

# Нові можливості в корекції гіперурикемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію

**В.В. Черненко, В.Й. Савчук, Н.І. Желтовська, Д.В. Черненко, Ю.М. Бондаренко**  
ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення ефективності вживання та особливостей застосування препарату фебуксостат у корекції рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові у хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) та сечокислу гіперкристалурію (СКГК) порівняно з алопуринолом.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 310 пацієнтів із СКХ та СКГК, у яких виявлено гіперурикемію. Пацієнти 1-ї групи (n=124) приймали фебуксостат, 2-ї групи (n=186) – алопуринол. Контроль рівня СК у плазмі крові та сечі проводили 1 раз на місяць перші 3 місяці та 1 раз у 2 місяці у наступні 10 місяців.

**Результати.** Залежно від швидкості досягнення цільового рівня СК у сироватці крові в процесі лікування обома препаратами виділено три групи: а – 106 (36,3%) пацієнтів зі швидким досягненням цільового рівня СК у сироватці крові (у перші 2 міс); б – 100 (35,2%) пацієнтів зі значним зниженням урикемії у перші 2 міс та тривалим терміном досягнення цільового рівня СК у сироватці крові (понад 4 міс); с – 86 (29,4%) пацієнтів з тяжкою корекцією гіперурикемії (понад 9 міс).

Вживання фебуксостату дає можливість швидше та безпечніше досягти цільового рівня СК у плазмі крові, ніж алопуринолу – через 4 міс у 102 (82,3%) пацієнтів 1-ї групи проти 61 (36,2%) пацієнта 2-ї групи. Абсолютні значення рівня СК у плазмі крові не є орієнтиром у виборі початкової дози фебуксостату. Критерієм для безпечного переведення пацієнтів на підтримувальні дози урикозастатичних препаратів є нормалізація рівня СК не тільки в сироватці крові, а й у сечі.

Застосування урикозастатичних препаратів фебуксостат та алопуринол потребує індивідуального підбору лікувальної та підтримуючої доз, заснованого на динамічному контролі за рівнем СК сироватки крові та сечі в процесі лікування на тривалій період часу. Достовірне зростання рівня добового діурезу на тлі застосування обох урикозастатичних препаратів може свідчити про покращення функції нирок та можливість відновлення функціонального стану каналцевого апарату на тлі адекватної корекції гіперурикемії, можливість зворотних змін, викликаних уратною нефропатією, що більш виражене під час вживання фебуксостату.

**Заключення.** Фебуксостат є сучасним потужним непуриновим урикозастатичним препаратом із селективною дією та кращою ефективністю (93,5% в 1-й групі проти 78,1% пацієнтів 2-ї групи), а також переносимістю, ніж алопуринол (побічні ефекти у 9,6% пацієнтів). Включення препарату фебуксостат у комплекс заходів з про- та метафілактики СКХ для більш швидкої та безпечної корекції гіперурикемії дасть можливість підвищити їхню ефективність.

**Ключові слова:** гіперурикемія, сечова кислота, нефролітиаз, фебуксостат, алопуринол, метафілактика, нефролітиаз.

## Current possibilities in the correction of hyperuricemia in patients with urolithiasis and uric acid hypercrystallization

**V.V. Chernenko, V.Y. Savchuk, N.I. Zheltovska, D.V. Chernenko, Yu.M. Bondarenko**

**The objective:** to study the effectiveness of the reception and the peculiarities of the use of the drug febuxostat in the correction of the level of uric acid (UA) in the blood serum of patients with urolithiasis and uric acid (UA) hypercrystalluria compared with allopurinol.

**Materials and methods.** The study involved 310 patients with urolithiasis and UAH in whom hyperuricemia was detected. Patients of the 1st group (n = 124) took febuxostat, the 2nd group (n = 186) took allopurinol. Monitoring the level of UA in blood serum and urine was performed 1 time per month for the first 3 months and 1 time in 2 months for the next 10 months.

**Results.** Depending on the speed of reaching the target level of serum UA in the course of treatment with both drugs, three groups were identified: a - 106 (36.3%) patients with fast achievement of the target level of UA in serum (in the first 2 months); b – 100 (35.2%) patients with a significant decrease in uricemia in the first 2 months and a long time to reach the target UA values in blood serum (more than 4 months); s – 86 (29.3%) patients with severe correction of hyperuricemia (more than 6 months).

The use of febuxostat makes it possible to achieve the target serum UA level faster and safer than allopurinol – after 4 months in 102 (82.3%) patients of the 1<sup>st</sup> group compared with 61 (36.2%) patients of the 2nd group. The absolute values of the level of UA in plasma are not decisive in the choice of the initial dose of febuxostat. The criterion for the safe transfer of patients to maintenance doses of uricostatic drugs is the normalization of UA levels not only in blood serum, but also in urine. The use of febuxostat and allopurinol preparations requires an individual selection of therapeutic and maintenance doses, based on dynamic control of the level of UA in the blood serum and urine during treatment for a long period of time. A significant increase in the level of daily diuresis while taking both uricostatic drugs may indicate an improvement in renal function and also the possibility of restoring the functional state of the tubular apparatus against the background of an adequate correction of hyperuricemia, the possibility of reverse changes caused by urate nephropathy is more pronounced while taking febuxostat.

**Conclusion.** Febuxostat is a modern powerful uricostatic drug with a selective mechanism of action and better efficacy (93.5% in the 1st group compared to 78.1% of the patients in the 2nd group), as well as tolerance than allopurinol (side effects in 9.6% of patients). The inclusion of febuxostat in the complex of measures for prophylactic and metaphylaxis of urolithiasis for faster and safer correction of hyperuricemia will make it possible to increase their effectiveness.

**Key words:** hypercrystalluria, uric acid, urolithiasis, febuxostat, allopurinol, metaphylaxis.

## Новые возможности в коррекции гиперурикемии у больных мочекаменной болезнью и мочекислой гиперкристаллурией

**В.В. Черненко, В.И. Савчук, Н.И. Желтовская, Д.В. Черненко, Ю.Н. Бондаренко**

**Цель исследования:** изучение эффективности приема и особенностей применения препарата фебуксостат в коррекции уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у больных мочекаменной болезнью (МКБ) и мочекислой гиперкристаллурией (МКГК) по сравнению с аллопуринолом.

**Матеріали та методи.** В дослідванні прийняли участь 310 пацієнтів з МКБ і МКГК, у яких виявлена гіперурикемія. Пацієнти 1-ї групи (n=124) приймали фебуксостат, 2-ї групи (n=186) – алопуринол. Контроль рівня МК в сироватці крові і в мочі проводили 1 раз в місяць перші 3 місяця і 1 раз в 2 місяця в наступні 10 мес.

**Результати.** В залежності від швидкості досягнення цільового рівня МК в сироватці крові в процесі лікування обоими препаратами виділено три групи: а – 106 (36,3%) пацієнтів з швидким досягненням цільового рівня МК в сироватці крові (в перші 2 мес); б – 100 (35,2%) пацієнтів со значительним зниженням урикемії в перші 2 мес і довгим терміном досягнення цільових значень МК в сироватці крові (більше 4 мес); с – 86 (29,3%) пацієнтів з важкою коррекцією гіперурикемії (більше 6 мес).

Застосування фебуксостата дає можливість швидше і безпечніше досягти цільового рівня МК в сироватці крові, ніж алопуринолу – через 4 мес у 102 (82,3%) пацієнтів 1-ї групи по порівнянню з 61 (36,2%) пацієнтом 2-ї групи. Абсолютні значення рівня МК в плазмі крові не являються визначальними в виборі початкової дози фебуксостата. Критерієм для безпечної переведення пацієнтів на підтримуючі дози урикозастатических препаратів являється нормалізація рівня МК не тільки в сироватці крові, але і в мочі. Застосування препаратів фебуксостат і алопуринол потребує індивідуального підбору лікувальної і підтримуючої доз, заснованого на динамічному контролі за рівнем МК в сироватці крові і в мочі в процесі лікування в термін довготривалого періоду часу. Надійне збільшення рівня добового діурезу на фоні застосування обох урикозастатических препаратів може свідчити про покращення функції нирок, а також можливість відновлення функціонального стану каналцевого апарату на фоні адекватної корекції гіперурикемії, можливості зворотних змін, викликаних ураженням нирок, що більш виражено в час прийому фебуксостата.

**Висновки.** Фебуксостат являється сучасним потужним урикозастатическим препаратом з селективним механізмом дії і кращою ефективністю (93,5% в 1-ї групі по порівнянню з 78,1% пацієнтів в 2-ї групі), а також переносимістю, ніж алопуринол (побічні ефекти у 9,6% пацієнтів). Включення препарату фебуксостат в комплекс заходів по про- і метафілаксії мочекаменної хвороби для більш швидкої і безпечної корекції гіперурикемії дає можливість покращити їх ефективність.

**Ключові слова:** гіперурикемія, мочева кислота, мочекаменна хвороба, фебуксостат, алопуринол, метафілаксія.

Поширеність гіперурикемії у світі становить від 2% до 12% [29]. Відповідно до рекомендацій EULAR [32], гіперурикемію вважається підвищенням рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові понад 360 мкмоль/л (6 мг/дл) [9, 31]. Урикозастатичну терапію рекомендують починати одразу з моменту виявлення гіперурикемії у пацієнтів до 40 років та у пацієнтів з високим рівнем СК у сироватці крові більше 8 мг/дл (480 мкмоль/л) [30, 32]. Цільовим рівнем необхідно вважати рівень СК менше 6 мг/дл (360 мкмоль/л), тобто нижче значень супернатуралізації середовища моноуратом натрію. Його необхідно підтримувати протягом усього життя. З метою розчинення вже наявних кристалів у тканинах організму (тофусів) необхідно намагатися досягти сироваткової концентрації СК менше 5 мг/дл (300 мкмоль/л), але не нижче ніж 3 мг/дл (150–180 мкмоль/л) [31].

Гіперурикемія з відкладенням кристалів СК у тканинах та органах подагри є системним захворюванням [22]. Найбільш поширеною хворобою серед чоловіків та жінок старшого віку, для якої характерна гіперурикемія, є подагра [1]. Подагра є клінічним ускладненням гіперурикемії [6], і ризик її розвитку збільшується в геометричній проекції залежно від рівня СК у плазмі крові [7, 8]. Тривала некоригована гіперурикемія може призвести до важкої інвалідності [3], порушення функції нирок та розвитку ниркової недостатності [2], нападів подагри [4, 5]. Гіперурикемію та гіперурикемію виявляють у переважній більшості хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ), незалежно від виду нефролітіазу [27].

Отже, СКХ можна розглядати як одну з ниркових форм проявів подагри. Відкладення кристалів СК пері- та інтраканалікулярно призводить до порушення трофіки каналцевого апарату, деградації та десквамації каналцевого епітелію, що викликає порушення функції каналців, зниження діурезу, перенасичення сечі каменеутворювальними солями та гіперкристалурією, тобто є промотором процесів каменеутворення [27].

Метою урикозастатичної терапії є корекція рівня урикемії, яка дає можливість запобігти відкладенню нових кристалів СК і натрій урату, та сприяє розчиненню кристалів, які вже утворилися [9]. Нормалізація рівня гіперурикемії та гіперурикемії є однією з основ про- та метафілаксії СКХ [26].

До недавнього часу єдиним препаратом з урикозастатичною дією, який застосовували для корекції гіперурикемії, був блокатор ксантиноксидази – алопуринол. Однак під час вживання алопуринолу досить часто відзначають побічні ефекти, недостатню його ефективність, неможливість вживання під час нападів подагри, а також застосування препарату у хворих з явищами ниркової недостатності.

З'ява нового препарату фебуксостат значно покращила та розширила можливості в корекції гіперурикемії у хворих на СКХ та сечокислу гіперкристалурію. У структурі молекул алопуринолу і фебуксостату та механізмах їхньої дії існують значні відмінності. Молекула фебуксостату є непуринною похідною, а алопуринол – пуриною. Фебуксостат є селективним інгібітором окисненої та відновленої форми ксантиноксидази [10–14], тоді як алопуринол – неселективним інгібітором ксантиноксидази і діє тільки на її відновну форму [10, 13–15]. Крім цього, алопуринол та його активний метаболіт оксипуринол інгібують окрім ксантиноксидази принаймні ще п'ять ферментів, які беруть участь у метаболізмі пуринів і пірамідинів [13]. Обидва препарати мають подвійний шлях виведення (нирки та печінка) [11, 12], але фебуксостат виводиться з організму активніше за алопуринол [13, 16], що дає можливість застосовувати його у хворих з нирковою недостатністю.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності вживання та особливостей застосування препарату фебуксостат у корекції гіперурикемії у хворих на СКХ та сечокислу гіперкристалурію порівняно з алопуринолом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 310 пацієнтів (126 жінок та 184 чоловіки) із СКХ та сечокислою гіперкристалурією, у яких виявлено гіперурикемію (СК у сироватці крові вище 360 мкмоль/л). Вік пацієнтів становив від 35 до 72 років (середній вік – 53,2±6,4 року). Показники гіперурикемії перед початком дослідження коливалися від 420 мкмоль/л (7,0 мг/дл) до 888 мкмоль/л (14 мг/дл). У 211 (72,3%) пацієнтів виявлено гіперурикемію (СК у сечі вище 4,0 ммоль/л) різного рівня. Показники креатиніну та сечовини у плазмі крові були в межах норми. Тривалість дослідження становила один рік. Хворі були розподілені на дві групи:

- 1-а група (n=124) – приймали фебуксостат,
- 2-а група (n=186) – приймали алопуринол.

За гендерними ознаками, середнім віком, масою тіла та початковим рівнем СК у сироватці крові та сечі групи не відрізнялися між собою.

Абсолютні показання для вживання обох препаратів:

1. Гіперурикемія вище 420 мкмоль/л (7 мг/дл), за умов наявності гіперурикемії та ще одного із симптомів подагри.
2. Гіперурикемія вище 600 мкмоль/л (10 мг/дл), незалежно від наявності гіперурикемії та симптомів подагри.

Окремі показаннями для вживання препарату фебуксостат:

1. Неefективність вживання максимальних доз алопуринолу (до 600 мг/добу) для корекції гіперурикемії.
2. Виражені побічні реакції на тлі приймання алопуринолу.

Вживання препаратів починали з половинної лікувальної дози препаратів: фебуксостат – з 40 мг/добу, алопуринол – з 100 мг/добу протягом першого місяця з паралельним застосуванням профілактичних доз колхіцину (хомбіоревману) та німесуліду. За наявності в анамнезі виразкової хвороби – вживання гастропротекторів протягом 10 днів. У разі відсутності побічних явищ на прийманні препаратів виходили на середню терапевтичну дозу – 80 мг/добу для фебуксостату та 300 мг/добу для алопуринолу. Відлік терміну дослідження починали з моменту початку вживання середньої терапевтичної дози.

У 18 (9,6%) пацієнтів, які приймали алопуринол, протягом першого місяця лікування виникли побічні явища:

- у 6 (3,6%) пацієнтів – біль у правому підребер'ї з нудотою,
- у 4 (2,1%) – шкірні висипки,
- у 3 (1,8%) – шлунково-кишкові розлади,
- у 4 (2,1%) – гострий напад подагричного артриту, який вимагав тривалого лікування.

Ці хворі були виключені з групи дослідження і в подальшому їм рекомендовано вживання фебуксостату.

Отже, прийманні алопуринолу продовжили 168 хворих. У 124 пацієнтів 1-ї групи, які приймали фебуксостат, у даному дослідженні побічних явищ не спостерігалось. Контроль рівня СК у сироватці крові та сечі проводили один раз на місяць протягом перших 3 міс; один раз у 2 міс у подальшому; при досягненні цільового рівня (360 мкмоль/л) – один раз у 3 міс.

Залежно від швидкості досягнення цільового рівня СК у сироватці крові (360 мкмоль/л) у процесі лікування обома препаратами пацієнти були розподілені ще на три групи, які за гендерними ознаками, середнім віком, масою тіла та початковим рівнем СК не відрізнялись між собою:

- a – 106 (36,3%) пацієнтів зі швидким досягнення цільового рівня СК у сироватці крові (у перші 2 міс);
- b – 100 (34,2%) пацієнтів зі значним зниженням урикемії у перші 2 міс та тривалим терміном досягнення цільового рівня СК у сироватці крові (4 міс і більше);
- c – 86 (29,4%) пацієнтів з тяжкою корекцією гіперурикемії (понад 9 міс).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досягнути цільового рівня СК у сироватці крові (360 мкмоль/л і нижче) вдалося через 2 міс у 66 (53,2%) пацієнтів 1a групи (фебуксостат 80 мг/добу) та у 40 (23,8%) пацієнтів 2a групи (алопуринол 300 мг/добу). У 24 (36,4%) хворих 1a групи та у 16 (40,1%) пацієнтів 2a групи, не дивлячись на нормалізацію рівня СК у сироватці крові, її концентрація в сечі зберігалась вище 4 ммоль/л. Після переведення пацієнтів на підтримувальну дозу фебуксостату 40 мг/добу та алопуринолу 100 мг/добу через 2 міс відзначено підвищення рівня урикемії. Хворі продовжили лікування препаратами у попередній терапевтичній дозі ще 2 міс з повторним контролем СК у сироватці крові та сечі. Після досягнення нормальних показників урикемії та урикурії хворі повернулись до підтримувальних доз і в подальшому підвищення рівня урикемії у них не спостерігалось.

У 2 (5%) пацієнтів 1a групи та 4 (7,5%) пацієнтів 2a групи, які після нормалізації рівнів урикемії та урикурії з різних причин припинили вживання підтримувальних доз препаратів, через 9 міс рівень СК у сироватці крові повернувся до початкових значень. Критерієм переведення пацієнтів на підтримувальні дози (алопуринол – 100 мг/добу, а фебуксостат – 40 мг/добу) у подальшому була нормалізація рівнів СК у сироватці крові та сечі з подальшим динамічним моніторингом цих показників кожні 3 міс. Підвищення рівня СК у сироватці крові при незначних коливаннях її в даних груп хворих при подальшому спостереженні не спостерігалось.

Значне зниження рівня СК, але не до цільових значень, через 2 міс було зафіксовано у 36 (29,1%) пацієнтів 1b групи, які отримували фебуксостат 80 мг/день та 64 (38,1%) пацієнтів 2b групи, які отримували алопуринол по 300 мг/день. Рівень урикурії у них був незначно підвищений, або в межах норми. Вони продовжили вживання препаратів ще 2 міс. Під час контрольного обстеження у всіх пацієнтів, які приймали фебуксостат, рівень СК досяг цільового рівня, і вони були переведені на підтримувальну дозу в 40 мг/добу під динамічним контролем урикемії та урикурії.

У пацієнтів 2b групи, які приймали алопуринол (300 мг/добу) протягом 4 міс, лише у 35 (20,8%) пацієнтів досягнуто нормалізацію рівня СК у сироватці крові. Інші 29 (17,3%) пацієнтів, у яких гіперурикемія знижувалась, але продовжувала зберігатись, продовжили вживання алопуринолу ще протягом 3 міс з контролем урикемії та урикурії. Через 7 міс бажаного результату (СК крові 360 мкмоль/л і нижче) досягнуто у 21 (7,8%), а через 9 міс – ще у 4 (2,3%) пацієнтів 2b групи. У 4 (2,3%) пацієнтів 2b групи рівень СК у сироватці крові залишався на рівні 480 мкмоль/л і тільки через 11 міс досяг цільового рівня.

У 22 (17,7%) пацієнтів 1c групи, які приймали фебуксостат по 80 мг/добу та 64 (38,7%) пацієнтів 2c групи, які отримували алопуринол по 300 мг/добу протягом перших 2 міс, рівень СК у сироватці крові практично не змінився і був на рівні  $586 \pm 87,3$  мкмоль/л при нормальному, або незначно підвищеному рівні урикурії ( $3,9 \pm 0,6$  ммоль/л). Дозу алопуринолу було підвищено до 450 мг/добу, а пацієнти, які отримували фебуксостат 80 мг/добу, дозу підвищили до 120 мг/добу протягом ще 2 міс. При контрольному обстеженні досягнути цільового рівня СК у сироватці крові вдалося у 36 (21,1%) пацієнтів 2c групи, які приймали алопуринол та у 14 (11,1%) пацієнтів 1c групи, яким призначили фебуксостат 120 мг/добу. Вони були переведені на підтримувальні дози препаратів – алопуринол по 300 мг/добу та фебуксостат – 80 мг/добу.

У 28 (16,6%) пацієнтів групи 2c, які приймали алопуринол (450 мг/добу) та у 8 (6,5%) пацієнтів групи 1c, які отримували фебуксостат (120 мг/добу), рівень СК дещо знизився, але продовжував залишатися у межах 480–520 мкмоль/л. Вони продовжили вживання препаратів у попередній дозі ще протягом 3 міс, але досягти цільового рівня СК у сироватці крові так і не вдалося (СК у сироватці крові становив  $412 \pm 32$  мкмоль/л). При підвищенні добових доз алопуринолу до 600 мг/добу спостерігався розвиток диспептичних розладів та шкірних висипок, які вщухали на тлі симптоматичної терапії та повернення до попередньої дози алопуринолу (450 мг/добу). Цим пацієнтам рекомендовано перейти на вживання фебуксостату 120 мг/добу, або продовжити приймати алопуринол 450 мг/добу у подальшому під динамічним контролем урикемії та урикурії.

При контрольному обстеженні у 8 (4,8%) пацієнтів, які отримували підтримувальну дозу алопуринолу (300 мг/добу) та 5 (4,1%) пацієнтів, які приймали фебуксостат (80 мг/добу), рівень СК у сироватці крові через 2 міс підвищився до  $520 \pm 43$  мкмоль/л. Хворі повернулись до вживання попередніх доз препаратів (фебуксостат 120 мг/добу та алопуринол 450 мг/добу) і в подальші місяці обстеження та лікування, що дало можливість зберегти цільовий рівень урикемії. Це дало підстави вважати, що призначені дози є індивідуальними у цих пацієнтів для ефективного лікування, їх можна розглядати як підтримувальні. Надалі, для вживання адекватних доз урикозостатичних препаратів (лікувальних та підтримувальних) необхідно проводити динамічний контроль рівня урикемії та урикурії не рідше ніж через 3 міс.

Найвища ефективність прийманні фебуксостату 80 мг/добу відзначена у 24 (19,4%) пацієнтів 1a групи, початковий рівень СК у сироватці крові у яких перевищував 800 ммоль/л

## УРОЛОГИЯ

### Результати лікування пацієнтів з гіперурикемією

Загальна кількість – 268 пацієнтів	
Жінок – 118 пацієнтів	Чоловіків – 174 пацієнтів
<i>Початковий рівень СК у плазмі крові – 653±184 мкмоль/л</i>	
Вік пацієнтів від 35 до 72 років	Середній вік – 53,2±6,4 року
<i>Лікування:</i>	
1-а група, n=124 фебуксостатом	2-а група, n=268 алопуринолом
СК крові – 660±156 мкмоль/л	СК крові – 645±178 мкмоль/л

### Результати лікування пацієнтів 1а та 2а груп (швидке досягнення рівня СК у плазмі крові – 360 мкмоль/л)

Загальна кількість пацієнтів – 106 (36,3%) осіб	
Група 1а – 66 (53,2%) пацієнтів	Група 2а – 40 (23,8%) пацієнтів
Фебуксостат 80 мг/добу – 2 міс	Алопуринол 300 мг/добу – 2 міс
<i>Пацієнти переведені на підтримувальну дозу:</i>	
Фебуксостат 40 мг/добу	Алопуринол 100 мг/добу

### Результати лікування пацієнтів 1б та 2б груп (швидке зниження рівня СК у крові та тривале досягнення цільового рівня – 360 мкмоль/л)

Загальна кількість – 100 (34,2%) пацієнтів. СК крові – 586±132 мкмоль/л	
Група 1б – 36 (29,1%) пацієнтів	Група 2б – 64 (38,1%) пацієнтів
Фебуксостат 80 мг/добу – 2 міс + ще 2 міс = 4 міс у 36 (29,1%) пацієнтів	Алопуринол 300 мг/добу – 2 міс + ще 2 міс = 4 міс у 35 (20,8%) пацієнтів
Переведені на підтримувальну дозу 40 мг/добу	через 7 міс СК у нормі у 21 (7,8%)
	через 9 міс СК у нормі у 4 (2,3%)
	через 12 міс СК у нормі у 4 (2,3%) осіб
Переведені на підтримувальну дозу 40 мг/добу	Переведені на підтримувальну дозу 100 мг/добу

### Результати лікування пацієнтів 1с та 2с груп (з тяжкою корекцією рівня СК у плазмі крові)

Загальна кількість – 86 (29,4%) пацієнтів	
Початковий рівень СК у плазмі крові – 593±87,3 мкмоль/л	
Група 1с – 22 (17,7%) пацієнтів	Група 2с – 64 (38,1%) пацієнтів
Приймали фебуксостат 80 мг/добу	Приймали алопуринол 300 мг/добу
<i>Протягом перших 2 міс</i>	
Через 2 міс контрольний рівень СК у крові – 586±87,3 мкмоль/л	
Приймали фебуксостат 120 мг/добу	Приймали алопуринол 450 мг/добу
Протягом наступних 2 міс	Протягом наступних 2 міс
<i>Досягли цільового рівня</i>	
14 (11,1%) пацієнтів	36 (21,1%) пацієнтів
<i>Переведені на підтримувальні дози</i>	
Фебуксостат 80 мг/добу	Алопуринол 300 мг/добу
<i>під динамічним контролем рівня СК в крові та сечі</i>	
<i>Продовжили застосування</i>	
Фебуксостат 120 мг/добу	Алопуринолу по 450 мг/добу
8 (6,5%) пацієнтів	28 (16,6%) пацієнтів
<i>При контрольному обстеженні через 7 та 12 міс досягти цільового рівня СК у сироватці крові так і не вдалось</i>	
СК у крові – 412±32 мкмоль/л	СК у крові – 420±41 мкмоль/л

(14 мг/дл). Уже через 2 міс у них був досягнутий цільовий рівень СК у сироватці крові.

Отже, абсолютні значення концентрації СК у сироватці крові не є орієнтиром у виборі початкової дози фебуксостату. Необхідна терапевтична та підтримувальна дози урикозостатичних препаратів підбираються у процесі лікування та динамічного контролю за рівнем СК у плазмі крові та сечі. Під час вживання алопуринолу у хворих 2а групи такого ефекту не спостерігалось. Найважче коригувалась гіперурикемія у

пацієнтів, у яких початковий рівень СК у плазмі крові становив 560–660 мкмоль/л.

Тривалий період приймання та застосування підвищених доз алопуринолу та фебуксостату може свідчити не тільки про існування тривалої гіперурикемії та наявність у тканинах значного депо СК, а й про індивідуальні особливості організму. На тлі вживання обох препаратів вже через 2 міс відзначено достовірне зростання діурезу – з 1220±106 мл/добу до 1930±360 мл/добу для пацієнтів 1-ї групи, які приймали фебуксостат, та з 1160±230 мл/

добу до 1750±360 мл/добу – для пацієнтів 2-ї групи, яким було призначено алопуринол. Це може свідчити про покращення функції нирок та можливість зворотних змін у паренхімі нирок, особливо в її канальцевому апараті на тлі корекції гіперурикемії.

Отже, ефективність застосування різних доз урико-статичних препаратів становила 93,5% для фебуксостату та 78,1% для аллопуринолу.

### ВИСНОВКИ

1. Фебуксостат є сучасним потужним урико-статичним препаратом із селективною дією та кращою ефективністю (93,5% проти 79,1%) і переносимістю, ніж алопуринол (по-бічні ефекти у 9,6% пацієнтів).

2. Абсолютні значення концентрації сечової кислоти (СК) у плазмі крові не є орієнтиром у виборі початкової дози фебуксостату на початку лікування.

3. Критерієм для безпечного переведення пацієнтів на підтримувальні дози урико-статичних препаратів є нормалізація рівня СК не тільки в сироватці крові, а й в сечі.

4. Вживання фебуксостату дає можливість швидше та безпечніше досягти цільового рівня СК у сироватці крові, ніж приймання алопуринолу – через 4 міс у 102 (82,3%) пацієнтів 1-ї групи проти 61 (36,2%) пацієнта 2-ї групи.

5. Достовірне зростання добового діурезу на тлі застосування обох урико-статичних препаратів може свідчити про покращення функції нирок та можливість відновлення функціонального стану канальцевого апарату на тлі адекватної корекції гіперурикемії, можливість зворотних змін, викликаних уратною нефропатією, більш виражене під час вживання фебуксостату.

6. Застосування урико-статичних препаратів фебуксостат та алопуринол потребує індивідуального підбору лікувальної та підтримувальної дози, заснованого на динамічному контролі за рівнем СК у сироватці крові та сечі в процесі лікування на тривалий період часу.

7. Включення препарату фебуксостат для більш ефективної та безпечної корекції гіперурикемії у комплекс заходів з про- та метафілактики СКХ значно підвищить їхню ефективність.

### Сведения об авторах

**Черненко Василь Васильевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Савчук Владимир Иосифович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Желтовская Наталья Игоревна** - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Черненко Дмитрий Васильевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Бондаренко Юрий Николаевич** - ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology*, 2009; 48:ii2-ii8.
- Dixner DJ, Ho MJ. Clinical, Humanistic, and Economic Outcomes of Gout. *Am J Manag Care*, 2005; 11(15):S459-S464.
- Bhansing KJ, et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed. *Neth J Med*, 2010; 68(9):352-359.
- McGill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 2000; 14(3):445-460.
- Wormann RL, Shumacher HR. Monosodium Urate Crystal Deposition Arthropathy Part II: Treatment and Long-term Management of the Patients With Gout. *Adv Stud Med*, 2005; 5(4):183-194.
- Shumacher HR, Wortmann RL. Monosodium Urate Crystal Deposition Arthropathy Part I: Review of the Stage and diagnosis of Gout. *Adv Stud Med*, 2005; 5(3):133-138.
- Riches PL, et al. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and Gout. *Hum Mol Genet*, 2009; 18(R2):R177-R184.
- Champion EW, et al. Asymptomatic hyperuricemia. Risk and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*, 1987; 82:421-426.
- Zhang W, et al. EULAR evidences based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for international Clinical Studies including Therapeutics (ESCISt)/ *Ann Rheum Dis*, 2006; 65:1312-1324.
- Hu M, Tomlinson B. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2008; 4(6):1209-1220.
- Інструкція до медичного застосування препарату АДЕНУРІК 80/АДЕНУРІК 120 мг від 18.03. 2014 р. №193.
- Edwards NL. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology*, 2009; 48:ii15-ii19.
- Yu K-H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout. *Rec Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2007; 1:69-75.
- Love BL, et al. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*, 2010; 30(6):594-608.
- Okamoto K, et al. An extremely Potent inhibitor of Xanthine Oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem*, 2003; 278(3):1848-1855.
- Інструкція до медичного застосування препарату Алопуринол 100 мг. Наказ № 921 від 09.08.2017 р.
- Beara-Lasic L, et al. Evidences in the management of gout: Clinical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia/ *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010; 3:1-10.
- Shumacher HR, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology*, 2009; 48:188-194.
- Reinders MK, et al. Management of hyperuricemia of gout: focus on febuxostat. *Clin Interv Aging*, 2010; 5:7-10.
- Shumacher HR, 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; 59: 1540-1548.
- Becker MA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005; 353:2450-2461.
- Whelton A, et al. *Journal of Clinical Rheumatology* 2011; 17(1):7-13.
- Tausche AK, et al. *Rheumatol Int*. 2013 Sep 12.
- Zhang W et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1312-1324 (EULAR guidelines).
- Ryanna D et al. *Arthritis Care Res* 2012; 64(10):1431-46 (ACR guidelines).
- Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W., Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis // *Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2004. – V. 13 (2). – P. 181–189.
- Черненко В.В., Черненко Д.В., Желтовская Н.И., Савчук В.И. Мочекислая гиперкристаллурия и ее роль в формировании почечных конкрементов // *Урология.* – 2017. – № 1 (80). – С. 6–9.
- Черненко Д.В., Черненко В.В., Савчук В.И., Желтовська Н.І., Бондаренко Ю.М. Сечова кислота та її роль в патогенезі кальцій-оксалатного нефролітіазу // *Здоров'я чоловіка.* – 2018. – № 3. – С. 68–71.
- Капустинська А.А. Аналіз рівня сечової кислоти у хворих на подагру в різних вікових групах // *Світ медицини та біології.* – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 108–111.
- Abraham A., Dzory V.E. Influence of serum uric acid level on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: *J. Neurology* 2014; 261:1133-8.
- Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles/L (6 mg/dl). *Joint Bone Spine* 2015; 82:141-3.
- Цурко В.В., Громова М.А. Общие принципы и основные рекомендации по ведению и лечению пациентов с подагрой по материалам обновленных европейских рекомендаций // *Consilium Medicum.* – 2017; 19: 20-24.

Статья поступила в редакцию 26.09.2019