



Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова

# Роль нового антигиперурикемического препарата Аденурик (фебуксостата) в лечении подагры: рекомендации EULAR – 2016

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

*Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся вследствие воспаления в месте отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией. Последняя может быть обусловлена как внешнесредовыми, так и генетическими факторами.*

*Основная цель терапии заключается в снижении уровня мочевой кислоты. Это позволяет предотвратить формирование тофусов, развитие подагрической нефропатии, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений.*

*Согласно рекомендациям EULAR – 2016 по лечению хронического подагрического артрита при непереносимости препарата первой линии аллопуринола или невозможности достичь на фоне его применения целевого уровня мочевой кислоты (< 6,0 мг/дл, или 0,360 ммоль/л) показаны фебуксостат (Аденурик), пробенецид или бензбромарон.*

*Аденурик – селективный ингибитор ксантиноксидазы. Препарат продемонстрировал не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Важно и то, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата, его могут применять пациенты с хронической почечной недостаточностью.*

**Ключевые слова:** подагра, лечение, селективный ингибитор ксантиноксидазы, Аденоурик

**П**одагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Патология встречается у 1–3% взрослого населения. Мужчины болеют значительно чаще женщин – соотношение 7:1. У мужчин пик заболевания приходится на 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и старше. Первичная (идиопатическая) подагра – генетически детерминированное заболевание. Вторичная подагра связана с сахарным диабетом, гемобластозом, гемолитической анемией, диссеминированными опухолями, псориазом, хронической почечной недостаточностью и др. Следует отметить, что вторичная подагра может быть индуцирована длительным приемом лекарственных препаратов: эуфиллина, кофеина, диуретиков, цитостатиков, кортикостероидов, а также отравлением солями свинца.



Снижение уровня мочевой кислоты (норма для мужчин  $\leq 0,420$  ммоль/л, для женщин  $\leq 0,360$  ммоль/л) – основная цель противоподагрической терапии. Это позволит предотвратить формирование тофусов, развитие подагрической нефропатии, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений.

Выбор фармакотерапии при подагре является сложной задачей, поскольку важно обеспечить длительное, непрерывное, часто пожизненное применение препаратов [2, 3].

Первые клинические рекомендации по ведению пациентов с подагрой вышли в свет в 2006 г. Последние – рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) – в 2016 г. [4]. За этот период появились новые препараты, потребовалась коррекция целей лечения и подходов к нему.

В настоящее время для лечения подагры применяются урикозурические препараты, способствующие увеличению экскреции мочевой кислоты почками, и урикодепрессивные препараты, снижающие ее синтез.

Антигиперурикемическая терапия должна способствовать [5]:

- достижению целевого уровня мочевой кислоты  $< 0,360$  ммоль/л;
- уменьшению очагов накопления уратов в организме;
- снижению объема (размеров) тофусов;
- значительному сокращению частоты приступов подагры.

Последние рекомендации по лечению подагры предусматривают 11 основных положений [4].

1. Лечение острого приступа подагры должно начинаться как можно раньше. Пациенты должны быть обучены самостоятельному выбору терапии при появлении первых симптомов. Препарат подбирается исходя из предшествующего положительного опыта, наличия противопоказаний, числа и типа пораженных суставов, количества времени,

прошедшего с начала острого приступа.

2. Терапией первой линии при остром приступе артрита являются колхицин (в течение 12 часов от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через час 0,5 мг в первый день и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (с ингибиторами протонной помпы, если необходимо), глюкокортикостероиды (ГКС) (в дозе, эквивалентной 30–35 мг/сут преднизолона, в течение трех – пяти дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГКС. Применение колхицина и НПВП необходимо избегать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Колхицин также противопоказан больным, принимающим сильные ингибиторы Р-гликопротеина и/или изофермента СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.

3. У пациентов с частыми обострениями подагры и противопоказаниями к колхицину препаратами выбора являются НПВП, ГКС как пероральные, так и инъекционные, ингибиторы интерлейкина 1.

4. Профилактика новых приступов артрита показана в первые шесть месяцев уратснижающей терапии. С этой целью применяют колхицин в дозе от 0,5 до 1,0 мг/сут. У больных со сниженной функцией почек доза препарата должна быть уменьшена. Альтернативой колхицину могут быть НПВП в низких дозах.

5. Уратснижающая терапия должна обсуждаться с каждым пациентом. Она показана при двух и более приступах подагры в год, тофусах, уратной артропатии и/или камнях в почках. Начинать лечение сразу после установления диагноза следует больным моложе 40 лет или при концентрации мочевой кислоты  $> 8,0$  мг/дл (0,480 ммоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни

сердца, хронической сердечной недостаточности).

6. Таргетным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови следует считать  $< 6,0$  мг/дл, или 0,360 ммоль/л. У пациентов с тофусами, частыми обострениями, хронической артропатией необходимо стремиться к значениям  $< 5,0$  мг/дл (0,300 ммоль/л). Это позволит предотвратить повторные приступы полиартрита.

7. Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз с последующей их титрацией.

8. У больных с нормальной функцией почек препаратом первой линии является аллопуринол. Его стартовая доза составляет 100 мг/сут, в дальнейшем она повышается на 100 мг каждые две – четыре недели до достижения целевого уровня мочевой кислоты. Если такового достичь не удастся, необходимо заменить аллопуринол фебуксостатом или урокозуриками (пробенецидом или бензбромароном). Эти препараты можно назначать на старте терапии при непереносимости аллопуринола.

9. У пациентов с почечной недостаточностью титрация дозы аллопуринола проводится под контролем клиренса креатинина.

10. Пациентам с тяжелым микрористаллическим артритом, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни при невозможности достичь требуемого уровня мочевой кислоты показана пеглотиказа.

11. В случае развития подагры у лиц, получающих петлевые или тиазидные диуретики, по возможности необходимо произвести замену диуретика. При артериальной гипертензии следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, гиперлипидемии – статины или фенофибрат.

Стратегия лечения изменяется в зависимости от течения болезни: острая атака, ремиссия, хроническая форма.

Показанием для начала терапии также являются стойкая гипер-



урикемия (даже при наличии в анамнезе одного приступа артрита) или сокращение времени между приступами.

**Аллопуринол** – неселективный ингибитор фермента ксантиноксидазы. Он препятствует превращению гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Ее содержание в крови снижается, одновременно уменьшается урикозурия. Как следствие, отсутствует риск образования уратных камней в мочевых путях.

Препарат можно применять при патологии почек, но без выраженной почечной недостаточности [6].

Лечение аллопуринолом продолжается многие годы, практически непрерывно.

Аллопуринол выпускается в таблетках по 0,1 и 0,3 г.

Показаниями для назначения аллопуринола являются:

- подтвержденный диагноз «хронический подагрический артрит»;
- гиперсекреция мочевой кислоты (более 800 мг/сут без диеты и более 600 мг при малопуриновой диете);
- поражение почек со снижением клиренса креатинина менее 80 мл/мин;
- образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости;
- нефролитиаз;
- стойкое увеличение уровня мочевой кислоты более 13 мг/% у мужчин и более 10 мг/% у женщин;
- противопоказания к назначению урикозурических препаратов;
- проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии по поводу лимфопролиферативных заболеваний;
- подагра, не контролируемая урикозурическими агентами и колхицином, манифестирующая продленными атаками и/или неконтролируемой гиперурикемией;
- признаки подагрической нефропатии.

При применении аллопуринола необходимо помнить следующее:

- не рекомендуется начинать терапию при острой суставной атаке, необходимо купировать суставной синдром. Если приступ развился на фоне терапии аллопуринолом, прием препарата следует продолжить, но снизить дозу;

- для профилактики острых приступов артрита, иногда возникающих на старте лечения, и предупреждения развития аллергических и тяжелых побочных реакций начальные дозы должны быть низкими. О правильном подборе дозы свидетельствует скорость снижения уровня гиперурикемии – не более 0,6–0,8 мг/%, или 0,1–0,6 мг/дл, или 10% от исходных цифр в течение месяца;

- для профилактики острого приступа в начале приема аллопуринола возможно назначение низких доз колхицина или НПВП;

- при отмене аллопуринола отмечается быстрое (в течение трех-четырех дней) увеличение уровня мочевой кислоты;

- после реализации артрита требуются повторные исследования уровня мочевой кислоты, поскольку во время приступов ее уровень обычно ниже, чем в период между приступами.

Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут, затем ее ежедневно увеличивают на 100 мг и доводят до 200–300 мг при легких и до 400–500 мг при средних и тяжелых формах заболевания. Уровень мочевой кислоты в крови начинает снижаться на второй-третий день терапии и достигает нормальных значений на седьмой – десятый день.

По мере снижения урикемии сокращается и доза аллопуринола. Стойкая нормализация урикемии, как правило, отмечается через четыре – шесть месяцев, после чего назначается поддерживающая доза 100 мг/сут.

Сокращение частоты и уменьшение интенсивности приступов, размягчение и рассасывание тофусов наблюдаются через 6–12 месяцев приема препарата.

После продолжительного лечения могут полностью исчезнуть хронические суставные проявления. Заметного влияния на подагрическую нефропатию препарат не оказывает. При снижении функции почек доза аллопуринола определяется исходя из значений клиренса креатина. Если клиренс креатинина более 60 мл/мин, суточная доза может составлять 200 мг, менее 40 мл/мин – не должна превышать 100 мг, ниже 10 мл/мин – 100 мг один раз в три дня. Применение более высоких доз может усугубить хроническую почечную недостаточность. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень последнего в крови и в моче возрастает многократно. Ксантинемия и ксантинурия негативно воздействуют на почки.

Среди недостатков терапии аллопуринолом указывают серьезные побочные эффекты, такие как аллергические реакции (зуд, сыпь, отек Квинке, васкулит), диспепсические явления, повышение температуры тела, острая почечная недостаточность, агранулоцитоз, синдром Стивенса – Джонсона.

Взаимодействие аллопуринола с другими препаратами может быть клинически значимым. Так, сочетанное применение с циклофосфамидом может приводить к супрессии костного мозга, с ампициллином – увеличению частоты кожных высыпаний.

У некоторых пациентов с подагрой аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе [5, 7–9]. Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, бессимптомная гиперурикемия (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией), беременность, детский возраст [2, 3, 6, 7, 9].

Необходимость введения в клиническую практику новых препаратов, обладающих патогенетическим действием при подагре, была подтверждена результатами наблюдательного ис-



следования SACTUS, проведенного во Франции и Греции [10]. В исследовании приняли участие 3079 пациентов с подагрой. Наиболее частые коморбидные патологии – артериальная гипертензия – 68% случаев, гиперхолестеринемия – 59%, ожирение – 48% случаев. Средний уровень мочевой кислоты – 8,7 мг/дл. Все пациенты получали рекомендации по диете и модификации образа жизни. На момент включения в исследование 81,5% из них получали уратснижающую терапию, преимущественно аллопуринол. Среди причин прекращения приема препарата указывались отсутствие эффекта в отношении снижения уровня мочевой кислоты – 47% пациентов, отсутствие уменьшения симптомов болезни – 34%, плохой комплаенс – 23% больных.

Новые возможности уратснижающей терапии (согласно рекомендациям EULAR – 2016) связаны с фебуксостатом.

*Фебуксостат* – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота – мощный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования *in vitro* составляет < 1 нМ. Установлено, что фебуксостат в отличие от аллопуринола подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы фермента. При этом ингибирование ксантиноксидазы осуществляется посредством образования высокоаффинных связей. Аллопуринол связывается только с окисленной формой фермента, и эта связь более слабая. Фебуксостат практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма [11–13].

Как было отмечено выше, препарат показан больным подагрой, не ответившим на лечение аллопуринолом или имеющим противопоказания к его назначению [14–18].

Аденурик® (фебуксостат) – селективный ингибитор ксантиноксидазы (производитель

Menarini International Operations Luxembourg S.A. (LUX)). Препарат зарегистрирован в России в 2017 г. После перорального приема Аденурик® абсорбируется быстро и в большом объеме – от 82 до 86%. Период полувыведения составляет от 4 до 18 часов и зависит от дозы препарата. Прием пищи не влияет на скорость всасывания и концентрацию вещества в плазме крови.

Связь активного вещества с белками крови достигает практически 100%. Метаболизируется Аденурик® преимущественно в печени – благодаря связыванию с глюкуронозилтрансферазой и в незначительной степени с участием ферментов системы цитохромов P450. Около 50% препарата выводится с мочой в связанном виде [19].

Начальная терапевтическая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений, дозу увеличивают до 120 мг/сут.

Эффект терапии отмечается через четыре-пять недель, исчезновение симптомов – в течение трех-четыре месяцев.

Важно, что фебуксостат в отличие от аллопуринола не ассоциируется с прогрессированием хронической почечной недостаточности. Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [20].

Взаимодействие Аденурика с другими препаратами клинически незначимо. Ибупрофен и варфарин не влияют на связывание фебуксостата с белками плазмы [12]. Получены данные об отсутствии взаимодействия фебуксостата с колхицином, напроксеном, индометацином [21].

Противопоказаниями для приема фебуксостата являются индивидуальная непереносимость и хроническая сердечная недостаточность. С особой осторожностью следует использовать препарат при развитии гиперурикемии на фоне химиотерапии.

Начальная терапевтическая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений, дозу увеличивают до 120 мг/сут. Эффект терапии отмечается через четыре-пять недель, исчезновение симптомов – в течение трех-четыре месяцев

Из наиболее частых (меньше одного случая на тысячу) побочных реакций следует отметить головокружение, тошноту, диарею и головные боли.

Эффективность фебуксостата изучалась в мультицентровом открытом проспективном клиническом исследовании в Германии. В исследование были включены пациенты с хронической подагрой. Средний возраст больных – 63,7 года [10].

Лечение фебуксостатом в течение четырех недель способствовало статистически достоверному снижению уровня мочевой кислоты до  $6,2 \pm 2,5$  мг/дл ( $372,0 \pm 150,0$  мкмоль/л). При этом 67% пациентов достигли целевого показателя –  $6,1 \pm 1,0$  мг/дл, или  $366,0 \pm 59,4$  мкмоль/л.

Только 43,1% пациентов получали лечение для профилактики обострения заболевания. Обострение подагры отмечено у 2,6% пациентов.

Фебуксостат в дозе 80 или 120 мг/сут продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Эффективность фебуксостата и аллопуринола сравнивалась в двух исследованиях фазы III APEx и FACT [14, 22]. Исследования имели одинаковый дизайн, конечные точки и критерии включения и исключения, что позволяет сопоставить их результаты.

Исследования различались наличием/отсутствием группы





плацебо и критериями оценки функции почек. Так, в исследовании APEx была группа плацебо, в исследовании FAcT таковая отсутствовала. В исследовании FAcT включались пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови  $\leq 1,5$  мг/дл и клиренсом креатинина  $\geq 50$  мл/мин. В исследовании APEx данные показатели составили  $\leq 2$  мг/дл и  $\geq 20$  мл/мин соответственно. В исследовании APEx фебуксостат принимался в дозах 80, 120 и 240 мг/сут, аллопуринол – 100 или 300 мг/сут. Длительность лечения составила 28 недель. В исследовании FAcT в течение года сравнивали эффективность фебуксостата в двух дозах – 80 и 120 мг/сут и аллопуринола в дозе 300 мг/сут.

Среди участников преобладали мужчины (95%). Средняя продолжительность заболевания – 11,9 года, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови – 0,590 ммоль/л.

В обоих исследованиях в течение первых восьми недель урат-снижающей терапии в целях профилактики обострений больные получали либо колхицин 0,6 мг/сут, либо напроксен 250 мг два раза в день.

Первичная контрольная точка – процент пациентов, достигших уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 0,360 ммоль/л. Последний определялся в течение трех месяцев во время контрольных визитов. Вторичная точка – процент пациентов, удерживающих этот уровень до последнего визита. Оценивались также частота обострений подагры на фоне терапии и уменьшение зон тофусов.

В обоих исследованиях фебуксостат оказался значительно эффективнее аллопуринола в дозе 300 мг/сут в снижении уровня мочевой кислоты. При исходном уровне мочевой кислоты  $\geq 0,600$  ммоль/л целевых значений достигли 41% пациентов на дозе фебуксостата 80 мг и 48% – на дозе 120 мг, 9% – на аллопуриноле.

Удерживать целевой уровень мочевой кислоты в исследовании APEx удалось 48 и 65% получавших фебуксостат в дозах 80 и 120 мг соответственно и только 22% принимавших аллопуринол, в исследовании FAcT таковых оказалось 53, 62 и 21% соответственно.

Уменьшение зон тофусов зафиксировано у 83% пациентов, получавших 80 мг фебуксостата, у 66% пациентов, получавших 120 мг фебуксостата, и у 50% больных, получавших аллопуринол.

В исследовании FAcT в группах фебуксостата 80 и 120 мг/сут значительно больше пациентов достигли уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 0,300 ммоль/л на последнем визите, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут – 47 и 66 против 13% соответственно.

В исследовании FAcT различий в частоте обострений между тремя группами терапии не отмечено.

Исследование APEx включало пациентов с нарушением функции почек. Терапия фебуксостатом не только хорошо переносилась, но и была эффективной. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдалось у 44 и 45% пациентов, получавших 80 и 120 мг фебуксостата. В группе плацебо и аллопуринола уровень мочевой кислоты за время терапии не изменился.

Во время последних трех визитов у пациентов старше 65 лет значения мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л отмечены у 75% получавших фебуксостат и 46% принимавших аллопуринол. Переносимость терапии фебуксостатом оценивалась как хорошая.

Пациенты, закончившие фазу III исследований FAcT и APEx, были включены в открытую фазу исследования EXCEL [19]. Их повторно рандомизировали для получения 80 или 120 мг фебуксостата либо аллопуринола 300 или 100 мг в зависимости от почечной функции в соотношении 2:2:1 с колхицином и на-

проксеном для профилактики обострений в течение восьми недель.

Цель исследования – достижение уровня мочевой кислоты 0,360 ммоль/л.

Исследователи могли изменять дозу фебуксостата или переводить пациентов на другие препараты в первые шесть месяцев для достижения цели лечения. Протокол не позволял увеличивать дозу аллопуринола более 300 мг/сут.

Долговременная частота ответа была аналогична таковой в рандомизированных исследованиях. У пациентов, достигших целевого уровня мочевой кислоты, частота обострений была сопоставимой в течение всего периода наблюдения.

Двухлетние результаты исследования EXCEL продемонстрировали, что благодаря поддержанию сывороточных концентраций на этом уровне более 97% пациентов не требовалось лечения обострений подагры в 16–24-й месяцы. Размеры тофусов также уменьшились.

Пациенты, не достигшие сывороточного уровня мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л, были переведены с аллопуринола на фебуксостат. В результате уровень мочевой кислоты снизился у 67% пациентов. Лишь у 9% переведенных с фебуксостата на аллопуринол уровень мочевой кислоты не превышал 0,360 ммоль/л.

В обоих долговременных и двойных слепых исследованиях отмечена относительно высокая частота острых атак подагры в первые несколько недель после инициации лечения фебуксостатом и окончания профилактики колхицином или напроксеном.

В открытое исследование FOCUS [21], продолжавшееся пять лет, были включены 116 пациентов, закончивших исследование фазы II. В течение всего периода наблюдения независимо от дозы фебуксостата количество достигших целевого уровня мочевой кислоты оставалось относительно стабильным: в первый год –

# Аденурик®

фебуксостат

## Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты<sup>1</sup>



< 360  
мкмоль/л

## Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни<sup>2</sup>

- Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки<sup>3</sup>
- Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии<sup>4</sup>
- Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов<sup>1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-2007/16 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.

### Не рекомендуется

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

**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 состоянии, сопровождающаяся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении химиотерапевтической 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); состояние 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-003746-2007/16. RU\_ADE-01-2017 от 20.07.2016. Одобрено 04.2017.

реклама







79%, во второй – 77%, в третий – 84%, четвертый – 90%. Число нуждающихся в противовоспалительной терапии снизилось, особенно в первые два года.

Через четыре года терапии из 26 пациентов с тофусной подагрой у 76,9% наблюдалась значительная редукция тофусов.

Среди нежелательных эффектов терапии указывали диарею, головные боли, гиперлипидемию, повышение уровня печеночных ферментов.

В исследовании CONFIRMS [22] сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у 2269 пациентов. Фебуксостат назначался в дозах 40 и 80 мг/сут, аллопуринол – 200 или 300 мг/сут в зависимости от почечной функции (при скорости клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> получали аллопуринол 200 мг/сут).

Конечные контрольные точки – доля пациентов с сывороточным уровнем мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл и с легкой или умеренной почечной дисфункцией, а также с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл.

Безопасность лечения оценивалась по частоте сердечно-сосудистых событий и смерти.

В группе фебуксостата 40, 80 мг и аллопуринола первичные точки были достигнуты в 45, 67 и 42% случаев соответственно. Снижение уровня мочевой кислоты при нарушении функции почек было более значительным при применении фебуксостата в дозе 80 мг (72%), чем при исполь-

зовании фебуксостата 40 мг (50%) и аллопуринола (42%). Однако фебуксостат в дозе 40 мг продемонстрировал большую эффективность, чем аллопуринол ( $p=0,021$ ).

Частота побочных явлений в группах терапии не различалась.

Сердечно-сосудистые осложнения в группе фебуксостата 40 мг не наблюдались, в группе фебуксостата 80 мг – отмечались в 0,4% случаев, как и в группе аллопуринола.

Таким образом, фебуксостат 80 мг оказался более эффективным по сравнению с фебуксостатом 40 мг и аллопуринолом. У пациентов с нарушением функции почек фебуксостат в обеих дозах был эффективнее, чем аллопуринол. Безопасность аллопуринола и фебуксостата была сопоставимой. Различий по побочным эффектам не получено.

Результаты исследования подтвердили ранее представленную информацию о более эффективном снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке на фоне терапии фебуксостатом.

Метаанализ результатов восьми рандомизированных исследований [8] свидетельствует, что количество достигших уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл значительно выше в группах фебуксостата 80 и 120 мг/сут, чем в группах аллопуринола 100 или 300 мг/сут. Однако достижение целевых уровней сопоставимо между группами фебуксостата 40 мг и аллопуринола 300 мг.

По безопасности фебуксостат во всех дозах сопоставим с аллопуринолом [10, 23].

В августе 2008 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) представил результаты фармакоэкономического анализа терапии фебуксостатом в дозах 80, 120 мг и аллопуринолом в дозе 300 мг в течение одного и двух лет [22]. Эффективность проводимой терапии составила 16 574 и 15 545 фунтов стерлингов за качественно прожитый год жизни.

Эксперты NICE рекомендовали использовать фебуксостат у пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания к его назначению.

Таким образом, представленные данные дают основания полагать, что фебуксостат (Аденурик®) является эффективным средством для снижения уровня мочевой кислоты. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут по эффективности превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/сут, при этом обладает лучшим профилем безопасности и переносимости. Кроме того, при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, его применение не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью [24].

Многочисленные научные и клинические данные позволяют рекомендовать Аденурик® для широкого применения при подагрическом артрите. ☺

## Литература

1. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 10–12.
2. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра. М.: Феникс, 2009.
3. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 11. P. 654–661.
4. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // [ard.bmj.com/content/early/2016/07/25/annrheumdis-2016-209707](http://ard.bmj.com/content/early/2016/07/25/annrheumdis-2016-209707).
5. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 141–146.
6. Петрова М.С., Мазуров В.И. Подагра // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-нот, 2017. С. 396–408.
7. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–414.



8. Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Буглова А.Е. Новые возможности патогенетической терапии подагры // Лечебное дело. 2016. № 6 (52). С. 11–16.
9. Fox R.M., Roysse-Smith D., O'Sullivan W.J. Orotidinuria induced by allopurinol // Science. 1970. Vol. 168. № 3933. P. 861–862.
10. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study // Int. J. Rheumatol. 2014. Vol. 2014. ID 123105.
11. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
12. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. 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. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
13. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L. et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout // American College of Rheumatology. 2008. Abstract L11.
14. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. № 2. С. 58–65.
15. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway [abstract] // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. S531.
16. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout // Drugs. 2015. Vol. 75. № 4. P. 427–438.
17. Yu K.H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout // Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2007. Vol. 1. № 1. P. 69–75.
18. Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M. et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2013. Vol. 12. № 1. P. 94–99.
19. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial // ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
20. Mizuno T., Hayashi T., Hikosaka S. et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 9. P. 1489–1493.
21. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study // ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
22. Елисеев М.С. Подагра // Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 372–385.
23. Yamamoto T., Hidaka Y., Inaba M. et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients // Mod. Rheumatol. 2015. Vol. 25. № 5. P. 779–783.
24. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 166. № 1. P. 58–68.

## The Role of a New Antihyperuricemic Drug Adenurik (Febuxostat) in the Treatment of Gout: EULAR-2016 Recommendations

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

*Gout – a systematic tophus disease, developing due to inflammation at the place of sodium monourate crystals deposition in individuals with hyperuricemia. The latter can be conditioned by both external and genetic factors. The main purpose of therapy is to reduce uric acid levels. It helps prevent the formation of tophi and the development of gouty nephropathy, cardiovascular and cerebral complications.*

*According to the recommendations of EULAR-2016 in the treatment of chronic gouty arthritis in the case of intolerance to first-line drug Allopurinol or inability to achieve the level in uric acid (< 6,0 mg/DL or 0,360 mmol/l) in conditions of its application, such drugs as Probenecid, Febuxostat (Adenurik) or Benzbromarone are recommended.*

*Adenurik is the selective xanthine oxidase inhibitor. The drug has demonstrated not only higher efficiency in reducing and maintaining of uric acid levels, but also better tolerability compared to Allopurinol. It is also important that there is no need for correction of Febuxostat dose in elderly people, it can be used by patients with chronic renal insufficiency.*

**Key words:** gout, treatment, selective xanthine oxidase inhibitor, Adenurik

Ревматология