

Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике

Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Подагра — хроническое заболевание, требующее назначения постоянной урат-снижающей терапии. «Золотым стандартом» такой терапии является аллопуринол. В течение последнего десятилетия был синтезирован и появился в арсенале врачей новый препарат — фебуксостат, селективный ингибитор ксантиноксидазы. В статье проведен обзор литературы, посвященной основным клиническим исследованиям этого препарата, в которых была показана его эффективность, сопоставимая или превышающая эффективность аллопуринола, а также продемонстрировано возможное назначение его пациентам со сниженной функцией почек, с аллергической реакцией на аллопуринол или же с резистентностью к терапии аллопуринолом, что значительно улучшает прогноз у таких пациентов. При длительном приеме фебуксостата наблюдалось практически полное рассасывание тофусов и прекращение рецидивирования атак подагрического артрита. Все эти факты делают фебуксостат перспективным и необходимым препаратом для лечения подагры.

Ключевые слова: подагра, фебуксостат, аллопуринол.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Владимиров СА, Елисеев МС. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике. Современная ревматология. 2017;11(4):83–88.

Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice

Ilyinykh E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Gout is a chronic disease that requires permanent urate-lowering therapy. Allopurinol is the gold standard of this therapy. The novel drug febuxostat, a selective xanthine oxidase inhibitor, has been synthesized and introduced into clinical practice in the last 10 years.

The paper reviews the literature on the main clinical trials of febuxostat, which show its efficacy that is comparable to or more higher than that of allopurinol, as well as the possibility of using this drug for reduced kidney function, allergic reaction to allopurinol or resistance to therapy with allopurinol, which considerably improves prognosis in these patients. The long-term use of febuxostat is noted to result in almost complete resorption of tophi and in termination of gouty arthritis attacks. These findings allow febuxostat to be considered as a promising and essential medication for the treatment of gout. Great hopes are pinned on the extension of its application; there are ongoing investigations regarding the possibility of using this drug for asymptomatic hyperuricemia and other conditions accompanied by higher uric acid levels.

Keywords: gout; therapy; febuxostat; allopurinol.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinykh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Vladimirov SA, Eliseev MS. Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(4):83–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-83-88>

На протяжении по крайней мере двух тысячелетий человечество знает о существовании подагры. Долгое время возможности терапии заболевания были весьма ограниченными, и лишь пять десятилетий назад лекарственный арсенал, ранее включавший исключительно препараты симптоматического действия, был пополнен аллопуринолом, урат-снижающий эффект которого связан с ингибированием ксантиноксидазы. На сегодня это основной препарат для лечения подагры и единственный — с указанным механизмом действия, способный полностью контролировать заболевание. Препарат, безусловно, прекрасный, особенно при грамотном его применении, но, к сожалению, как и любое лекарственное средство, имеющий противопоказания, побочные эффекты и свое «терапевтическое окно». Вместе с тем новая стратегия терапии подагры предполагает необходимость по-

жизненного контроля уровня мочевой кислоты (МК), приема урат-снижающих препаратов, которые способны полностью предотвратить вероятность развития приступов артрита [1, 2].

Действие доступных антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию МК, направлено на фермент ксантиноксиредуктазу (КОР), который участвует в обмене пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов. КОР катализирует как минимум две стадии пуринового обмена: оксидацию гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Синтезируясь, в том числе как дегидрогеназа, КОР легко конвертируется в ксантиноксидазу, которая активно продуцирует супероксидные анионы и H_2O_2 [3]. Аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, оказывает двойное действие, выражающееся в подавлении трансформации

гипоксантина в МК и устранении выработки продуктов окислительного стресса, прежде всего активных форм кислорода.

Однако уже вскоре после внедрения препарата в практику был выявлен ряд его недостатков. Во-первых, были описаны серьезные, хотя и редкие, токсические реакции на аллопуринол, включающие эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность. Во-вторых, стало ясно, что у части пациентов аллопуринол неэффективен даже при достижении максимальной дозы. В-третьих, аллопуринол структурно похож на гипоксантин и участвует в широком спектре пуриновых и пиримидиновых реакций, что лишает его селективности и адресного действия [4]. Все это сделало актуальным внедрение в практику новых уратснижающих препаратов.

В 1998 г. в лаборатории Teijin в Японии, после нескольких лет безрезультатных опытов, был синтезирован препарат фебуксостат. В апреле 2008 г. EULAR одобрила выход фебуксостата на фармацевтический рынок [5]. В феврале 2009 г. препарат появился в США. Фебуксостат, представляющий собой 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильную кислоту, в отличие от аллопуринола является селективным непуриновым ингибитором КОР, его молекулярная масса составляет 316,38 Да, химическая формула — $C_{16}H_{16}N_2O_5S$.

Были проведены кинетические исследования взаимодействия фебуксостата с энзимом-мишенью, изучена образующаяся при этом кристаллическая структура фебуксостата — КОР. Показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру [6]. Но существует несколько отличий в механизме действия аллопуринола и фебуксостата. Так, аллопуринол связывается только с редуцированной формой энзима, в то время как фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КОР — редуцированной и окисленной (MoVI и MoIV). Это преимущество фебуксостата очень важно, учитывая, что две различные формы фермента могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм), превращаться друг в друга и «уходить» от действия аллопуринола. Фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности энзима, а аллопуринол только временно ингибирует фермент. Кроме того, аллопуринол демонстрирует более слабую связь с одной из форм энзима, тогда как фебуксостат ингибирует фермент путем образования высокоафинных крепких связей с обеими его формами. Наконец, фермент, ингибированный аллопуринолом, быстро реактивируется ($t_{1/2}=300$ мин при 25 °C) под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат, напротив, подавляет энзим длительно. Это объясняется формированием стабильных связей благодаря тому, что он не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов. И, возможно, самое главное отличие двух урат-снижающих препаратов в том, что фебуксостат в противоположность аллопуринолу практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [7]. Именно на эти различия в механизме действия фебуксостата и аллопуринола делалась ставка при синтезе нового препарата.

Метаболизм фебуксостата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой, в результате чего продуцируется ацил-глюкуронид (22–44% дозы препарата), и значительно реже — с цитохромом P450 (2–8% дозы), завершаясь продукцией окислительных метаболитов 67M1, 67M2 и 67M4 [8]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде и только 1–6% — в неизмененном виде. После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью абсорбируется (84%), на 99% связываясь белками крови [9]. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч [10]. Период полувыведения является дозозависимым и составляет 4–18 ч в дозе 10–120 мг [8, 11, 12]. Показано, что фебуксостат может приниматься совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [8]. Наличие патологии печени также не требует коррекции дозы: применение в течение 7 дней 80 мг фебуксостата у пациентов с повреждением печени различной степени не изменяло его фармакокинетических параметров и метаболитов, хотя у них уровень МК снижался в большей степени, чем у больных с нормальной функцией печени.

У пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности, что подтверждено и постмаркетинговыми исследованиями [13, 14]. Изучение безопасности и эффективности возрастающих доз фебуксостата в течение 24 нед у 70 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3Б–5-й стадий продемонстрировало достижение целевого уровня МК до <6 мг/дл более чем в 70% случаев. Многофакторный анализ показал, что снижение сывороточного уровня МК прямо коррелировало с увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением протеинурии. Фебуксостат был безопасен и эффективен при лечении ХБП 3Б–5-й стадий. К 24-й неделе исследования снижение уровня МК составило >44% у пациентов с ХБП 3Б стадии и >50% с ХБП 4-й стадии [15, 16].

Хотя фебуксостат метаболизируется через связь с глюкуронозилтрансферазой и в меньшей степени с цитохромом P450, в исследованиях *in vitro* ибупрофен и варфарин не влияли на связь фебуксостата с белками плазмы, и наоборот [17]. В этой же работе было продемонстрировано минимальное действие фебуксостата на активность любого цитохрома. Назначение одновременно 80 мг/сут фебуксостата и 50 мг/сут гидрохлортиазида в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к недостоверному повышению сывороточного уровня МК [18, 19].

Безусловно важным стало изучение взаимодействия фебуксостата с препаратами, которые используются для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [20, 21]. Полученные результаты показали отсутствие их взаимного влияния на фармакокинетику.

Эффективность и безопасность фебуксостата изучались в таких крупных исследованиях, как FACT, APEX и CONFIRMS, а также FOCUS и EXCEL. Результаты рандомизированного двойного слепого 52-недельного многоцентрового исследования III фазы ($n=760$), в котором сравнивались безопасность и эффективность различных доз фебуксостата и аллопуринола (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial, FACT), были опубликованы в 2005 г. [22]. Критериями исключения из исследования явились приме-

нение антигиперурикемической терапии на момент скрининга, а также препаратов, которые влияют на уровень МК (азатиоприн, 6-меркаптопурин, тиазидные диуретики, аспирин, салицилаты), ксантинурия в анамнезе, признаки почечной недостаточности (уровень креатинина в крови >133 мкмоль/л, клиренс креатинина <50 мл/мин), использование преднизолона >10 мг/сут, изменение заместительной гормональной или противозачаточной терапии в течение последних 3 мес, беременность и лактация, индекс массы тела (ИМТ) >50 кг/м², сопутствующие заболевания печени, а также регулярный прием алкоголя >14 усл. ед в неделю. Большинство пациентов составляли мужчины, средний возраст — 50 лет, длительность подагры — около 12 лет. У 24% пациентов диагностированы подкожные тофусы, у 16% — уролитиаз. Ранее терапию аллопуринолом получали 44% пациентов. У 44% обследованных имелась артериальная гипертонзия, у 34% — гиперлипидемия, у 10% — атеросклеротические кардиоваскулярные болезни, у 62% — ожирение (ИМТ ≥ 30). Средний уровень МК — 583 мкмоль/л, у 35% больных отмечалось легкое и умеренное нарушение почечной функции. Целевой уровень МК (<360 мкмоль/л) в трех измерениях был достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг фебуксостата, у 62%, принимавших 120 мг фебуксостата, и у 21%, принимавших 300 мг аллопуринола ($p<0,001$ при сопоставлении любой дозы фебуксостата с аллопуринолом). В первые 8 нед для профилактики развития острых приступов артрита пациенты получали напроксен или колхицин. При этом в группе пациентов, принимавших 120 мг фебуксостата, количество обострений было выше ($p<0,001$), что может свидетельствовать о более выраженном снижении уровня МК, приводящем к обострению. Количество атак артрита к концу исследования уменьшилось во всех группах пациентов. Важно, что через 49–52 нед терапии острый артрит у пациентов, достигших целевого уровня МК, развивался реже, чем при более высоких значениях этого показателя (6 и 14% больных соответственно; $p=0,005$). Уменьшение количества и размеров тофусов не отличалось в группах. Частота нежелательных явлений (НЯ) также была одинаковой в группах. У 88 пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, 98 пациентов, принимавших 120 мг, и 66 пациентов, получавших аллопуринол, лечение было прекращено в основном из-за НЯ и обострения артрита. Наиболее часто отмечалось повышение уровня трансаминаз: у 5 пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, у 7 пациентов, получавших 120 мг фебуксостата, и у 1 пациента, леченного аллопуринолом ($p=0,04$ при сопоставлении двух последних групп). Таким образом, в данном исследовании продемонстрированы лучшая эффективность фебуксостата и сопоставимая безопасность фебуксостата и аллопуринола. Очевидная критика исследования FACT состояла в том, что в нем не было пациентов с уровнем креатинина в сыворотке >133 мкмоль/л, так как эта группа включала бы значительную долю обычной когорты больных подагрой, и что доза аллопуринола не была повышена в соответствии с обычной клинической практикой.

Другое крупное исследование III фазы — APEX (Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) [23]. В нем участвовали 1067 пациентов с подагрой, у которых уровень МК превышал 480 мкмоль/л. В этой работе сопоставлялись безопасность и эффективность различных доз фебуксостата с плацебо и аллопуринолом.

Кроме того, изучалась эффективность лечения пациентов с поражением почек. В исследование было включено 40 больных с умеренными нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина — от 1,6 до 2,0 мг/дл). Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие плацебо, фебуксостат в дозах 80, 120 и 240 мг или аллопуринол. Исследование продолжалось 28 нед. В группах фебуксостата коррекции дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах аллопуринола учитывался уровень креатинина. У пациентов с уровнем креатинина $\leq 1,5$ мг/дл доза аллопуринола составляла 300 мг/сут, с уровнем креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл — 100 мг/сут. В группах, получавших 80, 120, 240 мг фебуксостата, 300/100 мг аллопуринола и плацебо, количество пациентов, у которых при последующих трех визитах зафиксирован целевой уровень МК, составило соответственно 48, 65, 69, 22 и 0% ($p<0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек этот показатель составил 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно. К концу исследования целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов, получавших фебуксостат (у 76–94% в зависимости от дозы), и только у 41 и 1%, использовавших аллопуринол и плацебо соответственно ($p<0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Частота и спектр НЯ в группах не различались. Интересно, что у пациентов с нарушением функции почек прием фебуксостата в дозе 240 мг, в два раза превышающей зарегистрированную в настоящий момент максимальную суточную дозу, не приводил к увеличению частоты побочных эффектов. Сделан вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК, а также хорошо переносится в любой дозе.

Интересные данные получены в отношении сывороточных концентраций ксантина и гипоксантина. Известно, что при терапии аллопуринолом высок риск образования и накопления ксантиновых депозитов в тканях, а также ксантинурии [24]. При терапии фебуксостатом концентрация этих двух предшественников МК не превышала допустимых значений в сыворотке крови, и в моче не определялись кристаллы ксантина.

Продолжением исследований FACT и APEX является исследование EXCEL [25]. В нем участвовали 1086 пациентов с подагрой, завершивших вышеуказанные исследования. Длительность предварительного приема фебуксостата 80 мг составила 492 дня, 120 мг — 428 дней, аллопуринола 300/100 мг (в зависимости от почечной функции) — 271 день. Частота приступов артрита в группах пациентов в первый год лечения составила в среднем 1,4; 1,72 и 1,49 соответственно. На второй год терапии она многократно снизилась во всех группах, составив 0,11 на фоне приема аллопуринола и 0,19 на фоне приема фебуксостата 80 мг, а при применении фебуксостата 120 мг приступов не отмечалось вовсе. НЯ возникали нечасто, крайне редко служили причиной отмены препаратов.

В дополнение к этим исследованиям в 2008 г. на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологов (ACR) были доложены результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы (CONFIRMS), в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой ($n=2269$). Пациенты были рандоми-

зированы на группы, получавшие фебуксостат 40 или 80 мг/сут либо аллопуринол 200 или 300 мг/сут в зависимости от почечной функции (больные со скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин принимали 200 мг/сут аллопуринола) [26, 27]. Целью исследования было выяснить, какое количество больных в каждой группе к концу исследования достигнет нормоурикемии (уровень МК в сыворотке крови <6 мг/дл), и определить уровень МК у пациентов с нарушением функции почек. Средний сывороточный уровень МК составил 9,6 мг/дл. У 1483 больных диагностировано нарушение функции почек. У 45% пациентов, которые принимали 300 мг/сут аллопуринола, и у такого же количества больных, получавших 40 мг фебуксостата, достигнут сывороточный уровень МК $<6,0$ мг/дл. У пациентов, леченных фебуксостатом 80 мг/сут, результат статистически превосходил таковой в двух других группах — нормоурикемии констатирована в 67% наблюдений. Сходный результат был получен и у пациентов с различной степенью почечной недостаточности: у 72% пациентов, получавших фебуксостат 80 мг/сут, достигнут целевой уровень МК, тогда как в группах, принимавших фебуксостат 40 мг/сут или аллопуринол, таких больных было 50 и 42% соответственно. Не получено статистически достоверных различий между группами по развитию неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф. За время исследования умерло 5 больных. По одному летальному исходу зарегистрировано в каждой группе фебуксостата и три — в группе аллопуринола.

Таким образом, исследование CONFIRMS подтвердило данные исследований FAST и APEX о более эффективном снижении уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата по сравнению с аллопуринолом при индивидуально подобранной дозе препарата.

Интересны результаты 2-летнего открытого исследования, которое проводилось после 4-недельного слепого исследования II фазы и в котором 69 из 116 пациентов продолжили длительную терапию фебуксостатом [28]. Пациенты изначально принимали 80 мг препарата с дальнейшим титрованием дозы до 40 или 120 мг в зависимости от уровня МК и побочных эффектов. Профилактика развития артрита колхицином проводилась лишь на начальной стадии. У большинства пациентов (74–81%) сохранялся целевой уровень МК в течение всего периода исследования. У небольшой когорты пациентов ($n=9$) наблюдалась следующая динамика состояния тофусов: при достижении целевого уровня МК они уменьшались, в остальных случаях увеличивались. Фебуксостат оказался столь же эффективным и безопасным и у 8 пациентов с непереносимостью аллопуринола [29].

В дальнейшем эти же авторы опубликовали данные уже 4-летнего приема фебуксостата у 61 больного подагрой (исследование FOCUS) [30]. Количество пациентов с целевым уровнем МК было стабильным и составляло в первый год лечения 78%, на второй год — 76%, на третий и четвертый год — 84 и 90% соответственно. Потребность в противовоспалительной терапии возникающих обострений снизилась в течение первых 2 лет. У 20 (76,9%) из 26 больных с тофусами на момент включения в исследование через 4 года констатировано их полное рассасывание. FOCUS — наиболее длительное исследование, показавшее эффективность фебуксостата в отношении основных проявлений подагры — гиперурикемии, артритов и тофусов.

Высказывались опасения относительно потенциальных сердечно-сосудистых рисков, связанных с фебуксостатом. Основанием для таких опасений послужили результаты исследований III фазы и уже имеющийся постмаркетинговый опыт использования препарата. В объединенных исследованиях FAST и APEX число пациентов с инфарктом миокарда, нефатальным инсультом или гибелью от сердечно-сосудистого заболевания было больше в группе получавших фебуксостат. Эти результаты не были статистически значимыми и не нашли подтверждения в исследовании CONFIRMS. Тем не менее в Европе фебуксостат не рекомендуется назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Однако пока неясно, связаны ли сердечно-сосудистые события в этой работе с высокой распространенностью традиционных факторов риска, таких как мужской пол, возраст, артериальная гипертензия и сахарный диабет, у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Для дальнейшего изучения этой ассоциации в настоящее время проводятся два крупномасштабных исследования (FAST и CARES) [31, 32].

В последние 10 лет появились постмаркетинговые исследования фебуксостата, от которых хотелось бы получить ответ на вопрос прежде всего о возможности применения препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами, сердечной недостаточностью, а также о его влиянии на риск развития кардиальной патологии, диапазоне терапевтических доз при поражении почек. Интересны и перспективны комбинации фебуксостата с другими урат-снижающими препаратами. Так, опубликованы данные исследования американских коллег, подтверждающие эффективность, а главное, безопасность высоких доз фебуксостата [33].

В исследовании японских авторов фебуксостат эффективно снижал уровень МК у пациентов 65 лет и старше. При этом урат-снижающий эффект был более выражен у женщин и не зависел от исходного уровня МК [34, 35].

В ряде исследований продемонстрированы возможности комбинированной терапии, включающей одновременный прием ингибиторов ксантиноксидазы и современных урикозуриков. N. Dalbeth и соавт. [36] наблюдали снижение уровня МК <5 мг/дл у 57% пациентов с тофусной подагрой при сочетанном назначении 80 мг фебуксостата и 200 мг лезинурада и у меньшего числа больных (47%), получавших фебуксостат 80 мг в качестве монотерапии. Использование сочетания лезинурада 200 мг и фебуксостата 80 мг оказалось столь же эффективным, как и фебуксостата в дозе 120 мг. В III фазе исследования назначение лезинурада 200 мг + аллопуринола 300 мг приводило к снижению уровня МК <6 мг/дл у 54% пациентов, фебуксостата 80 мг — у 74% и фебуксостата 120 мг — у 80%, тем самым обозначив большую эффективность фебуксостата в качестве монотерапии, чем комбинации лезинурада и аллопуринола [37].

Опубликованы интересные данные, касающиеся влияния фебуксостата на инсулинорезистентность (ИР), экспрессию высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), что важно для терапии такого метаболического заболевания, как подагра [38]. В это исследование было включено 42 пациента с подагрой и 20 испытуемых группы контроля, сопоставимых по возрасту и полу. Определяли уровень инсулина и глюкозы натощак, вч-СРБ. ИР оценивали с использованием индекса НОМА-IR. У пациентов с подагрой были более высо-

ОБЗОРЫ

кие показатели МК, инсулина, индекс НОМА-IR и уровень вч-СРБ, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После 4, 12 и 24 нед лечения фебуксостатом концентрация МК и вч-СРБ была существенно ниже исходной ($p < 0,05$). Уровень инсулина и индекс НОМА-IR несколько снизились после 4 нед терапии и значительно уменьшились через 12 и 24 нед лечения. Таким образом, фебуксостат позволяет эффективно контролировать уровень МК в сыворотке и повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой.

В 2017 г. фебуксостат был зарегистрирован в России, и мы на собственном опыте убедились в его эффективности у пациента с хронической тофусной подагрой и аллергической реакцией на аллопуринол. Пациенту был назначен фебуксостат 80 мг/сут с дальнейшей эскалацией дозы до 120 мг/сут, что привело к более чем 90% рассасыванию то-

фусов и прекращению приступов артрита менее чем через год терапии [39].

Таким образом, фебуксостат уже продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с таковой аллопуринола. Более того, появление фебуксостата стало спасением для пациентов со сниженной функцией почек, резистентностью к аллопуринолу и аллергической реакцией на него. С внедрением фебуксостата в клиническую практику у пациентов с подагрой появилась возможность постоянно получать урат-снижающую терапию, кроме того, у них улучшился прогноз заболевания. Возлагаются большие надежды на расширение применения фебуксостата, ведутся исследования, связанные с возможностью его использования при бессимптомной гиперурикемии и других состояниях, сопровождающихся повышением уровня МК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: Гэотар МЕДИА; 2017. С. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: Geotar MEDIA; 2017. P. 253-64.]
3. Okamoto K, Eger BT, Nishino T, et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17;278(3):1848-55. Epub 2002 Nov 5.
4. Елисеев МС. Лечение подагры: что важно помнить, чтобы избежать ошибок. Доктор.ру. 2013;(2):63-9. [Eliseev MS. Gout treatment: what is important to remember to avoid errors. *Doktor.ru*. 2013;(2):63-9. (In Russ.).]
5. EMA (European Medicines Agency). <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/adenuic/adenuic.htm>
6. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
7. 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. *Arthritis Rheum*. 2003;48 Suppl 9:S531.
8. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):821-41.
9. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*. 2008 May;38(5):496-510. doi: 10.1080/00498250801956350.
10. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2187-94. Epub 2006 Nov 28.
11. Grabowski B.A., Khosravan R., Vernillet L., et al. Metabolism and excretion of [14C] febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;51(2):189-201. doi: 10.1177/0091270010365549. Epub 2010 Mar 30.
12. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics and safety of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1119-22.
13. Swan S, Khosravan R, Mauer MD, et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthritis Rheum*. 2003;48(suppl 9):529.
14. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
15. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
16. Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):2035-43. doi: 10.1002/art.39654.
17. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*. 2008 May;38(5):496-510.
18. Grabowski BA, Khosravan R, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Febuxostat, a Non-Purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Dose Escalation Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinetics*. 2006 Aug;45(8):821-41.
19. Grabowski BA, Khosravan R, Wu JT, et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):57-64.
20. Khosravan R, Mayer MD, Wu JT. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. *Arthritis Rheum*. 2005;52(suppl):102-3.
21. Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N, et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol*. 2006 Aug;46(8):855-66.
22. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
23. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, 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 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
24. Seegmiller JE. Xanthine stone formation. *Am J Med*. 1968 Nov;45(5):780-3.
25. Wortmann RL, Becker MA, Schumacher HR, 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.

26. Becker MA, Schumacher HR, 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. The Meeting of the American College of Rheumatology. San Francisco; 2008.
27. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
28. Schumacher HR, Wortmann R, Becker M, et al. Long-term safety and efficacy of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis* 2005 Jul; 64 Suppl. 3:498.
29. Becker MA, Schumacher Jr HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005 Mar; 52(3):916-23.
30. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, 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 [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis* 2006 Jul; 65 Suppl. II: 93
31. White W, Chohan S, Dabholkar A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):14-20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011. Epub 2012 Jun 13.
32. MacDonald T, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the febuxostat versus allopurinol streamlined trial (FAST): a large prospective, randomized open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
33. Abeles AM. Advances in Urate-Lowering Therapy: Time to Revisit High-Dose Febuxostat. *Am J Ther*. 2017 May;24(3):e241-e242. doi: 10.1097/MJT.0000000000000565.
34. Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):779-83. doi: 10.3109/14397595.2015.1016257. Epub 2015 Jun 12.
35. Mizuno T, Hayashi T, Hikosaka S, et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients. *Clin Interv Aging*. 2014

Sep 4;9:1489-93. doi: 10.2147/CIA.S70855. eCollection 2014.

36. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a novel selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat, in patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1903-1913. doi: 10.1002/art.40159. Epub 2017 Aug 4.
37. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):203-212. doi: 10.1002/art.39840.
38. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.
39. Елисеев МС, Шаяхметова РУ. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. Современная ревматология. 2017;11(3):81-4. [Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3): 81-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-81-84

Поступила 10.11.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.