

В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## ФЕБУКСОСТАТ – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В ТЕРАПИИ ПОДАГРЫ

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных kater1104@yahoo.com

Contact: Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh kater1104@yahoo.com

Мочевая кислота (МК) – конечный продукт деградации пуринов у людей. Превышение МК уровня растворимости в сыворотке крови (около 420) называется гиперурикемией. К гиперурикемии ведет любое нарушение метаболизма МК: как повышение ее продукции в печени, так и нарушение экскреции почками. Пока до конца не ясно, какой удельный вес при выработке МК имеют сосудистая стенка и кишечник, также участвующий в метаболизме МК, хотя очевидно, что эти источники могут иметь серьезное значение в случае патологии. Гиперурикемия является обязательным, но не достаточным фактором риска образования кристаллов моноурата натрия и формирования подагры. Тем не менее при развитии подагры коррекция гиперурикемии является непременным условием достижения ремиссии заболевания.

Мишенью действия антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию МК, является фермент ксантиноксидоредуктаза (КОР), который у широкого спектра организмов (от бактерии до человека) участвует в акселерации пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов. КОР катализирует по меньшей мере две стадии пуринового катаболизма: оксидацию гипоксантина до ксантина, а ксантина – до МК. Помимо этого, синтезируясь как дегидрогеназа, КОР легко конвертируется в ксантиноксидазу, которая активно продуцирует супероксидные анионы и  $H_2O_2$  [1].

Аллопуринол является первым ингибитором ксантиндегидрогеназы и применяется для коррекции гиперурикемии при подагре уже более 30 лет. Ингибируя ксан-

тиноксидазу, аллопуринол оказывает двойное действие, выражающееся в ингибировании трансформации гипоксантина в МК и устранение выработки продуктов кислотного стресса, что продемонстрировано на ишемическом реперфузионном стрессе.

Тем не менее ряд недостатков аллопуринола сделал необходимой разработку новых препаратов. Во-первых, были описаны серьезные токсические реакции на аллопуринол, включающие эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность. Во-вторых, стало ясно, что у ряда больных 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 воздействия на патологический процесс, вызывающий болезнь [2–5]. Все эти аспекты привели к созданию и внедрению препарата фебуксостат.

**Фармакология**

Фебуксостат – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота – недавно разработанный непуринный ингибитор КОР, молекулярная масса 316,38 Да, химическая формула  $C_{16}H_{16}N_2O_3S$ . Его молекулярная структура абсолютно отличается от аллопуринола (рис. 1).

Для характеристики взаимодействия фебуксостата с энзимом-мишенью были проведены кинетические исследования с изучением образующейся при их взаимодействии кристаллической структуры фебуксостат–КОР. Было показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру, единому у всех пуринов (рис. 2).

Однако имеется целый ряд различий этого взаимодействия.

**1. Подавление различных форм энзима:** аллопуринол связывается только с редуцированной формой энзима, фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КОР – редуцированной и оксидированной (MoVI и MoIV). Преимущество фебуксостата становится особым в свете того, что две различные формы энзима могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм) и, превращаясь из одной формы в другую, «уходить» от действия аллопуринола.

**2. Особенности формирования кристаллической связи с энзимом:** фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, стойко подавляя активность фермента. Аллопуринол является ингибитором механизма действия энзима, временно устраняя его активность.

**3. Плотность связей:** фебуксостат ингибирует энзим путем образования высокоаффинных крепких связей с обеими формами энзима, аллопуринол демонстрирует более слабую связь с одной формой фермента.

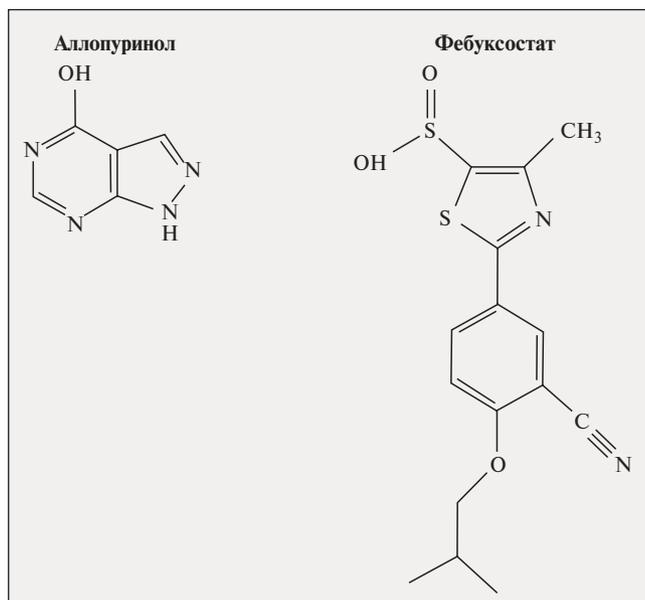


Рис. 1. Молекулярная структура аллопуринола и фебуксостата

**4. Реактивация энзима:** фермент, ингибированный аллопуринолом, реактивируется быстро ( $t_{1/2}=300$  мин при 25 °С) под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат, напротив, подавляет энзим длительно из-за крайне стабильных связей вследствие того, что он не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов.

**5. Селективность:** фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, в отличие от аллопуринола, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [6].

Предполагалось, что эти свойства могут обеспечить фебуксостату преимущество над аллопуринолом, позволяя получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме [1].

**Фармакокинетика**

После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч [7]. Период полужизни является дозозависимым и составляет 4–18 ч при дозах 10–120 мг [8–11]. При повторных назначениях этот период может удлиняться [9]. Специальные исследования показали, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [10].

Фебуксостат на 99% связывается с белками плазмы и обладает низким и умеренным объемом распределения [12]. Метаболизм фебуксостата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой, в результате чего продуцируется ацил-глюкуронид (2–44% дозы), и, значительно реже, с цитохромом P450 (2–8% дозы препарата), завершаясь продукцией оксидативных метаболитов – 67M1, 67M2 и 67M4 [10]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде, и только 1–6% выводится в неизменном виде. Возраст и пол значимо не влияли на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность фебуксостата у здоровых лиц после его ежедневного назначения в дозе 80 мг/сут в течение 7 дней, что предполагает отсутствие необходимости подбора дозы в зависимости от возраста и пола [13]. Наличие патологии печени также не требует коррекции дозы. При применении 80 мг фебуксостата в течение 7 дней у небольшой когорты больных с повреждением печени различной степени изменения фармакокинетических параметров фебуксостата или его метаболитов не было отмечено. Однако уровень МК у больных с повреждением печени опускался достоверно ниже, чем у больных с нормальной функцией печени. Вероятно, после внедрения в широкую практику будет получена более полная информация по данному вопросу.

У больных с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности [14]. Назначение же аллопуринола требует осторожного подхода с обязательным титрованием начиная с малых доз в принципе и, особенно, при наличии почечной недостаточности [15].

**Взаимодействие с другими препаратами**

Фебуксостат тесно связывается с альбумином плазмы и метаболизируется через связь с глюкуронозил-

трансферазой и цитохромом P450 (в меньшей степени). Тем не менее в исследованиях *in vitro* ибупрофен и варфарин не влияли на связь фебуксостата с белками плазмы, и наоборот [12]. В этой же работе было продемонстрировано минимальное влияние фебуксостата на активность любого цитохрома (СYP). Взаимодействие с диуретиками до настоящего времени широко не изучалось, однако назначение одновременно 80 мг фебуксостата и 50 мг гидрохлортиазида в сутки в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к достоверному повышению сывороточного уровня МК [16, 17].

Было также изучено взаимодействие фебуксостата с препаратами, которые используются для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [18, 19]. Получены аналогичные данные об отсутствии обоюдного влияния на фармакокинетику.

**Клинические исследования**

В исследовании I фазы, где применялся многодозовый эскалационный режим (плацебоконтролируемый), были включены 142 здоровых мужчины и женщины [9, 10]. Доза фебуксостата повышалась от 10 до 240 мг в течение 2 нед, при этом снижение концентрации МК составило от 27 до 76% в зависимости от дозы препарата. Однако на больших дозах разница в снижении была не значимой. Нежелательные явления были не тяжелыми и возникали в основном при применении высоких доз.

Эффект низких доз фебуксостата оценивался в нескольких исследованиях, где сравнивался с плацебо или аллопуринолом. Так, в двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы в Японии было включено 256 больных. Больные принимали ежедневно 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола, назначаемых в течение 8 нед [20]. Снижение МК было более выраженным в группе больных, принимающих фебуксостат. Достижение целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л) отмечалось у 82% принимающих фебук-

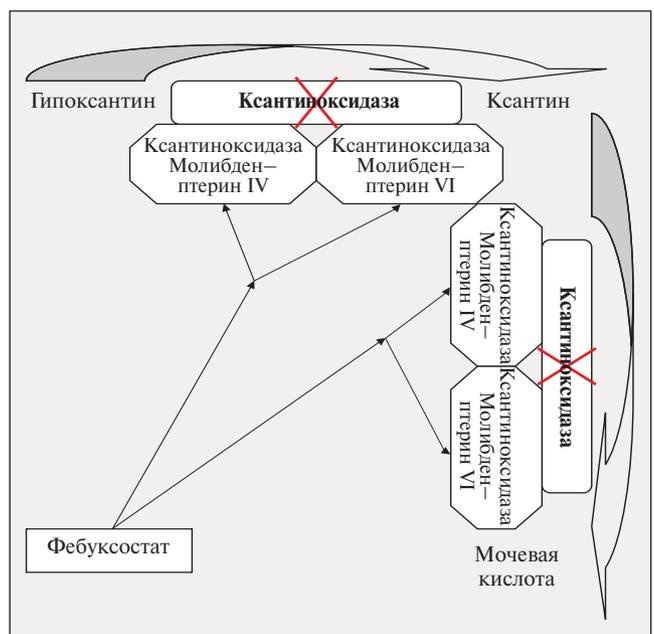


Рис. 2. Схема действия фебуксостата

состат и у 69% получающих аллопуринол. Интересно, но только в этом исследовании при столь низких дозах отмечался такой высокий процент достижения целевого уровня МК, что, возможно, связано с этническими особенностями.

Следующее многоцентровое плацебоконтролируемое клиническое исследование, посвященное эффективности и безопасности различных доз фебуксостата (40, 80 и 120 мг), принимаемых однократно, у больных подагрой и гиперурикемией проводилось в течение 28 дней [21]. Исследование вновь подтвердило дозозависимый эффект фебуксостата, при этом и количество больных с достигнутым уровнем МК  $<6,0$  мг/дл (360 мкмоль/л), и степень снижения уровня МК были достоверно выше в группах больных, принимавших любую дозу фебуксостата, по сравнению с получавшими плацебо, за весь период исследования. Так, в группе больных с дозой 120 мг фебуксостата 94% достигли целевого уровня МК, в группе с 80 мг – 76%, с 40 мг – 54%, в группе плацебо – 0%. Было показано также, что больные с исходно высоким уровнем МК реже достигали ее целевого уровня в сыворотке крови при дозе препарата 40 мг по сравнению с дозами 80 и 120 мг. Таким образом, был сделан вывод, что терапевтические дозы находятся в диапазоне 80–120 мг. Интересно, что вспышки острого артрита возникали чаще на высокой дозе, что согласуется с аналогичными данными по применению других антигиперурикемических препаратов (аллопуринол или бензбромарон). Этот момент, несмотря на нежелательные последствия для больного и необходимость проведения противовоспалительной терапии, свидетельствует об эффективном снижении уровня МК.

В отношении нежелательных явлений данное короткое исследование не выявило достоверной разницы между фебуксостатом и плацебо. Интересные данные получены в отношении сывороточных концентраций ксантина и гипоксантина. Известно, что при терапии аллопуринолом имеется риск образования ксантиновых депозитов в тканях и ксантинурии [22]. Однако при терапии фебуксостатом концентрация этих двух предшественников МК не превышала точки растворимости их в сыворотке крови и кристаллы ксантина не определялись в моче. Во всех группах с одинаковой частотой регистрировались боли в животе и диарея. Повышение уровней печеночных ферментов (без сопутствующего повышения билирубина) отмечалось у 3–5% больных во всех группах, однако это было расценено как влияние колхицина, назначаемого в качестве профилактики артрита. После его отмены уровень печеночных ферментов снижился. Из-за нежелательных явлений 6 человек из 153 прекратили терапию фебуксостатом, летальных исходов во время лечения не было.

В 2005 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого 52-недельного многоцентрового исследования III фазы, в котором сравнивались безопасность и эффективность различных доз фебуксостата и аллопуринола (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial – FACT) [23]. В исследование было включено 760 больных. Критериями исключения явились признаки почечной недостаточности (креатинин крови  $>133$  мкмоль/л, клиренс креатинина  $<50$  мл/мин), беременность и лактация, применение антигиперурикемической терапии на момент скрининга, а также препаратов, кото-

рые влияют на уровень МК (азатиоприн, 6-меркаптопурин, тиазидные диуретики, аспирин, салицилаты), индекс массы тела (ИМТ)  $>50$ , ксантинурия в анамнезе, сопутствующие заболевания печени, использование преднизолона в дозе выше 10 мг/сут, изменение заместительной гормональной или противозачаточной терапии в течение последних 3 мес, а также история алкоголизма или еженедельный прием алкоголя более 14 условных единиц в неделю.

Большинство больных были белыми мужчинами, возраст в среднем составил 50 лет, длительность подагры – около 12 лет. Все они регулярно употребляли алкоголь, у 24% пациентов отмечались тофусы, у 16% – уролитиаз, только 44% больных ранее принимали аллопуринол. У 44% имелась артериальная гипертензия, у 34% гиперлипидемия, у 10% атеросклеротические кардиоваскулярные болезни, у 62% ожирение с ИМТ  $\geq 30$ . Уровень МК в среднем был 583–589 мкмоль/л. Наконец, у 35% больных отмечалось легкое и умеренное нарушение почечной функции. По результатам рандомизации характеристики групп не различались.

Целевой уровень МК ( $<360$  мкмоль/л) по крайней мере в трех измерениях был достигнут у 53% больных, принимающих 80 мг фебуксостата, у 62% принимающих 120 мг фебуксостата и у 21% принимающих 300 мг аллопуринола ( $p<0,001$  между любой дозой фебуксостата и аллопуринолом). Количество больных с целевым уровнем МК в группе получавших 120 мг фебуксостата было более значительным, чем при использовании аллопуринола.

В первые 8 нед с целью профилактики развития острых приступов артрита больные получали напроксен или колхицин. При этом в группе больных, принимавших 120 мг фебуксостата, количество обострений было выше ( $p<0,001$ ), что, как мы уже отметили, может свидетельствовать о более выраженном снижении МК, приводящем к обострению. Отмена профилактической терапии привела к значительному увеличению количества атак во всех группах: 64 и 70% больных, получавших 80 и 120 мг фебуксостата соответственно, и 64% больных, получавших 300 мг аллопуринола. Количество атак к концу исследования в целом уменьшилось. Интересно, что атаки острого артрита на 49–52-й неделях у больных, достигших целевого уровня МК, отмечались реже, чем при более высоких значениях этого показателя (6 и 14% больных соответственно;  $p=0,005$ ). Уменьшение количества тофусов и их размеров не различалось по группам.

В данном исследовании частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах. Наиболее часто отмечались повышение уровней печеночных ферментов, диарея, головная боль. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 51 больного с одинаковой частотой во всех группах; 34 из этих пациентов продолжили терапию. Четверо больных, принимавших фебуксостат, умерли от причин, не связанных с приемом препарата: один больной, 65 лет, – от сердечной и дыхательной недостаточности, второй, 77 лет, – от ретроперитонеального кровотечения, связанного с приемом антикоагулянтов, третий, 74 лет, – от метастазирующего рака толстой кишки, и один, 68 лет, – от сердечного приступа.

88 больных, принимавших 80 мг фебуксостата, 98 больных, принимавших 120 мг фебуксостата, и 66 больных, принимавших аллопуринол, прекратили лечение в

основном из-за нежелательных явлений и обострения артрита. Наиболее часто отмечалось повышение уровней трансминаз: у 5 больных, принимавших 80 мг фебуксостата, 7 на 120 мг фебуксостата и 1 на аллопуриноле ( $p=0,04$  между двумя последними группами). Высокий процент выбывших из исследования среди больных, принимающих 120 мг фебуксостата, обусловлен, в основном, частым развитием подагрических атак.

Таким образом, в данном исследовании были продемонстрированы эффективность и безопасность фебуксостата, вполне сравнимые с таковыми аллопуринола. И, несмотря на то что назначение 120 мг фебуксостата чаще вызывало обострения подагрического артрита, которые, в том числе, требовали отмены препарата, целевой уровень МК был достигнут у достоверно большего количества больных подагрой, по сравнению со стандартной дозой аллопуринола в 300 мг. Это поставило вопросы о необходимости исследования методов первоначального титрования препарата и более эффективного лечения атак артрита.

Интересны данные двухгодичного открытого исследования, проводимого после 4-недельного слепого исследования II фазы, когда 69 из 116 больных продолжили длительную терапию фебуксостатом [24]. Больные изначально принимали 80 мг препарата с дальнейшим титрованием до 40 или 120 мг в зависимости от уровня МК и побочных эффектов. Профилактика колхицином проводилась лишь на начальной стадии. У большинства (74–81%) больных содержание МК держалось на целевом уровне в течение всего периода исследования. Нежелательные явления были умеренными и ограничивались диареей, головными болями и повышением содержания печеночных ферментов. У небольшой когорты больных (9 человек) наблюдалась следующая динамика состояния тофусов: при достижении целевого уровня МК тофусы уменьшались, в остальных случаях – увеличивались [25]. Фебуксостат показал также себя столь же эффективным и безопасным у 8 больных с непереносимостью аллопуринола [26].

В дальнейшем исследователи опубликовали данные уже четырехгодичного приема фебуксостата у 61 больного подагрой (исследование FOCUS) [27]. Независимо от дозы препарата, количество больных с целевым уровнем МК было стабильным и составляло 78% на 1-м году, 76% на 2-м году, 84 и 90% на 3-м и 4-м году приема фебуксостата. Количество больных, нуждающихся в противовоспалительной терапии по поводу возникающих обострений, снизилось значительно, особенно в течение первых 2 лет. Из 26 больных с тофусами на момент включения у 20 (76,9%) тофусов через 4 года не отмечалось. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея, желудочно-кишечные проблемы, повышение содержания печеночных ферментов, головные боли, гиперлипидемия. FOCUS – наиболее длительное исследование, показавшее эффективность фебуксостата в отношении основных проявлений подагры (гиперурикемии, артритов и тофусов).

Следующее крупное исследование III фазы – APEX (Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) [28]. В него было включено 1067 больных 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 у больных с поражением почек. Для этого были расширены показания: больные с сывороточным уровнем креатинина от 1,5 до 2,0 мг/дл не исключались из исследования. Всего было включено 40 больных с умеренными нарушениями функции почек (сывороточный креатинин от 1,6 до 2,0 мг/дл). Больные были рандомизированы в группы получающих плацебо, фебуксостат (80, 120 и 240 мг) или аллопуринол. Исследование продолжалось в течение 28 нед. В группах больных, получающих фебуксостат, подбора дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах принимающих аллопуринол уровень креатинина учитывался. Больные с уровнем креатинина  $\leq 1,5$  мг/дл принимали 300 мг аллопуринола. Больные с уровнем креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл принимали 100 мг аллопуринола. Количество больных с целевым уровнем МК на последующих 3 визитах в группах больных, получавших 80, 120 и 240 мг фебуксостата, 300/100 мг аллопуринола и плацебо, составило 48; 65; 69; 22 и 0% соответственно ( $p<0,05$  для всех групп фебуксостата в сравнении с аллопуринолом и плацебо). Для больных с умеренным нарушением функции почек этот показатель составил соответственно 44; 45; 60; 0 и 0%. А через 28 нед целевой уровень МК был получен у 76; 87; 94; 41 и 1% соответственно ( $p<0,05$  для всех групп фебуксостата в сравнении с аллопуринолом и плацебо). Частота и спектр нежелательных явлений между группами не различались. Наиболее часто встречались нарушения печеночных ферментов, головные боли, расстройства со стороны ЖКТ. У больных с нарушением функции почек 240 мг фебуксостата не приводили к увеличению частоты побочных эффектов. Был сделан вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК, а также хорошо переносится в любой дозе.

Исследование EXCEL является продолжением исследований FACT и APEX [29]. Основной задачей данного открытого длительного исследования было подтверждение того, что поддержание целевого уровня МК приводит к уменьшению атак артрита и уменьшению тофусов. Были включены 1086 больных, завершивших вышеуказанные исследования, и 75% из них завершили исследование EXCEL. Длительность предварительного приема фебуксостата составила 492 дня для дозы 80 мг, 428 дней для 120 мг и 271 день для аллопуринола 300/100 мг (в зависимости от почечной функции). Частота подагрических атак на 80 и 120 мг фебуксостата и 300/100 мг аллопуринола составила в среднем за первый год приема соответственно 1,4; 1,72 и 1,49 атаки. На второй год приема она снизилась до 0,19; 0,0; 0,11 соответственно. Среди нежелательных явлений в группах больных с фебуксостатом наиболее частыми были нарушение функции печени, головная боль, диарея, артериальная гипертензия, артралгия. Среди нежелательных явлений в группах больных с аллопуринолом наиболее частыми были нарушение функции печени и сыпь.

В 2008 г. на ежегодном собрании Американской коллегии ревматологов были доложены результаты 28-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы (CONFIRMS), в ходе которого сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой. Всего в исследование было включено 2269 пациентов. Проведена рандо-

мизация на группы получающих фебуксостат в дозе 40 мг/сут, фебуксостат в дозе 80 мг/сут или аллопуринол в дозе 200 или 300 мг/сут, в зависимости от почечной функции (больные с уровнем клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин получали аллопуринол 200 мг/сут) [30].

Целью исследования было оценить, какое количество больных в каждой группе к концу исследования достигнет нормоурикемии (уровень МК в сыворотке крови <6 мг/дл) и какой уровень МК будет у больных с нарушением почечной функции. Большинство больных, включенных в испытание, были мужчины, возраст в среднем 52,8 года, длительность подагры 11,6 года. Средний сывороточный уровень МК составил 9,6 мг/дл. У 1483 больных было диагностировано нарушение функции почек. Среди пациентов, которые принимали 300 мг/сут аллопуринола, у 45% сывороточный уровень МК достиг показателей <6,0 мг/дл, такой же результат получен и у больных, принимавших 40 мг/сут фебуксостата. У пациентов, получающих фебуксостат в дозе 80 мг/сут, результат статистически превосходил другие две группы – 67% больных. Сходный результат был получен и среди больных с различной степенью почечной недостаточности: 72% пациентов, получающих фебуксостат в дозе 80 мг/сут, достигли «целевого» уровня, тогда как в группах принимавших 40 мг/сут фебуксостата или аллопуринол таких больных было 50 и 42% соответственно. Не было 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 принимающих фебуксостат и три в группе больных, получавших в качестве терапии аллопуринол. Таким образом, исследование CONFIRM подтверждает ранее представленные результаты исследований FACT и APEX относительно более эффективного снижения уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата, чем аллопуринола, при индивидуально подобранной дозе препарата (табл. 1).

Таким образом, клинические исследования показали, что фебуксостат является эффективным средством для снижения уровня МК. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут продемонстрировал большую эффективность, чем аллопуринол в дозе 300 мг/сут. Переносимость препарата была хорошей во всех исследованиях. Важным в практическом смысле является факт хорошей переносимости фебуксостата больными с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу (табл. 2).

Таблица 1

*Клинические исследования фебуксостата*

Цель исследования	Уровень доказательности	Результаты
Снижение числа вспышек подагры	Умеренный	В начале лечения показано ожидаемое увеличение числа вспышек подагры. С продолжением терапии наблюдалось их уменьшение, что предполагалось в клинических исследованиях. Не было показано преимуществ по сравнению с аллопуринолом
Уменьшение тофусов	Умеренный	В исследованиях показано уменьшение размера тофусов, ограниченные данные о преимуществах по сравнению с аллопуринолом
Безопасность приема препарата	Умеренный	Требует дальнейшего изучения
Повышение качества жизни	Не доказано	
Эффективный контроль гиперурикемии	Доказан	Фебуксостат эффективно снижает сывороточный уровень МК у пациентов с гиперурикемией и подагрой при сравнении различных дозировок с фиксированной дозой аллопуринола (300 мг/сут)
Изучение соотношения стоимость/эффективность при лечении гиперурикемии и подагры	Ограниченный	Возрастание коэффициента стоимость/эффективность с 15 565 до 16 574 фунтов стерлингов (с 24 342 до 25 920 долларов США) на качественный год жизни (QALY), но закупочная стоимость, вероятно, может быть значительно выше, чем у аллопуринола

Таблица 2

*Сравнение двух ингибиторов ксантиноксидазы: фебуксостата и аллопуринола*

Показатель	Фебуксостат	Аллопуринол
Химическая структура	Непуриновый	Аналог пуринов
Ингибция ксантиноксидазы	Селективная	Неселективная
Форма выпуска	Таблетированная	Таблетированная
Доза препарата, мг/сут: допустимая средняя	40–240 8–120	100–800 300
Период полувыведения, ч	1,3–15,8	Аллопуринол 1–3 Оксипуринол 17–40
Выведение	Печень	Почки
Нарушение функции почек	Нет	Да
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	Нет убедительных данных	Азатиоприм Циклофосамид 6-меркаптопурин и др.
Тяжелые реакции	Не выявлены	Синдром гиперчувствительности

Результаты исследований подразумевают отсутствие необходимости титрования дозы у больных с почечной недостаточностью или пожилых. Однако количество таких больных было не столь велико и дальнейшие наблюдения необходимы.

Частыми нежелательными явлениями во всех клинических исследованиях явились умеренно выраженные и транзиторные нарушения функции печени, головная боль и желудочно-кишечные изменения. Также частыми явлениями были обострения артрита, что требует либо более агрессивной профилактической терапии, либо титрования дозы. Европейская комиссия по лечению хронической гиперурикемии при отложении депозитов уратов (тофусы, артриты) также отметила настороженность в плане развития кардиоваскулярных проблем, но эти данные пока не подтверждены исследованиями.

Недавно были получены крайне интересные данные на животных (крысах), говорящие о влиянии фебуксостата не только на фруктозо-индуцированную гиперурикемию, но и на компоненты метаболического синдрома [31].

Так, назначение в течение 4 нед крысам диеты, на 60% состоящей из фруктозы, индуцировало развитие компонентов метаболического синдрома — гипертензии, гипертриглицеридемии, гиперурикемии. В течение дальнейших 4 нед продолжали использовать эту диету у всех испытуемых, однако одной группе крыс был назначен фебуксостат. Аналогично данным, полученным ранее с аллопуринолом [32], терапия фебуксостатом устраняла гиперурикемию, повышение АД, уровня триглицеридов, а также предотвращала дальнейшее повышение инсулина плазмы. Более того, индуцированные фруктозой клубочковая гипертензия, снижение коэффициента ультрафильтрации и артериолопатия также уменьшались при терапии фебуксостатом. Однако нельзя исключить, что в данном случае ко-

фактором работала фруктоза, действие которой на липогенез хорошо известно. С одной стороны, эти данные имеют большое значение для понимания роли гиперурикемии в развитии метаболического синдрома, поражения почек и т. д., с другой — становится ясно, что эффект фебуксостата может не ограничиваться исключительно антигиперурикемическим действием и требуются дальнейшие исследования для уточнения свойств этого препарата на людях, больных подагрой.

В апреле 2008 г. в Европейском союзе фебуксостат был одобрен для маркетинга под торговым названием Adenuric и позиционировался как лекарственный препарат для «терапии хронической гиперурикемии в случаях, когда произошло накопление депозитов уратов в тканях (наличие тофусов и/или подагрический артрит)» [33]. В августе 2008 г. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) в Великобритании представил результаты экономического анализа, выполненного изготовителем фебуксостата, в котором препарат в дозах 80 и 120 мг/сут сравнивался с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут на протяжении 1 и 2 лет лечения [34]. Показатели стоимости/эффективности проводимой терапии составляли соответственно 16 574 и 15 565 фунтов стерлингов (25 920 и 34 224 доллара США) за качественно прожитый год жизни (QALY). Основываясь на этих показателях и на результатах завершенных клинических исследований, NICE рекомендовал использование фебуксостата «для терапии больных подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания для назначения аллопуринола». В феврале 2009 г. фебуксостат был выпущен на фармацевтический рынок в США под зарегистрированным патентованным названием Uloric®. Рыночная стоимость фебуксостата, вероятно, будет существенно выше, чем его основного конкурента — аллопуринола.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Okamoto K., Eger B.T., Nishino T. et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J Bio Chem* 2003;278(3):1848–55.
- Fox I.H., Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Depletion of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate in man: a newly observed effect of allopurinol. *N Engl J Med* 1970;283:1177–82.
- Beardmore T.D., Kelley W.N. Mechanism of allopurinol-mediated inhibition of pyrimidine biosynthesis. *J Lab Clin Med* 1971;78:696–704.
- Nishida Y., Kamatani N., Tanimoto K., Akaoka I. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase activity and of T-cell function with allopurinol-riboside. *Agents Actions* 1979;9:549–52.
- Fox R.M., Royse-Smith D., O'Sullivan W.J. Orotidinuria induced by allopurinol. *Science* 1970;168:861–2.
- 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. *Arthr Rheum* 2003;48(Suppl. 9):531.
- Bruce S.P. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother* 2006;40:2187–94.
- Grabowski B.A., Vernillet L., Khosravan R. et al. Absorption, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C] febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subject. *Drug Metab Rev* 2005;37:111.
- Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R. et al. Febuxostat (TMX-67), a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1111–6.
- Khosravan R., Grabowski B.A., Wu J.T. 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;45:821–41.
- Komoriyama 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;23:1119–22.
- 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;38:496–510.
- Khosravan R., Kukulka M.J., Wu J.T. et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1014–24.
- Swan S., Khosravan R., Mauer M.D. et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum* 2003;48(Suppl. 9):529.
- Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1312–24.
- Grabowski B.A., Khosravan R., Wu J.T. et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Arthr Rheum* 2005;52:103–4.

17. Grabowski B.A., Khosravan R., Wu J.T. et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(1):57–64.
18. Khosravan R., Mayer M.D., Wu J.T. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. *Arthr Rheum* 2005;52(Suppl.)102–3.
19. Khosravan R., Wu J.T., Joseph-Ridge N. et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol* 2006;46:855–66.
20. Khosravan R., Kukulka M.J., Wu J.T. et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1014–24.
21. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. 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. *Arthr Rheum* 2005;52(3):916–23.
22. Seegmiller J.E. Xantine stone formation. *Am J Med* 1968;45:780–3.
23. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *New Engl J Med* 2005;8:2450–61.
24. Schumacher H.R., Wortmann R.L., Becker M.A. et al. A phase II, long term open-label safety and efficacy study of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum* 2004;50:336.
25. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R. et al. Magnetic resonance imaging of gouty tophi during treatment with febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum* 2004;50:336.
26. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R. et al. Febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, therapy in allopurinol intolerant patients. *Arthr Rheum* 2004;50:336.
27. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. 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. *Ann Rheum Dis* 2006;65:93.
28. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthr Rheum* 2005;52:680.
29. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. 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.
30. Becker M.A., Schumacher H.R., 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; Presented at: the Meeting of the American College of Rheumatology; October 24–29, 2008; San Francisco, California, abstr L11;57.
31. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Bautista-Garcia P. et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alteration in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:710–8.
32. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al. A casual role of uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:625–31.
33. EMA (European Medicines Agency) Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/adenuric/adenuric.htm> (accessed November 10, 2008).
34. NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) 2008a. Available at: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/STA\\_FebuxostatGoutFAD.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/STA_FebuxostatGoutFAD.pdf)

Поступила 17.11.10

**Ю.В. Муравьев, Е.Л. Насонов**

*Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва*

## БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА, РАЗВИВШАЯСЯ У ВЗРОСЛЫХ

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)  
**Contact:** Yuri Vladimirovich Muravyev [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ, «adult onset Still's disease»), кодирующаяся как М06.1 в МКБ-10 в рубрике М06 «Другие ревматоидные артриты» [1], – редкое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными подъемами температуры, быстро исчезающей сыпью и артритом [2].

Впервые признаки БСРВ были описаны в 1896 г., но считались тогда проявлениями ревматоидного артрита (РА) [3]. Лишь год спустя появилась монография «On a form of chronic joint disease in children» Джорджа Стилла (G. Still), который опубликовал ее, чтобы сообщить о болезни, заслуживающей специальной идентификации [4]. Характеристика нозологии, которую сегодня называют болезнью Стилла (БС), была основана на симптомах, обнаруженных в 12 из 22 представленных случаев. В оригинальном описании предпринята попытка провести дифференциальную диагностику между хроническим заболеванием суставов у детей и РА у взрослых. Различие заключалось в поражении лимфатических узлов, увеличении селезенки и лихорадке (вне-

запно возникала фебрильная температура, длящаяся 1–2 ч и затем быстро снижающаяся), причем период лихорадки не сопровождался обострением суставного синдрома и причину гипертермии не удавалось определить. Наблюдались также признаки перикардита и плеврита. В первоначальном сообщении не упоминалась сыпь – ключевой диагностический признак БС в настоящее время. В дальнейшем симптомы, сходные с описываемыми, наблюдались у взрослых больных, но их относили к случаям лихорадки неясного генеза. Так, один больной из этой серии имел преходящую сыпь, кратковременную повторяющуюся лихорадку до 40 °С, умеренный лейкоцитоз, лимфоаденопатию, выраженные миалгии и артралгии [5]. В немецкой и французской литературе время от времени появлялись сообщения об аллергическом субсепсисе (subsepsis allergic) [6, 7], называемом также синдромом Висслера (Wissler's syndrome) [8], а позже – синдромом Висслера–Фанкони (Wissler–Fanconi syndrome) [9]. Этот синдром характеризовался интермиттирующей лихорадкой, экзантемой, лейкоцитозом и артритом [10]. Н. Wissler, описывая