

Хімійон Л.В.^{1,5}, Найштетік І.М.², Бур'янов О.А.³, Ротова С.О.¹, Сміян С.І.⁴, Лапшина Г.М.², Данилюк С.В.^{1,5}, Ситюк Т.О.^{1,5}, Кіча Н.В.^{1,5}, Лебедева Т.О.⁵, Трофанчук В.В.⁵

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

⁵КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Ефективність і безпека уратзнижуючої терапії у мультиморбідних пацієнтів в умовах реальної клінічної практики: результати клінічного дослідження

For citation: *Počki. 2022;11(4):204-211. doi: 10.22141/2307-1257.11.4.2022.384*

Резюме. Актуальність. Проведення клінічних досліджень із застосування препаратів уратзнижуючої терапії (УЗТ) у мультиморбідних пацієнтів, у тому числі у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) є актуальним завданням сучасної медицини. **Мета дослідження:** визначити ефективність і безпеку застосування УЗТ у пацієнтів із гіперурикемією (ГУ) та коморбідними станами, зокрема у хворих із хронічною хворобою нирок в умовах реальної клінічної практики. **Матеріали та методи.** Це проспективне порівняльне клінічне дослідження «Ліквестія: порівняльна ефективність та безпека при подагричному артриті на тлі коморбідних захворювань та у пацієнтів із гіперурикемією на тлі хронічної хвороби нирок» проведено в умовах реальної клінічної практики із залученням 124 пацієнтів із гіперурикемією, яким призначали фебуксостат (Ліквестія, ПАТ «Фармак»/Аденурік, «Берлін Хемі») або алопуринол як УЗТ. **Результати.** Пацієнти, які приймали фебуксостат, значно частіше і швидше досягали цільових рівнів сечової кислоти порівняно із пацієнтами, які лікувались алопуринолом, незалежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (окрім пацієнтів на гемодіалізі) та наявності супутніх захворювань. У пацієнтів із підгруп фебуксостату під час дослідження спостерігалось збільшення показника ШКФ після 6 місяців лікування — на рівні тенденції в групі із вихідною ШКФ ≥ 60 мл/хв та на статистично значимому рівні — у пацієнтів із ХХН 3–4-ї ст., що є свідченням ренопротективного впливу фебуксостату при зниженій ШКФ; тоді як у пацієнтів, які одержували алопуринол, спостерігалась тенденція до зниження ШКФ у 31,8 % випадків. **Висновки.** Застосування Ліквестії для лікування пацієнтів із ГУ та коморбідними станами є не менш ефективним, ніж лікування Аденуріком, та більш ефективним, ніж лікування алопуринолом, дозволяє досягти цільових рівнів сечової кислоти у 90 % пацієнтів протягом 6 місяців лікування та супроводжується значимим збільшенням ШКФ у пацієнтів із ХХН 3–4-ї ст.

Ключові слова: фебуксостат; алопуринол; гіперурикемія; подагра; мультиморбідність; ХХН; ШКФ; ренопротекція

Вступ

Порушення пуринового обміну із розвитком гіперурикемії (ГУ) є одним із факторів, що справляють системний негативний вплив на організм людини. Поширеність ГУ серед дорослого населення планети коливається в значних межах (5–16 % за результатами різних досліджень) та має тенденцію до зростання [1]. Підвищений

рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові є етіологічним фактором розвитку і прогресування подагри та фактором ризику серцево-судинних захворювань (атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту), артеріальної гіпертензії, цукрового діабету [2–4]. На сучасному етапі ГУ розглядається як один із важливих факторів, а можливо, і першопричина запуску розвитку метаболіч-

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Хімійон Л.В., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: L. Khimion, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

ного синдрому, що безпосередньо пов'язаний із збільшенням смертності від серцево-судинних захворювань, а його поширеність серед населення планети досягає розмірів епідемії. Водночас висувуються і гіпотези щодо вторинного підвищення рівня СК у пацієнтів із метаболічним синдромом як компенсаторного або навіть захисного механізму у відповідь на порушення обміну глюкози та ліпідів та формування хронічного системного запального процесу, розвиток хронічної хвороби нирок [4–12].

Зараз накопичується все більше даних клінічних досліджень, які вказують на суттєву фізіологічну роль СК в організмі людини як потужного антиоксиданта, нейропротектора, абсолютно необхідного для нормального функціонування органів і систем. Загалом на сьогодні можна стверджувати, що СК в організмі має підтримуватись на фізіологічному рівні в досить жорстких межах, як це доведено, наприклад, для глюкози сироватки крові, — і гіпоурикемія, і гіперурикемія мають небажані наслідки для стану здоров'я людини [4]. Обсерваційні дослідження вказують, що як низький, так і високий рівні СК пов'язані зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності [2–10], хоча остаточно кількісні межі таких рівнів залишаються невизначеними. Зв'язок між рівнем СК сироватки крові та серцево-судинною смертністю у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда було продемонстровано в декількох дослідженнях [2, 3, 6, 10–12], однак дослідження із застосування алопуринолу у пацієнтів із подагрою і ГУ продемонстрували суперечливі результати щодо впливу на загальну та серцево-судинну смертність [15–20].

Масштабні популяційні дослідження також не надали однозначних відповідей щодо впливу СК на смертність і захворюваність. Так, у Фремінгемському дослідженні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між рівнем СК та захворюваністю на ішемічну хворобу серця (ІХС), а також рівнем серцево-судинної та загальної смертності [19, 20], у той час як у Роттердамському проспективному дослідженні із залученням 4385 пацієнтів віком старше 55 років показано суттєвий зв'язок між рівнем СК і ризиком інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинною смертністю [20]. Схожі дані одержано також в обсерваційному дослідженні BP-CARE, у якому показано взаємозв'язок серцево-судинного ризику із рівнем СК та наявністю подагри [19].

Водночас низка досліджень вказують, що пацієнти з подагрою порівняно із загальною популяцією мають істотно більшу частоту розвитку ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, ІХС, інсульту. Так, у когорті пацієнтів із подагрою в США виявлено АГ у 74 %, ХХН — у 71 %, ожиріння — у 53 %, діабет — у 26 %, серцеву недостатність — у 11 % хворих [1]; наявність коморбідних захворювань значно збільшує показники серцево-судинної та загальної смертності у таких пацієнтів.

Деякі дослідження вказують, що гіперурикемія є незалежним фактором ризику і предиктором передчасної смерті, можливо, через зв'язок ГУ із розвитком системного запального процесу, інсулінорезистентності, збільшеною частотою дисліпідемії, неалкогольної жирової хвороби печінки та прогресуючого атеросклерозу [16–18].

Дослідження Global Burden of Disease (2015) показало, що смертність від хвороб, пов'язаних із ГУ, особливо ЦД і ХХН, зростає глобально; порівняно із даними 2005 р. показник втрати років життя в результаті ЦД і ХХН збільшився відповідно на 25,4 та 18,4 %.

Тому особливу зацікавленість науковців викликає вивчення взаємозв'язків хронічної хвороби нирок і ГУ та подагри. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв є значним фактором ризику розвитку ГУ, і навпаки, ГУ пов'язують із формуванням та прогресуванням ХХН. Так, у дослідженні R.P. Obermayr et al., 2008 [8], на основі аналізу даних 21 475 здорових осіб встановлено, що навіть незначне підвищення рівня СК (> 416 мкмоль/л) асоціюється із подвоєнням ризику розвитку ХХН; у дослідженні із 13 338 учасниками зі збереженою функцією нирок ризик ХХН зростав у 1,1 раза на кожні 59,5 мкмоль/л збільшення вмісту СК — після корекції даних з огляду на вікові та метаболічні показники [16].

Таким чином, постає питання: чи можливо розірвати це порочне коло і шляхом вчасного застосування препаратів уратзнижуючої терапії (УЗТ) загальмувати втрату ШКФ і запобігти розвитку термінальної ХХН? Проблемним є також питання щодо застосування препаратів УЗТ та їх дозування у пацієнтів із зниженою ШКФ.

Нещодавно опубліковані метааналізи результатів обсерваційних та контрольованих клінічних досліджень вказують на неоднорідність та суперечливість одержаних результатів щодо підтвердження або спростування впливу препаратів УЗТ на ШКФ та прогресування ХХН [21, 22], також не існує доказових чітких рекомендацій щодо режимів і дозування УЗТ у хворих зі зниженою ШКФ та з метою ренопротекції.

Таким чином, аналіз сучасних наукових даних вказує на необхідність продовження досліджень, спрямованих на уточнення ролі сечової кислоти в патології людини, показань та меж призначення уратзнижуючої терапії, особливостей застосування у пацієнтів із мультиморбідністю, при ХХН, ефективності УЗТ для гальмування зниження ШКФ.

Мета дослідження: визначити ефективність і безпеку застосування УЗТ у пацієнтів із гіперурикемією та коморбідними станами, зокрема у хворих із хронічною хворобою нирок в умовах реальної клінічної практики.

Матеріали та методи

Це проспективне порівняльне клінічне дослідження «Ліквестія: порівняльна ефективність та безпека при подагричному артриті на тлі коморбідних захворювань та у пацієнтів із гіперурикемією на тлі хронічної хвороби нирок» проведено в умовах реальної клінічної практики на кафедрі сімейної медицини, кафедрі нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», в Клініці сучасної ревматології (Київ), Центрі гемодіалізу Броварської багатопрофільної клінічної лікарні (Бровари); на кафедрі травматології і ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ),

кафедрі внутрішніх хвороб № 2 Тернопільського національного університету імені І.Я. Горбачевського в 2020–2021 рр.

У дослідженні взяли участь 124 пацієнти із гіперурикемією (СК сироватки крові ≥ 416 мкмоль/л), які не мали неконтрольованих захворювань внутрішніх органів, онкологічних захворювань, гострого ураження нирок, гострого гломерулонефриту, інших супутніх захворювань і станів, які могли б суттєво вплинути на рівень ШКФ та інших показників, що визначались у дослідженні; не мали протипоказань до призначення препаратів урат-знижувачої терапії. У дослідження не включались пацієнти із рівнем гемоглобіну нижче ніж 80 г/л. На момент включення в дослідження пацієнти не приймали препаратів УЗТ, одержували лікування коморбідних захворювань згідно з чинними міжнародними та національними рекомендаціями, із внесенням необхідних коректив у динаміці спостереження. Усі пацієнти до початку первинного обстеження одержали детальну інформацію про план проведення дослідження та надали свою згоду на участь в ньому. Клініко-лабораторна характеристика включених в дослідження пацієнтів наведена в табл. 1.

Після первинного обстеження, яке містило збір анамнезу, повний фізикальний і суглобовий огляд, визначення лабораторних показників (загальний аналіз крові; рівні креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ), проводився розрахунок ШКФ (за формулою CKD-

EPi); пацієнти із показником ШКФ ≥ 60 мл/хв увійшли в групу дослідження I, із ШКФ < 60 мл/хв — у групу II (із них 15 осіб одержували лікування гемодіалізом) та розподілялись за їх згодою на підгрупи для лікування гіперурикемії: фебуксостатом (Ліквестія, ПАТ «Фармак» (58 пацієнтів) чи Аденурік, «Берлін Хемі» (17 пацієнтів), 40–120 мг на добу (підгрупа 1 і підгрупа 3 відповідно)) або алопуринолом (50–300 мг на добу; для пацієнтів із підгрупи гемодіалізу — до 800 мг/добу; підгрупа 2 (49 пацієнтів)). Пацієнти розподілялись у підгрупи УЗТ таким чином, щоб ці підгрупи не відрізнялись істотно за вікостатевим розподілом, кількістю супутніх захворювань та вихідними рівнями основних досліджуваних показників (СК, ШКФ).

Цільовий рівень СК було встановлено на межі 300 мкмоль/л для всіх пацієнтів, окрім тих, які отримували нирковозамісну терапію гемодіалізом, для яких цільовий рівень не встановлювали. Клініко-лабораторне обстеження повторювали через 2 тижні, 1 місяць, 3 місяці і 6 місяців від початку дослідження. Рівень СК сироватки крові визначали з індивідуальною частотою — залежно від динаміки показника; дозу препарату УЗТ коригували залежно від динаміки СК та інших даних (у тому числі з огляду на ШКФ — для алопуринолу).

Усім пацієнтам рекомендували вести щоденник для запису прийому препарату УЗТ та препаратів супутньої терапії, показників АТ, виникнення небажаних явищ

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні та лабораторні дані включених у дослідження пацієнтів

Характеристика	Група I, ШКФ ≥ 60 мл/хв, n = 60	Група II, ШКФ < 60 мл/хв, n = 64
Середній вік, років	58,4 $\pm$ 5,1	61,9 $\pm$ 3,7
Чоловіків, n/%	36/60,0	39/60,9
ХХН 1–2-ї ст., n/%	24/40,0	–
ХХН 3-ї ст., n/%	–	26/40,6
ХХН 4-ї ст., n/%	–	23/35,9
Гемодіаліз, n/%	–	15/23,4
СК, мкмоль/л	569,4 $\pm$ 17,4	675,9 $\pm$ 27,6
ШКФ, мл/хв	89,3 $\pm$ 12,7	26,8 $\pm$ 9,6
Коморбідні стани, n/%		
Хронічна подагра	37/61,7	36/56,3
Перший епізод ГПА	9/15,0	10/15,6
АГ	49/81,7	64/100
ЦД	17/28,3	19/29,7
ІХС	16/26,7	28/43,8
ХГН	7/11,7	8/12,5
Ожиріння	22/36,7	21/32,8
НАЖХП	39/65,0	36/56,3
Остеоартроз	15/25,0	17/26,6
Захворювання ШКТ	24/40,0	26/40,6
СКХ	11/18,3	13/20,3

Примітки: ХХН — хронічна хвороба нирок; АГ — артеріальна гіпертензія; ІХС — ішемічна хвороба серця; ЦД — цукровий діабет; ХГН — хронічний гломерулонефрит; ГПА — гострий подагричний артрит; НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; СКХ — сечокам'яна хвороба; СК — сечова кислота сироватки крові; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ШКТ — шлунково-кишковий тракт.

протягом терміну дослідження. Безпека застосованої терапії оцінювалась за скаргами пацієнтів, даними щоденників пацієнтів, результатами лабораторних досліджень (рівні АЛТ, АСТ сироватки крові).

Результати та обговорення

При первинному обстеженні пацієнтів та аналізі даних наявних медичних документів було встановлено, що у всіх учасників дослідження присутня низка коморбідних станів і захворювань, серед яких найчастіше виявлено АГ (91,1 % пацієнтів); дисметаболічні захворювання і стани (подагра — 58,9 %, НАЖХП — 60,5 %, ожиріння — 34,7 %, ЦД — 29,0 %, СКХ — 19,4 %). У середньому у кожного пацієнта було виявлено $4,4 \pm 1,3$ захворювання, більшість пацієнтів (69,4 %) мали 4–5 захворювань одночасно. Підгрупи пацієнтів, які приймали Ліквестію/Аденурік або алопуринол, були порівнянними за вікостативним показником та кількістю і складом супутніх захворювань.

Після призначення УЗТ у всіх включених у дослідження пацієнтів зареєстровано суттєве зниження рівня СК, однак цільовий рівень був досягнутий у більшій кількості хворих, які приймали препарат Ліквестія або Аденурік, незалежно від наявної супутньої патології, порівняно із підгрупою алопуринолу. При аналізі індивідуальних показників СК вважали, що пацієнт досягнув цільового рівня при показниках у межах 290–310 мкмоль/л.

Динаміка досліджуваних показників у пацієнтів із підгруп 1, 2 і 3 залежно від рівня ШКФ наведена в табл. 2 і 3.

Як видно з даних, наведених у табл. 2 і 3, лікування ГУ із застосуванням Ліквестії або Аденуріку було ефективнішим порівняно із застосуванням алопуринолу у групах як із незначним, так і з суттєвим зниженням ШКФ, що демонструється істотно нижчими показниками СК у пацієнтів із підгруп 1 і 3 порівняно із пацієнтами підгрупи 2 на всіх етапах лікування, причому незалежно від наявних супутніх захворювань.

Важливо відмітити, що у пацієнтів підгруп 1 і 3 за час дослідження спостерігалось збільшення показника ШКФ після 6 місяців лікування препаратами Ліквестія або Аденурік — на рівні тенденції в групі із вихідною ШКФ ≥ 60 мл/хв та на статистично значимому рівні — на $3,1 \pm 0,51$ мл/хв у підгрупі 1 та на $2,9 \pm 0,3$ мл/хв — у підгрупі 3 ($p < 0,05$) — у пацієнтів із ХХН 3–4-ї ст., що є свідченням ренопротективного впливу фебуксостату (Ліквестія, Аденурік) при зниженій ШКФ; тоді як у пацієнтів, які одержували алопуринол, спостерігалась тенденція до зниження ШКФ у 31,8 % випадків.

Динаміку показника ШКФ у процесі лікування пацієнтів із різними вихідними рівнями ШКФ продемонстровано на рис. 1 і 2.

Аналіз індивідуальних показників рівня СК у динаміці дослідження показав, що пацієнти підгруп 1 і 3, які приймали Ліквестію/Аденурік, істотно частіше і швидше досягали цільових рівнів СК порівняно із пацієнта-

Таблиця 2. Клінічна характеристика та динаміка досліджуваних показників у пацієнтів із ШКФ ≥ 60 мл/хв (група I) протягом 6 місяців дослідження

Група/час контролю	Підгрупа 1, n = 30		Підгрупа 2, n = 25		Підгрупа 3, n = 5	
	СК, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв	СК, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв	СК, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв
До початку УЗТ	$572,3 \pm 18,2$	$87,4 \pm 25,1$	$563,2 \pm 25,1$	$90,02 \pm 27,40$	$580,4 \pm 7,7$	$90,1 \pm 12,2$
Через 1 міс.	$345,1 \pm 15,6^*$	$91,5 \pm 21,3$	$416,5 \pm 19,1$	$89,7 \pm 17,3$	$339,2 \pm 9,1^*$	$92,5 \pm 15,4$
Через 3 міс.	$314,8 \pm 12,5^*$	$90,5 \pm 19,6$	$363,6 \pm 16,6$	$89,2 \pm 18,6$	$322,3 \pm 10,3^*$	$91,6 \pm 10,4$
Через 6 міс.	$306,10 \pm 9,01^*$	$90,4 \pm 15,2^*$	$350,2 \pm 17,3$	$89,8 \pm 19,6$	$309,1 \pm 10,8^*$	$91,3 \pm 11,2^*$
Кількість діагностованих коморбідних станів	$4,37 \pm 1,26$		$4,28 \pm 1,11$		$4,29 \pm 2,00$	

Примітка: * — відмінність із підгрупою 2 вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Клінічна характеристика та динаміка досліджуваних показників у пацієнтів із додіалізними стадіями ХХН, ШКФ < 60 мл/хв (група II) протягом 6 місяців дослідження

Група/час контролю	Підгрупа 1, n = 22		Підгрупа 2, n = 19		Підгрупа 3, n = 8	
	СК, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв	СК, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв	СК, мкмоль/л	ШКФ, мл/хв
До початку УЗТ	$553,1 \pm 15,8$	$30,4 \pm 2,2$	$539,8 \pm 19,3$	$31,2 \pm 2,6$	$563,3 \pm 12,2$	$29,1 \pm 3,3$
Через 1 міс.	$429,7 \pm 25,1^*$	$31,5 \pm 2,4$	$466,5 \pm 29,3$	$31,0 \pm 2,7$	$422,4 \pm 15,7^*$	$30,5 \pm 3,4$
Через 3 міс.	$372,8 \pm 13,6^*$	$33,5 \pm 2,8^{**}$	$433,5 \pm 36,7$	$29,7 \pm 2,4$	$369,1 \pm 15,1^*$	$32,9 \pm 3,1^{**}$
Через 6 міс.	$302,5 \pm 11,5^*$	$34,1 \pm 3,1^{**}$	$447,2 \pm 25,1$	$29,1 \pm 3,0$	$310,2 \pm 12,7^*$	$33,8 \pm 2,6^{**}$
Кількість діагностованих коморбідних станів	$4,91 \pm 1,80$		$4,86 \pm 2,00$		$4,74 \pm 1,70$	

Примітки: * — відмінність із підгрупою алопуринолу вірогідна, $p < 0,05$; ** — відмінність із показником до початку лікування вірогідна, $p < 0,05$.

ми підгрупи 2, які лікувались із застосуванням алопуринолу, незалежно від рівня ШКФ (окрім пацієнтів на гемодіалізі) та наявності супутніх захворювань (табл. 4 і 5, рис. 3, 4). У той же час у підгрупах пацієнтів, які приймали фебуксостат (Ліквестія або Аденурік), істотної різниці в ефективності лікування щодо досягнення цільових рівнів СК не спостерігалось.

Аналіз успішності лікування ГУ залежно від діагностованих супутніх захворювань не виявив істотної залежності цього показника в підгрупах хворих, які приймали фебуксостат (Ліквестія або Аденурік), тоді як серед пацієнтів, які приймали алопуринол, встановлено, що наявність 3 і більше супутніх захворювань та НАЖХП є факторами, які вірогідно негативно впливають на досягнення цільового рівня СК (відносний ризик недосягнення цільового рівня — 2,1 для пацієнтів із ШКФ ≥ 60 мл/хв та 4,2 — для пацієнтів із ШКФ 10–39 мл/хв), у тому числі у зв'язку з розвитком небажаних явищ при збільшенні дози алопуринолу.

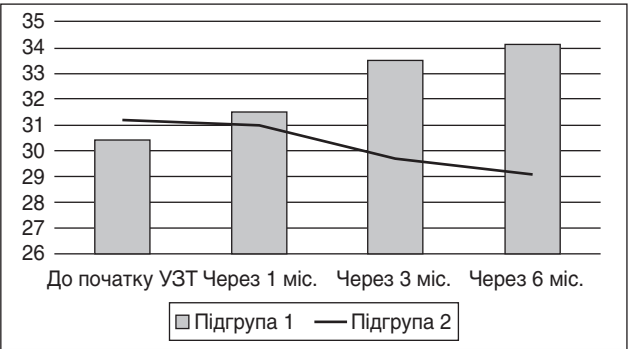


Рисунок 1. Динаміка ШКФ (мл/хв) у пацієнтів із ХХН 3–4-ї ст. у процесі лікування із застосуванням Ліквестії (підгрупа 1) або алопуринолу (підгрупа 2)

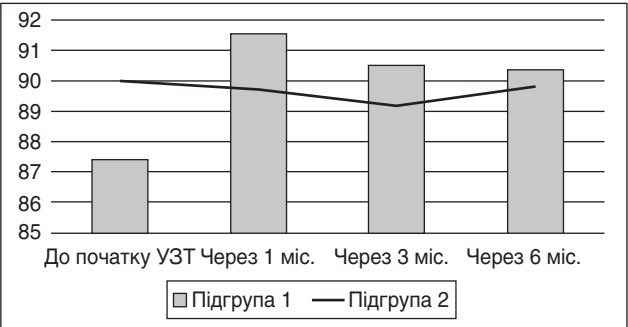


Рисунок 2. Динаміка ШКФ (мл/хв) у пацієнтів із початковим рівнем ШКФ ≥ 60 мл/хв у процесі лікування із застосуванням Ліквестії (підгрупа 1) або алопуринолу (підгрупа 2)

Для пацієнтів із ГУ, які одержували лікування гемодіалізом, цільовий рівень СК не встановлювався, він монітувався декілька разів на тиждень із розрахунком середнього показника. Пацієнти підгрупи 1 приймали Ліквестію або Аденурік у дозі 120 мг на добу і алопуринол у дозі 300–800 мг/добу.

Результати лікування пацієнтів із групи гемодіалізу наведено в табл. 6.

Як видно з наведених у табл. 6 даних, лікування навіть високими дозами алопуринолу не супроводжувалося істотним зниженням рівня СК у сироватці крові, тоді як застосування 120 мг на добу фебуксостату дозволило зменшити рівень СК на 35–40 % у всіх пацієнтів, які одержували Ліквестію або Аденурік (підгрупи 1 і 3).

Таким чином, результати даного етапу дослідження демонструють не гірші результати лікування щодо досягнення цільового рівня СК у пацієнтів як із нормальною, так і з істотно зниженою ШКФ при застосуванні Ліквестії порівняно із Аденуріком та перевагу їх застосування над алопуринолом.

З метою оцінювання безпеки застосованої уратзнижуючої терапії було проведено аналіз щоденників пацієнтів та показників біохімічного аналізу крові (рівні

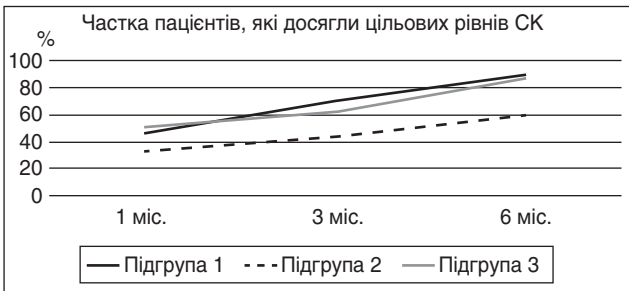


Рисунок 3. Досягнення цільових рівнів СК у пацієнтів із ШКФ ≥ 60 мл/хв у динаміці лікування

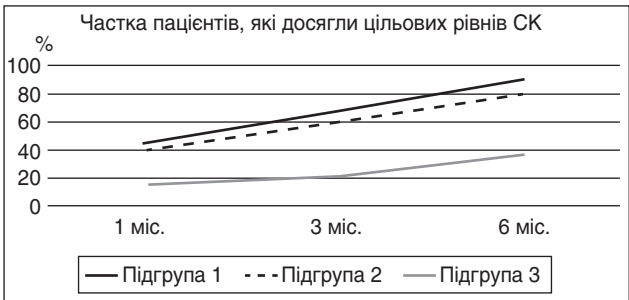


Рисунок 4. Досягнення цільових рівнів СК у пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв (окрім пацієнтів на гемодіалізі) у динаміці лікування

Таблиця 4. Досягнення цільового рівня СК пацієнтами досліджуваних підгруп із групи І (ШКФ ≥ 60 мл/хв), %

Через 1 міс.			Через 3 міс.			Через 6 міс.		
Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3	Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3	Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3
46,6*	32,0	50	69,9*	44,0	62,5*	90,0**	60,0	87,5**

Примітка: * — різниця із підгрупою 2 вірогідна, $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

печінкових трансаміназ) у підгрупах лікування; дані наведені в табл. 7.

Як видно з табл. 7, аналіз даних щоденників пацієнтів груп дослідження очікувано показав, що зниження рівня СК супроводжувалось зменшенням частоти епізодів ГПА, і в підгрупах 1 і 3 цей показник був іс-

отно нижчим порівняно із підгрупою 2; також відмічено швидкий позитивний вплив зниження рівня СК на регуляцію АТ: у пацієнтів підгруп 1 і 3 кількість відмічених епізодів раптового підвищення АТ була вірогідно меншою порівняно із підгрупою 2, незалежно від ШКФ.

Таблиця 5. Досягнення цільового рівня СК пацієнтами досліджуваних підгруп із групи II (ШКФ < 60 мл/хв, окрім пацієнтів на гемодіалізі), %

Через 1 міс.			Через 3 міс.			Через 6 міс.		
Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3	Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3	Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3
45,5*	15,9	40,0	67,5*	21,2	60,0*	90,0**	37,1	80,0**

Примітки: * — різниця з підгрупою 2 вірогідна, $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблиця 6. Динаміка рівня СК (мкмоль/л) у пацієнтів із ХХН, які одержували лікування гемодіалізом

Група/час контролю	Підгрупа 1, n = 6	Підгрупа 2, n = 5	Підгрупа 3, n = 4
До початку УЗТ	686,5 ± 24,7	650,6 ± 27,3	674,7 ± 21,2
Через 1 міс.	574,6 ± 20,2*	600,7 ± 24,3	568,3 ± 22,6*
Через 3 міс.	476,5 ± 15,8*	574,8 ± 22,9	466,8 ± 21,4*
Через 6 міс.	380,1 ± 25,1*	586,3 ± 30,3	392,3 ± 22,7*

Примітка: * — відмінність із підгрупою 2 вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 7. Аналіз даних щоденників пацієнтів та рівнів печінкових трансаміназ у підгрупах лікування

Дані щоденника	Підгрупа 1	Підгрупа 2	Підгрупа 3
Група I			
Середня кількість епізодів ГПА	1,5 ± 0,2*	2,7 ± 0,4	1,5 ± 0,3*
Кількість раптових підйомів АТ	12,4 ± 1,3*	23,2 ± 2,7	10,7 ± 1,4*
Розвиток небажаних явищ:	Кількість пацієнтів — 3	Кількість пацієнтів — 6	Кількість пацієнтів — 2
— абдомінальний дискомфорт	2	4	2
— висипка на шкірі	—	1	—
— підвищення рівня АЛТ і/або АСТ	2	3	1
Група II (додіалізні стадії ХХН)			
Кількість епізодів ГПА	1,7 ± 0,7*	3,6 ± 0,8	1,6 ± 0,6*
Кількість раптових підйомів АТ	11,4 ± 1,5*	23,2 ± 2,7	10,1 ± 1,9*
Розвиток небажаних явищ:	Кількість пацієнтів — 1	Кількість пацієнтів — 2	Кількість пацієнтів — 2
— абдомінальний дискомфорт	1	1	1
— висипка на шкірі	—	1	—
— підвищення рівня АЛТ і/або АСТ	1	—	2
Група II (гемодіаліз)			
Кількість епізодів ГПА	1,0 ± 0,9*	2,2 ± 0,8	0,8 ± 0,5*
Кількість раптових підйомів АТ, не пов'язаних з процедурою гемодіалізу	18,2 ± 1,3*	28,2 ± 2,7	15,9 ± 1,1*
Розвиток небажаних явищ:	Кількість пацієнтів — 1	Кількість пацієнтів — 1	Кількість пацієнтів — 1
— абдомінальний дискомфорт	1	1	—
— висипка на шкірі	—	1	—
— підвищення рівня АЛТ і/або АСТ	—	1	1

Примітки: різниця з підгрупою алопуринолу вірогідна, $p < 0,05$; ГПА — гострий подагричний артрит.

Аналіз щоденників пацієнтів, результатів опитування та контролю рівнів АСТ і АЛТ у сироватці крові, що проводився з метою виявлення можливих небажаних явищ (НЯ), показав, що в усіх досліджуваних підгрупах хворих у цілому за час спостереження серйозних небажаних явищ зареєстровано не було; загалом в групі I відмічено 15 подій в 11 пацієнтів, у групі II — 12 НЯ у 8 пацієнтів, розцінених як такі, що пов'язані із застосуванням УЗТ (вираженість у всіх випадках була незначною або помірною, у жодному випадку НЯ не призвели до відміни препарату УЗТ, у 4 пацієнтів із підгрупи 2 розвиток НЯ не дозволив збільшити дозу алопуринолу). У цілому за час дослідження частота і вираженість НЯ істотно не відрізнялись між досліджуваними підгрупами пацієнтів.

Таким чином, одержані в дослідженні результати дозволяють стверджувати, що застосування фебуксостату (Ліквестія) у пацієнтів із ГУ та будь-якими коморбідними станами і захворюваннями (подагра, ХХН, ІХС, ЦД, АГ, ожиріння, хронічні захворювання ШКТ) є рівнозначно ефективним для досягнення цільового рівня СК порівняно з Аденуриком і є більш ефективним, ніж застосування алопуринолу.

Застосування препаратів фебуксостату супроводжується істотним збільшенням показника ШКФ протягом 6 міс. лікування у пацієнтів із ХХН 3–4-ї ст., що може вказувати на можливості ренопротекції у пацієнтів вказаних груп.

Окрім того, застосування Ліквестії та досягнення цільових рівнів СК (або істотного зниження рівня СК у пацієнтів із групи діалізу) дозволяє значимо зменшити частоту гострих подагричних атак, позитивно впливає на контроль АТ, що при тривалому терміні спостереження може справляти суттєвий позитивний вплив на рівень загального серцевого ризику та частоту серцево-судинних подій.

Важливо відмітити, що у реальній клінічній практиці фебуксостат (Ліквестія) виявився більш ефективним, ніж алопуринол, для зниження і досягнення стабільного цільового рівня СК у пацієнтів із значною кількістю супутніх захворювань, при однаковому рівні зареєстрованих небажаних явищ, що робить Ліквестію препаратом вибору при лікуванні ГУ у мультиморбідних пацієнтів.

Висновки

1. Застосування Ліквестії демонструє не нижчий рівень ефективності щодо зниження рівнів СК, досягнення цільових показників СК порівняно із застосуванням Аденурику.

2. Ліквестія є ефективним і безпечним препаратом для проведення уратзнижуючої терапії у мультиморбідних пацієнтів із значною кількістю супутніх захворювань, незалежно від показника ШКФ.

3. Ліквестія є більш ефективним препаратом, ніж алопуринол, для досягнення цільових рівнів СК у пацієнтів із різними коморбідними станами (подагра, АГ, ІХС, ЦД, ХХН) і може розглядатись як препарат першого вибору для пацієнтів із 3 і більше супутніми захворюваннями та НАЖХП, ХХН 3–5-ї ст.

4. У пацієнтів, які лікуються із застосуванням гемодіалізу, прийом Ліквестії супроводжується стабільним зниженням рівня СК на 35–40 % від вихідного та сприяє зменшенню нападів гострого подагричного артриту.

5. Застосування Ліквестії у пацієнтів із вихідним значним зниженням ШКФ (ХХН 3–4-ї ст.) дозволяє не лише досягти цільових рівнів СК у 90 % пацієнтів протягом 6 місяців лікування, але і супроводжується статистично значимим збільшенням ШКФ, що вказує на ренопротективні властивості препарату.

6. Досягнення цільових рівнів СК у пацієнтів, які застосовують Ліквестію, сприяє кращому контролю АТ, зменшує кількість епізодів гострого подагричного артриту, що в перспективі може позитивно впливати на рівень серцево-судинного ризику та розвиток ускладнень у даного контингенту хворих.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті. Професор Л.В. Хіміон одержувала грант на наукове консультування фармкомпанії ПАТ «Фармак» у 2021 році.

References

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136–3141. doi:10.1002/art.30520.
2. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Dec 11;13:115. doi:10.1186/1471-2261-13-115.
3. Huang G, Qin J, Deng X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Feb;98(8):e14525. doi:10.1097/MD.00000000000014525.
4. Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: A meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2015 Sep 23;5:14325. doi:10.1038/srep14325.
5. Skoczylńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia.* 2020;58(5):312–323. doi:10.5114/reum.2020.100140.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2021. 4 p.
7. Kuma A, Mafune K, Uchino B, Ochiai Y, Enta K, Kato A. Alteration of normal level of serum urate may contribute to decrease in estimated glomerular filtration rate decline in healthy Japanese men. *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):1408–1415. doi:10.1080/0886022X.2021.1988969.
8. Capuano V, Marchese F, Capuano R, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017 Mar;18(3):159–164. doi:10.2459/JCM.0000000000000347.
9. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014 Jul 27;15:122. doi:10.1186/1471-2369-15-122.
10. Sharma G, Dubey A, Nolkha N, Singh JA. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 May 25;13:1759720X211016661. doi:10.1177/1759720X211016661.

11. Yu P, Huang L, Wang Z, Meng X, Yu X. The association of serum uric acid with beta-cell function and insulin resistance in nondiabetic individuals: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jun 14;14:2673-2682. doi:10.2147/DMSO.S312489.
12. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):537-548. doi:10.1016/j.jare.2016.11.004.
13. Proctor PH. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke.* 2008 May;39(5):e88. doi:10.1161/STROKEAHA.107.513242.
14. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):851-865. doi:10.1053/j.ajkd.2017.12.009.
15. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Dec;19(12):2407-2413. doi:10.1681/ASN.2008010080.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jun;19(6):1204-1211. doi:10.1681/ASN.2007101075.
17. Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2504-2513. doi:10.1056/NEJMoa1915833.
18. Liu X, Liu K, Sun Q, et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018 Sep;16(3):1859-1865. doi:10.3892/etm.2018.6367.
19. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Jan;54(1):7-15. doi:10.1515/cclm-2015-0523.
20. Von Lueder TG, Girerd N, Atar D, et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015 Nov;17(11):1144-1151. doi:10.1002/ehfj.419.
21. Lin TC, Hung LY, Chen YC, et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(29):e16311. doi:10.1097/MD.00000000000016311.
22. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Oct 31;22(12):102. doi:10.1007/s11906-020-01116-3.

Отримано/Received 06.11.2022

Рецензовано/Revised 16.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 24.11.2022 ■

Information about authors

L. Khimion, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 I. Nayshtetik, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine
 O. Burianov, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
 S. Rotova, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 S. Smyian, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
 H. Lapshyna, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine
 S. Danyliuk, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 T. Sytiuk, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 N. Kicha, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 T. Lebedeva, KNP KOR "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine
 V. Trofanchuk, KNP KOR "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript. Professor L.V. Khimion has received a grant for scientific consulting from JSC "Farmak" pharmaceutical company in 2021.

L.V. Khimion^{1,5}, I.M. Nayshtetik², O.A. Burianov³, S.O. Rotova⁴, S.I. Smyian⁴, H.M. Lapshyna², S.V. Danyliuk^{1,5}, T.O. Sytiuk^{1,5}, N.V. Kicha^{1,5}, T.O. Lebedeva⁵, V.V. Trofanchuk⁵

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

⁵MNPE of KRC "Kyiv Regional Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Efficacy and safety of urate-lowering therapy in multimorbid patients in real clinical practice: results of clinical study

Abstract. Background. Clinical studies of urate-lowering therapy (ULT) use in multimorbid patients, including those with chronic kidney disease (CKD), are important in modern medical science. The purpose was to determine the efficacy and safety of ULT in patients with hyperuricemia and comorbid conditions, including people with chronic kidney disease, in real clinical practice. **Materials and methods.** This prospective comparative clinical study "Lquestia: comparative efficacy and safety in gouty arthritis patients with comorbid diseases and in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease" was conducted in real clinical practice with the involvement of 124 patients with hyperuricemia, who were prescribed either febuxostat (Lquestia, JSC "Farmak"/Adenuric, Berlin Chemie) or allopurinol as ULT. **Results.** Individuals who received febuxostat significantly more often and faster reached the target levels of uric acid compared to patients who underwent treatment by allopurinol, regardless of glomerular filtration rate (GFR), except those from dialysis subgroup, and the presence of comorbidities. Pa-

tients in febuxostat subgroups during the study showed an increase in GFR after 6 months of treatment — at the level of the trend in the group with baseline GFR ≥ 60 ml/min and at a statistically significant level — in CKD stage 3–4, which could be the evidence of renoprotective effect of febuxostat with reduced GFR, while people receiving allopurinol tended to further decrease of GFR in 31.8 % of cases. **Conclusions.** The use of Lquestia for the treatment of patients with hyperuricemia and various comorbid conditions is no less effective than the use of Adenuric and more effective than allopurinol and helps achieve the target levels of uric acid in 90 % of cases within 6 months of treatment, which accompanied by a statistically significant increase in GFR in patients with CKD stage 3–4.

Keywords: febuxostat; allopurinol; hyperuricemia; gout; multimorbidity; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; renoprotection