу ймовірність розвитку несприятливих явищ, пов'язаних із терапією, порівняно з групою фебуксостату (нове лікування).

Загальний аналіз чутливості (OT-та ITT-аналіз) комбінованої первинної кінцевої точки, із заміною СС-смерті на таку з будь-яких причин, виявив не меншу ефективність фебуксостату порівняно з алопуринолом. При оцінці цієї комбінованої кінцевої точки (включно зі смертю від будь-яких причин) з корегуванням результатів з огляду на вік, стать, рівень холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності, високочутливий тропонін І, систолічний артеріальний тиск, статус куріння (поточний, у минулому чи ніколи) та цукровий діабет, гіпертонію,

СС-патології в анамнезі фебуксостат також був не гіршим, ніж алопуринол.

Зміну концентрації уратів порівняно з вихідними показниками оцінювали між двома групами лікування щороку протягом 1-7 років. Зниження рівня уратів було більш значущим при використанні фебуксостату, ніж алопуринолу, із суттєвими відмінностями між групами щороку та середньою різницею $>0,08$ ммоль/л упродовж 1-6 років.

Висновки

У дослідженні I.S. Mackenzie et al. (2020) за участю понад 6 тис. пацієнтів із подагрою, які отримували УЗТ інгібітором ксантиноксидази у дозах, призначених для зниження концентрації уратів до цільового рівня відповідно до EULAR ($<0,0357$ ммоль/л) протягом семи років, фебуксостат виявився не гіршим за алопуринол із точки зору виникнення основних СС-наслідків.

Важливо те, що повідомлення про збільшення смертності були відсутні, при цьому частота летальних випадків через будь-які причини та СС-події виявилася нижчою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу. Таким чином, довгострокове використання фебуксостату не пов'язане з підвищеним ризиком смерті або серйозними побічними явищами порівняно з алопуринолом. З огляду на отримані сприятливі висновки, попередні рекомендації уникати застосування фебуксостату в осіб із СС-патологіями мають бути переглянуті та змінені.

Підготувала **Олена Коробка**



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

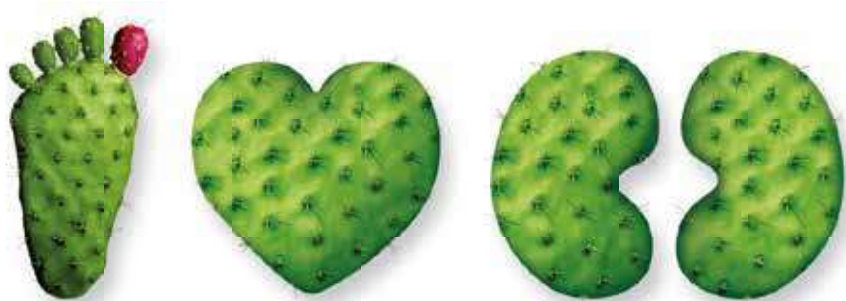
На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



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



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

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 подагрю 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_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**