

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za spondiloartropatije
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

NOVI I NADOLAZEĆI LIJEKOVI ZA URIČNI ARTRITIS NEW AND EMERGING DRUGS FOR URIC ARTHRITIS

Simeon Grazio

Sažetak

Urični artritis je jedan od najčešćih oblika artritisa u razvijenim zemljama. Unatoč tome čini se da je njegovo liječenje loše prvenstveno zbog ograničenja u medikamentoznom liječenju, nedostatku široko prihvaćenih strategija liječenja i podcjenjivanju važnosti same bolesti. Značajna proporcija napose starijih bolesnika s uričnim artritismom nemaju dobar odgovor ili ne podnose primjenu dostupnih lijekova. Svjedoci smo porasta prevalencije uričnog artritisa i napretka u razumijevanju njegove patofiziologije što je oboje doprinijelo povećanju zanimanja

znanstvenika i kliničara. U radu su prikazani novi lijekovi za urični artritis, koji djeluju putem različitih mehanizama: antagonisti interleukina (IL)-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept) prekidaju simptome akutnog uričnog artritisa, febuxostat je novi selektivni inhibitor ksantinoxidaze, poli(etilen) glikol-urikaza je nedavno razvijeni urikolitik, kao i nekoliko novih urikozurika. Skupa s konceptom "liječenje prema cilju" s jasnim ciljnim vrijednostima serumskih urata, navedeni novi lijekovi će pomoći u skrbi za bolesnike s uričnim artritismom.

Ključne riječi

canakinumab, febuxostat, Hrvatska, liječenje, polietilen glikol-urikaza, rilonacept, urični artritis

Summary

Gout is one of the most common forms of arthritis in the developed countries. Nevertheless, it is poorly managed mainly due to limited options in drug treatment, lack of widely accepted treatment strategies and underestimation of the importance of the disease. A significant proportion of especially elderly patients with gout are either unresponsive to or intolerant of the use of currently available medications. In the past decade we are witnessing the rise in gout prevalence and improvement in our understanding of its pathophysiology which both led to

resurgence in scientist and clinician interest. Herewith are presented new medications for gout that act through different mechanism: anti-interleukin (IL)-1 drugs (anakinra, canakinumab, rilonacept) terminate the symptoms of acute gouty arthritis, febuxostat is a new selective xanthine oxidase inhibitor, poly(ethylene) glycol-uricase is a recently developed uricolytic as well as some new uricosuric agents. These innovatory drugs alongside with the concept of treat-to-target, with clear serum urate cut off, will help in the management of patients with gout.

Keywords

canakinumab, febuxostat, Croatia, treatment, polyethylene glycol-uricase, rilonacept, gout

Uvod

Urični artritis je reumatska bolest, karakterizirana upalom koja nastaje kao posljedica odlaganja kristala mononatrijevog urata u zglobovima, ali može imati posljedice na različite organe i organske sustave. Nakon akutnog napadaja, obično monoartritisa, ponavljajuće epizode artritisa nastaju u 62 % bolesnika nakon prve godine, u 16 % bolesnika između prve i druge godine, a u 11 % bolesnika nakon 2.-5. godine, te 6 % bolesnika nakon 5.-10. godine (1). Kronična hiperuricemija je najvažniji čimbenik rizika za urični artritis pa

je sniženje razinu serumskih urata ispod koncentracije koja dovodi do odlaganja kristala, odnosno točke saturacije (0,405 mmol/l; 6,8 mg/dL) temelj liječenja tih bolesnika (2). Preporuke za liječenje uričnog artritisa u sklopu multidisciplinarnog tima su od strane EULAR-a objavljene 2006. (3,4). Ukratko, sniženje razine mokraćne kiseline je potrebno u svih bolesnika koji imaju ponavljajuće napadaje uričnog artritisa, u bolesnika koji imaju kroničnu artropatiju, nakupine tofa, nefrolitijazu ili radiografske promjene povezane s gihtom. Ovo se

postizanje sniženjem i stabilnom razinom serumskih urata ispod $\leq 0,36$ mmol/l (6 mg/dL). Jednom kada se započne s takvom terapijom drži se da je ona doživotna. Terapijski cilj sniženja razine urata je prevencija akutnih napadaja artritisa, prevencija razvoja tofa i pomoć u njihovoj razgradnji, te prevencija razvoja kronične urične artropatije. Prema britanskim smjernicama da bi se postigao dovoljan negativni balans mase ciljna stabilna razina serumskih urata bi trebala biti i niža ($\leq 0,30$ mmol/l) (5). Korelacija postizanja niske razine serumskih urata i uspješnog liječenja bolesnika s uričnim artritisom dio je koncepta liječenja prema cilju ("treat to target") (6). U pristupu bolesniku s uričnim artritisom uvijek treba voditi računa o modifikaciji čimbenika rizika kao što su inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hiperlipidemija, debljina i arterijska hipertenzija. Kada postoji anamneza urolitijaze potrebno je postići odgovarajuću diurezu, primjerenim unosom tekućine, a u obzir dolazi razmotriti i mjere u cilju alkalizacije (7). Ono što se vrlo često preporuča je ishrana namirnicama koje sadržavaju nisku količinu purina. Međutim, stroga dijeta s niskom unosom purina dovodi samo do ograničenog smanjenja razine serumskih urata ($\leq 0,10$ mmol/l ili 1,7 mg/dl) (5). Većina bolesnika u kojih je potrebno liječenje uričnog artritisa zahtijeva primjenu lijekova. Postoje 3 osnovne kategorije lijekova s ciljem sni-

Blokatori interleukina-1 (IL-1)

Blokiranje IL-1 je novi koncept u liječenju akutnog uričnog artritisa. Objašnjenje učinka takve terapije se temelji na otkrićima o važnoj ulozi IL-1 β u upalnom procesu. Naime, odlaganje kristala natrijeva urata je odgovorno za okidanje tipične upalne reakcije u zglobovu kroz aktivaciju monocita i makrofaga putem "toll-like" receptora i inflamasona, što rezultira pojačanom sekrecijom IL-1, kao ključnog citokina u tom patofiziološkom procesu.

Anakinra

U prvim istraživanjima inhibitor IL-1, anakinra spriječio je otpuštanje tog citokina kroz oba mehanizma (iz inflamasona i iz makrofaga putem mehanizma ovisnog o "toll-like" receptorima) (12). U otvorenoj pilot studiji anakinra (100 mg dnevno) se pokazala učinkovitom u sprečavanju akutnih napadaja artritisa uz dobru podnošljivost, a bol je nakon 3 injekcije smanjena prosječno za 79%, dok je kompletno povlačenje simptoma nađeno u 9 od 10 bolesnika (13). Iako pokazuje dobar kratkotrajni učinak u "case" seriji od 10 bolesnika, nakon prekida primjene lijeka ponovni napadaji artritisa su bili česti (9 od 10 ispitanika) (14).

Canakinumab

Canakinumab (ACZ 885) je potpuno humano monoklonsko protutijelo, dugog poluživota koje neutralizira aktivnost humanog IL-1 β što dovodi do inhibicije signali-

ženja razine mokraćne kiseline koji djeluju na različitim stupnjevima stvaranja urata i njihovog degradacijskog puta: urikozurici (povećavaju bubrežno izlučivanje urata), urikostatici (smanjuju stvaranje urata) i urikolitici (razgrađuju urate) (8).

Odabir lijeka koji rezultira hipouricemijom najviše ovisi o dominantnom patofiziološkom uzroku hipouricemije, o podnošljivosti lijeka, ali i o komorbiditetima (1). U retrospektivnoj analizi baze podataka 807 bolesnika nađeno je da je više od 90% bolesnika imalo jednu ili više kontraindikacija za primjenu nesteroidnih antireumatika (NSAR), 95% kontraindikaciju za primjenu glukokortikoida, a najmanje 50% njih kontraindikaciju za primjenu kolhicina (9). U SAD-u 4,2% bolesnika koji se liječe imaju refraktorni kronični artritis, uznapredovali oblik artritisa koji se ne može kontrolirati standardnim lijekovima (10). Osim toga oko 20% bolesnika koji uzimaju najčešće primjenjivani urokoostatik, alopurinol imaju nuspojave, a 5% njih zbog toga prekida terapiju, dok je rijetka, ali po život opasna nuspojava hipersenzitivni sindrom (11). Stoga, postoji potreba za razvojem novih lijekova u cilju proširenja izbora u učinkovitijem liječenju bolesnika s uričnim artritisom, u čemu je u zadnjih nekoliko godina postignuti značajni napredak. Slijedi prikaz takvih lijekova, od kojih za tu indikaciju niti jedan nije registriran u Hrvatskoj.

zacije IL-1 β i supresije upale (15). Lijek je pokazao učinkovitost u maloj studiji bolesnika s reumatoidnim artritisom i s kriopirinom-povezanim periodičkim sindromom te je u SAD-u i u Švicarskoj odobren za liječenje Muckle-Wellsovog sindroma i familijarnoga autoinflamatornog sindroma povezanog s hladnoćom (15). U fazi 2 studije u kojoj je ispitivana odgovarajuća doza canakinumaba primijenjen je u bolesnika s rezistentnim uričnim artritisom i to kao jednokratna intramuskularna doza od 10, 25, 50, 90 i 120 mg. Rezultati su pokazali smanjenje bolova proporcionalno primijenjenoj dozi (16). Tako je najviša doza canakinumaba rezultirala je značajno većim smanjenjem boli u odnosu na primjenu triamcinolon-acetata i to nakon 24h, 48h, 72h te 4, 5 i 7 dana nakon primjene. U dvije mutlticentrične 12-tjedne studije (Beta-relieved, Beta-relieved II), 416 bolesnika s akutizacijom uričnog artritisa je bilo randomizirano na canakinumab 150 mg potkožno ili triamcinolon-acetat 40 mg, intramuskularno. Rezultati su pokazali superiornost canakinumaba, što je održano i u 12-tjednom nastavku istraživanja. Srednja vrijednost boli mjerena na vizualnoj analognoj skali (VAS) nakon 72h bila je niža u bolesnika liječenih canakinumabom u odnosu na one liječene triamcinolonom (25 mm/35,7 mm; razlika -10,7mm; 95% CI -15,4 do -6,0; $p < 0,0001$). Također, zapažena je manja bolna osjetljivost i otekline zglobova u skupini na canakinumabu (OR=2,16 prema 2,74;

za oboje $p \leq 0,01$), kao i značajnije smanjene srednje vrijednosti CRP ($p \leq 0,001$ kod 72h i 7 dana od primjene). Canakinumab je odgodio vrijeme do novog napadaja artritisa, te je u odnosu na triamcinolon u vrijeme trajanja početnog dijela studije smanjio rizik za nove napadaje za 62% (HR=0,38; 95% CI 0,26-0,57) a kroz cijelo 24-tjedno razdoblje za 56% (HR=0,44; 95% CI 0,32-0,60; za oboje $p \leq 0,0001$) (17). Kroz 24-tjedno razdoblje nuspojave su zabilježene u 66,2% bolesnika liječenih canakinumabom i u 52,8% bolesnika liječenih triamcinolonom, a od toga je ozbiljnih nuspojava bilo 8%, odnosno 3,5%. Nuspojave koje zaslužuju pozornost u skupini bolesnika na canakinumabu uključuju infekcije, neutropeniju i trombocitopeniju.

Rilonacept

Rilonacept (IL-1 Trap) je dimerički fuzijski protein, odnosno solubilni receptor antagonost, koji se sastoji od ekstracelularne domene humanog receptora IL-1 i FC domene humanog IgG koja veže i neutralizira IL-1. U obliku tjednih potkožnih injekcija (prvi dan 320 mg, a potom jednom tjedno 160 mg) za sada ima službene indikacije u SAD-u kao i canakinumab.

U dvostruko-slijepoj studiji faze 2 odrasli bolesnici s hiperuricemijom i uričnim artritisom su, dok su započinjali terapiju alopurinolom (300 mg dnevno, titrirano do postizanja serumske koncentracije urata manje od 0,360 mmol/l) randomizirani na rilonacept jedan put tjedno (doza zasićenja 320 mg, a nakon toga 160 mg tjedno) ili placebo, (18). Srednji broj ponovnih napadaja artritisa (primarni ishod) nakon 12 tjedana bio je značajno manji u skupini bolesnika liječenih rilonaceptom u odnosu na placebo-skupinu (0,15 [6 napadaja] prema 0,79 [33 napadaja]; $p = 0,0011$). Smanjenje kliničke pojave artritisa zamijećeno je već 4 tjedna nakon početka liječenja ($p = 0,007$), proporcija bolesnika koji su imali recidive tijekom 12 tjedana bio je, također, niži u rilonacept-skupini u odnosu na placebo-skupinu (14,6% prema 45,2%; $p = 0,0037$). Nuspojave su bile slične u obje promatrane skupine, a najčešće su bile infekcije (14,6% u skupini na rilonaceptu i 26,2% u placebo skupini), kao

i mišićno-koštani poremećaji (14,6% prema 21,4%), iako nisu zabilježene ozbiljne infekcije niti smrtni slučajevi. Više je bolesnika liječenih rilonaceptom završilo primarnu 12-tjednu evaluaciju (98% u odnosu na 79% u placebo skupini; $p = 0,015$) (18).

Rezultati triju studija faze 3 pokazali su da rilonacept u dozi od 160 mg jedan put tjedno smanjuje stopu akutnih napadaja gihta za 69,2%, a u dozi od 80 mg za 62,3% u odnosu na placebo (19). U zajedničkoj analizi jedne studije faze 2 i tri randomizirane kontrolirane studije faze 3, tjedne potkožne injekcije rilonacepta 80 mg ($n = 162$) ili 160 mg ($n = 1191$), ili placeba ($n = 533$) primijenjene u bolesnika s rizikom za pojavom akutnih napadaja tijekom početka terapije s ciljem snižavanja vrijednosti serumskih urata, pokazano je da je stopa ozbiljnih infekcija bila niska. Najčešća nuspojava je bila kožna reakcija na mjestu primjene lijeka i to s višim rizikom kod primjene više doze lijeka (20).

Radi se o lijeku koji suprimira imunološki sustav što može dovesti do povišenog rizika za razvoj tumorskih stanica, a tijekom liječenja rilonaceptom u kliničkim studijama 6 bolesnika je oboljelo od malignih bolesti u odnosu na niti jednoga koji su bili na placebo. Stoga je odbor savjetnika Američke agencije za hranu i lijekove (eng. skr. FDA) u svibnju 2012. zaključio da dobrobiti rilonacepta, koji bi se primjenjivao u cilju prevencije recidiva napadaja artritisa, a uz neki od lijekova za sniženje razine serumskih urata, nije tolika da bi opravdala potencijalne rizike u neselecioniranoj populaciji bolesnika s gihtom (21). Iako su lijekovi koji interferiraju s IL-1 β signalizacijom značajan terapijski pomak u liječenju uričnog artritisa potreban je oprez, jer kliničko iskustvo s ovakvim lijekom u bolesnika s reumatoidnim artritisom sugerira da njihova uporaba može biti povezana s povišenim rizikom za infekcije (22). Do koje mjere se to može pripisati komorbiditetima koji su relativno česti u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije poznato. Visoka cijena u odnosu na tradicionalne lijekove za liječenje akutnog kristaliničnog artritisa, također je potencijalna zapreka u široj primjeni tih lijekova.

Urikostatiki

Febuksostat

Febuksostat je novi nepurinski selektivni inhibitor ksantin-oksidadze. Inhibira reduciranu i oksidiranu formu ksantin-oksidadze, što je prednost pred alopurinolom, jer se oksipurinol slabo veže za oksidiranu formu i može biti istisnut tijekom reoksidacije molibdenskog kofaktora (23,24). Osim toga, febuksostat strukturno nije sličan purinu ili pirimidinu, ne interferira s drugim enzimima metaboličkog puta, već je selektivan upravo za ksantin-oksidadzu (25). Apsolutna bioraspoloživost febuksostata je nepoznata, ali se apsorbira oko 84% lijeka (26). U visokom postotku se veže za proteine plazme (99%) i ima umjere-

nu distribuciju u volumenu od 0,7 l/kg, dok mu je vrijeme poluživota 5-8 sati (26). Primarno se izlučuje putem jetre, a od 22-44% doze prolazi konjugaciju putem uridin-difosfat-glukoronil transferaze (UDPGT) enzima što dovodi do stvaranja acil-glukoronid metabolita. Do 8% primijenjene doze prolazi oksidaciju djelovanjem citokroma P450 (CYP) 1A2, 2C8, 2C9 što rezultira proizvodnjom aktivnih metabolita 67M-1, 67M-2 i 67M-4. Samo 1-6% lijeka se nepromijenjeno izlučuje urinom (26). Studija primjene različitih doza u zdravih dobrovoljaca pokazala je smanjenje razine serumskih urata za 25-76%, a proporcionalno dozi do one maksimalne od 120 mg, na-

kon čega se dostiže farmakodinamički plato (27). Dvije studije u bolesnika sa zatajenjem bubrega potvrdile su da nije potrebna prilagodba doze febeksostata kod blage do umjereno smanjene funkcije bubrega, dok nije proučavan u bolesnika s teškim i terminalnim zatajenjem bubrega (28,29). U studiji bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem funkcije jetre razlika učinkovitosti od 14-15% u odnosu na osobe bez zatajenja nije klinički značajna, te se drži da dozu febeksostata u tih bolesnika ne treba prilagođavati (Child-Pugh stupnjevi A i B) (8).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo-kontroliranoj multicentričnoj studiji faze 2 proučen je učinak febeksostata 40, 80 i 120 mg u odnosu na placebo (23). Febeksostat je doveo do brzoga i trajnoga sniženja razine serumskih urata u višem postotku bolesnika primjenom svih terapijskih doza lijeka u odnosu na placebo ($p < 0,01$ za svaku usporedbu za placebo). Osim ciljne razine (6 mg/dL; 0,360 mmol/l), značajno više bolesnika na febeksostatu je postiglo razinu serumskih urata manju od 4 mg/dl kao i 5 mg/dl u usporedbi s placebom nakon 28 dana primjene ($p < 0,05$ za svaku usporedbu s placebom). Kasnijom analizom je utvrđeno da su bolesnici s najvišim početnim vrijednostima serumskih urata najrjeđe postizali ciljanu razinu primjenom 40 mg lijeka u odnosu na 80 mg ili 120 mg (p vrijednosti nisu iznesene).

Febeksostat je bio uspoređen s alopurinolom u tri studije faze 3: FACT (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial) (30), APEX (Allopurinol- and Placebo-controlled Efficacy Study of febuxostat) (31) i CONFIRMS (The CONFirmation of Febuxostat in Reducing and Maintaining Serum urate) (32). U svim studijama proporcija bolesnika liječenih febeksostatom koji su dostigli koncentraciju urata ispod ciljane razine (6 mg/dl) je bila značajno viša u odnosu na bolesnike koji su primali alopurinol. Tako je u 52-tjednoj FACT studiji usporedbe febeksostata 80 mg, febeksostata 120 mg i alopurinola do 300 mg najveće smanjenje serumske razine urata postignuto u bolesnika koji su dobivali febeksostat 120 mg ($p < 0,001$) iako je više bolesnika u toj skupini i prekinulo liječenje ($p < 0,003$). Primarni ishod dostignut je u 53% bolesnika koji su uzimali febeksostat 80 mg, u 62% onih koji su uzimali febeksostat 120 mg i samo u 21% ispitanika koji su uzimali alopurinol (30). U APEX i FACT studiji provedena je profilaksa primjenom naproksena 250 mg, dva puta dnevno ili kolhicina 0,6 mg dnevno kroz prvih 8 tjedana liječenja, a incidencija ponovnih napadaja artritisa bila je najviša tijekom prva 4 tjedna po prekidu profilakse (33). U CONFIRMS studiji profilaksa recidiva artritisa je bila provedena kroz cijelo 6-mjesečno razdoblje trajanja studije i u toj studiji nije zamijećen porast incidencije napadaja, već njihov stalni pad (34). Direktna usporedba učinkovitosti febeksostata i alopurinolu ograničena je činjenicom da doza doza alopurinola u svim studijama nije mogla biti viša od 300 mg dnevno.

I dugoročne studije su potvrdile učinkovitost febeksostata. U FOCUS studiji (Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate lowering efficacy and Safety), koja je 5-godišnji produžetak studije faze 2, ukupno 116 bolesnika je nastavilo uzimati febeksostat, s tim da je titracija doze od 40, 80 ili 120 mg dnevno bila dopuštena u prvih 26 tjedana, dok je nakon toga doza lijeka bila stabilna (35). U prva 4 tjedna primjenjivan je kolhicin u dozi od 0,6 mg 2 puta dnevno. Slično prethodnim studijama primarni ishod je bio postizanje i zadržavanje razine serumskih urata niže od 6 mg/dl, a sekundarni ishodi ukupni postotak smanjenja razine serumskih urata u odnosu na početnu vrijednost kao i proporcija bolesnika koji su dostigli koncentraciju manju od 5 mg/dL i manje od 4 mg/dl. Palpabilni tofi bili su prisutni u 22% bolesnika. Većina bolesnika je nastavila uzimati febeksostat u dozi od 80 mg dnevno. Proporcija bolesnika koji su dostigli razinu urata nižu od 6 mg/dl u bilo kojoj dozi febeksostata je u 1. do 4. godini studije bila 78%, 76%, 84% odnosno 90%, dok je srednji postotak smanjenja razine serumskih urata u bolesnika kroz 2 godine ili duže bio je gotovo 50% u odnosu na početnu vrijednost. Studiju je ukupno završilo 58 bolesnika, od toga njih 54 (93%) je dostiglo ciljanu razinu serumskih urata, dok su u većine bolesnika s tofima isti nestali. Nije bilo značajnog odnosa funkcije bubrega i učinkovitosti sniženja razine urata. Jedan od isključnih kriterija je bio nedavanje lijeka osobama koji konzumiraju više od 14 alkoholnih pića tjedno.

Druga dugotrajna studija je EXCEL (FEbuXostat/ allopurinol Comparative Extension Long-term), a uključila je bolesnike koji su završili FACT ili APEX studiju (11). U početku su svi bolesnici dobivali febeksostat 80 mg dnevno, nakon čega je protokol modificiran u smislu randomizacije bolesnika na otvorenu fazu studija primjenom febeksostata 80 mg, febeksostata 120 mg ili alopurinola. Kao i u APEX studiji većina bolesnika je uzimala alopurinol 300 mg dnevno, ali je, zbog poremećaja bubrežne funkcije, u 8 bolesnika doza snižena na 100 mg dnevno. Režim liječenja mogao se mijenjati shodno diskrecijskom mišljenju istraživača kroz prvih 6 mjeseci, a bolesnici koji su imali razinu serumskih urata višu od 6 mg/dl nakon 6 mjeseci liječenja su isključeni iz studije. Primarni ishod bio je postizanje razine serumskih urata niže od 6 mg/dl na svakoj viziti, a druge mjere učinkovitosti su uključile postotak smanjenja razine serumskih urata u odnosu na početnu vrijednost, veličinu i broj palpabilnih tofa, te učestalost napadaja gihta koji zahtijevaju liječenje. Niti jedna p vrijednost ili indikatori statističke značajnosti nisu dati za bilo koju mjeru učinkovitosti ili podnošljivosti. Barem jedan palpabilni tof imalo je 20% bolesnika, a većina bolesnika (98%) je imala urednu bubrežnu funkciju. Od ukupno 1086 bolesnika njih 39% je prestalo sa studijom do kraja 3. godine, a najčešću uzrok tome su bili gubitak u praćenju (8,3%). Dok je bila do-

zvoljena titracija lijeka velika većina bolesnika je uzimala febeksostat u dozi 80 mg dnevno, iako je bio povećan broj bolesnika u skupini na dozi od 120 mg (od 291 do 388 bolesnika nakon 6 mjeseci). Od 145 bolesnika koji su uzimali alopurinol na početku samo 92 ih je ostalo na stabilnoj dozi nakon 6 mjeseci. Nakon prvog mjeseca liječenja 81 % bolesnika liječenih febeksostatom dozom 80 mg i 87 % njih dozom 120 mg je dostiglo primarni ishod, a samo 46 % bolesnika liječenih alopurinolom. Tijekom trajanja studije 80 % i više bolesnika liječenih febeksostatom je imalo serumsku razinu urata nižu od 6 mg/dl. U skupini bolesnika liječenih alopurinolom nakon 12 mjeseci ciljnu razinu urata postiglo je 82 % bolesnika, što se, međutim, odnosi samo na one koji su stalno bili na terapiji alopurinolom. Srednji postotak smanjenja razine serumskih urata na zadnjoj viziti bio je u skupini za febeksostat 80 mg 47 %, u skupini za febeksostat 120 mg 53 %, a za alopurinol 32 %. Značajno viši postotak bolesnika liječenih febeksostatom je imao smanjenje veličine i broja tofa, kao i potpunog nestanka istih (8).

Kako su žene netipični, pa često i neprepoznati bolesnici s uričnim artritismom zanimljivo je bilo vidjeti kakav je učinak febeksostata u toj skupini. U retrospektivnoj post-hoc analizi obrađeni su podaci iz 3 randomizirane kontrolirane studije usporedbe liječenja bolesnika s uričnim artritismom primjenom febeksostata, alopurinola ili placeba. Na uzorku od 222 bolesnice nađeno je da je febeksostat u dozi od 80 mg češće nego alopurinol u dnevnoj dozi 100, 200 ili 300 mg snižava razinu serumskih urata ispod 6 mg/dl. U usporedbi s muškarcima iz navedenih studija žene su bile starije (srednja dob 62 godine prema 52 godine), veće tjelesne težine (srednji BMI 36 kg/m² prema 33 kg/m²) i manje su konzumirale alkohol (37,6 % u odnosu 69 %). Također, imale su duže trajanje uričnog artritisa (12 prema 8 godina) i rjeđe su imale arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, hiperlipidemiju ili bubrežnu insuficijenciju. Proporcija bolesnica koje su dostigle ciljanu razinu serumskih urata na zadnjoj viziti je bila viša u svakoj od skupina liječenih febeksostatom u odnosu na skupinu liječenu alopurinolom. Također, postotak sniženja razine serumskih urata je bio značajno veći u skupini na febeksostatu (80 mg i 120 mg) u odnosu na alopurinol ($p < 0,001$ i $p = 0,006$) (36).

U post-hoc analizi rezultata CONFIRMS studije, željelo se utvrditi učinkovitost febeksostata u osoba dobi ≥ 65 godina. Od sveukupno 2269 bolesnika njih 374 je bilo navedene dobi. Febeksostat u dozi od 80 mg i 40 mg bio je značajno učinkovitiji u dostizanju primarnoga ishoda (sniženje razine urata manje od 6 mg/dl) u odnosu na alopurinol 200 ili 300 mg (82 % prema 61,7 % prema 47,3 %; $p < 0,001$). U bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim zatajenjem značajno veće smanjenje razine urata je nađeno u onih liječenih febeksostatom 40 mg (61,6 %

i febeksostatom 80 mg (82,5 %) u usporedbi s alopurinolom (46,9 %). Osim toga, postotak srednjeg sniženja koncentracije serumskih urata prema početnim vrijednostima je u skupini bolesnika na febeksostatu bilo značajno veći u odnosu na bolesnike liječene alopurinolom (37).

Općenito, u studijama s febeksostatom nuspojave su bile slične u svim skupinama bolesnika. U udruženoj analizi tri kliničke studije faze 3 najčešće nuspojave febeksostata su bile povišenje razine jetrenih enzima (5,4 %), osip (1,2 %), mučnina (1,1 %) i artralgijske (0,8 %) (30,31,38). U APEX studiji febeksostat u dozi od 240 mg dnevno bio povezan sa češćim proljevima i vrtoglavicama, dok je incidencija arterijske hipertenzije bila povišena i u skupini koja je primala febeksostat 80 mg dnevno (31). U FACT studiji su povišene razine jetrenih enzima i osip bili najčešći uzrok prekida primjene febeksostata (30). U CONFIRMS studiji osip, povišenje jetrenih enzima i proljevi su bili općenito slični u skupinama bolesnika koji su uzimali febeksostat ili alopurinol, a slični su bili postotci bolesnika koji su prijevremeno prekinuli uzimanje lijeka zbog nuspojava (6,5 do 8,5 %) (32). Općenito udruženi rezultati o najčešćim nuspojavama za febeksostat (80 mg i 120 mg) i alopurinol pokazali su sličnu stopu glede: povišenja jetrenih enzima (4,6-6,6 % prema 4,2 %), mučnine (1,1-1,3 % prema 0,8 %), artralgijske (0,7-1,1 % prema 0,7 %), i osipa (0,5-1,6 % prema 1,6 %). Iako se ne pojavljuju u individualnim studijama, bilo je slučajeva kardiovaskularnih tromboemboličkih incidenata (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) i to u višoj stopi za febeksostat (0,74/100 bolesnika-godina), nego u skupini bolesnika liječenih alopurinolom (0,60/100 bolesnika-godina). Međutim, direktna uzročno-posljedična veza nije utvrđena i te razlike nisu bile statistički značajne, iako je na temelju tih podataka FDA naložio daljnje studije s ciljem da se utvrdi eventualni tromboembolijski rizik kod primjene febeksostata u usporedbi s alopurinolom. Proizvođač preporuča praćenje jetrenih enzima 2 i 4 mjeseca nakon početka primjene febeksostata, te periodički nakon toga (26). Febeksostat može poremetiti metabolizam ovisan o ksantin-oksidazi za lijekove kao što su teofilin, azatriopin, merkaptopurin i didanosin, pa treba izbjegavati istovremenu primjenu febeksostata s navedenim lijekovima. Febeksostat se može primijeniti uz hranu i antacide bez značajnog učinka na terapijski odgovor. Metabolizam febeksostata je široko raspoređen između UDPGT i CYP enzima, pa to smanjuje rizik interakcija s lijekovima koji mogu inhibirati ovaj enzimski sustav. Stoga, febeksostat ima, općenito, niski potencijal interakcije s drugim lijekovima. Ne remeti farmakokinetiku indometacina, naproksena i kolhicina, niti ovi lijekovi značajnije djeluju na njegovu farmakokinetiku što je važno zbog mogućnosti istovremene primjene ovih lijekova s febeksostatom u smislu sniženja rizika za akutizaciju uričnog artritisa.

FDA je odobrio primjenu feboksostata u dozi od 40 mg dnevno, a ako se nakon 2 tjedna ne postigne razina urata ispod 6 mg/dl doza se povisuje do maksimalno 80 mg. Iako je pokazala učinkovitost i relativno nisku toksičnost nije odobrena doza lijeka od 120 mg dnevno. Uskoro se očekuje registracija lijeka i u Hrvatskoj.

Na temelju svega navedenog može se zaključiti da postoje jasni dokazi da feboksostat učinkovito snizuje razinu serumskih urata i da ima usporedivi terapijski profil i podnošljivost s alopurinolom, dok su umjereni dokazi da liječenje feboksostatom može pomoći u smanjenju in-

cidencije napadaja uričnog artritisa kao i broja i veličina tofa (39). Liječenje feboksostatom bi trebalo započeti s dozom od 40 mg/dnevno, što se može povisiti do 80 mg/dnevno nakon najmanje 2 tjedna primjene s ciljem postizanja razine serumskih urata manje od 0,360 mmol/l (6 mg/dL). Feboksostat je učinkovita alternativa alopurinolu poglavito u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, jer se njegova doza ne treba u tom slučaju smanjivati. Ako se pojave znakovi toksičnosti feboksostat treba odmah prekinuti, a važno je napomenuti da se alopurinol i feboksostat ne primjenjuju u kombinaciji (6).

Urikolitici

Većina sisavaca ima enzim uričnu oksidazu koji katalizira pretvorbu mokraćne kiseline u 5-hidroksi-izourat i hidrogen peroksid. Gen humane urikaze je doživio dvije odvojene mutacije što je rezultiralo poremećajem u transkripciji tog gena, te zbog toga ljudi i viši sisavci zadržavaju sol, imaju veću inteligenciju i povećanu antioksidativnu aktivnost (40). Djelovanjem urikaze urati se pretvaraju u allantoin koji je 10 puta topljiviji i bolje se izlučuje iz organizma. Na toj su osnovi razvijeni lijekovi prvenstvenim s ciljem djelovanja na već stvorene nakupine kristala urata.

Razburikaza

Lijek razburikaza (rekombinantna urikaza) je razvijen 1996. rekombinantnom DNK tehnikom iz genetski modificiranog soja *Saccharomyces cerevisiae*. Učinkovitost razburikaze je dokazana u prevenciji i liječenju sindroma lize-tumora i to u dozi od 0,20 mg/kg tjelesne težine, kroz 5-7 dana (41). Međutim, imunogeničnost i razvoj protutijela kompromitira njezinu učinkovitost za što je rizik povećan ponavljajućom primjenom lijeka. Glede učinkovitosti razburikaze u gihtu do sada je provedena jedna mala studije koja je usporedila mjesečno i dnevno davanje lijeka (42). Nakon 6 mjesečnih infuzija snižena je serumska razina mokraćne kiseline ($p=0,001$). Dnevne infuzije nisu dovele do značajnijeg smanjenja razine urata, uz istovremeno povećanje incidencije hipersenzitivnosti.

Polietilenglikol-urikaza (Peglotikaza)

Pegilirana forma kovalentne veze proteina i PEG ima prednosti duljega poluživota u odnosu na razburikazu (2 tjedna prema 19 sati), a i imunogeničnost mu je manja. Peglotikaza se bolje podnosi primjenjena intravenski nego putem potkožnih injekcija, a postinfuzijska aktivnost urikaze raste linearno do doze od 8 mg što se očituje bržim, značajnijim i dugotrajnijim sniženjem vrijednosti serumskih urata (43). Peglotikaza smanjuje ili eliminira izlučivanje mokraćne kiseline što je potencijalno atraktivno za liječenje bolesnika s nefrolitijazom. Studija faze 2 pokazala je da je najučinkovitija doza lijeka od 8 mg primijenjeno svaka 2 tjedna, a stvaranje protutijela nije toliko da bi ograničilo primjenu niti značajno povisuje stopu nuspojava (44). U 6-mjesečnoj placebo-

kontroliranoj studiji primjena peglotikaze 8 mg svaka 2 tjedna dovela je do litičkog smanjenja tofa u 40% bolesnika na kraju studije. Međutim, 58% bolesnika nije odgovorilo u vezi prethodno definirane ciljane razine urata od 0,36 mmol/l (80% tijekom mjeseca 3 i 6), vjerojatno zbog stvaranja protutijela. Osim toga, 26-31% bolesnika je imalo infuzijske reakcije, a 77% je imalo recidive napadaja artritisa (45). Udruženi rezultati dvije placebo-kontrolirane randomizirane studije bolesnika s uričnim artritismom koji nisu zadovoljavajuće reagirali na konvencionalno liječenje pokazali su da je primjena peglotikaze rezultirala kompletnim odgovorom u smislu 100%-tne redukcije područja tofa u 40% bolesnika koji su primali lijek u dvotjednim intervalima i u 21% njih koji su lijek primali jednom mjesečno, a samo u 7% onih koji su dobivali placebo (2-tjedna primjena vs. placebo $p=0,002$, mjesečna primjena vs. placebo $p=0,2$). Sniženje serumske razine urata na manje od 0,36 mmol/l je postignuto u 42% (dvotjedna primjena) i 35% bolesnika (mjesečna primjena), a u niti jednog bolesnika na placebo (46). Protutijela na peglotikazu su bila povezana s oslabljenim odgovorom na terapiju i višim rizikom na infuzijske reakcije. Sve više istraživanja koja se odnose na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u bolesnika s uričnim artritismom pokazuje potrebu za boljom skrbi i poboljšanjem njihovog zdravlja. Rezultati dviju 6-mjesečnih randomiziranih kontroliranih studije faze 3 pokazali su i da nakon 25 tjedana srednje poboljšanje stupnja bolesnikove globalne ocjene boli, vrijednosti HAQ-a i Pain Catastrophizing Scale (PCS) bilo statistički značajno više iznad minimalne klinički značajne razlike u skupini bolesnika liječenih peglotikazom u dvotjednim intervalima, u odnosu na vrlo malu ili nikakvo poboljšanje u navedenim parametrima u bolesnika u kojih je primjenjivan placebo. Statistički značajno poboljšanje veće ili jednako minimalnoj klinički značajnoj razlici je zamijećeno i u 6 od 8 domena generičkog upitnika SF-36. Osim značajnog poboljšanja u bolesnikovoj globalnoj procjeni, vrijednostima HAQ-a i PCS primjena peglotikaze jedanput mjesečno rezultirala je pozitivnim promjenama u 3 domene upitnika SF-36 (47). Rezultati koji se odnose na

smanjenje recidiva akutnih napadaja za peglotikazu su ograničene vrijednosti, jer su se pojavljivali unatoč profilaksi kolhicinom i NSAR, dok infuzijske reakcije mogu nastupiti unatoč preterapijskoj primjeni antihistaminika i glukokortikoida (46). Događaji povezani s infuzijom peglotikaze uključuju i mučninu, povraćanje, vrtoglavice, respiratorne simptome, mijalgije i osip, ali slučajevi anafilaksije nisu bile zabilježeni (43). Kod primjene peglotikaze preporuča se monitorirati razine serumskih urata prije infuzije lijeka i razmotriti mogućnost prekida liječenja ako razina urata bude iznad 0,36 mmol/l (6 mg/dl), napose kada se nađu dvije uzastopne vrijednosti iznad navedene. Peglotikazu ne smiju primati bolesnici s deficijencijom glukoza-6-fosfat-dehidrogenazom zbog povišenog rizika za methemoglobinemiju i hemoli-

Urikozurici

Identifikacija URAT-1 i GLUT-9 transportera je potaknula razvoj lijekova koji djeluju na razini metabolizma u bubregu. Lesinurad (RDEA594) je inhibitor transportera urata (URAT-1) koji je u usporedbi s placebom pokazao učinkovitost u smislu smanjenja razine urata u studiji faze 2 (51). Ovaj lijek koji blokira reapsorpciju urata u proksimalnim tubulima bubrega bio bi, zbog manje potencijalnih interakcija, pogodan kao alternativa probenecidu, ali i za one bolesnike koji ne podnose ili nisu imali zadovoljavajući učinak na primjenu alopurinola. U bolesnika u kojih je primijenjen lesinurad (200-400 mg dnevno) koncentracija serumskih urata snizila

Dijetetske mjere

U recentnoj randomiziranoj ukrižnoj studiji istražena je učinkovitost mliječnih proizvoda i to kravljeg mlijeka i sojinog mlijeka na koncentraciju serumskih urata. Nađeno je da neprerađeno kravlje mlijeko smanjuje razinu urata za 10% (mjereno 3 sata nakon konzumacije) (54). U kontroliranoj studiji istih autora koja je

Zaključak

Koncept liječenja prema cilju, utvrđen s jasnim razinama serumskih urata, omogućuje liječnicima i bolesnicima uspješno praćenje liječenja bolesnika s uričnim artritismom. Zadnjih nekoliko godina razvijeni su novi lijekovi različitih mehanizama djelovanja, od kojih se za neke uskoro očekuje registracija i u Hrvatskoj. Time će se dobiti veće

Literatura

1. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs* 2004; 64:2399-416.

2. Li-Yi J, Clayburne G, Sieck M. i sur. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001;28:577-80.

tičku anemiju, a oprez je potreban i u bolesnika s težim kardiovaskularnim bolestima. Potrebna su poboljšanja u protuupalnoj strategiji za bolju prevenciju protutijela na peglotikazu što bi dovelo do održane učinkovitosti i moguće prevencije recidiva napadaja artritisa. Najvažnije ograničenje u primjeni peglotikaze, osim sigurnosnog profila, je svakako visoka cijena lijeka (48).

Zaključno, prema do sada dostupnim podacima peglotikaza bi mogla imati značajnu ulogu kao prvenstveno premostna terapija u bolesnika koji imaju refrakterni i/ili rezistentni urični artritis udružen s tofima, a prije prebacivanja na neki drugi lijek kao održavajuću terapiju (49,50). Bolesnici, kandidati za liječenje peglotikazom se trebaju uputiti liječnicima s iskustvom u primjeni tog lijeka (6).

se između 30-46% (49). Podaci iz studije faze 2 istoga lijeka gdje je lesinurad (RDEA594) kombiniran s alopurinolom pokazali su da ta kombinacija može biti bolja u smislu smanjenja razine urata u odnosu na sam alopurinol (52). Lesinurad ima dobar sigurnosni profil.

Tranilast, novi lijek koji inhibira URAT-1 i GLUT-9, je bio evaluiran u studiji faze 2 i to u kombinaciji s alopurinolom, te je pokazao zadovoljavajući učinak (kombinacija je nazvana NU1618) (53).

Razvoj navedenih urikozurika je još u ranoj fazi da bi se mogle dati preporuke o njihovoj primjeni, kao monoterapije ili u kombinaciji.

uslijedila rezultati sugeriraju da obrano mlijeko obogaćeno glikomakopeptidima ili ekstraktom mliječne masti značajno smanjuju rizik od pogoršanja uričnog artritisa u smislu akutnih napadaja (55). Osim toga, u meta-analizi je potvrđeno da dodaci C vitamina značajno smanjuju serumsku razinu urata (56).

mogućnosti liječenja bolesnika s uričnim artritismom, uz prijetnju potrebni individualizirani pristup. Unatoč tome glavna praktična prepreka uspješnijeg liječenja bolesnika s uričnim artritismom je promjena percepcije liječnika i bolesnika od prvenstveno akutnog bolnog stanja do sagledavanja bolesti kao kronične i potencijalno onesposobljavajuće.

3. Zhang W, Doherty M, Bardin T. i sur.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ES-CISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.

4. Zhang W, Doherty M, Pascual E. i sur. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
5. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M. i sur. za Britansko reumatološko društvo i Britanske zdravstvene profesionalce. Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2008;46:1372-4.
6. Hamburger M, Baraf HSB, Adamson TC III. i sur. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Phys Sportsmed* 2011;39(4):98-123.
7. Reinders MK. Recent developments in the treatment of gout. *Eur Musculoskel Rev* 2012;7:125-8.
8. Love AL, Barrons R, Veverka A, Snider M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacother* 2010;30(6):594-608.
9. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH. i sur. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011;124(2):155-63.
10. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE. i sur. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res* 2010;26:2813-21.
11. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA. i sur. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.
12. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S. i sur. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1683-4.
13. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
14. Chen K, Fields T, Mancuso CA, Bass AR, Vasanth L. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:210-4.
15. Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs* 2010;2(1):3-13.
16. So A, De MM, Pikhak A. i sur. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064-76.
17. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T. i sur. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* Epub 14. svibnja 2012 doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908.
18. Schumacher HR Jr, Subdy JS, Terkeltaub R. i sur. Riloncept (IL-1 Trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a Phase 2 clinical trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:876-84.
19. Schumacher HR, Evans RR, Birbara CA. i sur. Riloncept for prevention of gout flares associated with uric acid-lowering therapy: response rate across three phase 3 clinical trials. American College of Rheumatology 2011, Conference Proceedings; sažetak 1024.
20. Terkeltaub R, Schumacher HR, Mitha E. i sur. Integrated safety analysis of four trials of interleukin-1 blockade with riloncept for gout flare prevention in patients taking uric acid-lowering therapy. American College of Rheumatology 2011, Conference Proceedings; sažetak 1015.
21. "Medical News: FDA Panel Nixes Gout Drug - in Rheumatology, General Rheumatology from Med-Page Today". Dostupno na <http://www.medpagetoday.com/Rheumatology/GeneralRheumatology/32579>. Pristup: 08. svibnja 2012.
22. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):25-32.
23. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. i sur. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):916-23.
24. Okamoto K, Nishino T. Crystal structures of mammalian xanthine oxidoreductase bound with various inhibitors: allopurinol, febuxostat, and FYX-051. *J Nippon Med Sch* 2008;75:2-3.
25. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H. i sur. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005;76:1835-47.
26. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. *Uloric (febuxostat) package insert*. Deerfield, IL. 2009.
27. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:821-41.
28. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005;12:22-34.
29. Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T. i sur. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids* 2004;23:1117-8.

30. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. i sur. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353(23):2450-61.
31. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL. i sur. 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(11):1540-8.
32. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR. i sur. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
33. Becker MA, Macdonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27(6):585-91.
34. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010;32:2386-97.
35. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:188-94.
36. Chohan S, Becker M, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. Women with gout: The efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(2):256-61.
37. Jackson RL, Hunt B, Macdonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age. *BMC Geriatrics* 2012;12:11.
38. U.S. National Institutes of Health. Efficacy and safety of oral febuxostat in subjects with gout (CONFIRMS). Dostupno na: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430248?term=febuxostat&rank=3>. Pristup: 16. lipnja 2012.
39. Gaffo AL, Saag KG. Febuxostat: the evidence of its use in the treatment of hyperuricaemia and gout. *Core Evid* 2014;4:25-36.
40. Bleyer A, Hurt TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13:124-30.
41. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumour lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci* 2007;2:83-93.
42. Schumacher HR, Chen LX. Newer therapeutic approaches: gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:235-44.
43. Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:431-3.
44. Sherman MR, Saifer MGP, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:59-68.
45. Hamburger SA, Lipsky P, Khanna D, Simon L. Safety and efficacy of long-term pegloticase (Krystexxa) treatment in adult patients with chronic gout refractory to conventional therapy, The European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Congress, London, 26 May 2011; sažetak OP0113.
46. Sundy J, Baraf HSB, Yood RA. i sur. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatments. Two randomised trials. *JAMA* 2011;306:711-20.
47. Strand V, Khanna D, Singh JA, Forsythe A, Edwards NL. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol Epub* 1. lipnja 2012.
48. Shannon JA, Cole SW. Pegloticase: a novel agent for treatment-refractory gout. *Ann Pharmacother* 2012;46:368-76.
49. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011;377:165-77.
50. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as a bridge therapy in refractory gout. *J Rheumatol* 2007;34:1955-8.
51. Perez-Ruiz F, Hingorani V, Welp J. i sur. Efficacy and safety of a range of doses of FDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 experience. *Ann Rheum Dis* 2010;69:121.
52. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Krishnan E. i sur. Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:104.
53. Sundy JS, Kitt MM, Griffith SG. i sur. The combination of tranilast with allopurinol results in enhanced urate lowering. *Arthritis Rheum* 2010;62:S67-8.
54. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD. i sur. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1677-82.
55. Dalbeth N, Ames R, Gamble G. i sur. Daily intake of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract may reduce frequency of gout flares; results from a randomized, controlled trial. American College of Rheumatology 2011, Conference Proceedings; sažetak 207.
56. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res* 2011;63:1295-306.