

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПО СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ УРАТОВ

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Распространенность гиперурикемии и подагры возрастает, но до сих пор не проведена оценка сравнительной эффективности и безопасности различных методов их лечения. Целью сетевого метаанализа было сравнение эффективности и безопасности различных методов лечения гиперурикемии. Систематическому анализу были подвергнуты 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 7246 пациентов в период до января 2016 г., в которых сравнивали эффективность различных препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (МК) (аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа и пробенецид) при гиперурикемии. Эффективность и безопасность лекарственных средств (как исходы данного анализа) оценивались по достижению целевого уровня МК в сыворотке и возникновению нежелательных явлений (НЯ), независимо от их наличия. Эффективность (ее показатели, выраженные как отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ)) и безопасность лекарственных средств оценивались по совокупным вероятностям градации. Результаты показывают, что фебуксостат, бензбромарон, пробенецид, пеглотиказа и аллопуринол были очень эффективными в лечении гиперурикемии по сравнению с плацебо. Фебуксостат обладал большей эффективностью и безопасностью по сравнению с другими препаратами. Кроме того, фебуксостат 120 мг при приеме 1 р/сут был более эффективным при снижении уровня уратов (ОШ: 0,17, 95% ДИ: 0,12–0,24) и безопаснее (ОР: 0,72, 95% ДИ: 0,56–0,91), чем аллопуринол.

### COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF URATE-LOWERING THERAPY FOR THE TREATMENT OF HYPERURICEMIA

The prevalence of hyperuricemia and gout is increasing, but comparative efficacy and safety of various treatment methods have not yet been evaluated. The network meta-analysis was aimed at comparing the efficacy and safety of various treatments for hyperuricemia. The systemic review included 15 randomized controlled trials (RCTs) involving 7246 patients during the period until January 2016 aimed at comparing the efficacy of various drugs that lower the level of uric acid (UA) (allopurinol, benzbromarone, febuxostat, pegloticase and probenecid) in hyperuricemia. The efficacy and safety of drugs (as the outcomes of this analysis) were evaluated after reaching the target level of UA in the serum and the occurrence of adverse events (AEs) regardless of their presence. Efficacy (its values expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs)), and drug safety were assessed by cumulative gradation probabilities. The results show that febuxostat, benzbromarone, probenecid, pegloticase and allopurinol were very effective for the treatment of hyperuricemia compared with placebo. Febuxostat was more effective and safer than other drugs. In addition, febuxostat 120 mg QD was more effective in lowering urate levels (OR: 0.17, 95% CI: 0.12-0.24) and safer (OR: 0.72, 95% CI: 0.56-0.91) than allopurinol.

Гиперурикемия, определяемая как концентрация уратов в сыворотке, превышающая предел растворимости (приблизительно 6,8 мг/дл), считается общим биохимическим отклонением, которое указывает на перенасыщение внеклеточного жидкости уратами [1]. Исследование Global Burden of Disease (GBD) за 2010 г. показало, что глобальная распространенность подагры составляет 0,08% [2]. Недавние эпидемиологические исследования показали, что число случаев гиперурикемии и подагры продолжает расти на протяжении десятилетий [3]. Ввиду быстрого экономического развития и роста численности населения уровень распространенности подагры заметно повысился в развивающихся странах, таких как Китай [4, 5].

В 2013 г. в индустриально развитых странах количество человек, у которых была диагностирована хроническая подагра, составило 15,3 млн, а количество пациентов, страдающих от подагры, по прогнозам, в 2021 г.

достигнет 17,7 млн [6]. Гиперурикемия возникает либо из-за избыточной выработки МК (10%), либо в результате недостаточной экскреции (90%) [7], что приводит к осаждению кристаллов моноурата натрия на суставных поверхностях и окружающих тканях [8, 9]. Таким образом, повышенный уровень МК в сыворотке крови (sUA) увеличивает риск развития подагры и различных сопутствующих заболеваний [10–15].

Терапия, направленная на снижение уровня МК, широко используется для контроля гиперурикемии и предотвращения развития подагры. В рекомендациях Американского колледжа ревматологии (ACR) (2012) указано, что целью терапии по снижению уровня уратов является достижение уровня sUA <6 мг/дл у всех пациентов с подагрой и <5 мг/дл для пациентов с подагрой при наличии тофусов [16]. Существуют три группы лекарственных средств для лечения гиперурикемии, которые классифицируются на основе механизма их

действия: урикозурические препараты, ингибиторы синтеза МК и энзим уриказы. Из урикозурических препаратов обычно используется пробенецид [16], тогда как бензбромарон был выведен с рынка в большинстве европейских стран с 2003 г. из-за его серьезной гепатотоксичности [17]. Тем не менее, несмотря на свои неблагоприятные эффекты, бензбромарон по-прежнему применяется в нескольких странах Азии, включая Китай [18]. Аллопуринол и фебуксостат как ингибиторы ксантинооксидазы (КО) рекомендуются в качестве препаратов первой линии [16]. Однако, согласно сообщениям, аллопуринол ассоциируется с тяжелыми кожными побочными реакциями [19]. Фактически в организме человека не хватает фермента уриказы, который катализирует окисление МК до аллантаина, следовательно, это приводит к гиперурикемии, если МК накапливается в крови [20]. Пеглотиказа, рекомбинантный полиэтиленгликолевый конъюгат уриказы (ПЭГ-уриказы), была одобрена для лечения рефрактерной хронической подагры в США и Европейском союзе [21].

***В рекомендациях Американского колледжа ревматологии (2012) указано, что целью терапии по снижению уровня уратов является достижение уровня sUA <6 мг/дл у всех пациентов с подагрой и <5 мг/дл для пациентов с подагрой при наличии тофусов***

В 2014 г. международная группа, включавшая 78 ревматологов, обсудила 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры, и один из этих вопросов касался определения эффективности, стоимости и безопасности уратснижающей терапии (УСТ) (аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пег-уриказы и пробенецид) [22]. В двух предыдущих парных метаанализах изучались доступные индивидуальные исследования и было высказано предположение, что фебуксостат может быть более эффективным для применения в УСТ, чем аллопуринол [23, 24]. Тем не менее традиционный метаанализ только позволяет выявить взаимосвязи между результатами достоверных прямых сравнительных исследований эффективности различных видов лечения [25, 26]. В настоящее время для выявления потенциальных лекарственных препаратов и анализа биологической информации были применены несколько сетевых подходов, например анализ взаимодействия лекарственных средств [27, 28], определение их идентичности [29] и предположение относительно взаимосвязи генома и болезни [30]. Сетевой метаанализ дает возможность оценить относительную эффективность двух методов лечения, когда не проводится их прямое сравнение в рандомизированных исследованиях [31]. В данном случае был проведен сетевой метаанализ для оценки сравнительной эффективности и безопасности препаратов, снижающих уровень уратов, с акцентом на их способность достигать целевого уровня МК в сыворотке крови, и для оценки риска возникновения неблагоприятных событий.

## МЕТОДЫ

**Стратегии поиска и критерии выбора.** Данный систематический обзор проводился в соответствии с инструкцией «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) для сетевого метаанализа медицинских интервенционных исследований [32]. Поиск по базам данных PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library и ClinicalTrials.gov охватывал период с момента создания (базы) до 16 января 2016 г. В соответствии с принципом PICOS (участники, вмешательства, объекты сравнения, результаты и дизайн исследования) ключевыми словами поиска были: (P) гиперурикемия, подагра, (I) уратснижающая терапия (УСТ), МК, ураты (C/O) аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа, пробенецид, (S) рандомизированное исследование и РКИ.

Исследования, соответствующие следующим критериям, включались в анализ: (а) пациенты, взрослые (возраст старше 18 лет) с гиперурикемией, хронической подагрой или без нее, (b) вмешательство: установленная УСТ с по меньшей мере одним из пяти препаратов (аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа или пробенецид), (с) препарат сравнения: плацебо или другой препарат, упомянутый выше, (d) результат оценки эффективности был определен как неспособность при помощи УСТ достичь цели лечения, т. е. уровня sUA <6 мг/дл (или 360 мкмоль/л). Результат оценки безопасности был определен как любые неблагоприятные события в период исследования, включая нарушение функции печени, почечную недостаточность, гиперлипидемию, диарею, расстройства желудочно-кишечного тракта, признаки и симптомы заболевания суставов, и (e) дизайн исследования – РКИ. Критерии исключения были следующими: (а) испытания, сравнивающие разные дозы одного и того же препарата, (b) исследования без назначенного вмешательства / группы сравнения, (с) эксперименты на животных, и (d) исследования на языке, отличном от английского.

Три исследователя (SL, HXY и YNG) независимо друг от друга проверяли все записи в соответствии с критериями включения и исключения и обсуждали все выявленные несоответствия. В текущий анализ были включены квалифицированные РКИ [1, 34–47]. Процесс работы и причины исключения показаны на *рисунке 1*.

***Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивает риск развития подагры и различных сопутствующих заболеваний***

**Сбор данных и оценка качества.** Два исследователя (SL, HY), изучив текст соответствующих исследований, внесли информацию в электронную базу данных. Информация включала в себя дизайн исследования, характеристики пациента, критерии включения/исключения, протоколы лечения и результаты (количество пациентов с успешным лечением и отсутствием побочных эффектов,

которые были доступны как биномиальные показатели (успехи / общее количество)). В случае несогласованности информации дважды проверялась по ссылкам на оригиналы статей.

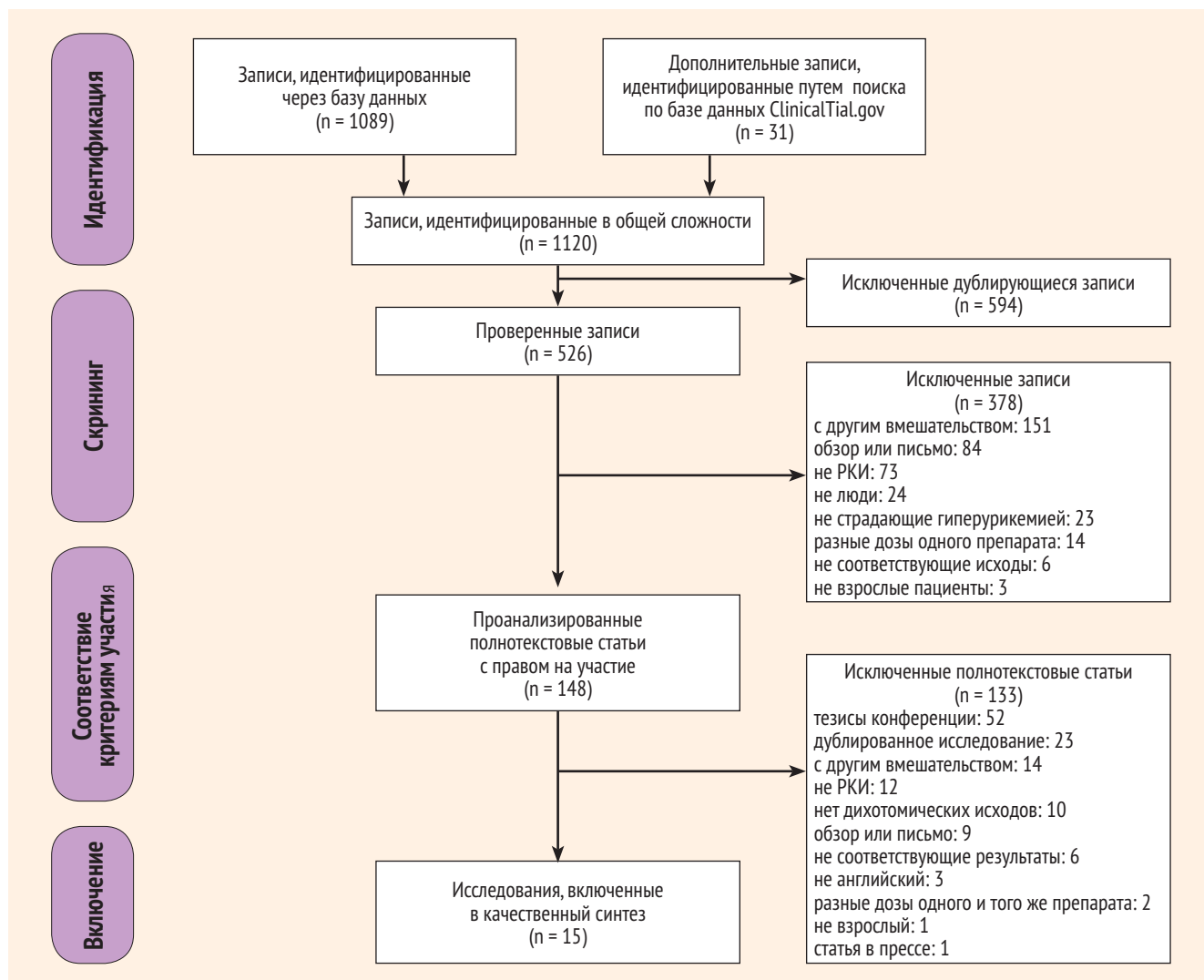
Качество включенных исследований было проанализировано двумя исследователями (SL, YG) независимо друг от друга с использованием инструмента Cochrane Collaboration для оценки риска системной ошибки [48]. График отображает оценку риска системной ошибки как высокий риск, риск неопределенной тяжести и низкий риск (рис. 1). Было установлено, что в пяти исследованиях имеется высокий риск системной ошибки, т. к. метод ослепления не применялся [37, 41–43, 47].

**Синтез и анализ данных.** ОШ и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) были рассчитаны в отношении неспособности достичь целевого уровня лечения при применении препаратов и соответствующих НЯ. Прямой сравнительный метаанализ использовался для получения прямых доказательств (из исследований, непосредственно сравнивающих А с В). Проводился парный метаанализ

с моделями случайного эффекта, а статистическая гетерогенность оценивалась с использованием статистики I [2], в которой описывался процент вариабельности, обусловленной гетерогенностью, а не случайностью [49]. В дополнение к прямым доказательствам также были сделаны выводы по сравнению между двумя группами лечения, такими как А в сравнении с В [50, 51]. С использованием скорректированного метода косвенного сравнения и метода обратной дисперсии были получены оценки эффектов видов лечения без прямых сравнений и комбинированные результаты прямых и косвенных доказательств соответственно. Таким образом, даже если нет известных сравнений для исследуемого препарата, сетевой метаанализ по-прежнему может оценить потенциальный эффект этого препарата на основе существующих прямых сравнительных испытаний. В результате для всех видов лечения можно было бы оценить обобщенную величину эффекта и среднее значение.

При проведении сетевого метаанализа необходимо, чтобы были удовлетворены три допущения: однород-

**Рисунок 1.** Блок-схема поиска и отбора литературы



ность, переходность и согласованность. Эффекты лечения вместе со своими прогнозирующими интервалами (ПИ) исследуются для демонстрации величины неоднородности. График прогнозирующего интервала показан для сравнения между 95% ДИ и 95% прогнозирующими интервалами. Допущение транзитивности (или названного сходства) относится к балансу между относительными эффектами лечения и ковариантами в испытаниях, которые сравнивают различные виды лечения [52]. Несоответствие объясняет разногласия между прямыми и косвенными доказательствами [53]. Как правило, рекомендуется оценивать допущение согласованности с использованием как глобальных, так и местных подходов. Чтобы оценить допущение согласованности во всей сети, авторы предположили наличие несогласованности из любого источника во всей сети на основе теста хи-квадрата. Чтобы оценить наличие несогласованности локально, был применен цикл-специфический подход для определения коэффициента несогласованности (IF, различие между прямой и косвенной оценкой для одного из сравнений в конкретном цикле). Несогласованность приводит к более низкому пределу 95% ДИ, который не достигает нулевой отметки.

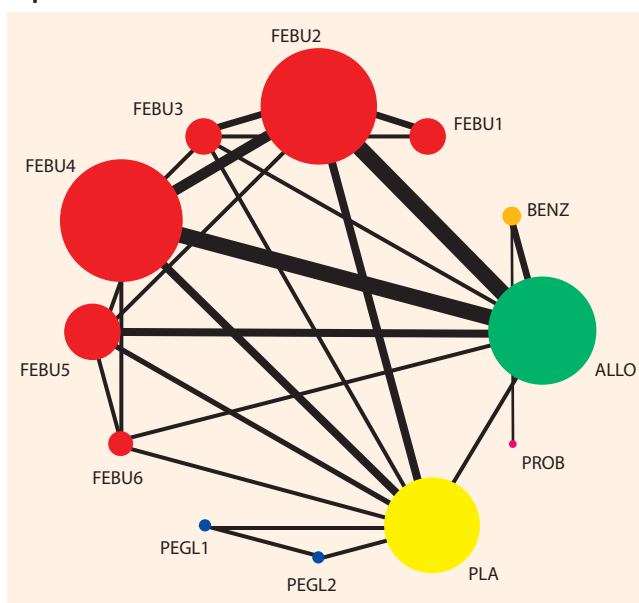
Для классификации процедур, основанных на эффективности и безопасности, было проведено вычисление вероятности площади под кривой совокупного ранжирования (SUCRA). SUCRA может проиллюстрировать конечные результаты каждого вида лечения относительно идеального лечения. Таким образом, чем выше показатель SUCRA, тем эффективнее или безопаснее препарат.

Сетевой метаанализ сети был выполнен с использованием модели с частотным подходом. Для расчета использовалась ПО Stata, версия 13. Метакоманды и сетевые команды были использованы для парного и сетевого метаанализа соответственно. В метаанализе сети нулевые ячейки были скорректированы с помощью команды «Настройка сети» в ПО Stata.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Характеристики подходящих исследований.** В сетевой метаанализ были включены исследования с участием 7246 взрослых испытуемых. Характеристики включенных исследований приведены в *таблице 1*. Самое раннее исследование было проведено в 1999 г., а последнее – в 2016 г. Продолжительность испытаний составляла от 4 до 52 нед. В 7 исследованиях было проведено сравнение аллопуринола и фебуксостата [1, 35–38, 46, 47], в 2 исследованиях – аллопуринола и бензбромарона [41, 43], в 1 исследовании – бензбромарона и пробенецида [42], в 3 исследованиях – фебуксостата и плацебо [34, 39, 40] и в 1 исследовании – пеглотиказы и плацебо [45]. В параллельном исследовании с участием 3 групп использовались аллопуринол, фебуксостат и плацебо [44]. Дозировка фебуксостата варьировала от 20 мг/сут до 240 мг/сут. В целом у всех пациентов, получавших пробную терапию, средний возраст составлял 30 и более лет, а пациенты мужского пола

**Рисунок 2.** Сетевой метаанализ для лечебных объектов сравнения



составляли более 80% испытуемых. На начальном этапе у этих участников исследования концентрации sUA составляли более 8,0 мг/дл.

На *рисунке 2* отображены доступные прямые сравнения объектов исследования, полученные из 14 РКИ. Сравнение с фебуксостатом (20/40/60/80/120/240 мг 1 р/сут) или пеглотиказой (8 мг каждые 2–4 нед.) классифицировали по дозировке.

Размер кругов и толщина линий между ними на *рисунке 2* зависят от размера выборки и количества испытаний соответственно. Отсутствие линий указывает на то, что между двумя методами лечения не проводилось прямых сравнительных исследований. ALLO = аллопуринол, FEBU1 = фебуксостат 20 мг/сут, FEBU2 = фебуксостат 40 мг/сут, FEBU3 = фебуксостат 60 мг/сут, FEBU4 = фебуксостат 80 мг/сут, FEBU5 = фебуксостат 120 мг/сут, FEBU6 = фебуксостат 240 мг/сут, BENZ = бензбромарон, PROB = пробенецид, PEGL1 = пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед., PEGL2 = пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед., PLA = плацебо.

**Прямые сравнения. Парный метаанализ.** Парный метаанализ показал, что аллопуринол, фебуксостат 20/40/60/80/120/240 мг 1 р/сут и пеглотиказа 8 мг каждые 2–4 нед. были высокоэффективны в достижении цели лечения sUA по сравнению с плацебо (*табл. 2*). Фебуксостат имел более высокую вероятность достижения цели лечения sUA, чем аллопуринол (ОШ аллопуринола против фебуксостата 40 мг 1 р/сут: 1,29, 95% ДИ: 1,05–1,59, ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 80 мг 1 р/сут: 3,62, 95% ДИ: 2,69–4,89, ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 120 мг 1 р/сут: 6,34, 95% ДИ: 4,79–8,40 и ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 240 мг 1 р/сут: 18,31, 95% ДИ: 9,17–36,58). Фебуксостат 40/60/80 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 20 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 20 мг в сравнении с 40 мг 1 р/сут: 7,39,

Таблица 1. Резюме рандомизированных контролируемых исследований

№ исследования	Автор исследования	Год	Продолжительность испытаний (неделя)	Место проведения исследования	Количество пациентов	Вмешательство	Режим приема лекарств	Возраст (x ± s)	Пациенты мужского пола, n (%)	Исходный уровень sUA (мг/дл)
1	Becker (a)	2005	52	US and Canada	257	фебуксостат	80 мг/сут	51.8 ± 11.7	243 (95)	9.80 ± 1.24
					251	фебуксостат	120 мг/сут	52.0 ± 12.1	243 (97)	9.84 ± 1.26
					254	аллопуринол	300 мг/сут	51.6 ± 12.6	243 (96)	9.90 ± 1.23
2	Becker (b)	2005	4	US	37	фебуксостат	40 мг/сут	52.2 ± 14.0	33 (89)	9.24 ± 1.33
					40	фебуксостат	80 мг/сут	55.2 ± 13.1	38 (95)	9.92 ± 1.30
					38	фебуксостат	120 мг/сут	56.2 ± 10.8	33 (87)	9.58 ± 1.11
					38	плацебо	–	52.4 ± 12.6	32 (84)	9.87 ± 1.33
3	Becker	2010	26	US	757	фебуксостат	40 мг/сут	32.9 ± 6.4	722 (95)	9.60 ± 1.15
					756	фебуксостат	80 мг/сут	32.9 ± 6.4	710 (94)	9.60 ± 1.20
					755	аллопуринол	300/200 мг/сут	32.7 ± 6.2	709 (94)	9.50 ± 1.19
4	Huang	2014	24/12	China	172	фебуксостат	40 мг/сут	46.4 ± 10.9	167 (97)	9.89 ± 1.36
					172	фебуксостат	80 мг/сут	47.4 ± 11.2	169 (98)	9.98 ± 1.39
					172	аллопуринол	300 мг/сут	46.2 ± 11.6	168 (98)	9.95 ± 1.35
5	Kamatani (a)	2011	16	Japan	10	фебуксостат	40 мг/сут	56.0 ± 8.2	10 (100)	8.64 ± 0.77
					10	фебуксостат	60 мг/сут	53.3 ± 11.0	9 (90)	8.48 ± 1.15
					20	аллопуринол	300 мг/сут	51.3 ± 12.0	19 (95)	8.34 ± 1.16
6	Kamatani (b)	2011	8	Japan	122	фебуксостат	40 мг/сут	51.6 ± 13.1	119 (98)	8.94 ± 1.06
					122	аллопуринол	200 мг/сут	52.6 ± 14.0	118 (97)	8.92 ± 0.87
7	Kamatani (c)	2011	16	Japan	43	фебуксостат	20 мг/сут	52.1 ± 14.0	41 (95)	8.80 ± 1.01
					31	фебуксостат	40 мг/сут	54.0 ± 11.8	41 (100)	8.85 ± 0.89
					38	фебуксостат	60 мг/сут	51.2 ± 11.9	35 (92)	8.76 ± 0.98
					42	фебуксостат	80 мг/сут	49.9 ± 12.8	40 (95)	8.76 ± 1.05
					38	плацебо	–	56.1 ± 13.3	37 (97)	8.84 ± 1.02

Таблица 1 (окончание)

8	Kamatani (d)	2011	8	Japan	102	35	фебуксостат	20 мг/сут	50.9 ± 14.0	35 (100)	8.83 ± 0.63
							фебуксостат	40 мг/сут	43.3 ± 13.6	34 (100)	8.84 ± 0.82
							плацебо	–	48.2 ± 13.4	33 (100)	8.95 ± 0.99
9	Perez-Ruiz	1999	36	Europe	36	19	аллопуринол	100–300 мг/сут	67.3 ± 9.59	NA	8.96 ± 1.84
						17	бензбромарон	100–200 мг/сут	60.9 ± 12.8	NA	9.35 ± 1.96
10	Reinders (a)	2009	8	Europe	62	27	бензбромарон	200 мг/сут	55.0 ± 16.0	27 (100)	9.17 ± 1.50
						35	пробенецид	2 г/сут	58.0 ± 12.0	33 (94)	9.00 ± 1.17
11	Reinders (b)	2009	16–8	Europe	65	36	аллопуринол	300–600 мг/сут	58.6 ± 12.3	29 (81)	9.00 ± 1.50
						29	бензбромарон	100–200 мг/сут	59.6 ± 11.3	24 (83)	8.50 ± 1.33
12	Schumacher	2008	28	US	1072	267	фебуксостат	80 мг/сут	51.0 ± 12.0	251 (94)	9.85 ± 1.26
						269	фебуксостат	120 мг/сут	51.0 ± 12.0	255 (95)	
						134	фебуксостат	240 мг/сут	54.0 ± 13.0	126 (94)	
						268	аллопуринол	300 мг/сут	52.0 ± 12.0	249 (93)	
						134	плацебо	–	52.0 ± 12.0	123 (92)	
13	Sundy	2011	24	US, Canada and Mexico	225	90	пеглотиказа	8 мг каждые 2 нед.	56.3 ± 15.5	68 (80)	9.65 ± 1.65
						89	пеглотиказа	8 мг каждые 4 нед.	54.5 ± 13.3	69 (82)	9.99 ± 1.78
						46	плацебо	–	55.4 ± 12.2	36 (84)	9.61 ± 1.59
14	Xu	2015	24	China	504	168	фебуксостат	40 мг/сут	45.5 ± 11.9	158 (99)	9.35 ± 1.22
						168	фебуксостат	80 мг/сут	48.2 ± 12.0	146 (92)	9.42 ± 1.26
						168	аллопуринол	300 мг/сут	46.6 ± 10.7	149 (94)	9.57 ± 1.30
15	Yu	2016	12	Taiwan, China	109	54	фебуксостат	80 мг/сут	46.0 ± 11.0	53 (98.1)	83.3% <sup>‡</sup>
						55	аллопуринол	300 мг/сут	45.2 ± 12.0	53 (96.4)	80.0% <sup>‡</sup>

NA = недоступно. Доля пациентов с уровнем уратов в сыворотке ≥ 9 мг/дл в начале исследования составляла 83,3% в группе фебуксостата и 80,0% в группе аллопуринола

**Таблица 2. Эффективность и безопасность различных лекарств в соответствии с попарными оценками**

Вмешательство	Отношение шансов парного метаанализа (и 95% ДИ)	Количество участников	Количество исследований	Количество явлений	Гетерогенность I <sup>2</sup> (изменение ОШ, связанное с гетерогенностью)
<b>Эффективность</b>					
<b>АЛЛОПУРИНОЛ В СРАВН. С</b>					
бензбромарон	2,28 (0,21, 24,64)	92	2	29	73,7%
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	1,29 (1,05, 1,59)	2442	5	1364	14,2%
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	8,13 (0,39, 167,90)	24	1	5	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	3,62 (2,69, 4,89)	3287	6	100	69,3%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	6,34 (4,79, 8,40)	1012	2	420	0,0%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	18,31 (9,17, 36,58)	389	1	171	NA
Плацебо	0,01 (0,00, 0,09)	390	1	287	NA
<b>БЕНЗБРОМАРОН В СРАВН. С</b>					
пробенецид	0,63 (0,05, 7,39)	55	1	3	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 20 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	7,39 (3,29, 16,63)	153	2	52	0,0%
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	5,75 (1,99, 16,63)	79	1	29	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	8,28 (2,73, 25,15)	84	1	28	NA
Плацебо	0,03 (0,00, 0,14)	149	2	112	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 40 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	1,16 (0,38, 3,58)	94	2	14	0,0%
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	2,28 (1,92, 2,70)	2328	5	1073	0,0%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	12,63 (2,60, 61,38)	68	1	17	NA
Плацебо	0,00 (0,00, 0,02)	215	3	130	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 60 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,44 (0,40, 5,19)	77	1	11	NA
Плацебо	0,01 (0,00, 0,05)	74	1	43	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 80 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,48 (1,05, 2,08)	1080	3	250	18,6%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	4,44 (2,20, 8,96)	379	1	80	NA
Плацебо	0,00 (0,00, 0,01)	531	3	282	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 120 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	3,11 (1,53, 6,32)	371	1	66	NA
Плацебо	0,00 (0,00, 0,01)	461	2	219	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 240 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
Плацебо	0,00 (0,00, 0,01)	253	1	136	NA
<b>ПЕГЛОТИКАЗА 8 МГ 1 РАЗ В 2 НЕДЕЛИ ПРОТИВ</b>					
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.	1,39 (0,75, 2,60)	169	1	104	NA
Плацебо	0,02 (0,00, 0,36)	127	1	98	NA
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.					
Плацебо	0,02 (0,00, 0,26)	128	1	92	NA

Таблица 2 (окончание)

Безопасность					
<b>АЛЛОПУРИНОЛ В СРАВН. С</b>					
бензбромарон	0,29 (0,05, 1,62)	55	1	7	NA
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	0,99 (0,84, 1,16)	2436	4	1345	0,0%
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,17 (0,99, 1,38)	3345	6	2024	12,3%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,56 (1,17, 2,08)	1040	2	787	0,0%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	1,08 (0,67, 1,73)	402	1	298	NA
Плацебо	1,12 (0,70, 1,79)	402	1	297	NA
<b>БЕНЗБРОМАРОН В СРАВН. С</b>					
пробенецид	0,42 (0,12, 1,41)	55	1	17	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 20 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	1,27 (0,64, 2,51)	153	2	102	0,0%
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	0,84 (0,33, 2,14)	79	1	51	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,08 (0,45, 2,61)	84	1	52	NA
Плацебо	1,10 (0,54, 2,22)	149	2	102	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 40 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	0,78 (0,31, 1,99)	77	1	49	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,09 (0,93, 1,29)	2352	5	1241	0,0%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,18 (0,48, 2,91)	75	1	39	NA
Плацебо	0,96 (0,56, 1,68)	221	3	135	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 60 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,28 (0,50, 3,26)	77	1	49	NA
Плацебо	1,45 (0,56, 3,75)	74	1	46	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 80 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,14 (0,87, 1,48)	1121	3	800	0,0%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	0,77 (0,49, 1,22)	401	1	279	NA
Плацебо	0,93 (0,64, 1,35)	558	3	367	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 120 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	0,78 (0,49, 1,24)	403	1	281	NA
плацебо	0,85 (0,56, 1,27)	479	3	318	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 240 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
Плацебо	1,04 (0,61, 1,78)	268	1	195	NA
<b>ПЕГЛОТИКАЗА 8 МГ 1 РАЗ В 2 НЕДЕЛИ В СРАВН. С</b>					
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.	11,55 (0,63, 212,19)	169	1	164	NA
Плацебо	10,18 (0,48, 216,91)	127	1	125	NA
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.					
Плацебо	0,78 (0,15, 4,20)	128	1	121	NA

NA = недоступно



95% ДИ: 3,29–16,63, ОШ фебуксостата 20 мг в сравнении с 60 мг 1 р/сут: 5,79, 95% ДИ: 1,99–16,63, и ОШ фебуксостата 20 мг в сравнении с 80 мг 1 р/сут: 8,28, 95% ДИ: 2,73–25,15). Фебуксостат 80/120 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 40 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 40 мг в сравнении с 80 мг 1 р/сут: 2,28, 95% ДИ: 1,92–2,70, и OR фебуксостата 40 мг против 120 мг 1 р/сут: 12,63, 95% ДИ: 2,60–61,38).

**Гиперурикемия связана с метаболическим синдромом, включающим гипертензию, дислипидемию, ожирение и диабет, а также с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы**

Фебуксостат 120/240 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 80 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 80 мг в сравнении с 120 мг 1 р/сут: 1,48, 95% ДИ: 1,05–2,08, ОШ фебуксостата 80 мг в сравнении с 240 мг 1 р/сут: 4,44, 95% ДИ: 2,20–8,96). Фебуксостат 240 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 120 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 120 мг в сравнении с 240 мг 1 р/сут: 3,11, 95% ДИ: 1,53–6,32). Что касается безопасности, то аллопуринол, скорее всего, вызывал побочные эффекты чаще, чем фебуксостат 120 мг 1 р/сут (ОШ аллопуринола против фебуксостата 120 мг 1 р/сут: 1,56, 95% ДИ: 1,17–2,08). Не было выявлено статистически значимых различий среди других методов, определенных прямым сравнением.

**Гетерогенность.** Существенная гетерогенность наблюдалась при сравнении бензбромарона ( $I^2 = 73,7\%$ ) или фебуксостата 80 мг 1 р/сут ( $I^2 = 69,3\%$ ) с аллопуринолом по эффективности. Тем не менее не было доказательств, свидетельствующих о гетерогенности других объединенных результатов прямых сравнений либо эффективности, либо безопасности.

**Сетевая оценка и ранжирование.** Сравнения сетевой терапии. Объединенные ОШ и 95% ДИ для эффективности и безопасности различных режимов терапии из сетевого метаанализа показаны на рисунке 3. Фебуксостат, бензбромарон, пробенецид, пеглотиказа и аллопуринол были высокоэффективными по сравнению с плацебо при достижении цели лечения. Фебуксостат был в большей степени эффективным, чем аллопуринол, при достижении цели лечения гиперурикемии (ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 40 мг 1 р/сут: 1,52, 95% ДИ: 1,5–1,99, или аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 80 мг 1 р/сут: 3,54, 95% ДИ: 2,80–4,47, ОШ аллопуринола против фебуксостата 120 мг 1 р/сут: 5,95, 95% ДИ: 4,15–8,52, и OR аллопуринола против фебуксостата 240 мг 1 р/сут: 17,41, 95% ДИ: 8,22–36,89) за исключением фебуксостата 20 мг 1 р/сут (ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 20 мг 1 р/сут: 0,27, 95% ДИ: 0,13–0,59). Было установлено, что у бензбромарона эффективность была более высокой, чем у фебуксостата 20 мг 1 р/сут (ОШ бензбромарона в сравнении с фебуксостатом 20 мг 1 р/сут: 0,20, 95% ДИ: 0,06–0,73), но хуже, чем при приеме фебуксостата 120/240 мг 1 р/сут (ОШ бензбромарона в сравнении с фебуксостатом

**Комментарий к.м.н. М.С. Елисеева, лаборатория микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва**



Ни в коей мере не пытаюсь оспорить выводы, сделанные авторами статьи, и тем более данные исследований, лежащие в ее основе, приведу одну из любимых цитат академика

Е.Л. Насонова, принадлежащую английскому писателю и политику Б. Дизраэли: «Существуют три вида лжи: ложь, наглая ложь и статистика». В не меньшей мере это относится и к метаанализам, уровень доказательности которых, казалось бы, должен быть наивысшим. В качестве примера можно привести статистические «качели», появившиеся в начале первого десятилетия нашего века, при оценке эффективности медленнодействующих препаратов (так называемых хондропротекторов) в терапии остеоартрита как в сравнении с

плацебо, так и между собой. Парадокс, но одна из наиболее широко применяемых групп препаратов была отнесена в нашей стране к препаратам с недоказанной эффективностью (вполне обоснованно, по крайней мере на момент признания их таковыми в 2007 г.). И действительно, противоречия в выводах метаанализов при изучении эффективности терапии остеоартрита объяснимы: это связано с низким качеством многих исследований, хорошим эффектом плацебо, сложностью объективной оценки эффективности.

В случае с подагрой можно говорить о глобальном отличии: снижение сыровоточного уровня МК ниже целевого уровня приводит к полному контролю над заболеванием в большинстве случаев, и появление в последние 50 лет различных по механизму уратснижающего действия препаратов позволяет сравнивать их реальную, не абстрактную, не сомнительную эффективность. Потому результаты сравнения эффективности изучаемых препаратов с плацебо были ожидаемо однозначны: все они (фебуксостат, аллопуринол, бензбромарон, пробенецид и пеглотиказа) были эффективнее плацебо в отношении гиперурикемии. То есть можно говорить о возможности добиться цели лечения – достижения оптимальных значений уровня МК в сыворотке при применении любого из

перечисленных препаратов. Каких-либо замечаний к методике выбора отдельных исследований для включения в метаанализ нет, тем более что это был первый сетевой метаанализ, оценивавший все наиболее широко используемые уратснижающие препараты одновременно. Выводы же могут быть обсуждены дополнительно.

Итак, 7 из 15 исследований, включенных в метаанализ, сравнивали между собой аллопуринол и фебуксостат. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, оба средства относятся к первой линии терапии. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги аллопуринол применяют у пациентов с нормальной почечной функцией, в противном случае приоритет отдается фебуксостату. Это вполне закономерно, т. к. ингибирование ими ксантиноксидазы, помимо прямого уратснижающего действия, может способствовать улучшению эндотелиальной функции, замедлению прогрессии хронической болезни почек, снижению сердечно-сосудистого риска. Оба препарата как в Европе, так и в США применяются примерно с одинаковой частотой, суммарно это более 90% пациентов, получающих лекарственную терапию уратснижающими препаратами. Результаты анализа как нельзя более объективно отражают реальную клиниче-

**Рисунок 3. Отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ) для эффективности и безопасности лекарственных средств в соответствии с сетевыми оценками**

Информация о применении препаратов представлена в порядке их ранжирования по эффективности. Данные, отображенные светло-зеленым цветом, соответствуют эффективности, а лечение по столбцу сравнивают с лечением по строке. При оценке эффективности ОШ менее 1 – наиболее рекомендуемое лечение в столбце. Данные, отображенные бежевым цветом, являются результатами оценки безопасности, когда лечение по строке сравнивается с лечением по столбцу. При оценке безопасности ОШ менее 1 – наиболее рекомендуемое лечение в строке. Результаты со значительными различиями выделены жирным шрифтом. ALLO – аллопуринол, FEBU1 – фебуксостат 20 мг/сут, FEBU2 – фебуксостат 40 мг/сут, FEBU3 – фебуксостат 60 мг/сут, FEBU4 – фебуксостат 80 мг/сут, FEBU5 – фебуксостат 120 мг/сут, FEBU6 – фебуксостат 240 мг/сут, BENZ – бензбромарон, PROB – пробенецид, PEG1 – пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед., PEG2 – пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед., PLA – плацебо.

ALLO	3,50 (0,62, 19,88)	1,10 (0,61, 2,00)	0,98 (0,84, 1,14)	1,25 (0,57, 2,76)	0,87 (0,76, 1,01)	<b>0,72</b> <b>(0,56, 0,91)</b>	0,98 (0,64, 1,50)	9,44 (0,44, 204,71)	0,82 (0,17, 3,95)	<b>8,40</b> <b>(1,00, 70,21)</b>	0,93 (0,67, 1,29)
1,36 (0,49, 3,81)	BENZ	0,31 (0,05, 1,97)	0,28 (0,05, 1,60)	0,36 (0,05, 2,41)	0,25 (0,04, 1,42)	0,20 (0,04, 1,18)	0,28 (0,05, 1,68)	2,70 (0,08, 92,36)	0,23 (0,02, 2,44)	2,40 (0,71, 8,14)	0,27 (0,05, 1,55)
<b>0,27</b> <b>(0,13, 0,59)</b>	<b>0,20</b> <b>(0,06, 0,73)</b>	FEBU1	0,89 (0,49, 1,61)	1,14 (0,48, 2,72)	0,79 (0,44, 1,43)	0,65 (0,35, 1,22)	0,90 (0,44, 1,53)	8,59 (0,38, 194,34)	0,74 (0,14, 3,90)	7,64 (0,84, 69,35)	0,84 (0,46, 1,55)
<b>1,52</b> <b>(1,15, 1,99)</b>	1,11 (0,39, 3,21)	<b>5,52</b> <b>(2,62, 11,64)</b>	FEBU2	1,28 (0,58, 2,80)	0,89 (0,76, 1,04)	<b>0,73</b> <b>(0,56, 0,95)</b>	1,00 (0,65, 1,55)	9,63 (0,44, 208,90)	0,83 (0,17, 4,04)	<b>8,56</b> <b>(1,02, 72,01)</b>	0,95 (0,68, 1,32)
2,01 (0,71, 5,69)	1,47 (0,34, 6,35)	<b>7,32</b> <b>(2,54, 21,06)</b>	1,32 (0,48, 3,69)	FEBU3	0,70 (0,32, 1,53)	0,57 (0,25, 1,29)	0,79 (0,33, 1,90)	7,54 (0,32, 178,26)	0,65 (0,11, 3,71)	6,71 (0,70, 64,67)	0,74 (0,33, 1,66)
<b>3,54</b> <b>(2,80, 4,47)</b>	2,60 (0,91, 7,43)	<b>12,88</b> <b>(6,01, 27,60)</b>	<b>2,33</b> <b>(1,79, 3,03)</b>	1,76 (0,63, 4,94)	FEBU4	0,82 (0,65, 1,04)	1,13 (0,74, 1,72)	10,82 (0,50, 234,50)	0,94 (0,19, 4,53)	<b>9,62</b> <b>(1,15, 80,86)</b>	1,06 (0,77, 1,47)
<b>5,95</b> <b>(4,15, 8,52)</b>	<b>4,37</b> <b>(1,47, 12,93)</b>	<b>21,66</b> <b>(9,49, 49,42)</b>	<b>3,92</b> <b>(2,62, 5,88)</b>	<b>2,96</b> <b>(1,01, 8,72)</b>	<b>1,68</b> <b>(1,18, 2,40)</b>	FEBU5	1,37 (0,89, 2,13)	13,17 (0,61, 286,35)	1,14 (0,23, 5,54)	<b>11,71</b> <b>(1,38, 99,29)</b>	1,29 (0,91, 1,84)
<b>17,41</b> <b>(8,22, 36,89)</b>	<b>12,78</b> <b>(3,58, 45,60)</b>	<b>63,40</b> <b>(22,00, 182,68)</b>	<b>11,48</b> <b>(5,27, 25,01)</b>	<b>8,67</b> <b>(2,44, 30,78)</b>	<b>4,92</b> <b>(2,32, 10,43)</b>	<b>2,93</b> <b>(1,35, 6,33)</b>	FEBU6	9,58 (0,43, 212,28)	0,83 (0,16, 4,18)	8,53 (0,98, 74,34)	0,94 (0,58, 1,53)
0,45 (0,02, 9,85)	0,33 (0,01, 8,54)	1,63 (0,07, 37,18)	0,30 (0,01, 6,49)	0,22 (0,01, 5,53)	0,13 (0,01, 2,78)	0,08 (0,00, 1,67)	0,03 (0,00, 0,61)	PEG1	0,09 (0,00, 1,59)	0,89 (0,02, 37,39)	0,10 (0,00, 2,09)
0,62 (0,03, 13,63)	0,46 (0,02, 11,51)	2,26 (0,10, 51,45)	0,41 (0,02, 8,97)	0,31 (0,01, 7,66)	0,18 (0,01, 3,85)	0,10 (0,00, 2,31)	0,04 (0,00, 0,85)	1,39 (0,67, 2,87)	PEG2	10,27 (0,73, 144,59)	1,13 (0,24, 5,30)
0,86 (0,06, 12,72)	0,63 (0,05, 7,62)	3,13 (0,19, 51,56)	0,57 (0,04, 8,49)	0,43 (0,02, 7,67)	0,24 (0,02, 3,63)	0,14 (0,01, 2,19)	0,05 (0,00, 0,81)	1,92 (0,03, 115,82)	1,38 (0,02, 83,32)	PROB	<b>0,11</b> <b>(0,01, 0,95)</b>
<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,03)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,03)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,01, 0,13)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,02)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,02)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,01)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,01)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,00)</b>	<b>0,02</b> <b>(0,00, 0,37)</b>	<b>0,02</b> <b>(0,00, 0,27)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,22)</b>	PLA

скую практику: почти в половине случаев для достижения целевого уровня МК достаточно применения аллопуринола, а при его неэффективности двум из трех пациентов достаточно терапии фебуксостатом. К недостаткам анализа следует отнести то, что основой сравнения были суточные дозы фебуксостата, а для аллопуринола они не обсуждались, хотя оба препарата имеют доказанный дозозависимый эффект, что также подтверждено результатами обсуждаемой работы (в отношении фебуксостата). При этом если суточные дозы первого варьировали от 20 мг/сут до 240 мг/сут (последняя в 2 раза превышает максимально допустимую суточную), то в случае аллопуринола лишь в одном исследовании пациенты принимали до 600 мг/сут препарата (при этом он сравнивался с бензбромароном, не с фебуксостатом), а в остальных 9 максимальная доза составила лишь 300 мг/сут. Таким образом, вывод о преимуществе фебуксостата правомерен лишь применительно к низким дозам аллопуринола. Если говорить о низких дозах препаратов, то 40 мг/сут фебуксостата сопоставимы по эффективности приблизительно с 300 мг/сут аллопуринола, что касается высоких доз препаратов, то данные об их сравнительной эффективности отсутствуют. Если исходить из данных не включенных в анализ исследований, пред-

ставляющих результаты применения аллопуринола в высоких дозах, то можно предположить, что его эффективность в отношении достижения целевого уровня МК в сыворотке может немного уступать таковой максимальных доз фебуксостата. Парадоксальными представляются результаты оценки безопасности указанных препаратов, демонстрирующие большую безопасность высоких доз фебуксостата в сравнении с низкими. Также труднообъяснимыми представляются полученные данные о схожей частоте нежелательных явлений у пациентов, принимающих низкие и средние дозы фебуксостата (20–80 мг/сут), с частотой побочных эффектов при приеме аллопуринола (при большей частоте у аллопуринола, чем у фебуксостата в высокой суточной дозе (120 мг/сут)). Большинство исследований показывают, что безопасность препаратов сопоставима, однако нет данных рандомизированных исследований по сравнению частоты нежелательных явлений при приеме фебуксостата и высоких доз аллопуринола. При этом вероятность тяжелых токсико-аллергических реакций при применении аллопуринола выше, чем у фебуксостата, и хотя они не зависят от суточной дозы аллопуринола, риск выше при высоких стартовых дозах препарата и при почечной недостаточности.

Урикозурики (пробенецид и бензбромарон) в Российской Федерации не зарегистрированы, и представленные авторами статьи данные подтверждают целесообразность использования их в качестве препаратов второй линии терапии по причине большей частоты нежелательных явлений в сравнении с ингибиторами ксантинооксидазы и меньшей эффективности (пробенецид). Их использование ограничено и в тех странах, где они зарегистрированы, наиболее часто их применяют совместно с ингибиторами ксантинооксидазы при недостаточной эффективности последних. Опыт применения в нашей стране препаратов пеглотиказы отсутствует. Там, где пеглотиказа доступна, ее используют в случае неэффективности других методов терапии в силу плохой переносимости и дороговизны. Таким образом, можно утверждать, что применение зарегистрированных в Российской Федерации двух эффективных и безопасных ингибиторов ксантинооксидазы (фебуксостата и аллопуринола) при дифференцированном подходе к их назначению может быть достаточной мерой в подавляющем большинстве случаев подагры, и это основной вывод, который следует сделать на основании данных этого метаанализа.

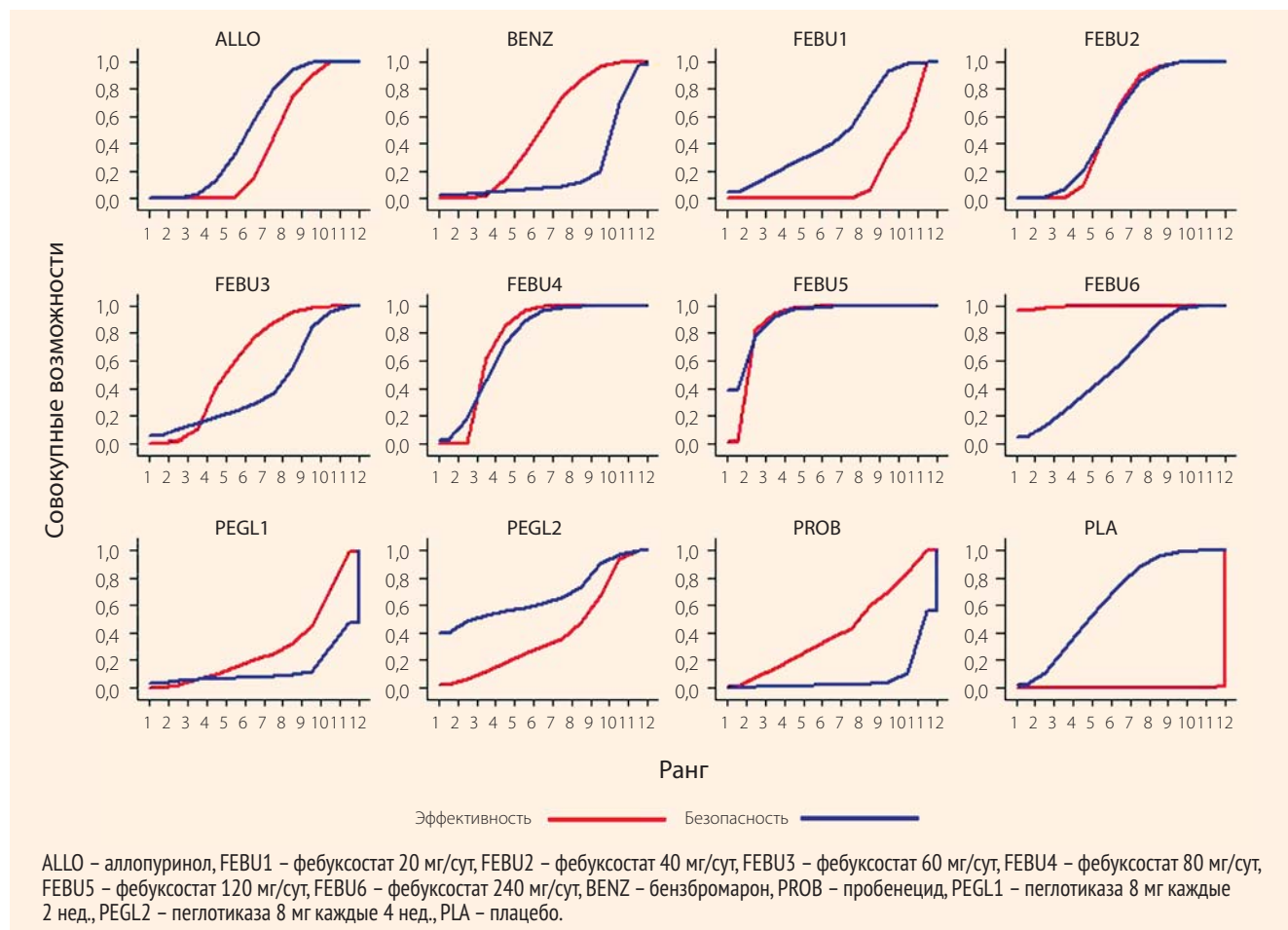
120 мг 1 р/сут: 4,37, 95% ДИ: 1,47–12,93, и ОШ бензбромарона в сравнении с фебуксостатом 240 мг 1 р/сут: 12,78, 95% ДИ: 3,58–45,60). Эффективность фебуксостата повышалась с увеличением дозировок. Что касается безопасности, то частота НЯ была менее выражена при использовании фебуксостата 120 мг 1 р/сут, чем аллопуринола или фебуксостата 40 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 120 мг 1 р/сут в сравнении с аллопуринолом: 0,72, 95% ДИ: 0,56–0,91, и ОШ фебуксостата 120 мг 1 р/сут в сравнении с фебуксостатом 40 мг 1 р/сут: 0,73, 95% ДИ: 0,56–0,95). Пробенецид имел больше случаев НЯ, чем аллопуринол, фебуксостат 40/120/240 мг 1 р/сут или плацебо (ОШ пробенецида в сравнении с аллопуринолом: 8,40, 95% ДИ: 1,00–70,21, ОШ пробенецида против фебуксостата 40 мг 1 р/сут: 8,56, 95% ДИ: 1,02–72,01, ОШ пробенецида в сравнении с фебуксостатом 80 мг 1 р/сут: 9,62, 95% ДИ: 1,15–80,86, ОШ пробенецида в сравнении с фебуксостатом 120 мг 1 р/сут: 11,71, 95% ДИ: 1,38–99,29, и ОШ плацебо в сравнении с пробенецидом: 0,11, 95% ДИ: 0,01–0,95). Другие результаты сравнения не были статистически значимыми.

**Гетерогенность и несогласованность.** 95% ПИ и 95% ДИ каждого попарного сравнения показаны на рисунке 3. Не было явных доказательств, указывающих на несоот-

ветствие между прямыми и непрямыми значениями эффективности в результатах традиционного парного метаанализа и сетевого метаанализа (табл. 1). В частности, не было обнаружено несогласованности ни в эффективности ( $P = 0,054$ ), ни в безопасности ( $P = 0,819$ ) по критерию хи-квадрата. Цикл-специфический подход не продемонстрировал статистически значимой несогласованности.

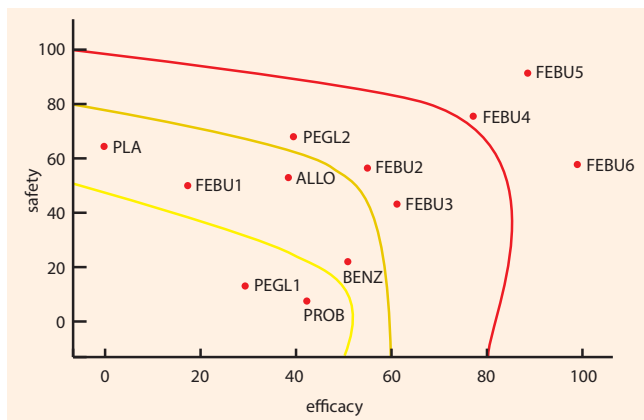
**Ранжирование.** На рисунке 4 показаны совокупные графики ранжирования каждого вида лечения в отношении эффективности и безопасности. Фебуксостат 80/120 мг 1 р/сут обеспечивал отличную эффективность и безопасность при большой площади под обеими кривыми. Подробная информация о процентах SUCRA и рассчитанных рангах доступна в таблице 2. С точки зрения эффективности показатель SUCRA для фебуксостата 240/120/80/60/40 мг 1 р/сут, бензбромарона, пробенецида, пеглотиказы 8 мг 1 р/4 нед., аллопуринола, пеглотиказы 8 мг 1 р/2 нед., фебуксостата 20 мг 1 р/сут и плацебо составил 99,5%, 88,7%, 76,7%, 61,6%, 55,0%, 50,5%, 42,4%, 39,7%, 38,6%, 29,7%, 17,5% и 0,1% соответственно. Что касается безопасности, то кумулятивные вероятности лечения составили 91,5%, 74,9%, 67,5%, 64,2%, 57,8%, 56,1%, 52,8%, 50,0%, 42,9%, 21,6%, 13,0% и

**Рисунок 4.** Кумулятивный рейтинг эффективности и безопасности препаратов для снижения уровня уратов в крови



### Рисунок 5. Кластерная ранжирующая диаграмма по эффективности и безопасности препаратов, снижающих уровень уратов

ALLO – аллопуринол, FEBU1 – фебуксостат 20 мг/сут, FEBU2 – фебуксостат 40 мг/сут, FEBU3 – фебуксостат 60 мг/сут, FEBU4 – фебуксостат 80 мг/сут, FEBU5 – фебуксостат 120 мг/сут, FEBU6 – фебуксостат 240 мг/сут, BENZ – бензбромарон, PROB – пробенецид, PEGL1 – пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед., PEGL2 – пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед., PLA – плацебо.



7,8% для фебуксостата 120/80 мг 1 р/сут, пеглотиказы 8 мг 1 р/4 нед., плацебо, фебуксостата 240/40 мг 1 р/сут, аллопуринола, фебуксостата 20/60 мг 1 р/сут, бензбромарона, пеглотиказы 8 мг 1 р/2 нед. и пробенецида соответственно.

Значения SUCRA использовались при отображении кластерного графика ранжирования этих обработок в двух измерениях, где ось x – эффективность, ось y – безопасность (рис. 5). Фебуксостат превосходил другие препараты как по эффективности, так и по безопасности, особенно фебуксостат 120 мг 1 р/сут. Аллопуринол занимал среднюю позицию в рейтинге преимуществ и вреда от приема. По сравнению с пеглотиказой 8 мг 1 р/2 нед., прием пеглотиказы 8 мг 1 р/4 нед. показал лучшие эффективность и безопасность. Бензбромарон и пробенецид, вероятно, имели аналогичный рейтинг с общей умеренной пользой. Однако пробенецид оказался наихудшим препаратом с точки зрения безопасности.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Используя подход сетевого метаанализа, авторы обнаружили, что фебуксостат, особенно в дозе 120 мг 1 р/сут, имеет тенденцию быть более эффективным и безопасным по сравнению с другими препаратами, снижающими уровень уратов. Не было выявлено доказательств того, что НЯ превышают пользу любой из пяти категорий УСТ, за исключением пробенецида.

Пробенецид начали использовать в качестве урикозурического препарата в 1951 г., и он обычно применяется у пациентов, которые не переносят ингибиторы КО или не могут достичь целевого уровня МК в сыворотке крови при их приеме [15, 16]. Аллопуринол, аналог

пурина, широко использовался в качестве гипоурикемического препарата с 1960-х гг. и был одобрен Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) в 1965 г. Тем не менее пациенты, принимающие аллопуринол, имеют высокий риск развития серьезных синдромов гиперчувствительности, таких как синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут иметь сильную связь с аллелем HLA-B\*5801, генетическим изменением, которое чаще наблюдается у пациентов азиатской расы [19, 54]. Бензбромарон начали применять в качестве урикозурического препарата в 1970-х гг. Он был зарегистрирован во многих странах Европы, Азии и Южной Америки, прежде чем был выведен с европейского рынка в 2003 г. из-за серьезной гепатотоксичности [17]. Фебуксостат, непуринный избирательный ингибитор ксантиноксидазы, был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в 2008 г. и FDA в 2009 г. С учетом того, что фебуксостат намного дороже аллопуринола [15], он используется, когда аллопуринол противопоказан или не переносится [55]. Пеглотиказа, новый препарат против гиперурикемии, был выведен на рынок в 2010 г. FDA, и только один отчет, включающий два плацебо-контролируемых РКИ, был зарегистрирован в 2011 г. [45]. Следует отметить, что необходимо контролировать иммуногенные реакции на пеглотиказу, поскольку она является рекомбинантной свиной уриказой.

### **Аллопуринол и фебуксостат как ингибиторы ксантиноксидазы рекомендуются в качестве препаратов первой линии**

В нескольких метаанализах РКИ была сделана попытка рассмотреть сравнительные эффекты препаратов, снижающих уровень уратов. Систематический обзор Кокрейна сравнивал фебуксостат с аллопуринолом с точки зрения снижения уровня уратов (относительный риск (ОР) фебуксостата 80 мг в сравнении с аллопуринолом: 1,5, 95% ДИ: 1,2–1,8 и ОР фебуксостата 120 мг по сравнению с аллопуринолом: 2,6, 95% ДИ: 2,0–3,3), в котором результат был измерен методами оценки, отличными от используемых авторами статьи. Что касается возникновения НЯ, то при сравнении фебуксостата 80 мг и 120 мг отмечался более низкий уровень по сравнению с таковым при применении аллопуринола – ОР: 0,93, 95% ДИ: 0,87–0,99 и ОР: 0,90, 95% ДИ: 0,84–0,96 соответственно [56]. Кроме того, предшествующий метаанализ, включающий в себя 5 исследований, сравнивал фебуксостат с аллопуринолом с точки зрения эффективности достижения терапевтической цели (ОР: 1,56, 95% ДИ: 1,22–2,00, результат его эффективности по доле пациентов, достигших терапевтической цели по снижению уровня МК в сыворотке) и риск неблагоприятных событий (ОР: 0,94, 95% ДИ: 0,90–0,99) [24]. Данное исследование с использованием более продвинутого подхода показало, что фебуксостат имеет преимущество перед аллопурино-

лом в эффективности снижения уровня уратов и безопасности. Согласно руководящим принципам ACR и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR), ингибиторы КО, такие как аллопуринол и фебуксостат, рекомендуются в качестве средств первоочередной терапии для снижения уровня уратов в крови до использования урикозурических агентов и уриказы [16, 57]. Поэтому также стоит обсудить эффективность и безопасность урикозурических препаратов и уриказы.

Согласно нашему ранжированию эффективности, бензбромарон был вторым после фебуксостата в достижении целевого уровня уратов. Бензбромарон отлично справился со стимулированием экскреции МК, но его прием сопровождался опасными для жизни НЯ. С учетом гепатотоксичности бензбромарона был рекомендован регулярный контроль функции печени [57]. Количество клинических испытаний с бензбромароном и пробенецидом ограничено, что частично связано с выводом с рынка, разработкой новых лекарств, региональными/этническими различиями, стоимостью. Препараты на основе уриказы могут метаболизировать МК до аллантина, что снижает риск отложения кристаллов в тканях. Кроме того, краткосрочные исследования показали эффективность снижения уровня уратов. Тем не менее данное исследование не выявило каких-либо значительных различий в сравнении пеглотиказы с другими лекарственными препаратами.

Представленное исследование имеет значение для клинической практики. Распространенность подагры и гиперурикемии возросла как в развитых, так и в развивающихся странах, по-видимому, из-за изменения образа жизни [3, 10]. Гиперурикемия связана с метаболическим синдромом, включающим гипертонию, дислипидемию, ожирение и диабет [10–12], а также с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы [13–15]. Все больше и больше пациентов нуждаются в снижении уровня уратов. Необходимо знать сравнительную эффективность и безопасность уратснижающих препаратов, представленных на рынке. В данном исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности этих лекарств с использованием данных из отдельных РКИ, и эти результаты могут быть использованы клиницистами при принятии решений о применении того или иного препарата.

**Данный сетевой статистический метод позволяет объединить результаты отдельных исследований и предоставить необходимую для принятия клинических решений информацию**

Следует отметить преимущества данного исследования. Был разработан сетевой метаанализ, стандартизированный по принципу PRISMA, чтобы свести к минимуму ошибки и обеспечить достоверность данных из всех соответствующих исследований, которые были выявлены. Представленный сетевой метаанализ являлся первым, в

котором сравнивались эффекты различных видов терапии по снижению уровня уратов с явным ранжированием эффективности и безопасности. Данный сетевой статистический метод позволяет объединить результаты отдельных исследований и предоставить необходимую для принятия клинических решений информацию.

**По способности достигать целевых показателей sUA и безопасности фебуксостат занимает первое место среди препаратов, снижающих уровень МК**

Проанализировав все исследования по видам УСТ, авторы пришли к выводу, что фебуксостат обладает лучшим уратснижающим эффектом по сравнению с другими препаратами.

Имеются некоторые ограничения для данного исследования. Во-первых, количество включенных в анализ исследований невелико: с одной стороны, некоторые препараты, например бензбромарон, использовались только в определенных странах и районах, с другой – были исключены исследования не на английском языке. Во-вторых, некоторые оценочные результаты сетевого метаанализа основывались на непрямых сравнениях. Однако результаты прямых сравнений соответствовали непрямому и комбинированному сравнению. Никаких очевидных доказательств несогласованности не было найдено. В-третьих, лекарственные средства со специфическими показаниями и некоторые новые вещества, находящиеся в разработке, не рассматривались. С применением сетевых подходов можно представить дальнейшие прогнозы по целевым взаимодействиям лекарственных средств / геном и обеспечить лучшее их толкование для лиц, принимающих решения.

## Выводы

В заключение следует отметить, что данный систематический обзор и сетевой метаанализ дают четкие доказательства эффективности и безопасности УСТ. По способности достигать целевых показателей sUA и безопасности фебуксостат занимает первое место среди препаратов, снижающих уровень МК. Бензбромарон и пробенецид обладали умеренным терапевтическим действием, но вызывали серьезные побочные эффекты. Проведя всесторонний анализ, авторы поддержали рекомендации по применению ингибиторов КО, таких как фебуксостат и аллопуринол. Пеглотиказа и новые препараты уриказы нуждаются в дальнейшем исследовании с проведением РКИ и метаанализов.



**По материалам статьи *Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. Shu Li, Hongxi Yang, Yanan Guo, Fengjiang Wei, Xilin Yang, Daqing Li, Mingzhen Li, Weili Xu, Weidong Li, Li Sun, Ying Gao & Yaogang Wang***

## ЛИТЕРАТУРА

- Becker MA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450–2461.
- Smith E et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1470–1476.
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40: 155–175.
- Conen D et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*, 2004, 4(9).
- Qiu L et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*, 2013, 13(664).
- AstraZeneca announces top-line results from the Phase III programme of lesinurad in combination with xanthine oxidase inhibitors in gout patients. Available at: <https://www.astrazeneca.com/our-company/media-centre/press-releases/2014/astrazeneca-lesinurad-xanthine-oxidase-results-gout-patients-13082014.html> (Accessed: 15th February 2016) (2014).
- Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician*, 1999, 59: 1799–1806, 1810.
- Lin KC, Lin HY, Chou P. Te interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*, 2000, 27: 1501–1505.
- Retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol*, 2014, 33: 549–553.
- Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care*, 11: S435–S442, quiz S465–438.
- Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*, 2011, 364: 443–452.
- Roddy E, Mallen CD, Doherty M. Gout. *BMJ*, 2013, 347.
- Johnson R J, Kivlighn S D, Kim Y G, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 225–234.
- Edwards NL. Te role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75 Suppl 5: 13–16.
- Stamp LK, Chapman PT. Urate-lowering therapy: current options and future prospects for elderly patients with gout. *Drugs Aging*, 2014, 31: 777–786.
- Khanna D et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 1431–1446.
- Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of “absence of evidence is evidence of absence”? *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22: 651.
- Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*, 2008, 31: 643–665.
- Ramasamy SN et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf*, 2013, 36: 953–980.
- Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey C T. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*, 1992, 34: 78–84.
- Diaz-Torne C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27: 164–169.
- Sivera F et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 328–335.
- Ye P et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ter*, 2013, 35: 180–189.
- Faruque LI et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43: 367–375.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. Te results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50: 683–691.
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*, 2005, 331: 897–900.
- Chen X, Liu MX, Yan GY. Drug-target interaction prediction by random walk on the heterogeneous network. *Mol Biosyst*, 2012, 8: 1970–1978.
- Chen X et al. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform*, 2016, 17: 696–712.
- Chen X et al. NLLSS: Predicting Synergistic Drug Combinations Based on Semi-supervised Learning. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12: e1004975.
- Wang E et al. Predictive genomics: a cancer hallmark network framework for predicting tumor clinical phenotypes using genome sequencing data. *Semin Cancer Biol*, 2015, 30: 4–12.
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*, 2002, 21: 2313–2324.
- Hutton B et al. Te PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *PRISMA Extension for Network Meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2015, 162: 777–784.
- O'Connor D, Green S, Higgins JP. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series* (eds Higgins, J. P. & Green, S.), 2008, Ch. 5: 81–94 (John Wiley & Sons, Ltd).
- Becker MA 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.
- Becker MA et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R63.
- Huang X et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17: 679–686.
- Kamatani N 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, 17: 44–49.
- Kamatani N 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, 17: 15–18.
- Kamatani N 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, 17: 35–43.
- Kamatani N et al. Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17: 19–26.
- Perez-Ruiz F et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol*, 1999, 5: 49–55.
- Reinders MK et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 51–56.
- Reinders MK et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 892–897.
- Schumacher HR 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.
- Sundy JS et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011, 306: 711–720.
- Xu S et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18: 669–678.
- Yu KH et al. Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B\*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicenter, allopurinol-controlled study. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45: 304–311.
- Higgins JP, Altman DG. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series* (eds Higgins, J. P. & Green, S.), 2008, Ch. 8: 187–241 (John Wiley & Sons, Ltd).
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327: 557–560.
- Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and loanic summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 163–171.
- Li T, Puhon MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*, 2011, 9: 79.
- Jansen JP et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*, 2011, 14: 417–428.
- Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med*, 2013, 11: 159.
- Ko TM et al. Use of HLA-B\*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ*, 2015, 351: h4848.
- Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. *Eur J Health Econ*, 2014, 15: 453–463.
- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: 202–203.
- Zhang W 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, 65: 1312–1324.