

БАГАТОГРАННЕ ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕБУКСОСТАТУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Фебуксостат являє собою потужний селективний інгібітор ключового ферменту синтезу сечової кислоти – ксантиноксидази. Цей препарат було створено для лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою, але згодом з'ясувалося, що йому притаманний цілий спектр інших сприятливих ефектів.

Ефективність фебуксостату при подагрі добре вивчена. Цей засіб достовірно знижує рівень сечової кислоти, усуває симптоми подагри й успішно застосовується в довготривалому лікуванні цієї інвалідизувальної хвороби. Фебуксостат є особливо потрібним за наявності протипоказань до алопуринолу та коморбідних уражень печінки (у зв'язку з мінімальним потенціалом гепатотоксичності). Крім того, цей препарат має ренозахисні властивості: зберігає функцію нирок і протидіє камнеутворенню. Фебуксостат також має потенціал для застосування при остеоартриті, оскільки чинить протизапальну дію.

Згідно з даними X. Lin і співавт. (2020) здатність фебуксостату зменшувати вираженість подагричних артритів може бути опосередкована не лише модуляцією прозапальних цитокінів, а й впливом на мікробіоту кишківника. Остання, своєю чергою, відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді та запалення.

ВЛАСТИВОСТІ ТА МЕХАНІЗМИ ДІЇ ФЕБУКСОСТАТУ

Фебуксостат (рис. 1) селективно інгібує ксантиноксидазу, протидіючи перетворенню ксантину та гіпоксантину на сечову кислоту. У результаті цього зменшується рівень сечової кислоти в сироватці крові, знижується ймовірність розвитку

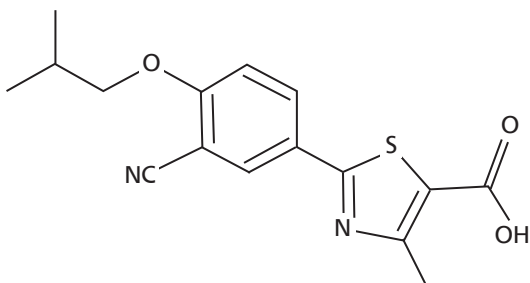


Рис. 1. Хімічна структура фебуксостату

гострих подагричних артритів і формування кристалів уратів у тканинах.

Препарат добре всмоктується після перорального прийому, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові впродовж 1-1,5 години після вживання. Близько 49% ужитої дози виділяється з організму в незмінній формі, а решта метаболізується в печінці до неактивних метаболітів.

Серцево-судинні ефекти

Дослідження, в яких порівнювали фебуксостат і алопуринол, виявили, що серцево-судинний ризик на тлі застосування фебуксостату зіставний із таким для алопуринолу. Кількість побічних ефектів фебуксостату в дослідженнях зазвичай була низькою, препарат добре переносився, в тому числі пацієнтами з артеріальною гіпертензією чи цукровим діабетом.

Численні дослідження дали змогу сформулювати гіпотезу щодо сприятливого потенціалу застосування фебуксостату при низці серцево-судинних хвороб. Оскільки запалення відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу й асоційованих із ним хвороб, протизапальні властивості фебуксостату можуть забезпечити пацієнтам додаткові терапевтичні переваги. Експериментальні дослідження свідчать: цей препарат пригнічує асоційоване з атеросклерозом запалення, що може сприяти стабілізації атеросклеротичних бляшок і, відповідно, профілактиці інсультів та інфарктів міокарда.

За даними численних масштабних популяційних досліджень, уміст сечової кислоти є незалежним предиктором смертності та прогностичним чинником за гострої та хронічної серцевої недостатності (CH). Високий сироватковий рівень сечової кислоти також асоціюється зі збільшеною поширеністю CH. Імовірно, сечова кислота бере участь у патогенезі CH (рис. 2) і тому може виступати важливою терапевтичною мішенню.

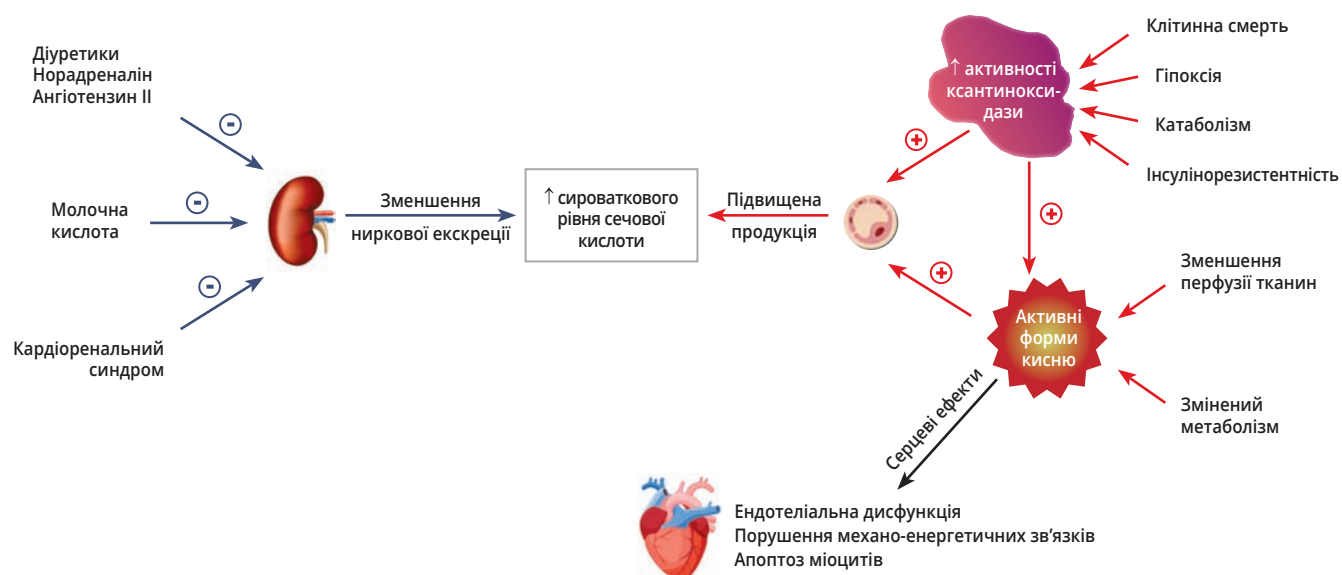


Рис. 2. Молекулярні механізми СН у разі гіперурикемії та несприятливий вплив активності ксантиноксидази на серце

Примітка. Блакитні лінії представляють механізми, які призводять до зменшення екскреції сечової кислоти, а червоні – механізми, які зумовлюють підвищення продукції сечової кислоти.

Фебуксостат також продемонстрував потенціал зменшення фіброзу аорти – стану, асоційованого із запаленням і станом серцево-судинної системи. Дослідження М. Kondo та співавт. (2019) виявило, що фебуксостат здатен пригнічувати аортальний фіброз завдяки протизапальному впливу.

Ушкодження нирок

Фебуксостат має ренозахисний потенціал, передусім у пацієнтів із подагрою, оскільки він здатен запобігти асоційованому з гіперурикемією ушкодженню нирок. Вагомою перевагою фебуксостату є безпека й ефективність його застосування в пацієнтів із подагрою й ураженням нирок. Окрім того, гіперурикемія є відомим чинником ризику уролітіазу, а застосування фебуксостату може зменшувати цей ризик.

Нещодавні дослідження В.А. Abdel-Wahab і співавт. (2023) з'ясувало, що фебуксостату притаманний захисний ефект щодо ушкодження нирок, опосередкований впливом на низку сигнальних шляхів і медіаторів (NLRP3/TLR4, сиртуїн-1 / ядерний фактор κB, трансформувальний фактор росту-β). Саме ці шляхи відіграють ключову роль у розвитку ушкодження нирок: NLRP3/TLR4 асоціюється із запаленням та імунною відповіддю, шлях сиртуїну-1 / ядерного фактора κB – з окисним стресом і запаленням, трансформувальний фактор росту-β – з фіброзом тканин. Впливаючи на ці шляхи, фебуксостат забезпечує захист від перелічених патологічних процесів. Завдяки такому багатогранному впливу фебуксостат із різних боків діє на стан нирок, сприяючи збереженню їхньої функції.

За даними post hoc-аналізу дослідження FREED (Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study), яке включало 1070 асимптоматичних пацієнтів похилого віку з гіперурикемією та серцево-судинними чинниками ризику, в групі фебуксостату спостерігався на 56% нижчий відносний ризик розвитку або посилення макроальбумінурії порівняно з групою лікування без фебуксостату.

Ренозахисний потенціал фебуксостату має велике клінічне значення. Пацієнти з ризиком ушкодження нирок унаслідок впливу різних чинників, у тому числі нефротоксичних речовин, можуть отримати переваги від застосування цього препарату.

Печінкові ефекти

У клінічній практиці фебуксостат демонструє мінімальну гепатотоксичність, що робить його препаратом першого вибору для осіб із подагрою та фоновими хворобами печінки. Ця характеристика вигідно відрізняє фебуксостат від інших протиподагричних препаратів, застосування котрих може супроводжуватися ризиками для стану печінки.

Потенційний вплив на запалення та цитокиновий профіль

Нещодавні дослідження виявили, що фебуксостат може мати додаткові переваги, асоційовані зі впливом на запалення та цитокинову регуляцію. Зокрема, цей препарат пригнічує вивільнення таких прозапальних цитокинів, як інтерлейкін-1 та -6 і фактор некрозу пухлин-α, що дає фебуксостату змогу пригнічувати надмірне запалення. Ці результати є багатообіцяльними щодо лікування запальних

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ



- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат на ринку, для якого і виробник, і заявник є українською компанією^{1,2}**

¹ <http://www.drfg.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shz1?opendocument&style=8548653E587E5244C225882D0069D3A7>
² <http://www.drfg.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shz1?opendocument&style=58129090E9E4878CC225882D006C249E>

Ресстраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02. Наказ МОЗ України від 22.04.2022 р. № 673.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

хвороб, хоча натеper існує потреба в подальших дослідженнях.

Виразковий коліт

Згідно з даними експериментального дослідження K. Amirshahrokhi (2019) фебуксостат здатен зменшувати вираженість виразкового коліту в мишей. Такий протизапальний ефект може бути пов'язаний зі здатністю фебуксостату інгібувати сигнальний шлях ядерного фактора κB – одного з ключових регуляторів запалення.

Потенційний вплив на запалення легень

A.N. Fahmi та співавт. (2016) виявили захисний вплив фебуксостату при індукованому ліпополісахаридами запаленні легень. Протизапальна дія цього препарату, яка реалізується й у легеневій тканині, розширює потенціал його терапевтичного застосування далеко за межі подагри. Зокрема, фебуксостат може виявитися ефективним у разі хронічного обструктивного захворювання легень і гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Механізм дії фебуксостату при легневих патологіях потребує з'ясування та подальшого вивчення в клінічних дослідженнях.

Модулювання мікрочастинок тромбоцитарного походження й адипонектину

Підвищений уміст мікрочастинок тромбоцитарного походження асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком, а адипонектин, навпаки, має вазозахисну та протизапальну дію, сприяючи підтримці здоров'я серця й судин. Наразі тривають доклінічні дослідження, покликані з'ясувати вплив фебуксостату на мікрочастинки тромбоцитарного походження та рівень адипонектину. Якщо буде виявлено сприятливий ефект, це може стати підґрунтям для нових терапевтичних стратегій у кардіології.

Синовіїт і ревматоїдний артрит

Синовіїт є однією з ключових ознак багатьох запальних артритів, включаючи подагричний. На тлі вживання фебуксостату пацієнти відзначають зменшення болю та набряку в суглобах, що свідчить про зменшення запального тягаря, котрий припадає на синовіальну мембрану. Зниження інтенсивності синовіїту є особливо важливим на ранніх стадіях подагричного артриту, оскільки за відсутності лікування або за неадекватного лікування синовіїт може прогресувати до тяжкого ушкодження суглоба та хронічного запалення.

Дослідження свідчать, що застосування фебуксостату здатне доповнити наявні схеми лікування

ревматоїдного артриту завдяки вираженій протизапальній дії.

Неврологічні захворювання

Протизапальна й антиоксидантна дії фебуксостату вселяють у науково-медичну спільноту оптимізм щодо його нейрозахисних властивостей. Доклінічні дослідження продемонстрували багатообіцяльні результати застосування цього препарату, зокрема при хворобах Паркінсона й Альцгеймера. У разі хвороби Паркінсона фебуксостат може запобігти дегенерації допамінергічних нейронів, а при хворобі Альцгеймера – знизити інтенсивність нейрозапалення.

Метаболічний синдром

Фебуксостат здатен також протидіяти певним компонентам метаболічного синдрому. Наприклад, у дослідженні E.N. Nadwa та співавт. (2021) споживання фебуксостату лабораторними щурами сприяло зниженню маси тіла, артеріального тиску, рівня глюкози й інсуліну крові, а також покращенню ліпідного профілю, функції нирок і цілісності ендотелію. Фебуксостат виявився ефективнішим за алопуринол у нормалізації глікемії натще та рівня сечової кислоти й у відновленні активності антиоксидантних ферментів.

Онкологія

Протизапальна дія в поєднанні з антиоксидантним ефектом забезпечує фебуксостату потенціал у лікуванні ракових новоутворень. Наявні наразі дослідження свідчать про здатність цього препарату підсилювати ефективність відомих хіміотерапевтичних препаратів, водночас ослаблюючи асоційоване з хіміотерапією запалення. Синергія між фебуксостатом і стандартними хіміопрепаратами відкриває нові можливості для онкологів завдяки підвищенню загальної ефективності лікування, зменшенню кількості асоційованих із лікуванням ускладнень і покращенню якості життя.



ВИСНОВКИ

Сприятливі ефекти фебуксостату виходять далеко за межі подагричного артриту та подагри загалом. Серед полів для потенційного застосування фебуксостату – і СН, і ревматоїдний артрит, і виразковий коліт, і ураження нирок, і онкологічні захворювання тощо. Переважно позитивний вплив препарату при цих хворобах зумовлений його потужною протизапальною дією, здатністю регулювати продукцію цитокінів і антиоксидантним ефектом.

Порівняльні дослідження продемонстрували, що серцево-судинна безпека фебуксостату

відповідає показникам алопуринолу, усунувши занепокоєння щодо підвищеного серцево-судинного ризику. Сприятливий профіль безпеки цього препарату доводить можливість його застосування в різних популяціях пацієнтів, у тому числі в осіб із коморбідними станами.

Загалом із моменту виходу на фармацевтичний ринок і донині фебуксостат пройшов шлях від препарату для лікування подагри до багатофункціонального терапевтичного засобу з цілим спектром сприятливих властивостей – від модуляції запалення до нейрозахисту. Після докладного вивчення механізмів дії та клінічних особливостей фебуксостат може стати наріжним каменем лікування багатьох патологічних станів.



Вітчизняний виробник «Київський вітамінний завод» презентує одразу два препарати, які можуть бути використані для корекції гіперурикемії та лікування подагри: фебуксостат під торговою назвою Подафеб і алопуринол, відомий як Алопуринол-КВ. Подафеб (фебуксостат) і Алопуринол-КВ (алопуринол) випускаються в таблетованій формі, мають невеликий розмір, зручні для ковтання. Ці препарати комфортно й легко використовувати завдяки наявності різного дозування: таблетки Подафеб, укріті плівковою оболонкою, представлені в дозах 80 і 120 мг, Алопуринол-КВ – 100 та 300 мг. Подафеб і Алопуринол-КВ мають зручний режим застосування, що передбачає одноразовий прийом протягом доби, але за потреби використання високих доз алопуринолу (понад 300 мг) добова доза препарату Алопуринол-КВ може бути розділена на два прийоми. Препарат Подафеб пройшов дослідження біоеквівалентності, відповідає оригінальній молекулі та є єдиним фебуксостатом українського виробника повного циклу виробництва. Якість Алопуринолу-КВ підтверджена роками, його активно використовують як препарат першої та другої лінії терапії гіперурикемії завдяки переконливо доведеним ефективності й безпеці.



Література

Kraev K.I., Geneva-Popova M.G., Hristov B.K., Uchikov P.A., Popova-Belova S.D., Kraeva M.I., Basheva-Kraeva Y.M., Stoyanova N.S., Mitkova-Hristova V.T. Celebrating versatility: febuxostat's multifaceted therapeutic application. *Life (Basel)*. 2023; 13 (11): 2199. doi: 10.3390/life13112199.