

Класична подагра та подагра з раннім початком. У чому різниця і як розпочинати терапію?

В класичному розумінні подагра – це запальний артрит, зумовлений високим рівнем уратів у крові та їхньою кристалізацією в суглобах. Сучасніша (розширеніша) концепція розглядає подагру як системне метаболічне захворювання, пов'язане з тягарем супутньої патології, включаючи серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемію і хронічну хворобу нирок (ХХН) [1-5]. Також у сучасному розумінні патогенезу подагри виокремлюють доклінічну стадію асимптомної гіперурикемії. На цій стадії підвищений рівень сечової кислоти (СК) ще не маніфестує типовими симптомами гострого артриту, але є основою для розвитку та прогресування вищезазначених коморбідних станів, зокрема асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком [6]. Наразі не існує надійних біомаркерів або предикторів переходу асимптомної гіперурикемії у подагру; дебют захворювання та його подальший перебіг можуть мати суттєві міжіндивідуальні відмінності.

Загалом ризик подагри зростає з віком, але в частки пацієнтів подагра розвивається в ранньому віці, тому деякі автори виокремлюють подагру з раннім початком (ПРП), під якою розуміють перший напад у віці <40 років [7]. На цю тему опубліковано ще мало даних, бракує статистики. За даними Національного дослідження здоров'я та харчування в когорті населення 2007-2016 років у США налічувалося від 600 000 до 700 000 хворих із раннім початком подагри, тоді як загальна поширеність подагри оцінюється в 9,2 млн хворих [8]. З огляду на те що пацієнти із ПРП житимуть із цим захворюванням десятиліттями, піддаючись підвищеному ризику нефропатії, серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, початковий вибір тактики ведення ПРП може чинити значний та тривалий вплив на здоров'я пацієнтів.

У нещодавно опублікованому систематичному огляді літератури від Amatusci та співавт. [9] висвітлено деякі особливості клінічного перебігу ПРП, профілю супутньої патології та питання оптимізації лікування таких пацієнтів. Із 283 виявлених публікацій за пошуковим запитом «ранній початок подагри» до цього огляду увійшли 17 досліджень. Перше, що було встановлено, – це відсутність єдиного визначення ПРП. У 7 дослідженнях ПРП була визначена як встановлений діагноз подагри чи перша гостра маніфестація подагри у віці <40 років. У решті досліджень раннім вважали початок захворювання у віці <30 років [9].

ПРП: тяжчий перебіг, гірша відповідь на лікування

В 11 випробуваннях, включених до огляду, порівнювали групи хворих на ПРП і подагру із класичним початком. Дослідження проводилися в когортах із Франції, Китаю, Кореї, Тайваню та США. Середній вік за первинного діагнозу чи першого загострення подагри коливався від 23,5-32,8 року в пацієнтів із ПРП, до 47,8-61,0 року – в хворих із класичним початком захворювання. Частка пацієнтів чоловічої статі була високою як у когортах ПРП (96,7-100%), так і в когортах класичної подагри (71,0-97,3%), але вищою серед хворих із ПРП [9].

Звертає на себе увагу те, що поширеність супутніх захворювань виявилася меншою в пацієнтів із ПРП, ніж у хворих із класичною подагрою. Наприклад, аналіз страхових випадків пацієнтів із подагрою в США виявив нижчу поширеність у когортах ПРП артеріальної гіпертензії (34 проти 77%), серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (13 проти 39%) та ХХН (5 проти 20%) [10]. Схожі результати отримано в дослідженнях із Китаю та Франції. Рівень ожиріння, навпаки, виявився вищим у пацієнтів із ПРП, ніж

у хворих із класичним початком подагри; виняток становило 1 випробування у Франції, де це співвідношення було однаковим [11]. Середній індекс маси тіла (ІМТ) був схожим між популяціями ПРП і звичайною подагрою, за винятком даних із США, де ІМТ виявився вищим у хворих на класичну подагру.

У 8 із 9 ретроспективних досліджень медичних даних автори повідомили про тяжчий перебіг ПРП порівняно з подагрою із класичним початком. У когортах пацієнтів із ПРП і класичною подагрою були схожими тривалість захворювання (6,9 проти 6,5 року відповідно) та частка хворих із тофусами (29,9 проти 30,5%) [9]. Однак рівень СК на момент встановлення діагнозу був вищим у пацієнтів із ПРП (за даними 8 із 9 досліджень). Однак найважливішим було те, що пацієнти із ПРП рідше досягали цільового рівня СК у результаті ура-тознижувальної терапії (УЗТ): 39,1 проти 50,3%. В когорті з Франції пацієнти із ПРП потребували вищої дози фебуксостату для досягнення цільового рівня СК, хоча дозування не було деталізовано [12].

У 4 із 6 досліджень, у яких повідомлялося про деталі загострення подагри, відзначався тяжчий перебіг артропатії у пацієнтів із ПРП. Зокрема, більша частка хворих мала ≥ 2 загострення на рік, більше пацієнтів – багатосуглобові загострення, причому схожі дані були отримані в когортах із США, Франції та Китаю [9].

Отже, систематичний огляд Amatusci та співавт. демонструє виразні та послідовні відмінності щодо перебігу й коморбідності ПРП. Хворі на ПРП мали загалом тяжче захворювання. Характерні риси ПРП включали вищу частоту загострень, багатосуглобове ураження та гіперурикемію, яка була стійкішою до пероральної УЗТ [9]. Водночас діагноз на ранній стадії відкриває перспективу для раннього початку лікування.

Рання подагра – ранній початок УЗТ

Питання лікування ПРП практично не висвітлюється в експертних настановах. Американська колегія ревматологів (ACR) [13] не надала спеціальних рекомендацій щодо особливостей лікування ПРП. Європейський альянс ревматологічних асоціацій (EULAR) [14] і Британське товариство ревматологів (BSR) [15] рекомендують швидкий початок УЗТ у пацієнтів із первинним діагнозом подагри у віці >40 років. Згідно з рекомендаціями EULAR та ACR, УЗТ показана хворим із діагностованою подагрою за наявності щонайменше 2 нападів гострого артриту на рік, тофусів, хронічної подагричної артропатії, нефролітазу, коморбідних станів, здатних ускладнити лікування подагри (серцево-судинні захворювання, ХХН тощо).

Деякі висновки щодо УЗТ при ранній подагрі зроблені в огляді Amatusci та співавт. Хворі з ПРП порівняно з пацієнтами із класичним початком подагри мали стабільно менше кардіометаболічної та ниркової супутньої патології – гіпертензії, діабету, ішемічної хвороби серця і ХХН. Цей факт автори розцінюють як потенційне «вікно терапевтичних можливостей» для послаблення кардіометаболічних ризиків шляхом раннього початку УЗТ і ретельного контролю урикемії [9]. Відомо, що кардіометаболічні розлади мають запальний компонент у патогенезі, а напади подагри піддають пацієнтів ризику подальших серцево-судинних подій, а також те, що об'єм уратних відкладень корелює із серцево-судинним ризиком і загальною смертністю [16]. УЗТ зумовлює покращення функції артеріального ендотелію, а також знижує рівень системного запалення, наявне в хворих на подагру навіть у періоди між загостреннями [17], тому ранній початок УЗТ може бути корисним як із погляду контролю загострень подагри, так і для профілактики майбутніх ускладнень з боку серцево-судинної системи та нирок. Із цих міркувань можна дійти ще одного висновку: для проведення УЗТ доцільно обирати оптимальний інгібітор ксантиноксидази.

Чому фебуксостат оптимальний?

Хоча алопуринол залишається найчастіше застосовуваним інгібітором ксантиноксидази, не всім пацієнтам він підходить через побічні реакції з боку шкіри та доволі складний процес титрування для досягнення цільового рівня СК. На відміну від алопуринолу фебуксостат не є пуринним аналогом. Із цим пов'язана вища можливість його призначення навіть пацієнтам із відомою гіперчутливістю до алопуринолу. Алопуринол гальмує не лише ксантиноксидазу, а й деякі інші ензими, що беруть участь у метаболізмі пуринів, тоді як фебуксостат діє винятково на ксантиноксидазу. Простота титрування дози фебуксостату спричиняє швидше досягнення цільового рівня СК і кращу прихильність пацієнтів до лікування [18]. У більшій частці хворих стандартної дози препарату 80 мг/добу достатньо для досягнення та підтримання цільового сироваткового рівня СК <360 мкмоль/л (або <6,0 мг/дл) [19]. В деяких випадках може знадобитися підвищена доза 120 мг/добу.

За результатами рандомізованого подвійного сліпого 52-тижневого багаточетрового дослідження за участю 760 пацієнтів із тофусною подагрою встановлено, що фебуксостат у дозі 80 або 120 мг/добу є ефективнішим за алопуринол у стандартній дозі 300 мг/добу, а також дозволяє досягти цільового рівня

СК у значно більшій частці пацієнтів: 53% на дозі 80 мг і 62% на дозі 120 мг проти 21% в групі алопуринолу. До 52-го тиж середнє зменшення площі тофусів становило 83% у пацієнтів, які приймали 80 мг фебуксостату, 66% – у тих, хто отримував 120 мг фебуксостату та 50% в групі алопуринолу [20].

Для оцінки порівняльної ефективності фебуксостату й алопуринолу щодо зниження рівня уратів у сироватці крові було проведено ретроспективне дослідження в умовах реальної медичної практики в США [21]. Як матеріал використовувалися медичні та фармацевтичні записи і лабораторні дані за 2009-2012 роки, отримані від великої комерційної страхової програми й програми Medicare Advantage. Вибірка дослідження включала 2015 пацієнтів, які приймали фебуксостат, а також 14025 хворих, котрі приймали алопуринол. У результаті більша частка тих, хто вживав фебуксостат, досягла цільових показників СК <6,0 мг/дл (56,9 проти 44,8%; $p < 0,001$) і <5,0 мг/дл (35,5 проти 19,2%; $p < 0,001$). Час досягнення цільових показників був меншим у хворих, котрі застосовували фебуксостат, порівняно з тими, хто використовував алопуринол: 346 проти 397 днів для СК <6,0 мг/дл ($p < 0,001$) і 431 проти 478 днів для СК <5,0 мг/дл ($p < 0,001$). Автори дійшли висновку, що фебуксостат виявився ефективнішим за алопуринол у зниженні рівня СК у пацієнтів із подагрою [21].

У 2023 році опубліковано метааналіз, у якому оцінювали ефективність і безпеку різних доз фебуксостату порівняно з алопуринолом при лікуванні гіперурикемії [22]. У базах даних Cochrane Library, Embase, PubMed, Web of Science та ClinicalTrials.gov проведено пошук відповідних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Загалом до метааналізу включили 11 РКД. Результати метааналізу показали, що відсоток пацієнтів, які досягли рівня СК у сироватці крові $\leq 6,0$ мг/дл, був вищим серед пацієнтів, які приймали фебуксостат у дозі 80 мг/день, ніж серед хворих, котрі застосовували алопуринол у дозах 200-300 мг/день: відношення ризиків (ВР) склало 1,79; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,55 до 2,08 ($p < 0,00001$). Водночас не було відзначено суттєвої різниці в частоті основних побічних реакцій між фебуксостатом та алопуринолом: ВР 1,06; 95% ДІ 0,79-1,42 ($p = 0,70$). Частота несприятливих серцево-судинних подій також суттєво не відрізнялася між фебуксостатом та алопуринолом: ВР 1,79; 95% ДІ 0,74-4,32 ($p = 0,20$).

Додаткова перевага фебуксостату – збереження ефективності при зниженій функції нирок. Результати деяких досліджень навіть дозволяють говорити про потенційний нефропротекторний ефект фебуксостату.

Schumacher і співавт. [23] опублікували дані РКД, які свідчили про недостатню ефективність алопуринолу в пацієнтів навіть з помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Досягнення цільового рівня СК у таких хворих є малоімовірним, проте стандартні дози фебуксостату були ефективними також і за зниження ШКФ.

Надалі в низці випробувань показано нефропротекторну дію фебуксостату, що виводить його в ранг препарату вибору за поєднання подагри із ХХН.

До дослідження Y. Tsuruta та співавт. [24] було включено 84 пацієнтів із гіперурикемією та ХХН 3b-5 стадії, які вже отримували УЗТ у вигляді алопуринолу в різних дозах. 57 хворих перевели на фебуксостат, а решта продовжила приймати алопуринол. У пацієнтів, переведених на фебуксостат, середній рівень сироваткової СК через 12 міс спостереження знизився із $6,1 \pm 1,0$ до $5,7 \pm 1,2$ мг/дл ($p < 0,05$), а в групі алопуринолу збільшився із $6,2 \pm 1,1$ до $6,6 \pm 1,1$ мг/дл ($p < 0,05$). Під час порівняння ШКФ у динаміці виявилось, що в групі алопуринолу вона знизилася на 24,6%, тоді як у тих, хто приймав фебуксостат, практично не змінилася. Водночас перехід з алопуринолу на фебуксостат пов'язувався з достовірним збільшенням середнього значення ШКФ, що дозволило зробити висновок про уповільнення прогресії ХХН унаслідок терапії фебуксостатом.

Застосування фебуксостату допустиме і за термінальної стадії ХХН. Референтна інструкція зазначає, що в пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку застосування лікарського засобу вивчено недостатньо [28]. Водночас можливість досягнення цільового рівня СК за прийому фебуксостату в пацієнтів із подагрою не залежить від функції нирок. Навіть при ХХН 4 стадії (ШКФ у межах $15-29$ мл/хв/ $1,73$ м²) 80% пацієнтів досягли контролю урикемії [24]. Проведений аналіз зміни ШКФ у пацієнтів із подагрою з максимально зниженою функцією нирок на тлі прийому фебуксостату показав, що відзначалася тенденція до підвищення ШКФ: $26,5 \pm 2,6$ проти $27,3 \pm 4,9$ мл/хв/ $1,73$ м² через 26 тиж терапії, хоча різниця не набула статистичної значущості ($p = 0,42$) [25]. Натомість у пацієнтів із нормальною функцією нирок рівень ШКФ статистично значуще підвищився зі $101,3 \pm 18,03$ до $102,8 \pm 28,6$ мл/хв/ $1,73$ м² ($p = 0,02$). Ймовірно, якнайраніше призначення УЗТ фебуксостатом надає більшого нефропротекторного ефекту.

В іншій схожій роботі 26-тижневий курс терапії фебуксостатом, призначений 80 пацієнтам із подагрою, крім стійкого зниження рівня СК сироватки (у 75% до кінця спостереження він був нижчим за цільовий), показав достовірне збільшення ШКФ із $74,1 \pm 21$ до $77,6 \pm 20,9$ мл/хв [26]. Важливо, що в цих дослідженнях майже всі пацієнти продовжували приймати низькі дози нестероїдних протизапальних препаратів або колхіцину для полегшення симптомів подагричного артриту, тому не можна пояснити факт поліпшення ниркової функції їх відміною.

Отже, фебуксостат – оптимальний препарат для лікування хворих на подагру та гіперурикемію при коморбідній ХХН (як із погляду впливу на рівень СК, так і можливості уповільнити прогресування ниркової недостатності).

Рекомендації NICE: фебуксостат – перша лінія УЗТ

У 2022 році Національний інститут здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE) оновив настанови з ведення пацієнтів із подагрою

Оновлені рекомендації NICE містять низку важливих відмінностей порівняно з відповідними настановами ACR і EULAR. Зокрема, спеціалісти ACR і EULAR вважають, що алопуринол залишається достатньо ефективним, безпечним і доступним препаратом для більшості пацієнтів, а фебуксостат рекомендують призначати як УЗТ другої лінії, наприклад, за поганої переносимості алопуринолу чи недостатньому контролю рівня СК.

Проте з огляду на простіше дозування фебуксостату і те, що обидві схвалені дози фебуксостату 80 і 120 мг/день є ефективнішими за алопуринол у дозі 300 мг/день, спеціалістами NICE вперше рекомендовано призначати фебуксостат як першу лінію УЗТ. На думку експертів, це більше заохочуватиме хворих до лікування, а також підвищить частку пацієнтів, які досягнуть цільового рівня СК сироватки.

Крім того, аналіз витрат при застосуванні алопуринолу та фебуксостату впродовж 1-го року терапії за стратегією «лікування до цілі» продемонстрував відсутність значущих відмінностей у вартості між зазначеними препаратами.

Експерти NICE наголошують на необхідності ухвалювати рішення щодо вибору лікування спільно з пацієнтом з огляду на те що:

- при застосуванні фебуксостату як засобу першої лінії терапії зменшується частота загострень подагри порівняно з алопуринолом, а також ефективніше знижуються сироваткові рівні СК;

- лікування фебуксостатом простіше, ніж алопуринолом, адже є лише 2 рекомендовані дози фебуксостату (80 і 120 мг) для прийому 1 р/добу;

- цільовий рівень СК у сироватці крові частіше досягається в разі застосування фебуксостату як засобу першої лінії порівняно з алопуринолом;

- за умови однорічної УЗТ із використанням стратегії «лікування до цілі» різниця щодо витрат на лікування між фебуксостатом й алопуринолом є мінімальною.

Отже, в рекомендаціях NICE (2022) фебуксостат набув статусу препарату першої

лінії для проведення УЗТ. З фебуксостатом пацієнти з подагрою можуть отримати такі переваги, порівняно з алопуринолом (300 мг/день), як швидший і потужніший уратознижувальний ефект, надійніша профілактика загострень подагричного артриту, краща переносимість, нефропротекторний вплив.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Реддіс Лаборація» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфобліці, див.).

PD-22-01-2024-Rx2-7.1. Ч. 1

ПОДАГРА?
ПОДАГРАТ
фебуксостат

**ЗМЕНШЕННЯ
ЧАСТОТИ НАПАДІВ
ПОДАГРИ ТА
РОЗМІРУ ТОФУСІВ¹**

**В опорних клінічних дослідженнях
тривалість застосування фебуксостату
складала не менше 6 місяців²**

**Прийом – 1 раз на добу, незалежно
від вживання їжі²**

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353(23):2450. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Подаграт (дослідження APEX, FACT і CONFIRMS). Цитується з: "Державний реєстр лікарських засобів України" МОЗУ - Інформаційний фонд режим веб-доступу, 14.01.2022: http://www.drz.com.ua/br/iz_www.nid/id/33f43b898d283866c22587100048508/566e/UA18200101_3120.mht. Щодо «організації дозу» - дивіться та слідуйте інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт. Склад: 1 таблетка містить фебуксостату гемідрат еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС: M04A A03. Показання. Подаграт 80 мг та 120 мг: Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюванні, що супроводжується відкладанням кристалів уратів (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі). Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. Спосіб застосування та дози. Подагра: Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, диарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Термін придатності: 4 роки. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток, у блистері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ponic Хелас Медікал енд Фармацевтикал Продактс С.А. РП ДЗ №UA/1820/01/01, №UA/1820/01/02, Наказ МОЗУ №1327 від 02.07.2021р. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Реддіс Лаборація» Столишні шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03331, тел. +380444923173, PD-22-01-2024-Rx2-7.1. Ч. 2

Dr.Reddy's