

ФЕБУКСОСТАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОДАГРОЙ

Фебуксостат – непуриновый, селективный ингибитор изоформ ксантиноксидоредуктазы, он является альтернативой ограниченному числу лекарственных препаратов для снижения уровня уратов, применяемых в последние десятилетия. Ингибирование ксантиноксидоредуктазы фебуксостатом более мощно и эффективно, чем аллопуринолом, что подтверждается более частым достижением целевого уровня уратов в сыворотке крови, особенно у пациентов с высокой концентрацией уратов. В отличие от аллопуринола фармакокинетические свойства фебуксостата не зависят в значительной степени от почечного клиренса, что важно для пациентов с хроническими заболеваниями почек. В нескольких исследованиях проводится дальнейшая оценка безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы и его возможного позитивного воздействия на функции почек. Важно и то, что пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы препарата.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания.

M.S. PETROVA, PhD in medicine, V.I. MAZUROV, RAS academician, MD, Prof., O.V. INAMOVA, PhD in medicine
Mechnikov North-Western State Medical University, clinical rheumatological hospital No.25 Saint Petersburg
FEBUXOSTAT FOR TREATMENT OF CHRONIC HYPERURICEMIA IN GOUT PATIENTS

Febuxostat, a selective inhibitor of isoforms xanthinoxidoreductase, it is an alternative to a limited number of medications to reduce urates levels applied in recent decades. Inhibition of xanthinoxidoreductase by febuxostat more is more powder and effective than by allopurinol, as evidenced by more frequent achievement of target urate level in the blood serum, especially in patients with high urates concentration. Unlike allopurinol pharmacokinetic properties febuxostat do not depend to a large extent on renal clearance, which is important for patients with chronic renal disease. A few studies conducted further evaluation of the febuxostat safety for the cardiovascular system and its potential positive impact on renal function. It is also important that elderly patients didn't require correction doses of the drug.

Keywords: gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, chronic renal disease, cardiovascular disease.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – заболевание, которое связано с отложением кристаллов мочевой кислоты в суставах и околосуставных тканях, клиническими проявлениями его являются приступы острого артрита, рецидивирующие артриты, упорное хроническое воспаление низких градаций, формирование тофусов, а также кристаллизация солей мочевой кислоты в интерстициальной ткани почек. Подагра является достаточно частой причиной воспалительных артритов у мужчин [1, 2], хотя нередко она встречается и у женщин в постменопаузальном периоде [3]. Общий показатель распространенности в мире составляет 0,08% [4]. По сравнению с предыдущими десятилетиями ее частота увеличилась [5, 8]. Так, например, в США она составляет 3,9% [6], в Великобритании –

2,49% [7, 9]. В возрасте 75 лет и старше подагра выявляется у 7% мужчин [10], среди населения Новой Зеландии в той же возрастной группе этот показатель достигает 30% [11]. К причинам увеличения частоты гиперурикемии среди населения разных стран мира относятся увеличение потребления продуктов, богатых пуринами, безалкогольных напитков с фруктозой, а также увеличение потребления алкоголя [12]. Кроме того, глобальное распространение ожирения также способствует «эпидемии» гиперурикемии [6, 7, 9].

Следует отметить, что подагра связана со значительными экономическими затратами [13, 14]. Так, длительность временной нетрудоспособности у пациентов с подагрой моложе 65 лет составляет 25,1 дня в год, а эпизоды острой подагры приводят к потере в среднем 17,1 дня трудоспособности в год [15].

В 2016 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению подагры [16]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры, основанные на стратегии T2T (Treat to Target – лечение до достижения цели). Главный принцип, заложенный в рекомендациях, связан со снижением уровня мочевой кислоты на фоне противовоспалительной терапии с учетом коморбидности.

При этом комиссия экспертов считает, что достижение целевых уровней мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови можно оптимизировать путем обучения пациентов, организации доступных консультаций врачей, с увеличением частоты визитов к специалисту до тех пор, пока не будут достигнуты нужные результаты. В рекомендациях подчеркивается важность совместного принятия решений врачом и пациентом для оптимизации лечения подагры.

При наличии осложнений этого заболевания или высоком их риске, например при почечной недостаточности, рекомендовано оценивать функцию почек каждые 3–6 мес., особенно при наличии сахарного диабета или артериальной гипертензии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основная цель лечения подагры заключается в стойком снижении концентрации МК в сыворотке до целевого уровня, по меньшей мере ниже 6 мг/дл (0,36 ммол/л), а для пациентов с тяжелой подагрой – до 5 мг/дл (или 0,30 ммол/л) [17–20]. Имеются три фармакологических подхода к лечению гиперурикемии, которые включают применение ингибиторов ксантиноксидазы, группы препаратов, способствующих выведению МК, а также использование уриказы [21].

Уратснижающие препараты влияют на продукцию МК посредством воздействия на ксантиноксидазу, участвующую в расщеплении пуринов (окислации гипоксантина до ксантина, а ксантина – до МК) (рис. 1). В дополнение к контролю гиперурикемии ингибирование ксантин-оксидазы (КО) может также уменьшить количество свободных радикалов, которые генерируются при метаболизме МК [17].

Среди ингибиторов КО в качестве препаратов первой линии в рекомендациях рассматривается аллопуринол [21]. Однако его использование является ограниченным – главным образом вследствие оценки безопасности, особенно в случае пациентов с почечной недостаточностью, у которых не удастся достичь целевого уровня МК в сыворотке крови [22]. Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией) [22].

Кроме этого, применение аллопуринола ассоциируется с такими побочными эффектами, как аллергические реакции (зуд, кожные высыпания, отек Квинке, синдром Стивена – Джонсона, васкулит), диспепсическими явлениями, острой почечной недостаточностью, агранулоцитозом. У ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе [23]. Взаимодействие аллопуринола

с другими лекарственными средствами способно приводить к супрессии костного мозга (при сочетанном приеме с циклофосфамидом), увеличению частоты кожной аллергической реакции (при сочетанном приеме с ампициллином). В лечении пациентов с подагрой также используются пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон, однако применение этих препаратов ограничено из-за развития подагрической нефропатии, а также риска гепатотоксичности [24, 25]. Все сказанное выше способствовало разработке и внедрению новых, более эффективных и безопасных вариантов уратснижающей терапии.

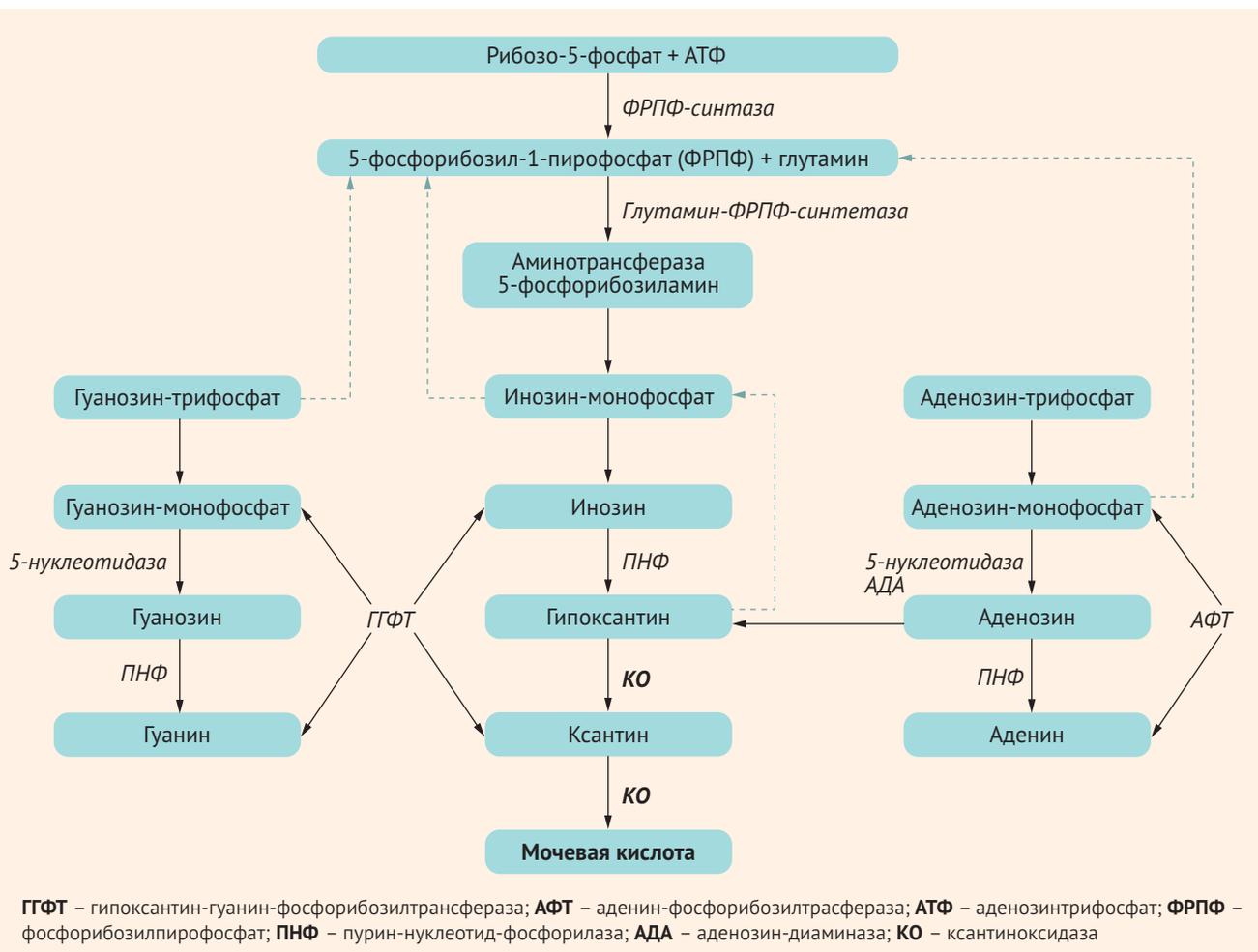
Уратснижающие препараты влияют на продукцию мочевой кислоты посредством воздействия на ксантиноксидазу, участвующую в расщеплении пуринов. В дополнение к контролю гиперурикемии ингибирование ксантиноксидазы может уменьшать количество свободных радикалов, которые генерируются при метаболизме МК

В последние годы в клиническую практику вошли лезинурад и веринурад, способствующие ингибированию почечного URAT1 транспортера [19, 26], а также фебуксостат (2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота), являющийся непуриновым селективным ингибитором КО. Последний разрешен Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения подагры в 2008 г. [30]. Дозы, утвержденные для использования в странах Европейского союза, составляют от 80 до 120 мг/сут. В 2015 г. EMA были опубликованы данные о применении фебуксостата в дозе 120 мг/сут для предотвращения развития синдрома распада опухолей [34]. FDA утвердило применение фебуксостата в 2009 г. в дозах от 40 до 80 мг 1 р/сут [31, 33]. В Японии фебуксостат был утвержден в 2011 г. Агентством фармацевтических препаратов и медицинских приборов (PMDA) [32] в дозах от 10 до 60 мг/сут. FDA санкционировало использование фебуксостата «для лечения хронической гиперурикемии у пациентов с подагрой» [33], не указывая клинические характеристики подагры и не конкретизируя показания для препарата.

Согласно рекомендациям EMA, фебуксостат может использоваться «для лечения хронической гиперурикемии, когда имеют место отложения кристаллов, выявленные методами визуализации» [34]. В Австралии показанием для назначения фебуксостата является подагра [35], в то время как в Японии фебуксостат показан не только для лечения подагры, но и для коррекции бессимптомной гиперурикемии, которая является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также одной из причин хронической почечной недостаточности [36, 37].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Ксантиноксидаза (КО) – фермент, который катализирует преобразование ксантина и гипоксантина в МК

Рисунок 1. Метаболизм пуриновых нуклеотидов (Choi Hyun K., 2005)

[27–29]. Фебуксостат проявляет мощное ингибирование обеих форм КО-окисленной и восстановленной [38], в отличие от аллопуринола (и его активного метаболита – оксипуринола), который ингибирует лишь восстановленную форму КО. Кроме того, препарат не оказывает негативного воздействия на другие ферментные пути, которые являются частью пуринового и пиримидинового метаболизма, даже при его высоких концентрациях [38].

Для характеристики взаимодействия фебуксостата с ферментом-мишенью были проведены исследования, в которых было показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птеринового центру, единому у всех пуринов [39, 40].

Однако имеется ряд различий в характере этого взаимодействия.

1. При подавлении КО аллопуринол связывается только с одной из форм фермента, при этом две различные изоформы могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм) и, превращаясь из одной формы в другую, снижать эффективность аллопуринола [39]. Фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КО.

2. Формирование кристаллической связи с ферментом.

Аллопуринол является ингибитором действия фермента, лишь временно снижая его активность. Фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности фермента [40].

3. Возможность реактивации фермента. КО, ингибированная аллопуринолом, может быстро реактивироваться под действием спонтанной реоксидации молибденового центра ($t_{1/2} = 300$ мин при 25 °С). Фебуксостат, напротив, не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов, вследствие чего формируются стабильные связи и реактивации фермента не происходит [39].

4. Высокая селективность. В отличие от аллопуринола фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [41].

Можно полагать, что фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом [38–43].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В исследовании II фазы показано, что фармакокинетика и фармакодинамика фебуксостата не отличались у пациентов с гиперурикемией и/или подагрой от тех же показателей у здоровых пациентов [44].

При ежедневном приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут в течение 7 дней, как показало исследование, ни возраст, ни пол значимо не влияли на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность препарата у здоровых лиц, что предполагает отсутствие необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста и пола [51].

В проведенных исследованиях установлено, что после перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч. Период полувыведения составляет 5–8 ч [41–43]. При повторных назначениях этот период может удлиняться [44]. Специальные исследования показали, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения показателей фармакокинетики [41].

Метаболизируется фебуксостат преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой [46]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде, и только 1–6% выводится в неизменном виде [38, 41, 42, 44]. Именно поэтому на фармакокинетические свойства фебуксостата нарушение функции почек оказывает минимальное влияние [48]. У большинства пациентов наличие умеренной и даже тяжелой почечной недостаточности не отразилось на способности фебуксостата снижать уровень МК [49]. Назначение же аллопуринола требует осторожного подхода с обязательным титрованием, начиная с малых доз, особенно при наличии почечной недостаточности [48, 49].

У пациентов с патологией печени также не требуется коррекции дозы фебуксостата. Так, у небольшой когорты больных с поражением печени различной степени тяжести (класс А и В по Чайлду – Пью), принимавших по 80 мг фебуксостата в течение 7 дней, изменения фармакокинетических параметров препарата или его метаболитов выявить не удалось [50].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фебуксостат тесно связывается с альбумином плазмы и метаболизируется глюкуронилтрансферазой печени и системой цитохромов P450 (в меньшей степени).

Исследования, посвященные взаимодействию фебуксостата с индометацином и напроксеном, которые обычно применяются для купирования эпизодов острого артрита при подагре, показали, что взаимодействие препаратов не считается клинически значимым, хотя на фоне приема напроксена отмечалось увеличение концентрации фебуксостата в плазме [45]. Изучение влияния фебуксостата на ферменты цитохрома P450 (СYP) свидетельствует о том, что препарат не оказывает значимого влияния на активность ферментных систем СYP [46].

Взаимодействие с диуретиками до настоящего времени широко не изучалось, однако назначение одновременно 80 мг фебуксостата и 50 мг гидрохлортиазида в сутки в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к незначительному повышению сывороточного уровня МК [47].

Таким образом, в настоящее время не получено данных о значимом влиянии фебуксостата на активность СYP, а также о его взаимодействии с такими медикаментами, как нестероидные противовоспалительные препараты, тиазиды, варфарин, колхицин. Прием фебуксостата не рекомендован при лечении пациентов азатиоприном или меркаптопурином [52].

В отличие от аллопуринола фебуксостат не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы. Фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценке эффективности и безопасности фебуксостата посвящены 48 исследований, включая завершенные и текущие [53]. При этом в Международной платформе клинических исследований (ВОЗ) зарегистрировано 96 исследований, из которых 40 связаны с гиперурикемией и подагрой [54].

В исследовании I фазы (с плацебо-контролем), где применялся многодозовый эскалационный режим, были включены 142 здоровых добровольца [57]. Доза фебуксостата повышалась от 10 до 240 мг в течение 2 нед., при этом снижение концентрации МК составило от 27 до 76% в зависимости от дозы препарата. Однако на больших дозах разница в снижении была незначимой. Нежелательные явления не были тяжелыми и возникали в основном при применении высоких доз.

Основные характеристики как ключевых исследований для регистрации, так и долгосрочных исследований фебуксостата [55–62] представлены в *таблицах 1 и 2*. Материалы II и III фаз этих исследований были опубликованы в период с 2005 по 2010 г. Во всех представленных исследованиях фебуксостат отвечал требованиям терапии Т2Т (концентрация мочевой кислоты < 6 мг/дл).

Эффект низких доз фебуксостата оценивался в нескольких исследованиях, где препарат сравнивался с плацебо или аллопуринолом. Так, в двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, проводимое в Японии, было включено 256 пациентов с гиперурикемией (включая подагру), которые в течение 8 нед. принимали ежедневно 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола [63]. Снижение МК было более выраженным в группе больных, принимавших фебуксостат. Достижение целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) отмечалось у 82%

Таблица 1. Исследования фазы III и открытые долгосрочные расширенные исследования

Исследование	Препарат	Дизайн исследования	Пациенты	Продолжительность	Критерии включения	Основные конечные точки
ФАКТ Беккер, 2005 NCT00102440	Фебуксостат 80 или 120 мг	Фаза III	760	52 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с уровнем sUA*** < 6 мг/дл (за последние 3 анализа)
	Аллопуринол 300 мг					
Беккер, 2005	Фебуксостат 40, 80 или 120 мг	Фаза II	153	4 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с уровнем sUA*** < 6 мг/дл (за последние 3 анализа)
NCT00174967	Плацебо					
APEX	Фебуксостат 80, 120 и 240 мг	Фаза III	1072	28 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с sUA уровни < 6 мг/дл (за последние 3 теста)
Шумахер, 2008 NCT00174915	Плацебо и аллопуринол 300 мг/100 мг					
CONFIRMS Беккер, 2010	Фебуксостат 40 и 80 мг	Фаза III	2269	6 мес.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с sUA уровни < 6 мг/дл (за Последний визит)
NCT00430248	Аллопуринол 300/200 мг					
Долгосрочные исследования						
FOCUS Шумахер, 2009 NCT00174941	Фебуксостат 40, 80, 120 мг	Фаза II	116	До 5 лет	Пациенты, которые завершили фазу II TMX-00-004	% пациентов с сокращением и поддержанием sUA < 6 мг/дл
EXCEL Беккер, 2009 NCT00175019	Фебуксостат 80 и 120 мг	Фаза III	1086	До 40 мес.	Пациенты, которые закончили исследования APEX и ФАКТ	% пациентов с уровнем sUA < 6 мг/дл
	Аллопуринол 300					

принимавших фебуксостат и у 69% получавших аллопуринол. Обращает на себя внимание тот факт, что только в этом исследовании при столь низких дозах отмечался такой высокий процент достижения целевого уровня МК, что, возможно, связано с этническими особенностями.

Закономерно, что атаки острого артрита возникали чаще при применении высоких доз фебуксостата, что согласуется с аналогичными данными по применению других антигиперурикемических препаратов (аллопуринол или бензбромарон).

Клинические исследования фазы III, как слепые, так и открытые (в сравнении с плацебо и аллопуринолом), показали, что фебуксостат, как правило, безопасен в исследованных дозах. Прием фебуксостата связан с изначальным ожидаемым увеличением числа эпизодов острого воспаления, что подтверждает быстрое и эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови [64].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Проведенные клинические исследования показали, что фебуксостат в целом хорошо переносился [55, 56] и проявил

себя как более эффективный, чем аллопуринол, препарат для снижения уровня МК в крови до целевого показателя [65, 66]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при его приеме были инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (в исследованиях APEX, CONFIRMS, FOCYS и EXCEL), по результатам исследования ФАКТ наиболее распространенными нежелательными явлениями были нарушения функции печени, и именно они чаще всего приводили к прекращению терапии [55–62]. Другие нежелательные явления – тошнота, рвота, артралгия отмечались более чем у 1% пациентов, получавших фебуксостат.

При длительном применении фебуксостата у 5,5% пациентов отмечалось повышение концентрации тиреотропного гормона (>5,5 мкМЕ/мл), в связи с чем пациентам с нарушением функции щитовидной железы фебуксостат следует назначать с осторожностью [67].

В исследованиях APEX и ФАКТ (в отличие от исследования CONFIRMS) в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение количества сердечно-сосудистых событий, определенных в соответствии с системой, разработанной группой по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ) и включаю-

Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- ✿ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ✿ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ✿ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.
2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print]
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273–82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188–194.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры*; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016. RU_ADE-01-2017. Одобрено 04.2017.

Реклама



Таблица 2. Эффективность фебуксостата (SUA < 6 мг/дл) по сравнению с аллопуринолом в базовых слепых исследованиях

Исследования	Фебуксостат 40 мг/сут		Фебуксостат 80 мг/сут		Фебуксостат 120 мг/сут		Аллопуринол 300 мг/сут	
	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит †
APEX Шумахер, 2008 (28 нед.)			48% * (n = 262)	72% ** (n = 253)	65% *,# (n = 269)	79% **,† (n = 265)	22% (n = 268)	39% (n = 263)
FACT Беккер, 2005 (52 нед.)			53% * (n = 255)	74% * (n = 249)	62% * (n = 250)	80% (n = 242)'	21% (n = 251)	36% (n = 242)
CONFIRMS Беккер, 2010 (6 мес.)		45% (n = 757)		67% (n = 756)				42% (n = 755)
Сводные результаты		45% (n = 757)	51% * (n = 517)	70% * (n = 1258)	63% (n = 519)	79% (n = 507)	22% (n = 519)	40% (n = 1260)

Примечание. Для проведения анализа участники, принимавшие 100 мг/сут (n = 10) или 300 мг/сут (n = 509), были определены в отдельные группы.

* p < 0,05 в сравнении с аллопуринолом.

+ p < 0,05 в сравнении с плацебо = не протестированы.

† p < 0,05 в сравнении с фебуксостатом 40 мг.

p < 0,05 в сравнении с фебуксостатом 80 мг.

и p < 0,05 в сравнении с фебуксостатом 120 мг.

Адаптация из исследований APEX (Шумахер, 2008), FACT (Беккер, 2005) и CONFIRMS (Беккер, 2010).

шей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода.

Фебуксостат не рекомендуется применять у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время проводится оценка безопасности с точки зрения рисков для сердечно-сосудистой системы в рамках ускоренного исследования (исследование фебуксостата в сравнении с аллопуринолом – ISRCTN72443728), которое началось в 2011 г. по рекомендации EMA [68].

В США исследование CARES оценивало профиль безопасности фебуксостата и аллопуринола для сердечно-сосудистой системы у пациентов с подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Основная задача состояла в том, чтобы сравнить частоту возникновения таких состояний, как смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и нестабильная стенокардия с экстренной реваскуляризацией при приеме аллопуринола и фебуксостата в течение 5 лет [69].

Фебуксостат является эффективным альтернативным ингибитором КО после аллопуринола. Его эффективность в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови доказана и для пациентов с тяжелой течением подагры, у которых целевые уровни МК должны изначально рассматриваться как терапевтическая стратегия для быстрого и полного устранения отложения кристаллов

На сегодняшний день ни одно из этих исследований (пока они полностью не завершены) не сообщило о наличии каких-либо значимых различий между группами в отношении сердечно-сосудистых катастроф.

ФЕБУКСОСТАТ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Последние исследования показали, что гиперурикемия может оказывать негативное действие на почечные клубочки, приводя к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Кроме того, повышение сывороточного уровня МК ассоциировано с нарушением функции почек и развитием артериальной гипертензии, что является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [74]. О значении повышенного уровня МК свидетельствуют данные о снижении системного артериального давления и гломерулярной гипертензии после лечения фебуксостатом, полученные на животных моделях с индуцированной гиперурикемией [70].

Исследование FOCUS [71] показало, что стабилизация или увеличение расчетной СКФ находятся в обратно пропорциональной зависимости от сывороточного уровня МК. Уменьшение уровня МК на 1 мг/дл вызывало увеличение расчетной СКФ на 1 мл/мин. У пациентов с наиболее выраженным снижением уровня МК можно ожидать уменьшения проявлений почечной недостаточности или даже стабилизации функции почек. Также было подтверждено, что фебуксостат сравнительно эффективен и хорошо переносится пациентами с подагрой и умеренным или выраженным снижением функции почек.

Недавно опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования, включавшего 93 пациента с тяжелой почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек 3–4 стадии, клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и бессимптомной гиперурикемией. Во время 6-месячного наблюдения у пациентов, получавших фебуксостат, отмечено замедление снижения СКФ [72].

Эффективность и безопасность фебуксостата были оценены у реципиентов трансплантации почки с посттрансплантационной гиперурикемией (51 пациент),

было установлено, что лечение фебуксостатом ведет к понижению уровня МК без серьезных побочных эффектов, что является одним из факторов длительного функционирования трансплантата [73].

Следует отметить, что фебуксостат является эффективным альтернативным ингибитором КО после аллопуринола. Его эффективность в снижении уровня МК в сыворотке крови доказана и для пациентов с тяжелым течением подагры, у которых целевые уровни МК должны изначально рассматриваться как терапевтическая стратегия для быстрого и полного устранения отложения кристаллов.

В связи с этим фебуксостат нередко назначается совместно с веринурадом или лезинурадом (утверждены FDA и EMA) и архалофенатом (RDEA3170). Эти комбинации направлены на снижение и достижение целевого уровня МК. Особое внимание уделяется тому факту, что фебуксостат, не являясь пуриновым комплексом, не выводится почками через транспортер URAT1 и поэтому не показывает фармакокинетического взаимодействия с препаратами, выводящими МК, которые ингибируют URAT1, в отличие от оксипуринола, являющегося активным метаболитом аллопуринола.

Чрезвычайно важными являются исследования FAST и CARES, которые позволяют оценить влияние фебуксостата

на течение сердечно-сосудистых заболеваний. В целом эти результаты позволяют определить стратегию лечения у коморбидных пациентов с подагрой. Исследования, проводимые у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью и трансплантацией, откроют возможность безопасного режима их лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ Фармакокинетика и фармакодинамика фебуксостата существенно отличаются от аналогичных характеристик аллопуринола.

■ Эффективность фебуксостата в дозах более 40 мг/сут выше, чем у аллопуринола в дозах, не превышающих 300 мг/сут.

■ Нет необходимости в коррекции дозы фебуксостата в зависимости от СКФ у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени.

В настоящее время продолжают клинические исследования, направленные на оценку эффективности терапии фебуксостатом в сочетании с ингибиторами реабсорбции уратов в почках у пациентов с тяжелой подагрой, которые не достигают целевых уровней МК при использовании монотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Smith EUR, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24: 811-827.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, 2015 Jul 7. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. [Epub ahead of print].
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1305-1309.
- Smith E, Hoy D, Cross M et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Aug, 73(8): 1470-1476.
- Vos T, Barber RM, Bell B et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015 Jun 7. pii: S0140-6736(15)60692-4.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, 2011, Oct, 63(10): 3136-3141.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. National Arthritis Data Workgroup. Arthritis Rheum. 2008 Jan, 58(1): 26-35. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*, 2015 Apr, 74(4): 661-667.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005 Feb, 64(2): 267-272.
- Fravel MA, Ernst ME. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011 Oct, 9(5): 271-285.
- Winnard D, Wright C, Taylor WJ et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology*, 2012, 51: 901-909.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*, 2012 Nov, 71(11): 1765-1770.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP et al. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum*, 2007, 57: 822-829.
- Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*, 2015 Jan, 32(1): 31-41.
- Edwards NL, Sundry JS, Forsythe A et al. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ*, 2011, 14(1): 10-15.
- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76: 29-42.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*, 2014 Nov, 10(11): 654-661.
- Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*, 2014 May, 10(5): 271-283.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, 2006 Oct, 65(10): 1312-1324.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012 Oct, 64(10): 1447-1461.
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*, 2010 Jan 23, 375(9711): 318-328.
- Beara-Lasic L, Pillinger MH, Goldfarb DS. Advances in the management of gout: critical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010, 3: 1-10.
- Seth R, Kydd AS, Buchbinder R et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Oct 14, 10: CD006077.
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Nov 14, 11: CD010457.
- Castrejon I, Toledano E, Rosario MP et al. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2015 Jul, 35(7): 1127-1137.
- Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015 Mar, 27(2): 164-169.

27. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Schlesinger N. Febuxostat, a novel drug for the treatment of hyperuricemia of gout. *Future Rheumatol*, 2008, 10, 3(5): 421-427.
28. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1848-1855.
29. The vision of Febuxostat. Teijin Pharma Limited. Project stories Vol. 01. Japan, 2013. Available at: <http://www.teijin-pharma.com/project/story01.html> [Last accessed 23 August 2015].
30. Adenuric. European Medicines Agency. Human medicines. Authorisation details. United Kingdom, 2015. [Last accessed 19 August 2015].
31. Uloric. U. S. Food and Drug Administration. Drug approval package. United States, 2009. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm [Last accessed 19 August 2015].
32. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2010. Japan, 2011: 147.
33. Uloric. Full prescribing information. U. S. Food and Drug Administration. United States, 2012: 2.
34. Perez-Ruiz F, Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015 May, 19(9): 1549-1552.
35. Adenuric. Public Summary Document. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia, 2015. Page 1.
36. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Digest of Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: second edition. *Gout and Nucleic Acid Metabolism*, 2010, 34(1): 109-144.
37. Zylprim. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. United States, 2015 [Last accessed 19 August 2015].
38. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*, 2005 Mar 4, 76(16): 1835-1847.
39. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem*, 2003 Jan 17, 278(3): 1848-1855.
40. Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur J Pharmacol*, 1993 Sep 14, 241(2-3): 183-188.
41. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(8): 821-841.
42. Khosravan R, Grabowski B, Wu JT et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2008 Mar, 65(3): 355-363.
43. Zhang M, Di X, Xu L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Exp Ther Med*, 2014 Feb, 7(2): 393-396.
44. Komoriya K, Hoshide S, Takeda K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004 Oct, 23(8-9): 1119-1122.
45. Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol*, 2006 Aug, 46(8): 855-866.
46. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshide S et al. *In vitro* drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*, 2008 May, 38(5): 496-510.
47. Grabowski B, Khosravan R, Wu JT et al. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Br J Clin Pharmacol*, 2010 Jul, 70(1): 57-64.
48. Hoshide S, Takahashi Y, Ishikawa T et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004 Oct, 23(8-9): 1117-1118.
49. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther*, 2005 Jan-Feb, 12(1): 22-34.
50. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2006 Jan, 46(1): 88-102.
51. Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2008 Sep, 48(9): 1014-1024. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
52. Doré M, Frenette AJ, Mansour AM et al. Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *Ann Pharmacother*, 2014 May, 48(5): 648-651.
53. Febuxostat. ClinicalTrials.gov. United States, 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=febuxostat&pg=1> [Last accessed 23 August 2015].
54. Febuxostat. International Clinical Trials Registry Platform. World Health organization, 2015. Available at: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> [Last accessed 25 August 2015].
55. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Nov 14, 11: CD008653.
56. Gray CL, Walters-Smith NE. Febuxostat for treatment of chronic gout. *Am J Health Syst Pharm*, 2011 Mar 1, 68(5): 389-398.
57. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461.
58. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 916-923.
59. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1540-1548. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
60. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res*, 2010, 12: R63.
61. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy study. *Rheumatology*, 2009, 48: 188-194.
62. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*, 2009, 36: 1273-1282.
63. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in Japan: late phase 2 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S35-43.
64. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S44-49.
65. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S13-18.
66. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016 hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S19-26.
67. Perez-Ruiz F, Chinchilla S, Atxotegi J et al. *Rheumatology International*, 2015, 35(11): 1857-1861.
68. MacDonald TM, Ford I, Nuki G et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*, 2014 Jul 10, 4(7): e005354.
69. White WB, Chohan S, Dabholkar A et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J*, 2012 Jul, 164(1): 14-20.
70. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2008 Apr, 23(4): 1179-1185.
71. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jan, 17(1): 7-13.
72. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016
73. Sofue T, Inui M, Hara T et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des Deliv Ther*, 2014 Feb 17, 8: 245-253.
74. Richette P, Frazier A, Bardin T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015 Mar, 27(2): 170-174.