

Опыт применения Фебуксостата-СЗ у коморбидного пациента с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском

К.м.н. М.М. Топорков, к.м.н. А.В. Кольцов, к.м.н. И.С. Свинцицкая, профессор В.В. Тыренко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость отечественного препарата Фебуксостат-СЗ у пациентов с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы: проведено одноцентровое клиническое проспективное исследование, в которое было включено 50 пациентов с подагрой в сочетании с артериальной гипертензией. На момент включения в исследование пациенты не получали лечение по поводу подагры или получали аллопуринол в дозе 200–300 мг, но не достигли целевых значений мочевой кислоты в сыворотке крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла >30 мл/мин/1,73 м². Все пациенты получали Фебуксостат-СЗ 80 мг вне подагрического артрита (через 2 нед. после купирования острого артрита). На момент начала исследования и через 6 мес. лечения оценивали клинический статус, лабораторные показатели, СКФ, выполняли инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД по показаниям, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек). Все пациенты заполняли российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25, опросник SF-36, выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале. Анализировали эпизоды острого подагрического артрита, сердечно-сосудистые события (ССС).

Результаты исследования: возраст пациентов, включенных в исследование, составил 58 [49; 63] лет, стаж подагры — 2 [2; 10] года. Отмечена положительная динамика уровня мочевой кислоты в крови с 514,7 [496; 551] мкмоль/л до 270,6 [233; 306] мкмоль/л ($p<0,0001$). Уровень креатинина снизился с 100,2 [93,8; 112] мкмоль/л до 98,7 [91,2; 108] мкмоль/л ($p<0,03$). При этом уровень СКФ в динамике не показал достоверных изменений и составил 67,7 [62,1; 76,3] мл/мин/1,73 м² на момент включения в исследование и 70,4 [64,4; 79,9] мл/мин/1,73 м² через 6 мес. ($p>0,05$). За исследуемый период не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, в первую очередь СССР. Выявлена положительная динамика по всем аспектам опросника SF-36 ($p<0,01$), за исключением интенсивности боли, и показателям опросника КОП-25 ($p<0,0005$).

Заключение: применение отечественного препарата Фебуксостат-СЗ у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками не сопровождается дополнительными рисками СССР.

Ключевые слова: подагра, сердечно-сосудистый риск, нормоурикемия, фебуксостат, приверженность терапии, качество жизни.

Для цитирования: Топорков М.М., Кольцов А.В., Свинцицкая И.С., Тыренко В.В. Опыт применения Фебуксостата-СЗ у коморбидного пациента с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском. РМЖ. 2022;6:62–65.

ABSTRACT

Experience of using Febuxostat-SZ in a comorbid patient with gout and high cardiovascular risk

M.M. Toporkov, A.V. Koltsov, I.S. Svintsitskaya, V.V. Tyrenko

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Aim: to evaluate the efficacy and tolerability of the domestic drug, Febuxostat-SZ, in patients with gout and high cardiovascular risk.

Patients and Methods: a single-center clinical prospective study was conducted, which included 50 patients with gout in combination with hypertension. At the time of inclusion in the study, patients did not receive treatment for gout or received allopurinol at a dose of 200–300 mg, but did not reach the target values of serum urate level. The glomerular filtration rate (GFR) was >30 mL/min/1.73 m². All patients received Febuxostat-SZ 80 mg not in gouty arthritis (2 weeks after the relief of acute arthritis). At the beginning of the study and 6 months after the treatment, the following indicators and procedures were evaluated and performed: the clinical condition, laboratory parameters, GFR, instrumental studies (electrocardiography, echocardiography, daily ECG and BP as indicated, and ultrasound of the abdominal cavity and kidneys). All patients filled in the Russian Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment (QAA-25), the SF-36 questionnaire, as well as the pain syndrome severity was assessed on a visual analog scale (VAS). Episodes of acute gouty arthritis and cardiovascular events were analyzed.

Results: the age of the patients included in the study was 58 [49; 63] years, the history of gout was 2 [2; 10] years. There was a positive trend of serum urate level from 514.7 [496; 551] to 270.6 [233; 306] μ mol/L ($p<0,0001$). The creatinine level decreased from 100.2 [93.8; 112] to 98.7 [91.2; 108] μ mol/L ($p<0,03$). At the same time, the tendency of GFR level did not show significant changes and amounted to 67.7 [62.1; 76.3] at the time of inclusion and 70.4 [64.4; 79.9] mL/min/1.73 m² after 6 months ($p>0,05$). During the study period, no adverse events, in particular cardiovascular, were registered. Positive trend was revealed in all aspects of the SF-36 questionnaire ($p<0,01$), with the exception of pain intensity, and the QAA-25 scale ($p<0,0005$).

Conclusion: the use of Febuxostat-SZ in patients with cardiovascular risks is not accompanied by additional cardiovascular risks.

Keywords: gout, cardiovascular risk, normouricemia, Febuxostat, adherence to treatment, quality of life.

For citation: Toporkov M.M., Koltsov A.V., Svintsitskaya I.S., Tyrenko V.V. Experience of using Febuxostat-SZ in a comorbid patient with gout and high cardiovascular risk. RMJ. 2022;6:62–65.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике трудно встретить пациента с каким-либо изолированным заболеванием. Чаще всего имеет место совокупность патологических состояний, которые усугубляют течение друг друга. В последнее десятилетие широкое распространение получило понятие коморбидности, что также нашло свое отражение в клинической ревматологии. Так, пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с населением в целом [1]. Накопленные данные свидетельствуют о повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при таких заболеваниях, как подагра, васкулит, системная склеродермия, миозит, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена, системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [2–8]. При этом данный факт нельзя просто объяснить различиями распространенности традиционных факторов риска ССЗ. Известно, что хроническое воспаление является ключевым фактором в патогенезе ССЗ при ревматической патологии. Для лечения таких пациентов необходимо четкое понимание взаимосвязей между воспалением, иммунитетом и кардиометаболическими расстройствами.

Одним из наиболее распространенных заболеваний в ревматологии является подагра. По самым скромным подсчетам, ее распространенность на территории Российской Федерации достигает 0,3% взрослого населения [9]. При этом наиболее часто этим заболеванием страдают лица мужского пола трудоспособного возраста, а учитывая урбанизацию населения, сопровождающуюся резким увеличением распространенности алиментарного ожирения и метаболического синдрома, пик заболеваемости в настоящий момент приходится на лиц в возрасте 30–40 лет. Однако данный портрет характерен не только для пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями, но и для пациентов с ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и т. д.), сахарным диабетом, гиперлипидемией, хронической болезнью почек. Согласно официальной статистике смертность в Российской Федерации от ССЗ в 2020 г. составила 167,9 на 100 000 населения (лица трудоспособного возраста обоих полов). Подтверждением данных результатов может быть исследование NHANES I (the National Health And Nutrition Examination Survey), в котором отмечалась взаимосвязь между гиперурикемией и сердечно-сосудистой смертностью. Так, на фоне повышения уровня мочевой кислоты (МК) в крови отмечалось увеличение риска смерти от ИБС на 77% у мужчин и на 300% у женщин [10].

Таким образом, можно говорить о значимости данной проблемы не только для ревматологов, но и для терапевтов (кардиологов, эндокринологов, нефрологов). Разработка клинических рекомендаций только по какой-либо узкой специальности в настоящее время не совсем актуальна. В свете вышеизложенного широко востребованы данные регистров с учетом коморбидной патологии, а также научные публикации на стыке специальностей, например ревматологии, кардиологии, эндокринологии.

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России (2018 г.) уратснижающая терапия инициируется пациентам с дебютом подагры в возрасте младше 40 лет при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний сразу после первого приступа артрита. Пациентам старше 40 лет без коморбидности предписано назначать

уратснижающую терапию со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (с частотой приступа ≥ 2 в год), хроническим артритом, наличием тофусов. Нам представляется, что такой подход является не совсем своевременным (запаздывающим), так как зачастую пациент имеет осложнения длительно существующей гиперурикемии в виде вовлечения в процесс почек, в частности подагрической нефропатии, уратного нефролитиаза. Проблема возможной терапии бессимптомной гиперурикемии активно обсуждается различными ревматологическими сообществами мира, однако в отечественных рекомендациях эти положения до сих пор не закреплены законодательно.

Согласно консенсусу по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, разработанному под руководством академика И.Е. Чазовой, необходимо считать высоким уровень МК более 360 мкмоль/л, а также оценивать наличие сопутствующих заболеваний. Соответственно, в этой группе следует считать целевым уровнем МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л [11].

Согласно объединенным данным III фазы клинических исследований (исследования APEX, PACT и CONFIRMS) у пациентов с подагрой частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 0,7 в группе больных, получавших аллопуринол, в сравнении с частотой 0,6 случая на 100 пациенто-лет в группе больных, получавших фебуксостат.

В пострегистрационном исследовании CARES [12] частота серьезных сердечно-сосудистых событий была сходной у пациентов, принимавших фебуксостат, и у пациентов, получавших аллопуринол, но наблюдалась более высокая частота случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистой патологией (4,3% против 3,2%, $p=0,03$). Это стало основанием для внесения серьезных ограничений в инструкцию по применению фебуксостата у пациентов с ССЗ.

В 2022 г. свет увидели рекомендации EULAR по управлению сердечно-сосудистыми рисками при ревматических заболеваниях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, включая системную красную волчанку и антифосфолипидный синдром [13], которые изменили отношение к гипоурикемической терапии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В этом документе критически проанализированы и пересмотрены результаты исследования CARES, а также продемонстрировано, что исследование FAST [14] показало более достоверные данные. Исследователи пришли к выводу, что аллопуринол не имеет преимуществ в первичном назначении перед фебуксостатом с точки зрения увеличения кардиоваскулярного риска. Исследование FAST не показало различий в частоте сердечно-сосудистых событий в зависимости от используемой дозы и продолжительности лечения между пациентами, принимавшими аллопуринол или фебуксостат. Это подтверждают и опубликованные в 2019 г. результаты исследования FREED [15], в котором оценивалась частота возникновения церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов старше 65 лет, получавших фебуксостат, аллопуринол, и у пациентов, корректировавших гиперурикемию модификацией образа жизни.

В окончательном же выводе изложено, что на данный момент для пациентов с подагрой в плане терапии нет предпочтения определенному уратснижающему препарату с точки зрения сердечно-сосудистой системы (уровень доказательности 1b) [12].

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость отечественного препарата Фебуксостат-С3 у пациентов с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое клиническое проспективное исследование у пациентов мужского пола с подагрой в сочетании с АГ. Всего в исследование было включено 50 пациентов с установленным диагнозом подагры в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (2015 г.) [16]. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Диагноз АГ выставлялся на основании российских клинических рекомендаций по артериальной гипертензии [17]. На момент включения в исследование пациенты не получали лечение по поводу подагры или получали аллопуринол в течение 3 мес. — 2 лет, но не достигли целевого сывороточного уровня МК (<360 мкмоль/л; для больных с тяжелой тофусной подагрой или значимым сердечно-сосудистым риском — <300 мкмоль/л). У всех пациентов доза аллопуринола титровалась согласно рекомендациям, максимально до 300 мг/сут. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, составляла >30 мл/мин/1,73 м². Неэффективность уратснижающей терапии оценивалась анамнестически и заключалась в недостижении целевых показателей МК, в том числе на фоне нежелания далее принимать аллопуринол. Решение о назначении фебуксостата при отсутствии анамнеза по приему аллопуринола принималось при наличии тофусной подагры и/или снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². С целью профилактики приступов острого артрита проводилась стандартная профилактическая противовоспалительная терапия препаратом напроксен 100 мг (утром после завтрака 1 мес.) [18–20]. Всем пациентам назначался Фебуксостат-С3 80 мг вне подагрического артрита (через 2 нед. после купирования острого артрита).

При визитах в первый день и через полгода оценивали клинический статус, лабораторный профиль (общий анализ крови, мочи, липидный спектр, уровень глюкозы крови, креатинина, МК, трансаминаз), СКФ, выполняли инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД по показаниям, УЗИ брюшной полости и почек).

Все пациенты заполняли российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25 [21]. Полученные результаты отображаются в процентах, где значения ниже 50% характеризуют низкую приверженность, 50–75% — среднюю, а более 75% — высокую. Динамику состояния здоровья оценивали с помощью опросника SF-36, выраженность болевого синдрома — по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ).

Анализировали эпизоды острого подагрического артрита на фоне терапии препаратом Фебуксостат-С3, а также возможные сердечно-сосудистые события (госпитализация по причине сердечно-сосудистой патологии, сердечно-сосудистая смерть, декомпенсация АГ, ИБС, сердечная недостаточность, не требующая госпитализации), наличие аллергических реакций.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, Version 10.0 (IBM, США). Оценка нормальности распределения признаков проводили с помощью W-критерия Шапиро — Уилка. Категориальные показатели представлены абсолютными и от-

носительными (в %) частотами, количественные показатели описывали медианами и межквартильными интервалами (Me [LQ; HQ]). Значимость различий количественных показателей в связанных выборках оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для проверки гипотез о равенстве использовали критерий Манна — Уитни. Пороговый уровень статистической значимости выводов составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 58 [49; 63] лет, стаж подагры — 2 [2; 10] года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ полученных результатов за 6 мес. наблюдения показал положительную динамику в отношении подагры. Так, в группе наблюдения отмечалось стойкое снижение уровня МК до 270,6 [233; 306] мкмоль/л ($p < 0,0001$) (табл. 2). Уровень достижения целевых показателей составил 100% в группе высокого сердечно-сосудистого риска и 82% при наличии тофусов. Уратснижающий эффект варьировал от 190 мкмоль/л до 400 мкмоль/л, составив в среднем 260,9 мкмоль/л. У одного пациента был зарегистрирован острый подагрический артрит, что потребовало возобновления приема напроксена. Динамика уровня креатинина показала достоверное снижение, что является одним из преимуществ исследуемого препарата. При этом уровень СКФ в динамике не продемонстрировал статистически значимых изменений (см. табл. 2). Согласно же данным М.С. Елисеева и соавт. [22] прирост СКФ у пациентов с подагрой составил порядка 1 мл/мин/1,73 м² (с 63,98 мл/мин/1,73 м² до 64,74 мл/мин/1,73 м²).

За исследуемый период у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, в первую очередь сердечно-сосудистых событий. В целом отмечалось стабильное течение всех сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН). Неотложных и плановых госпитализаций, а тем более летальных исходов зафиксировано не было.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

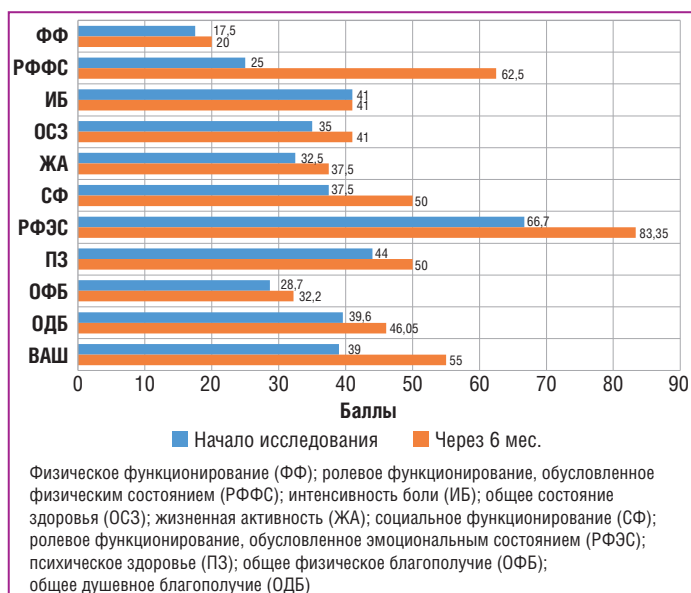
Характеристика	Количество пациентов
Прием аллопуринола 200–300 мг на момент начала исследования	34 (68%)
Тофусная подагра	34 (68%)
ИБС	39 (78%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (24%)
Нарушение ритма и проводимости	9 (18%)
Хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса	39 (78%)
АГ II–III стадии	50 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (16%)
Анемия	6 (12%)
Хроническая болезнь почек:	
С1	6 (12%)
С2	34 (68%)
С3	10 (20%)
Высокий сердечно-сосудистый риск	41 (82%)

Таблица 2. Значения лабораторных показателей в динамике наблюдения (Ме [LQ; HQ])

Показатель	Начало исследования	Через 6 мес. лечения	p
МК, мкмоль/л	514,7 [496; 551]	270,6 [233; 306]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	100,2 [93,8; 112]	98,7 [91,2; 108]	0,03
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,7 [62,1; 76,3]	70,4 [64,4; 79,9]	>0,05

Таблица 3. Динамика показателя приверженности пациентов (в %) по данным КОП-25 (Ме [LQ; HQ])

Показатель	Начало исследования	Через 6 мес. лечения	p
Приверженность лекарственной терапии	34,0 [28,4; 39,8]	41,0 [38,8; 45,6]	<0,0001
Приверженность медицинскому сопровождению	35,4 [33,0; 38,0]	43,3 [42,0; 46,7]	<0,0001
Приверженность модификации образа жизни	32,9 [28,2; 35,4]	40,0 [37,8; 44,2]	0,0002
Интегральная приверженность лечению	35,8 [30,3; 36,4]	41,0 [39,1; 44,3]	0,0004

**Рисунок.** Динамика качества жизни на основании опросника SF-36 и ВАШ.

Во всех случаях динамика показателей, кроме ИБ, была статистически значимой ($p < 0,01$)

Данный факт свидетельствует о безопасном применении препарата Фебуксостат-С3 у пациентов с ССЗ. Однако с учетом небольшого временного промежутка наблюдения данный вывод является предварительным и требует подтверждения по результатам более длительного наблюдения. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования CONFIRMS [23].

Оценка динамики качества жизни на основании опросника SF-36 (один из немаловажных аспектов для пациентов) показала хорошие результаты. Выявлена положительная динамика ($p < 0,01$) практически по всем аспектам опросника SF-36, за исключением интенсивности боли (см. рисунок). Данный факт является закономерным, так как изучаемый препарат не обладает анальгезирующим эффектом. Полученный результат мы считаем наиболее важным, так как для пациента улучшение качества его жизни является приоритетным и говорит об эффективности терапии, в том числе позволяет улучшить его приверженность терапии и тем самым снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Одним из ключевых вопросов в ведении пациентов с хроническими заболеваниями является приверженность терапии. Среди наиболее часто выделяемых факторов низкой приверженности выполнению врачебных рекомендаций выделяют низкий уровень достатка, забывчивость, молодой и старческий возраст, мужской пол, курение, недоверие к врачам, неверие в успешность лечения и др. [24]. Анализ приверженности терапии на основании данных опросника КОП-25 выявил положительную динамику. Так, отсутствие эпизодов острого подагрического артрита, стойкое снижение уровня МК, возможность приема препарата при наличии коморбидной патологии способствовали повышению доверия пациентов и непосредственно к медицинскому персоналу, и к проводимой терапии. Причем отмечалась положительная динамика ($p < 0,0005$) по всем аспектам опросника, начиная от приверженности лекарственной терапии и медицинскому сопровождению и заканчивая модификацией образа жизни (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение отечественного препарата Фебуксостат-С3 у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, согласно обновленным критериям EULAR (2022 г.), при достижении значимого уратснижающего эффекта не сопровождается дополнительными рисками. Этот аспект подтверждается проведенным нами исследованием. Результаты показывают, что современная эффективная доступная уратснижающая терапия препаратом Фебуксостат-С3 позволяет достигать целей лечения в большом проценте случаев без увеличения кардиоваскулярных рисков. ▲

Исследование проведено при поддержке НАО «Северная звезда».

Литература

1. Марусенко И.М., Польская И.И. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы. CardioСоматика. 2018;9(1):40–46. [Marusenko I.M., Polskaya I.I. Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature. Cardiosomatics. 2018;9(1):40–46 (in Russ.).]
2. Здравоохранение в России: статистический сборник (2021). М.; 2021. [Health care in Russia: statistical compendium (2021). М.; 2021 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>