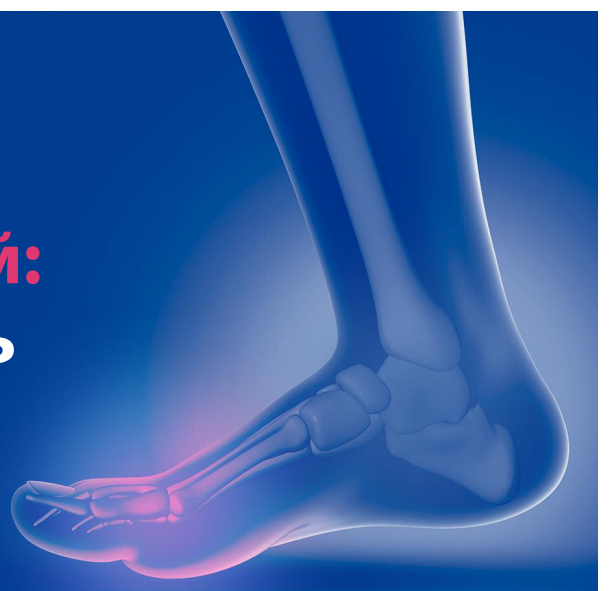


Аспекты терапии коморбидного пациента с подагрой: все, что нужно знать при выборе уратснижающей терапии



Гиперурикемия определяется уровнем уратов, превышающими 6,8 мг/дл, что соответствует 404,5 мкмоль/л в сыворотке крови, и связана с метаболическими изменениями и высоким риском преждевременной смертности пациентов с подагрой [1]. Высокий уровень мочевой кислоты способствует развитию дисфункции эндотелия сосудов, приводящую к церебральной, сердечно-сосудистой, почечной дисфункции [11]. Как следствие, гиперурикемию ассоциируют с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний – гипертонии [2, 3], сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца [4], фибрилляции предсердий [5], острого инсульта [6], заболеваний почек и прогрессирующим снижением их функций [7–10]. На каждый 1 мг/дл увеличения мочевой кислоты риск смертности от всех причин увеличивается на 4% [12]. Таким образом, применение уратснижающих препаратов, которые способны снижать риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой, выходит на первый план, что подтверждается многочисленными рандомизированными исследованиями [13].

Аллопуринол и фебуксостат являются уратснижающими препаратами, которые формируют наибольшую потенциальную пользу для пациента с точки зрения минимизации состояний, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и почечной патологии, при повышенном уровне мочевой кислоты [14]. Фебуксостат (один из представителей – Азурикс®) назначают как альтернативу аллопуринолу в случае формирования неблагоприятных эффектов последнего, при невозможности достичь целевых значений мочевой кислоты при приеме максимальных дозировок аллопуринола или при его непереносимости [15, 16]. Фебуксостат, являясь ингибитором ксантиноксидазы:

- улучшает клубочковую гемодинамику;
- снижает темпы ухудшения функции почек благодаря противовоспалительным свойствам, которые ингибируют почечную вазоконстрикцию;
- сохраняет афферентную артериолярную морфологию;
- уменьшает прогрессирование тубулоинтерстициального нефрита [15, 16].

Азурикс® (фебуксостат) не требует коррекции дозы у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин благодаря двойному механизму элиминации через печень и почки [15, 16]. Фебуксостат доказал свою эффективность у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек легкой и средней степени тяжести и способствовал замедлению ее прогрессирования не только за счет снижения уровня мочевой кислоты сыворотки крови, но и за счет уменьшения воспаления и окислительного стресса, что способствовало предотвращению гломерулярной гипертензии, утолщению афферентных артериол и ишемических гистологических изменений в почках [18].

Фебуксостат: основные клинические исследования [19]				
Исследование	Характеристика группы пациентов	Препараты сравнения, длительность лечения	Результаты	Безопасность
			Эффективность	
FACT (2005 г.)	n=700, средний возраст – 52 года, уровень мочевой кислоты – 583,0±9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 52 нед	В группе фебуксостата 80 мг целевых значений мочевой кислоты достигали чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут (53 и 21% соответственно)	Группы не различались по частоте НР и серьезных НР
APEX (2008 г.)	n=1072, средний возраст – 52 года, уровень мочевой кислоты – 583,0±9,8 мкмоль/л	Плацебо, аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–240 мг/сут, 28 нед	Оба препарата оказались эффективнее плацебо. В группе фебуксостата 80 мг целевых значений мочевой кислоты достигали чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут (76 и 41% соответственно)	Группы не различались по частоте НР и серьезных НР
AXCEL (2009 г.)	n=1086, средний возраст – 51 год, уровень мочевой кислоты – 583,0±9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 100–300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 40 мес	Оба препарата при длительном применении способствовали достижению и поддержанию целевого уровня мочевой кислоты при сокращении частоты приступов подагры. Последние были сведены практически к нулю через 32 мес наблюдения	–
CONFIRMS (2010 г.)	n=2268, средний возраст – 53 года, уровень мочевой кислоты – 571,0±9,6 мкмоль/л	Аллопуринол 200–300 мг/сут и фебуксостат 40–80 мг/сут, 6 мес	В группе фебуксостата 80 мг целевых значений мочевой кислоты достигали чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут (67 и 42% соответственно)	Группы не различались по частоте НР и серьезных НР
Примечание. НР – неблагоприятные реакции.				

В отношении профиля безопасности фебуксостата со стороны сердечно-сосудистых заболеваний препарат не уступает аллопуринолу [20]. Исследование подтвердило ассоциацию стартовой терапии фебуксостата и значительно более низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами, начинавшими лечение аллопуринолом [21].

Таким образом, согласно современным российским и международным рекомендациям по лечению подагры, фебуксостат (Азурикс®) может быть назначен в качестве достойной альтернативы аллопуринолу, особенно для пациентов с нарушением функции почек.

Подготовлено по выступлению д-ра мед. наук, профессора Е.В. Зоновой и главного ревматолога Томской области О.Н. Аношенковой – «Аспекты терапии коморбидного пациента с подагрой: все, что нужно знать при выборе уратснижающей терапии».

Литература

1. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72 (6): 744–60. DOI: 10.1002/acr.24180. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020 Aug; 72 (8): 1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021 Mar; 73 (3): 458. PMID: 32391934.
2. Qin T, Zhou X, Wang J et al. Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18 (12): 1268–78. DOI: 10.1111/jch.12855
3. Wang J, Qin T, Chen J et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9 (12): e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259. PMID: 25437867; PMCID: PMC4250178.
4. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 (1): 7–15. DOI: 10.1515/cclm-2015-0523. PMID: 26351943.
5. Huang G, Xu RH, Xu JB et al. Hyperuricemia is associated with atrial fibrillation prevalence in very elderly – a community-based study in Chengdu, China. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 12403. DOI: 10.1038/s41598-018-30321-z. PMID: 30120309; PMCID: PMC6098088.
6. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014; 232 (2): 265–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.051. PMID: 24468137.
7. Xu X, Hu J, Song N et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18 (1): 27. DOI: 10.1186/s12882-016-0433-1. PMID: 28095822; PMCID: PMC5240269.
8. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10 (10): CD009460. DOI: 10.1002/14651858.CD009460.pub2. PMID: 29084343; PMCID: PMC6485406.
9. Li L, Yang C, Zhao Y et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014; 15: 122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122. PMID: 25064611; PMCID: PMC4132278.
10. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec; 13 (12): 2888–97. DOI: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0. PMID: 12444207.
11. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62 (2): 170–80. DOI: 10.1002/acr.20065. PMID: 20191515; PMCID: PMC3156692.
12. Huang, Henjian, Baotao Huang, Yu-lin Li et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Failure* 16 (2014): n.16 pag.15-24
13. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359 (17): 1811–21. DOI: 10.1056/NEJMr0800885. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 362 (23): 2235. PMID: 18946066; PMCID: PMC2684330.
14. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP et al; American College of Rheumatology 2012. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772. PMID: 23024028; PMCID: PMC3683400.
15. Steubl D, Michel MC. Experimental and clinical nephroprotection by the xanthine oxidase inhibitor febuxostat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2016; 389, 815–7 DOI: 10.1007/s00210-016-1260-4
16. Hu M, Tomlinson B. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (6): 1209–20. DOI: 10.2147/tcrm.s3310. PMID: 19337428; PMCID: PMC2643102.
17. Low QJ, Lim TH, Hon SA et al. Management of gout in the primary care setting. *Malays Fam Physician* 2022; 17 (1): 2–9. DOI: 10.51866/rv1165. PMID: 35440955; PMCID: PMC9004428.
18. Zeng XX, Tang Y, Hu K et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (13): e0161. DOI: 10.1097/MD.00000000000010161. PMID: 29595642; PMCID: PMC5895369.
19. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные возможности контроля гиперурикемии при подагре. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2018; 2 (19): 32–44.
20. Новикова А.М., Елисеев М.С. Место фебуксостата в терапии подагры. *Современная ревматология*. 2020; 14 (3): 150–5.
21. Foody JA et al. American health and drug benefits 2017; 10 (8): 393–400.