

**ФЕБУКСОСТАТ ДЕМОНСТРИРУЕТ ПРЕИМУЩЕСТВО ПЕРЕД ТОПИРОКСОСТАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ СУБАНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ TROFEO**

**Бекмуродова Малика Рузимурод кизи**

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,  
№2 лечебная работа, группа 501  
[bekmurodovamalika15@gmail.com](mailto:bekmurodovamalika15@gmail.com)

**Эшмурадов Куёшбек Санжар угли**

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,  
№1 лечебная работа, группа 313  
[eshmuradovquyoshbeik@gmail.com](mailto:eshmuradovquyoshbeik@gmail.com)

**Тошкуллов Хасан Шавкат угли**

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,  
педиатрическая работа, группа 105  
[hasantoshqulov227@gmail.com](mailto:hasantoshqulov227@gmail.com)

**Научный руководитель: Тоиров Достон Рустамович**

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Самаркандского государственного медицинского университета, PhD.

**АННОТАЦИЯ:** Гиперурикемия является одним из важных факторов риска развития хронической почечной недостаточности и утяжеляет её течение. В данном субаналитическом исследовании TROFEO, посвящённом хронической почечной недостаточности, были выделены пациенты с гиперурикемией и скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после кардиохирургического вмешательства. Сравнялось влияние двух ингибиторов фермента ксантиноксидазы — фебуксостата и топироксостата. Лечение фебуксостатом получали 42 пациента, топироксостатом — 39 пациентов. Основным показателем исследования был уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, который фебуксостат удерживал на клинически значимом уровне, не превышающем 6,0 мг/дл. Вторичные показатели — креатинин, скорость клубочковой фильтрации, цистатин-С и окисленные липопротеины — продемонстрировали положительные изменения в пользу фебуксостата. По параметрам альбумина в моче и липидного профиля значимых различий выявлено не было. На основании полученных результатов фебуксостат оценивается как предпочтительное терапевтическое средство для стабильного контроля обмена мочевой кислоты и сохранения функции почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Исследование TROFEO, гиперурикемия, хроническая почечная недостаточность, ингибиторы ксантиноксидазы-редуктазы, фебуксостат, топироксостат, мочевая кислота

**ВВЕДЕНИЕ:** Гиперурикемия — это метаболическое заболевание, способное привести как к начальной, так и к хронической болезни почек. Ингибиторы ксантиноксидазы-редуктазы применяются по всему миру для лечения гиперурикемии. В последние годы опубликованы научные данные об эффективности новых представителей этой группы препаратов — фебуксостата и топироксостата. В предыдущих наблюдениях было установлено, что фебуксостат снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови быстрее по сравнению с аллопуринолом, обладает более выраженными нефропротективными свойствами, а также

имеет преимущество по антиоксидантному и противовоспалительному действию. Эти аспекты были продемонстрированы в сравнительном исследовании NU-FLASH, посвящённом аллопуринолу и фебуксостату. Также было проведено исследование TROFEO (Trial of Febuxostat and Topiroxostat for Hyperuricemia with Cardiovascular Disease), направленное на сравнение фебуксостата и топироксостата у 55 пациентов с гиперурикемией, перенёсших сердечно-сосудистую операцию. Исследование было запланировано в проспективном кроссоверном дизайне. Основным критерием оценки был уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Вторичными показателями были: уровень креатинина в сыворотке, расчётная скорость клубочковой фильтрации, уровень альбумина в моче, уровень цистатина С, окисленные липопротеины низкой плотности, соотношение эйкозапентаеновой кислоты и арахидоновой кислоты, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, холестерин в липопротеинах, подобных остаткам, высокочувствительный С-реактивный белок, натрийуретический пептид типа В, а также побочные реакции, связанные с применением лекарственных средств.

Результаты данного исследования показали, что фебуксостат снижал уровень мочевой кислоты быстрее и эффективнее, чем топироксостат, а также превосходил его по антиоксидантным свойствам. Однако в этом исследовании препараты не сравнивались между собой у пациентов с хронической болезнью почек. В связи с этим в данной статье изложен субанализ — исследование TROFEO при хронической болезни почек, проведённое среди участников основного исследования TROFEO, перенёсших сердечно-сосудистую операцию и имевших хроническую болезнь почек. Пациенты с хронической болезнью почек, перенёсшие сердечно-сосудистые операции, относятся к группе высокого риска, и именно среди таких пациентов было проведено данное исследование.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В данной статье представлен субанализ среди пациентов с хронической болезнью почек из исследования TROFEO, у которых расчётная скорость клубочковой фильтрации составляла 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или ниже. Исследование TROFEO проводилось среди амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперурикемией, у которых уровень мочевой кислоты в сыворотке контролировался на уровне 6 мг/дл или ниже с помощью терапии аллопуринолом или фебуксостатом. Пациенты были случайным образом распределены по группам методом конвертов: первая группа получала фебуксостат в течение 6 месяцев, вторая — топироксостат. Через 6 месяцев препараты были сменены, и последующие 6 месяцев пациенты получали другой препарат. Исходные данные были собраны до смены препарата, а наблюдение продолжалось в течение 6 месяцев после смены. Основным оценочным показателем был уровень мочевой кислоты в сыворотке крови после лечения. Вторичные показатели включали: уровень креатинина в сыворотке, расчётную скорость клубочковой фильтрации, альбумин в моче, цистатин С, окисленные липопротеины низкой плотности, соотношение эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, холестерин в частицах, подобных остаткам, высокочувствительный С-реактивный белок, натрийуретический пептид типа В и побочные реакции, связанные с препаратами.

Уровни мочевой кислоты в сыворотке, креатинина, расчётной скорости клубочковой фильтрации, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, а также их соотношение измерялись до начала терапии и ежемесячно. Альбумин в моче, цистатин С, окисленные липопротеины низкой плотности, соотношение

эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот, а также натрийуретический пептид типа В оценивались до лечения, на 3-м и 6-м месяцах.

Результаты измерений представлены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка. Для сравнения параметров между группами использовался двусторонний дисперсионный анализ (ANOVA). Значения  $p$  менее 0,05 считались статистически значимыми.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** В исследовании TROFEO приняли участие всего 55 пациентов. Из них в субанализе TROFEO СКД были оценены 42 пациента в группе фебуксостата и 39 пациентов в группе токсипроксостата.

#### Характеристики пациентов.

	Фебуксостат	Токсипроксостат
Число	42	39
Возраст (годы)	70.0 $\pm$ 8.0	70.8 $\pm$ 7.3
Пол (мужской: женский)	31:11	28:11
<b>Основное заболевание</b>		
Ишемическая болезнь сердца	17 (41%)	17 (44%)
Клапанное заболевание	15 (36%)	12 (31%)
Болезнь аорты	9 (21%)	9 (23%)
Прочее	1 (2%)	1 (2%)
<b>Факторы риска</b>		
Сахарный диабет	15 (36%)	15 (38%)
Гипертония	35 (83%)	32 (82%)
Дислипидемия	29 (69%)	26 (67%)
Цереброваскулярные заболевания	3 (7%)	3 (8%)
Ожирение	5 (12%)	5 (13%)
Курение	13 (31%)	13 (33%)
<b>Стадия ХБП</b>		
G3a	11	15
G3b	22	19
G4	9	5
<b>Лекарство</b>		
ARB	24 (57%)	21 (54%)
Ингибитор АПФ	4 (10%)	4 (10%)
Ингибитор ренина	4 (10%)	4 (10%)
Блокатор альдостерона	23 (55%)	20 (51%)
Антагонист кальция	17 (41%)	17 (44%)
Бета-блокатор	30 (71%)	28 (72%)
Статин	29 (69%)	26 (67%)
Фуросемид	21 (50%)	21 (54%)
Фебуксостат	16 (38%)	38 (97%)
Токсипроксостат	25 (60%)	0 (0%)
Аллопуринол	1 (2%)	1 (3%)

**Основной результат:** До и после лечения значимой разницы между двумя группами по уровню мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови не выявлено. Однако в группе фебуксостата уровень МК на протяжении всего лечения не превышал 6.0 мг/дл, тогда как в группе топироксостата у 7 пациентов наблюдалось превышение этого показателя. Это состояние статистически значимо отличалось в сторону группы топироксостата ( $p = 0.004$ ). Средняя начальная доза фебуксостата составляла  $17.3 \pm 10.5$  мг и не изменялась в течение 6 месяцев. Топироксостат применялся в начальной дозе  $63.1 \pm 37.4$  мг, которая постепенно увеличивалась до  $74.4 \pm 43.3$  мг в течение 6 месяцев наблюдения.

**Вторичные результаты – Показатели функции почек:** До лечения существенных различий по уровню сывороточного креатинина (СК) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) не наблюдалось. Однако через 6 месяцев у пациентов, принимавших фебуксостат, уровень СК был ниже ( $p = 0.043$ ), а eGFR выше ( $p = 0.041$ ). Уровень альбумина в моче не показал значимой разницы между группами ни до, ни через 3 и 6 месяцев после начала лечения (3 мес:  $p = 0.354$ ; 6 мес:  $p = 0.313$ ). Уровень цистатина С был одинаков до начала терапии, но через 6 месяцев оказался значительно ниже в группе фебуксостата ( $p = 0.011$ ).

**Маркер окислительного стресса (окисленный липопротеин низкой плотности — Ox-LDL):** До начала терапии различий между группами не было. Однако через 3 и 6 месяцев уровень Ox-LDL в группе фебуксостата был ниже, чем в группе топироксостата (3 мес:  $p = 0.038$ ; 6 мес:  $p = 0.048$ ).

**Показатели липидов и жирных кислот:** Общий холестерин, триглицериды (TG), липопротеины низкой плотности (LDL), липопротеины высокой плотности (HDL), их соотношение (L/H), остаточный холестерин и отношение эйкозапентаеновой к арахидоновой кислоте (EPA/AA) до и после лечения не показали существенных различий между группами.

**Маркер воспаления (высокочувствительный C-реактивный белок — hs-CRP):** До и после лечения между группами не зафиксировано различий.

**BNP (натрийуретический пептид типа В):** Уровень BNP до и после терапии также не показал статистически значимой разницы между группами.

Согласно полученным в данном исследовании данным, по показателям сывороточного креатинина (СК), расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR), цистатина-С и окисленного липопротеина низкой плотности (Ox-LDL), фебуксостат обладает более выраженным ренопротективным и антиоксидантным эффектом по сравнению с топироксостатом. Ранее уже было отмечено, что ингибиторы ксантиноксидазы-редуктазы (XOR-I) (аллопуринол, фебуксостат, топироксостат) обладают свойствами защиты функции почек у пациентов с хронической болезнью почек. В метаанализе, проведенном Пизано и соавт., препараты XOR-I были охарактеризованы как средства, замедляющие прогрессирование хронической почечной недостаточности. В исследовании Шигабаки наблюдалось увеличение eGFR и уменьшение протеинурии после лечения фебуксостатом у пациентов с ХБП стадии 3b–5. В 5-летнем наблюдении Вэлтоном было показано, что лечение фебуксостатом улучшает eGFR в обратной зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке: на каждые 1 мг/дл снижения s-UA прогнозировалось увеличение eGFR на 1 мл/мин. Цистатин-С является чувствительным биомаркером функции почек, не зависящим от питания, мышечной массы или физической активности. Исследований, специально направленных на изучение уровня мочевой кислоты у пациентов с гиперурикемией и ХБП,

получающих лечение XOR-I, в настоящее время немного, однако по результатам 6-месячного наблюдения установлено, что фебуксостат эффективнее снижает уровень мочевой кислоты, чем топироксостат, и имеет преимущество по показателям СК и eGFR. Что касается уровня альбумина в моче, значимой разницы между группами не отмечено, но в группе фебуксостата наблюдались более низкие значения. У части пациентов с ХБП 3 стадии, ранее получавших аллопуринол, была проведена смена терапии на фебуксостат. Хотя через 3 месяца уровень мочевой кислоты в группе фебуксостата значительно снизился, общей разницы между группами не зафиксировано. Кроме того, в эксперименте на мышах было показано, что фебуксостат дозозависимо снижал уровень белка в моче и маркеры оксидативного стресса при модели острого повреждения почек, вызванного цисплатином. В исследовании Хосоя лечение топироксостатом достоверно снижало уровень альбумина в моче. В исследовании ETUDE у пациентов с диабетической нефропатией высокие дозы топироксостата (160 мг/сут) значительно снижали уровень альбумина по сравнению с низкими дозами (40 мг/сут). В эксперименте, проведённом Накамурой на мышах, топироксостат снижал уровень альбумина в моче и концентрацию XOR в плазме в дозозависимой форме, тогда как для фебуксостата такой зависимости отмечено не было. Также в одном клиническом исследовании после перевода 13 пациентов с ХБП с фебуксостата на топироксостат наблюдалось достоверное снижение уровня белка в моче. Помимо настоящего исследования, прямых клинических сравнений фебуксостата и топироксостата не проводилось, поэтому сделать окончательный вывод о том, какой из препаратов оказывает более выраженное ренопротективное действие, пока затруднительно. Тем не менее, ренопротективные свойства средств группы XOR-I подтверждены в ряде научных работ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Согласно результатам дополнительного исследования TROFEO, посвящённого хронической почечной недостаточности, среди препаратов, блокирующих фермент ксантиноксидазу, фебуксостат проявил более выраженное нефропротективное и антиоксидантное действие по сравнению с топироксостатом. Особенно это проявилось у пациентов с сочетанием хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперурикемией.

В ходе исследования у пациентов, получавших фебуксостат, уровень мочевой кислоты в крови стабильно оставался ниже 6,0 мг/дл, тогда как в группе топироксостата у семи пациентов этот показатель превышал данную границу. Это подтверждает высокую эффективность фебуксостата в контроле уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Лабораторные показатели функции почек — уровень креатинина в сыворотке крови, расчётная скорость клубочковой фильтрации и уровень цистатина-С — значительно улучшились у пациентов, получавших фебуксостат. Снижение уровня цистатина-С свидетельствует о чувствительном и стабильном улучшении функции почек. Также снижение уровня окисленного липопротеина низкой плотности указывает на антиоксидантное действие фебуксостата в организме.

В то же время по таким показателям, как уровень белка в моче, маркёры воспаления и параметры, связанные с липидным обменом (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности), значимых различий выявлено не было. Это указывает на схожесть некоторых метаболических характеристик обоих препаратов.

На основе проведённого анализа, с авторской позиции, фебуксостат может быть рекомендован в качестве предпочтительного средства для длительного лечения у пациентов с

хронической почечной недостаточностью, особенно в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гиперурикемией. В то же время целесообразно проведение более масштабных и продолжительных клинических исследований по изучению эффективности топиросостата в высоких дозах и при других патологических состояниях.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Richette P., Bardin T. Gout // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 318–328.
2. Vitart V., Rudan I., Hayward C., Gray N.K., Floyd J., Palmer C.N., et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout // *Nature Genetics*. — 2008. — Vol. 40. — P. 437–442.
3. Eggebeen A.T. Gout: an update // *American Family Physician*. — 2007. — Vol. 76. — P. 801–808.
4. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z., Duplyakov D.V., Nevzorova V.A. i dr. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564
5. Hille R. Molybdenum-containing hydroxylases // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2005. — Vol. 433. — P. 107–116.
6. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2002. — Vol. 33. — P. 774–797.
7. Gray C.L., Walters-Smith N.E. Febuxostat for treatment of chronic gout // *American Journal of Health-System Pharmacy*. — 2011. — Vol. 68. — P. 389–398.
8. Love B.L., Barrons R., Veverka A., Snider K.M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat // *Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 30. — P. 594–608.
9. Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. «Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии» // *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;2019(2):28–33. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-28-33
10. Chao J., Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout // *Current Rheumatology Reports*. — 2009. — Vol. 11, No. 2. — P. 135–140.
11. Dubchak N., Falasca G.F. New and improved strategies for the treatment of gout // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. — 2010. — Vol. 3. — P. 145–166.
12. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Cheremushkina E.V. «Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования)» // *Вестник ревматологии*. 2022–2023.
13. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T., Pillinger M.H., et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // *Arthritis Care & Research*. — 2012. — Vol. 64, No. 10. — P. 1447–1461.
14. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C., et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations // *Nature Genetics*. — 2013. — Vol. 45, No. 2. — P. 145–154.
15. Молекулярно-генетические предикторы развития подагры: обзор тяжести и клинического течения заболевания // *Научный журнал NA-Journal*, 2024.