

По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата

К.м.н. М.С. Елисеев, А.М. Новикова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Исследование CARES (*Gout and Cardiovascular Morbidities*), данные которого были опубликованы в 2018 г., послужило основанием для коррекции базовых рекомендаций Американского колледжа ревматологов (*American College of Rheumatology, ACR*) по лечению подагры, поскольку смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше в группе фебуксостата (4,3%) по сравнению с группой аллопуринола (3,2%) ($p=0,03$). Тем не менее, принимая во внимание ряд серьезных методологических изъянов, таких как прекращение приема препарата более чем 50% пациентов, прекращение наблюдения 45% пациентов, изначально преобладающее количество пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в группе фебуксостата, несоответствие доз принимаемых препаратов, отсутствие информации о частоте и длительности артритов и данных о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, безапелляционно принять результаты исследования не представляется возможным. Учитывая описанные недостатки и результаты новых работ, можно сделать вывод, что ассоциация приема фебуксостата с большим риском сердечно-сосудистой смертности преждевременна, требуется проведения сравнительных исследований, лишенных указанных недостатков, в т. ч. у пациентов с асимптоматической гиперурикемией, т. к. в данном случае возможно использование плацебо-контроля.

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

Для цитирования: Елисеев М.С., Новикова А.М. По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. РМЖ. 2020;7:39–42.

ABSTRACT

CARES study: cardiovascular safety of febuxostat

M.S. Eliseev, A.M. Novikova

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

CARES (*Gout and Cardiovascular Morbidities*) study, data of which were published in 2018, served as the basis for adjustment the basic recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout due to the fact that the incidence of cardiovascular mortality was significantly higher in the group receiving febuxostat (4.3%) versus the allopurinol group (3.2%) ($p = 0.03$). However, it is not possible to categorically accept the results of the study, given the number of serious methodological discrepancies, such as cancellation of the drug therapy in more than 50% of patients, termination of follow-up in 45% of patients, the initially prevailing number of patients with cardiovascular pathology in the febuxostat group, dosage inadequacy of medications taken, lack of information about the incidence and duration of arthritis and data on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Taking into account the described drawbacks and new researches results, the association of febuxostat administration with a high risk of cardiovascular mortality is premature and requires comparative studies without these drawbacks, including in patients with asymptomatic hyperuricemia, since in this case, it is possible to use placebo-control.

Keywords: cardiovascular diseases, febuxostat, allopurinol, hyperuricemia.

For citation: Eliseev M.S., Novikova A.M. CARES study: cardiovascular safety of febuxostat. RMJ. 2020;7:39–42.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло уже около 2 лет после опубликования данных исследования CARES (*Gout and Cardiovascular Morbidities*) [1], в котором проводилось проспективное наблюдение за больными подагрой, получавшими два основных альтернативных уратснижающих препарата в соответствии с рекомендациями Американского колледжа ревматологов (*American College of Rheumatology, ACR*) от 2012 г., относящихся к препаратам первой линии терапии [2]. Целью исследования было сравнение их сердечно-сосудистой безопасности при длительном применении у пациентов с подагрой и уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая перенесенные ранее инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной

стенокардии, инсульт, госпитализацию по поводу транзиторной ишемической атаки, заболевание периферических сосудов, сахарный диабет с признаками микро- и макрососудистых осложнений. На основании результатов работы было установлено, что среди пациентов, рандомизированных для приема фебуксостата, смертность общая и смертность от ССЗ были выше, чем у пациентов, которых рандомизировали в группу аллопуринола. Несмотря на то, что с того момента, как данные стали доступны для экспертного анализа, прошло уже 3 года, они до сих пор влияют на принятие ключевых решений по формированию принципов лекарственной терапии подагры; продолжают публиковаться статьи, посвященные детальному и максимально критичному изучению самой работы.

ФЕБУКСОСТАТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — НЕОДНОЗНАЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Итак, предварительные тревожные данные стали появляться в печати еще в начале 2017 г. Вскоре после этого Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) обнародовало рекомендации по применению фебуксостата, сначала ограничивающиеся призывом сообщать обо всех нежелательных лекарственных явлениях, связанных с приемом данного препарата [3], затем внесло изменения в рекомендации по практическому его применению, советуя лимитировать назначение фебуксостата, ограничивая сферу его применения случаями неэффективности максимально возможных доз или развития серьезных побочных эффектов при терапии аллопуринолом и призывая проводить мониторинг симптомов ССЗ у принимающих фебуксостат пациентов [4]. Наконец, недавно представленный проект обновленных рекомендаций ACR по лечению подагры уже официально исключает фебуксостат из числа препаратов первой линии терапии, в т. ч. у пациентов со сниженной функцией почек [5]. Исходя из того, что препарат был одобрен FDA для лечения подагры чуть более 10 лет назад, в 2009 г., а спустя всего 3 года в тех же рекомендациях ACR по лечению подагры была указана возможность приоритетного назначения препарата любому пациенту (решение о выборе конкретного препарата — аллопуринола или фебуксостата — полагалось принимать индивидуально, а препараты с иным механизмом действия относились ко второй [урикозурики] или третьей линии терапии [препараты пеглотиказы]), столь жесткая позиция в отношении препарата в дальнейшем, основанная на результатах лишь одного исследования, безусловно, требует пояснений.

Первые предпосылки того, что применение фебуксостата может отождествляться с увеличением сердечно-сосудистого риска, были найдены ранее и основаны на результатах нескольких, в т. ч. сравнительных, исследований в рамках II–III фазы, где также альтернативным фебуксостату препаратом был аллопуринол [6–9]. Их можно было считать лишь косвенными, т. к. различия были минимальными, количество пациентов в исследовании невелико, особенно в группах аллопуринола, дозы которого были низкими, в большинстве своем недостаточными для достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК). Небольшая продолжительность вкуче с малым числом участников не подразумевала возможность достоверных различий в частоте сердечно-сосудистых событий (ССС), которые регистрировались ретроспективно, что также снижало достоверность результатов. Наконец, последовавшее за цитируемыми намного более объемное исследование CONFIRMS, в котором приняли участие 2269 пациентов с подагрой, большинство — с наличием почечной патологии или ССЗ, каких-либо различий в частоте СССР между указанными лекарственными средствами не выявило. В группе пациентов, принимавших аллопуринол, было зарегистрировано 3 случая смерти, и лишь по одной — при приеме фебуксостата в дозе 40 или 80 мг/сут, а частота СССР составила по 0,4% у принимавших фебуксостат 80 мг/сут и аллопуринол (300 мг/сут или 200 мг/сут при умеренной почечной недостаточности) [10]. Тем не менее условием для регистрации препарата фебуксостат (был зарегистрирован в дозах 40 мг/сут и 80 мг/сут), выдвинутом FDA, было проведение крупного сравнительного исследования, направленного на уточнение сердечно-сосудистой безопасности препарата. Схожие требования были условием регистрации препарата

и в Старом Свете: Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA) утвердило фебуксостат в дозах 80/сут и 120 мг/сут с указанием, что препарат не рекомендуется пациентам с ишемической болезнью сердца и застойной сердечной недостаточностью, а также требованием проведения пострегистрационного исследования по сравнению сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола. Это исследование, названное FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), все еще не завершено [11], а его особенностью и неоспоримым преимуществом является использование новой аптечной системы доставки (и учета) лекарственных препаратов непосредственно пациенту, что отождествлялось с низкой частотой выхода из исследования по причине прекращения приема препаратов [12]. Ранее, в 2012 г., была опубликована статья, посвященная CARES [13], и вскоре стартовало двойное слепое мультицентровое неконтролируемое проспективное исследование, целью которого было сравнение сердечно-сосудистой безопасности аллопуринола и фебуксостата [1]. В соответствии с дизайном доза препаратов подбиралась индивидуально путем титрования до достижения целевого уровня МК сыворотки (менее 6 мг/дл). У 39% пациентов имелся в анамнезе инфаркт миокарда, у 14% — инсульт, у 13% — заболевания периферических сосудов, у 20% — застойная сердечная недостаточность, 28% были ранее госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии. Основная конечная точка включала смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или нестабильную стенокардию с неотложной реваскуляризацией. Среди других вторичных точек рассматривались другие составляющие, относящиеся к лекарственной безопасности, отдельные компоненты первичной конечной точки и смерть от любой причины. В марте 2018 г. в журнале *The New England Journal Of Medicine* были опубликованы результаты в среднем 32-месячного наблюдения (максимальный срок составил 85 мес.) за 6190 пациентами с подагрой, свидетельствующие о том, что смертность от всех причин и ССЗ была выше в группе пациентов, которым был назначен фебуксостат. Другим итогом было то, что у 3098 пациентов, рандомизированных в группу фебуксостата, сывороточный уровень МК на протяжении 72 мес. наблюдения был достоверно ниже, чем у 3098 пациентов группы аллопуринола. Обращала на себя внимание и небывало высокая для проспективных исследований частота прекращения приема препарата (56,6%) и отказа от последующего наблюдения (45%). Тем не менее некоторыми авторами довольно быстро был сделан вывод о том, что фебуксостат не следует использовать в качестве терапии первой линии [14]. И если данная позиция основывается на том, что было выявлено повышение частоты смертности от всех причин и от ССЗ в группе фебуксостата, и она не требует аргументации, то причинами, по которым данные выводы представляются весьма спорными, являются, во-первых, недостатки дизайна, статистического анализа, неучтенные характеристики групп и т. д. в рамках исследования CARES и, во-вторых, отличные от результатов CARES данные значительного числа других сравнительных исследований и метаанализов, посвященных проблеме.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ CARES

Как уже говорилось, исследование CARES, как и более ранние работы, показало, что применение фебуксоста-

та характеризовалось ожидаемо большим уратснижающим эффектом в сравнении с аллопуринолом. Это послужило основанием для обсуждения гипотезы о том, что чрезмерное снижение МК может быть столь же пагубным, как и ее высокий уровень [15], т. к. это уменьшает антиоксидантную емкость плазмы, 50% которой составляет именно МК [16]. Это косвенно подтверждают данные нескольких крупных популяционных исследований, показавших U-образную зависимость между сывороточным уровнем МК и смертностью, хотя для низкого уровня МК эта закономерность была не столь очевидной [17–19], а при включении в анализ алиментарных факторов (недоедания) U-образная кривая трансформировалась в J-образную [20].

По мнению T.L.T.A. Jansen и M. Janssen, помимо алиментарных причин, возможно, следует учитывать и прием НПВП [15]. Снижение сывороточного уровня МК ниже порогового значения в 360 мкмоль/л у пациентов с подагрой приводило к 2-кратному снижению риска общей и почти 2,5-кратному — сердечно-сосудистой смертности, причем успех уратснижающей терапии не зависел от принимаемого препарата, но снижение менее 300 мкмоль/л в работе не рассчитывалось, возможно, потому, что пациентов с достигнутым сывороточным уровнем МК <360 мкмоль/л было лишь 16,3% из 1163 пациентов и, вероятно, подобный анализ не был возможен [21]. В группе фебуксостата 61% пациентов принимали препарат в дозе 80 мг/сут, в эквивалентной дозе (600 мг/сут) аллопуринол получали только 4% пациентов, наиболее часто назначаемая доза аллопуринола была 300 мг/сут (44,6%), что соответствует 40 мг/сут фебуксостата [22]. Странно, что это не учли при разработке дизайна CARES, где различия в уровне урикемии были получены в результате несоответствия доз принимаемых препаратов, хотя это характерно и для предшествующих работ. Например, в работе M.A. Becker et al. у 14% принимавших фебуксостат 120 мг/сут (n=292) сывороточный уровень МК снизился недопустимо низко (<3 мг/дл [<180 мкмоль/л]), а у принимавших аллопуринол таких случаев не было (n=145) [6].

Другим объяснением результатов CARES может быть то, что в группе принимавших фебуксостат число пациентов, получавших НПВП (исключая ацетилсалициловую кислоту), было более чем в 2 раза большим (4,8% в группе фебуксостата против 2,2% в группе аллопуринола); аналогичные различия определялись и для применения аспирина (в группе аллопуринола было в 2 раза меньше не пользующихся аспирином). Интересно, что при этом частота приступов в группах была схожей (0,68 приступа в год при приеме фебуксостата и 0,63 приступа в год — аллопуринола), а идея, что при инициации терапии фебуксостатом вероятность приступов может быть выше, чем при стартовом назначении низких доз аллопуринола (100 мг/сут) с последующим титрованием, также несостоятельна, т. к. с целью профилактики приступов пациентам назначали профилактически либо колхицин, либо, реже, НПВП или, еще реже, глюкокортикоиды. При этом вероятность приступов при назначении фебуксостата (80 мг/сут) и аллопуринола (300 мг/сут) при их профилактике с помощью НПВП тождественна [23]. Также в CARES не фиксировались интенсивность и продолжительность приступов артрита, хотя известно, что риск ССС максимален именно во время обострений артрита [24]. Наконец, те же T.L.T.A. Jansen и M. Janssen указывают на неоднородность групп, где многое «не в пользу» фебуксостата. Хотя средние значения (медианы) в группах по ключевым параметрам не различались, в группе фебуксостата была выше доля пациентов старше 65 лет, а так-

же пациентов, страдавших подагрой дольше 10 лет; пациентов с ИМТ >30 кг/м²; пациентов с сывороточным уровнем МК >10 мг/дл (600 мкмоль/л). Кроме того, в группе фебуксостата были выше доли пациентов, страдавших сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

К факторам, которые могли повлиять на результат, отнесится и уже упомянутый непомерно высокий процент прекративших лечение при значительной части смертей, произошедших сразу после прекращения терапии. Так, если исключить из анализа таких пациентов, относительный риск (ОР) смерти для фебуксостата перестал быть отличным от ОР для аллопуринола, снизившись с 1,22 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,01–1,47) до 1,09 (95% ДИ 0,94–1,28) [25]. Не связан ли неблагоприятный исход с рецидивом гиперурикемии, а не с приемом препарата? Помимо этого, стратификация сердечно-сосудистого риска в группах не проводилась, что, вкупе с наличием описанных различий, может быть дополнительным аргументом в пользу сомнений в достоверности данных CARES.

Наконец, самый простой вопрос: почему, если различий между частотой достижения первичной конечной точки во время или в 30-дневный период после прекращения терапии зарегистрировано не было (7,8% и 7,7% в группе фебуксостата и аллопуринола соответственно), отмечалось несоответствие между первичным исходом, который был схожим в обеих группах, и достоверно повышенной сердечно-сосудистой смертностью в группе фебуксостата?

Кроме того, даже если принять результаты CARES за неопровержимый факт преимущества аллопуринола перед фебуксостатом, отсутствие группы плацебо не позволяет сделать вывод, может ли фебуксостат отрицательно влиять на смертность, а аллопуринол оказывать благотворное воздействие? Более того, возможно, что оба препарата способствуют снижению риска, но в разной степени.

Следует отдельно остановиться и на других, пусть менее крупных, сравнительных исследованиях, направленных на изучение сердечно-сосудистых эффектов фебуксостата и аллопуринола, а также первых метаанализах, проведенных с данной целью.

В наиболее полный метаанализ, выпущенный в 2019 г., вошли 13 рандомизированных контролируемых исследований, в т. ч. FACT [23], CONFIRM [10], CARES [1], а также ряд более поздних работ, с общим объемом выборки 13 539 пациентов с подагрой или асимптоматической гиперурикемией [26]. В качестве конечной точки регистрировались: смертность от всех причин, смертность от ССЗ, любые нежелательные реакции, серьезные нежелательные реакции, нежелательные кожные реакции, а также совокупная частота смертности от ССЗ и неблагоприятных кожных реакций. Было продемонстрировано, что сердечно-сосудистый риск на фоне приема фебуксостата достоверно не отличается от такового при назначении аллопуринола во всей выборке (отношение шансов [ОШ] 0,72 [95% ДИ 0,24–2,13], p=0,55), так же, как и риск смерти от других причин (ОШ 0,78 [95% ДИ 0,31–2,0], p=0,60), но без включения в анализ данных CARES. При включении в анализ смертности исследования CARES демонстрировалось, что фебуксостат ассоциирован с более высоким риском сердечно-сосудистой и общей смертности, чем аллопуринол (ОШ 1,29 [95% ДИ 1,00–1,66], p>0,05 для смертности от всех причин; ОШ 1,29 [95% ДИ 1,00–1,67], p>0,05 для сердечной смертности). Иными словами, значение CARES было настолько велико, что полностью изменило результаты анализа. То есть если бы CARES не было проведено,

имеющиеся совокупные результаты других работ позволили бы с высоким уровнем доказательности утверждать, что сердечно-сосудистая безопасность аллопуринола и таковая фебуксостата сопоставимы.

Еще одним возможным недостатком подобных CARES работ, в которых был сделан акцент на исследовании глобальной безопасности ингибиторов ксантиноксидазы, является недостаточное внимание к возможности развития других фатальных осложнений, связанных с ними, помимо кардиоваскулярных. Так, с одной стороны, частота кожных реакций при использовании фебуксостата колеблется в пределах 2,1–10,5% [27] и сопоставима с таковой при приеме аллопуринола — 2–8% [28], тем не менее для аллопуринола подобные кожные реакции нередко бывают тяжелыми, в т. ч. с развитием эпидермального некролиза, синдрома Лайелла, синдрома Стивена — Джонсона, и летальностью, достигающей, по некоторым данным, 10–30% [29–31].

Именно попытка включить подобные нежелательные исходы в качестве конечной точки наряду с сердечно-сосудистыми катастрофами была реализована в метаанализе C.-W. Liu et al. [26]. Авторы показали, что, во-первых, в отношении неблагоприятных кожных реакций в целом фебуксостат был достоверно безопаснее аллопуринола (ОШ 0,50 [95% ДИ 0,30–0,85], $p=0,01$) и, что намного более важно, прием фебуксостата ассоциировался с более низким совокупным риском смерти из-за сердечно-сосудистых причин и тяжелых кожных реакций (ОШ 0,72 [95% ДИ 0,55–0,96], $p=0,02$). Данный результат не зависел от длительности наблюдения и не менялся в отдельной выборке для исследований, проведенных в Азии (ОШ 0,25 [95% ДИ 0,11–0,58], $p<0,01$). Важно и то, что в данный фрагмент анализа вошло исследование CARES, но в этой модели оно уже не могло повлиять на итоги анализа, который был в пользу фебуксостата.

Авторы также отмечают необъяснимо высокий процент прекращения приема препарата в исследовании CARES (56,6%), превышающий таковой в других ключевых работах (33,2% в исследовании FACT, 28,5% — в APEX и менее 20% — в других исследованиях).

Опубликованные также в 2019 г. данные другого масштабного метаанализа, выполненного C.-H. Chen et al. [32], были сходны с предыдущими. Из суммарно включенных 17 687 пациентов 12 007 получали терапию аллопуринолом и 5680 — фебуксостатом. Последний не ассоциировался с большим риском развития тяжелых ССЗ по сравнению с аллопуринолом (ОР 1,16 [95% ДИ 0,95–1,41], $p=0,152$), и риск смертности от ССЗ статистически значимо не отличался у фебуксостата и аллопуринола (ОР 1,84 [95% ДИ 0,57–5,95], $p=0,31$).

Перспективы дальнейшего изучения сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата

Если говорить об итогах отдельных исследований, обнародованных после старта или публикации результатов CARES, они также свидетельствуют в пользу сердечно-сосудистой безопасности и даже кардиопротективного эффекта фебуксостата.

M. Zhang et al. в 2018 г. были представлены данные когортного исследования, включившего 24 936 пациентов, принимавших фебуксостат, и 74 808 — аллопуринол, их средний возраст составил 76 лет [33]. В качестве первичной конечной точки были выбраны госпитализации по поводу

инфаркта миокарда или инсульта, в качестве вторичной — госпитализации по поводу инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации, вновь развившейся, или прогрессирования сердечной недостаточности, смертность от всех причин. В результате было показано, что уровень заболеваемости на первичной точке составил 3,43 на 100 человеко-лет среди принимавших фебуксостат и 3,36 среди принимавших аллопуринол (ОР 1,01 [95% ДИ 0,94–1,08]). Частота достижения вторичной точки, включая смертность от всех причин, не отличалась в обеих группах, при этом отмечалось снижение риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, получавших фебуксостат (ОР 0,94 [95% ДИ 0,91–0,99]).

Спустя 1 год были опубликованы результаты большого ретроспективного исследования, проведенного в Китае [34], которое включило 13 997 пациентов с подагрой, из них лишь 3607 пациентов постоянно получали терапию ингибиторами ксантиноксидазы, они и были включены в анализ (фебуксостат и аллопуринол в соотношении 1:3 соответственно). Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких как нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть, у пациентов, принимавших фебуксостат, был сопоставим с таковым при приеме аллопуринола (ОР 0,672 [95% ДИ 0,416–1,085], $p=0,104$), более того, наблюдалась тенденция к снижению частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью у пациентов, принимавших фебуксостат (ОР 0,529 [95% ДИ 0,272–1,029], $p=0,061$), что также идет вразрез с результатами CARES и согласуется с результатами предыдущего исследования.

Неясно и то, какие результаты в отношении как эффективности, так и безопасности уратснижающих препаратов могут быть получены в случае строгого следования существующим официальным рекомендациям, которые включают алгоритм переключения с терапии аллопуринолом на фебуксостат в случае неэффективности или плохой переносимости первого. Вполне вероятно, что у тех, кто по тем или иным причинам будет переведен с аллопуринола на фебуксостат, развитие хронических заболеваний, включая ССЗ, болезни почек, может быть больше уже на старте приема препарата, чем у тех, у кого применение аллопуринола окажется эффективным. Отчасти ответить на этот вопрос поможет проспективное исследование, стартовавшее в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, цель которого — оценка возможности достижения целевого уровня МК сыворотки и безопасности при применении уратснижающей терапии строго в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению подагры [35]. Особенностью исследования является применение максимальных доз как аллопуринола (до 900 мг/сут), так и фебуксостата (Азурик[®]) (80–120 мг/сут).

Таким образом, можно безапелляционно утверждать, что для получения окончательного ответа на вопрос, действительно ли различные ингибиторы ксантиноксидазы могут обладать разными эффектами в отношении риска развития ССЗ, должны быть проведены исследования, лишенные недостатков, которые были у исследования CARES, в т. ч. у пациентов с асимптоматической гиперурикемией, т. к. в данном случае возможно использование плацебо-контроля.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «ФП «Оболенское» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации

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