

# Nowe leki dla pacjentów z dną moczaniową i z hiperurykemią: febeksostat, peglotykaza i inne

Naomi Schlesinger

Division of Rheumatology,  
Department of Medicine,  
University of Medicine and  
Dentistry of New Jersey  
(UMDNJ)/Robert Wood Johnson  
Medical School, Nowy  
Brunswick, USA

New Agents for the Treatment  
of Gout and Hyperuricemia:  
Febuxostat, Puricase,  
and Beyond  
Current Rheumatology Reports  
2010;12:130-134

Tłum. dr n. med. Ewa Koźmińska



## W SKRÓCIE

Z uwagi na coraz częstsze występowanie dny moczaniowej przemysł farmaceutyczny na nowo zainteresował się tą, zdawałoby się, zapomnianą już chorobą. W kwietniu 2009 r. amerykańska Food and Drug Administration (FDA) po raz pierwszy od ponad 40 lat zarejestrowała nowy lek zmniejszający stężenie moczanów we krwi – febeksostat. W sierpniu tego samego roku FDA zarejestrowała kolchicynę we wskazaniu do leczenia dny moczaniowej o ostrym przebiegu. Prowadzone są badania kliniczne oceniające skuteczność innych nowych leków w terapii ostrej lub przewlekłej dny moczaniowej. W artykule przeanalizowano nowe, zarejestrowane już i dopiero badane, leki do leczenia obu postaci tej choroby.

## Wprowadzenie

W 1935 r. Hench i wsp.<sup>1</sup> napisali: „Klasyczne leczenie chorych na dnę moczaniową, polegające na ograniczeniu spożycia pokarmów zawierających puryny, unikaniu ekspozycji na ciepło lub zimno i zalecaniu odpoczynku oraz stosowaniu pochodnych kolchicyny (...) pozostaje takie samo. Praktycznie nie zmieniło się od lat (...). Od XVI w., kiedy zaczęto korzystać z zimowitu jesiennego, w leczeniu dny moczaniowej w zasadzie nie nastąpiły wyraźne zmiany”. Czy tak jest nadal? Ponieważ częstość występowania dny moczaniowej się zwiększa, przemysł farmaceutyczny ponownie zainteresował się tą chorobą. Stosowane od dawna leki u niektórych pacjentów nie są już tak skuteczne, a u innych z kolei są przeciwwskazane z powodu współistniejących chorób, często stwierdzanych u pacjentów z dną. Firmy farmaceutyczne zajęły się zatem opracowywaniem nowych leków, które mogłyby zastąpić te stosowane od lat u chorych na ostrą lub przewlekłą dnę.

Wyróżnia się trzy metody postępowania u pacjentów z dną moczaniową: zwalczanie jej napadu, zmniejszanie stężenia moczanów i zapobieganie zaostrzeniom przebiegu choroby. W kwietniu 2009 r. FDA zarejestrowała febeksostat jako pierwszy od ponad 40 lat nowy lek zmniejszający

stężenie moczanów (ULD – *urate-lowering drug*). Inny nowy lek z tej grupy – peglotykaza (inaczej zwana purykazą) – początkowo nie zyskał aprobaty FDA, ale na początku 2010 r. złożono ponowny wniosek o jego rejestrację [w październiku 2010 r. FDA zarejestrowała lek w terapii dny moczaniowej – przyp. red.]. W sierpniu 2009 r. FDA zarejestrowała kolchicynę we wskazaniu do leczenia dny moczaniowej o ostrym przebiegu. Prowadzone są badania kliniczne oceniające skuteczność innych nowych leków w terapii ostrej lub przewlekłej postaci tej choroby. W artykule podsumowano informacje na temat leków już zarejestrowanych i tych poddawanych badaniom.

## Leki nowe i badane do terapii ostrej dny moczaniowej lub zapobiegające kolejnym napadom

### Kolchicyna

Kolchicyna to alkaloid otrzymywany z nasion zimowitu jesiennego – *Colchicum autumnale*. Dokładny mechanizm łagodzenia przez nią silnego bólu występującego w napadach dny moczaniowej pozostaje nieznan. Uważa się jednak, że jest to wynik głównego działania farmakologicznego kolchicyny – wiązania się z dimerami tubuliny.<sup>2</sup> Być może lek zakłóca wiele czynności leukocytów,

**Tabela 1. Leki, których zastosowanie w leczeniu ostrej dny moczanowej oraz jej zapobieganiu, jest przedmiotem badań**

Lek	Mechanizm działania	Stan badań
Kanakinumab	W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw IL-1	Rozpoczęto badanie III fazy z udziałem chorych na dnę moczanową, ma rejestrację w innym wskazaniu
Ryloncept	Unieczynnianie IL-1	Rozpoczęto badanie III fazy z udziałem chorych na dnę moczanową, ma rejestrację w innym wskazaniu

IL – interleukina

np. diapedezę [tj. przenikanie leukocytów przez nienaruszony śródbłonek – przyp. red.] (ruchy pełzające), mobilizację, degranulację lizosomów i – co najważniejsze – chemotaksję leukocytów. Kolchicyna prawdopodobnie hamuje też zapoczątkowywaną przez kryształ moczanu sodu aktywację kaspazy 1 wywodzącej się z inflamasyonu NALP3, a także procesy przemiany IL-1 $\beta$ .<sup>3</sup>

FDA, mimo że lek ten był powszechnie stosowany, dopiero w sierpniu 2009 r. zatwierdziła wskazania dotyczące jego stosowania, zalecane dawki i ostrzeżenia o możliwych interakcjach. W badaniu AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation),<sup>4</sup> które przeprowadzono z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną stosującą placebo, uczestniczyło 184 chorych z napadem dny moczanowej. W ciągu 12 godzin od wystąpienia napadu bólu podawano im kolchicynę. Okazało się, że lek w małych dawkach (początkowa dawka 1,2 mg, a po godzinie 0,6 mg, łącznie 1,8 mg) jest równie skuteczny jak w dużych (początkowo 1,2 mg, następnie 0,6 mg co godzinę przez 6 godzin, łącznie 4,8 mg), a przy tym lepiej tolerowany. W terapii napadów silnego bólu u pacjentów z niewielkim (GFR 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (GFR 30-50 ml/min) upośledzeniem czynności nerek dostosowywanie zalecanej dawki nie jest konieczne.

Do niedawna niewiele wiedziano o interakcjach kolchicyny z innymi lekami. Ponieważ jest ona substratem dla enzymu CYP3A4 i transportera błonowego glikoproteiny P (P-gp – *P-glycoprotein*), podawanie jej z lekami hamującymi CYP3A4 lub P-gp zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z jej działaniem. Do takich leków należą cyklosporyna, erytromycyna i antagoniści kanału wapniowego, np. werapamil lub diltiazem. Inne silne inhibitory P-gp i CYP3A4 to: telitromycyna, ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy HIV i nefazodon.<sup>5</sup> Zgodnie z wymogami FDA u pacjentów, u których stosuje się leki hamujące P-gp lub silnie hamujące CYP3A4, w ciągu 14 dni od zastosowania kolchicyny z powodu napadu dny moczanowej należy zmniejszyć dawkę lub zaprzestać jej podawania.

Szczegółowe informacje o zaleceniach dawkowania kolchicyny w określonych sytuacjach i jej interakcjach z innymi lekami znajdują się na stronie internetowej FDA.<sup>6</sup>

### Inhibitory interleukiny 1 $\beta$

Interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) może odgrywać dużą rolę w rozwoju zapalenia w przebiegu dny moczanowej. Kryształy moczanu sodu po-

budzają uwalnianie IL-1 przez monocyty i komórki jednojądrowe błony maziowej,<sup>7</sup> a także przez złożony wielobiałkowy wewnątrzkomórkowy kompleks – inflamasom kriopiryny (NLRP3). Kriopiryna reguluje kaspazę 1, będącą proteazą, i kontroluje aktywację IL-1 $\beta$ . Gdy kaspaza 1 staje się aktywna i powoduje rozszczepienie pro-IL-1 $\beta$  w celu uwolnienia dojrzałej formy p17 IL-1 $\beta$ , powstaje aktywna IL-1 $\beta$ .<sup>3</sup> Uwalnianie IL-1 $\beta$ <sup>3,8</sup> sprzyja napływowi granulocytów obojętnochłonnych do stawów i rozwojowi zapalenia.

Ponieważ cytokina IL-1 $\beta$  ma duże znaczenie w procesie zapalnym w przebiegu dny moczanowej, to zahamowanie jej działania może się stać nową metodą leczenia napadów dny. U pacjentów z tą chorobą hamowanie IL-1 korzystnie wpływa na łagodzenie zmian zapalnych. Anakinra, antagonist receptoru IL-1, wyraźnie łagodzi ból występujący w przebiegu dny moczanowej u pacjentów, którzy nie tolerują standardowego leczenia przeciwzapalnego lub u których okazało się ono nieskuteczne.<sup>9</sup> So i wsp.<sup>9</sup> w badaniu pilotażowym oceniali reakcję na antagonistę receptoru IL-1. Włączono do niego 10 pacjentów z napadem dny moczanowej, którym podawano podskórnie anakinrę w dawce 100 mg/24h przez 3 dni. Skuteczność leku oszacowano na 78%.<sup>9</sup> Stosowanie podskórnie raz w tygodniu innego inhibitora IL-1 – rylonceptu – zmniejszało aktywność choroby i łagodziło bóle w przebiegu przewlekłej zaostrzonej dny moczanowej.<sup>10</sup> Zakończono badania rejestracyjne nad kolejnym inhibitorem IL-1 – kanakinumabem [lek został już zarejestrowany do leczenia okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS – *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*) w czerwcu 2009 r. przez FDA i we wrześniu 2009 r. przez European Medicines Agency (EMA) – przyp. red.]. Jest to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw ludzkiej IL-1 $\beta$ , z którą się wiąże, hamując jej interakcje z receptorem. Nie wiąże się natomiast z IL-1 $\alpha$  ani antagonistą receptoru IL-1 (IL-1ra). Niedawno zakończono wielośrodkowe badanie II fazy z pojedynczo ślełą próbą, podwójnie pozorowane, z grupą kontrolną, w którym ustalano docelową dawkę kanakinumabu dla pacjentów z napadami bólu w przebiegu dny moczanowej, opornych na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub kolchicyną albo z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków.<sup>11</sup> Kanakinumab w dawce 150 mg szybko łagodził ból. Znamiennej statystycznie reakcję zależną od dawki obserwowano po 72 godzinach od zastosowania leku (podawanego podskórnie w dawce 150 mg). Wykazano, że kanakinumab, w porównaniu z octanem triamcynolonu podanym

Tabela 2. Leki, których zastosowanie w terapii przewlekłej dny moczanowej, jest przedmiotem badań

Lek	Mechanizm działania	Stan badań
Peglotykaza	Oksydaza moczanowa	Zakończono badanie III fazy, zakończyła się ocena amerykańskiej Food and Drug Administration – lek zarejestrowano w październiku 2010 r.
Urykaza PEG 20	Oksydaza moczanowa	Zakończono badanie I fazy
Oksypurynol	Inhibitor oksydazy ksantynowej (aktywny metabolit allopurynolu)	Rozpoczęto badanie III fazy z udziałem chorych na dnę moczanową
Y-700	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Badanie II fazy
RDEA594	Inhibitor URAT1	Badanie II fazy

domięśniowo w dawce 40 mg, działa skuteczniej już od 24 godziny od jego podania. Mediana czasu, w jakim obserwowano zmniejszenie nasilenia bólu o 50%, wyniosła 1 dzień dla pacjentów leczonych kanakinumabem (150 mg) w porównaniu z 2 dniami dla osób stosujących octan triamcynolonu ( $p=0,0006$ ).<sup>11</sup>

Oceniano też przydatność rylonaceptu w zapobieganiu nawrotom napadów bólu po rozpoczęciu leczenia zmniejszającego stężenie moczanów allopurynolem.<sup>12</sup> Badanie przeprowadzono z grupą kontrolną stosującą placebo. 83 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej rylonaceptem ( $n=41$ ) lub do grupy placebo ( $n=42$ ). Napady silnego bólu występowały u 22% ( $n=9$ ) pacjentów z grupy aktywnej terapii i u 48% ( $n=20$ ) osób z grupy kontrolnej ( $p=0,022$ ). Rylonacept znacząco zatem zmniejszał częstość występowania napadów bólu u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie redukujące stężenie moczanów (tab. 1).

## Leki nowe i badane do terapii przewlekłej dny moczanowej

### Febuksostat

Febuksostat hamuje działanie obu izoform oksydazy ksantynowej, enzymu ograniczającego prędkość reakcji w kaskadzie szlaku przemian puryn. FDA zarejestrowała go niedawno [w kwietniu 2009 r. został zarejestrowany także przez EMEA – przyp. red.] w dawkach 40 i 80 mg raz na dobę do leczenia hiperurykემii występującej u pacjentów z dną moczanową. Febuksostat jest metabolizowany głównie w wątrobie na drodze utleniania i glukuronidacji. Około 50% podanej dawki leku wydziela się z moczem, ale zaledwie 10% w postaci niezmienionej lub jako aktywny metabolit.<sup>13</sup> Inaczej jest z allopurynolem, który ulega szybkiej i intensywnej metabolizacji do czynnego metabolitu – oksypurynolu.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyczne właściwości febuksostatu nie różnią się znacząco.<sup>14</sup> Łagodne lub umiarkowane uszkodzenie nerek (przewlekła choroba nerek 2. lub 3. stopnia) również tylko nieznacznie wpływa na jego farmakokinetyczne i farmakodynamiczne właściwości.<sup>15</sup> Febuksostat jest więc lekiem z wyboru dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek 2. lub 3. stopnia, u których nie oceniano bezpieczeństwa stosowania allopurynolu w daw-

kach zwiększanych tak, by osiągnąć docelowe stężenie moczanów w surowicy  $<6,0$  mg/dl. Aby określić bezpieczeństwo stosowania leku u pacjentów z większym upośledzeniem czynności nerek (przewlekła choroba nerek 4. lub 5. stopnia), konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Skuteczność febuksostatu oceniano na podstawie odsetka pacjentów, u których stężenie moczanów w surowicy wynosiło  $<6,0$  mg/dl podczas ostatniej wizyty kontrolnej lub podczas ostatnich trzech wizyt w trakcie trwania badania. Lek stosowany w dawce 40 mg/24h zmniejszał stężenie moczanów w surowicy podobnie jak allopurynol podawany w dawce 300 mg/24h i 200 mg/24h,<sup>16</sup> natomiast w dawce 80 mg/24h i 120 mg/24h redukował stężenie do  $<6$  mg/dl skuteczniej niż allopurynol w dawce 300 mg/24h.<sup>17</sup> Wyniki badań z 5-letnim okresem obserwacji potwierdzają skuteczność febuksostatu stosowanego przewlekłe i to, że jest on lepiej tolerowany niż allopurynol.<sup>18</sup> Po 5 latach leczenia febuksostatem u pacjentów nie występowały już napady bólu, stwierdzono też ustąpienie guzków dnaowych u 69% osób (18/26).<sup>18</sup>

### Urykazy (oksydazy moczanowe)

Urykaza (inaczej oksydaza moczanowa), która u ludzi z powodu mutacji genowej nie występuje, katalizuje oksydację kwasu moczowego do formy lepiej rozpuszczalnej w wodzie – alantoiny, wydzielanej następnie przez nerki.<sup>19</sup>

### Rasburykaza

Rasburykaza jest rekombinowaną oksydazą moczanową. FDA zarejestrowała ją do leczenia dzieci chorych na białaczkę, chłoniaki lub nowotwory lite, które otrzymują chemioterapię w celu doprowadzenia do zespołu rozpadu guza [lek ten jest także zarejestrowany przez EMEA; w dnę moczanowej stosuje się go poza wskazaniami rejestracyjnymi w szczególnych przypadkach – przyp. red.].<sup>20</sup> Wykazano, że podawanie tego leku pacjentom z hiperurykemią, którzy chorują na dnę moczanową, przynosi dobre wyniki.<sup>21,22</sup> Jej zastosowanie w tej grupie chorych ogranicza jednak silna immunogenność, krótki okres półtrwania ( $<24$ h) i możliwość wywołania anafilaksji, hemolizy oraz methemoglobinemii u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.

### **Peglotykaza (purykaza)**

Peglotykazę (wcześniej zwaną purykazą) opracowano w celu leczenia chorych na dnę moczanową opornych na dostępne metody redukcji stężenia moczanów (nieskuteczna terapia dny). W dwóch badaniach oceniających peglotykazę, które przeprowadzono z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, uczestniczyło 212 pacjentów.<sup>23</sup> Wszyscy otrzymywali wlewy dożylnie co 2 tygodnie. Przydzielono ich losowo do jednej z trzech grup. W pierwszej podawano peglotykazę w dawce 8 mg podczas każdej wizyty. W drugiej stosowano peglotykazę w dawce 8 mg podczas co drugiej wizyty na zmianę z placebo. W trzeciej natomiast podawano placebo podczas każdej z wizyt. Pierwszorzędnym punktem oceny końcowej było osiągnięcie stężenia moczanów w surowicy <6,0 mg/dl przez 80% czasu w ciągu 3 i 6 miesięcy trwania badania. Za odpowiedź trwałą uznano utrzymywanie się stężenia moczanów w surowicy <6,0 mg/dl przez co najmniej 6 miesięcy, zaś za odpowiedź przejściową – początkowo zmniejszenie tego stężenia, po czym powrót do wartości >6,0 mg/dl. Stężenie moczanów zmniejszyło się do wartości prawidłowych u 20-48% chorych (w porównaniu z placebo  $p < 0,001$ ). W grupie kontrolnej nie zaobserwowano odpowiedzi u żadnego pacjenta. U pacjentów otrzymujących peglotykazę co dwa tygodnie terapia była skuteczna u 47 i 38% osób (dla obu  $p < 0,001$ ), zaś wśród osób stosujących lek co cztery tygodnie – u 20 i 48% ( $p = 0,044$  i  $p < 0,001$ ).<sup>23</sup> Działania niepożądane, wskutek których przerywano leczenie, częściej występowały w grupie stosującej peglotykazę (20 v. 2% w grupie

placebo,  $p < 0,05$ ).<sup>23</sup> Odczyny w miejscu podawania leku stwierdzono u 26% pacjentów, którym podawano peglotykazę co dwa tygodnie, u 40% otrzymujących ją co cztery tygodnie i u 5% chorych z grupy placebo. Stanowiły one najczęstszą przyczynę rezygnacji z dalszego udziału w badaniu.

U większości pacjentów przyjmujących peglotykazę (88%) wykryto przeciwciała przeciw temu leкови. Co zaskakujące, stwierdzono je również u 15% chorych z grupy placebo. Ich powstawaniu towarzyszyła utrata odpowiedzi na lek pod postacią redukcji stężenia moczanów w surowicy i pojawienia się większości reakcji miejscowych. Odczyny stwierdzono u 71% pacjentów, u których stężenie moczanów w surowicy wynosiło >6 mg/dl. Jego monitorowanie może pozwolić przewidzieć powodowaną przez przeciwciała utratę odpowiedzi na stosowaną terapię oraz nasilenie reakcji miejscowej u pacjentów leczonych peglotykazą.<sup>24</sup>

Co ważne, dzięki peglotykazie (w dawce 8 mg co 2 tygodnie) uzyskiwano całkowite ustąpienie co najmniej jednego guzka dnaowego u 22% pacjentów w ciągu pierwszych 3 miesięcy ( $p = 0,011$ ) i u 45% w ciągu 6 miesięcy ( $p = 0,002$ ) stosowania leku.<sup>25</sup>

### **Urykaza PEG 20**

Kolejną urykazą ocenianą w badaniach jest urykaza PEG 20.<sup>26</sup> W badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem chorych na dnę moczanową urykaza PEG 20 podawana domięśniowo zmniejszała stężenie moczanów w surowicy w stopniu zależnym od dawki. Lek był dobrze tolerowany i nie wykryto skierowanych przeciwko niemu przeciwciał.

**RDEA594**

RDEA806, prolek RDEA594, jest inhibitorem przeciwtransportera (URAT1 – *uric acid transporter*) odpowiedzialnego za zmniejszenie stężenia moczanów (działanie urykozuryczne). W badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem ponad 70 zdrowych ochotników RDEA806 zwiększał wydzielenie kwasu moczowego z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu. Znamienne statystycznie redukcję stężenia moczanów w surowicy o 35-50% obserwowano w ciągu 14 dni. RDEA594 jest obecnie oceniany w badaniu II fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Zakwalifikowano do niego 140 chorych na dnę moczanową przebiegającą z hiperurykemią (stężenie moczanów  $\geq 8$  mg/dl). Jego celem jest ocena bezpieczeństwa i wpływu na stężenie moczanów w surowicy leku podawanego w dawce 200, 400 lub 600 mg po 4 tygodniach terapii (tab. 2).<sup>27</sup>

**Podsumowanie**

Dna moczanowa znów stała się przedmiotem zainteresowania. FDA zarejestrowała ostatnio nowe leki do stosowania u chorych na ostrą i przewlekłą dnę: febuksostat, kolchicynę i peglotykazę.

**Piśmiennictwo:**

- Hench PS, Bauer W, Fletcher AA, et al. Present status of the problem of „rheumatism”: review of recent American and English literature on „rheumatism” and arthritis (part 3). *Ann Intern Med* 1935;8:1673-1697.
- Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edited by Katzung BG. Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1995:536-559.
- Martin F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-241.
- Terkeltaub B, Furst DE, Bennett K, et al. Colchicine efficacy assessed by time to 50% reduction of pain is comparable in low dose and high dose regimens: secondary analyses of the AGREE trial. *Arthritis Rheum* 2009;59:S1108.
- Colcrys.com: Highlights of prescribing information. Available at [http://www.colcrys.com/assets/pdf/COLCRYS\\_Full\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.colcrys.com/assets/pdf/COLCRYS_Full_Prescribing_Information.pdf). Accessed January 2010.
- US Food and Drug Administration: Highlights of prescribing information: Colocrys. Available at [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022351lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf). Accessed January 2010.
- Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, Duff GW. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol* 1987;138:3213-3218.
- Cronstein RN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8:S3.
- 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;12:R28.
- Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et al. The IL-1 inhibitor riloncept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomized, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613-1617.
- So A, De Meulemeester M, Shamim T, et al. Canakinumab (ACZ885) vs. triamcinolone acetonide for treatment of acute gout in patients refractory or contraindicated to NSAIDs and/or colchicine. Late breaking abstract. *Arthritis Rheum* 2009;60:LB4 p3660-1.
- Schumacher HR, Sundry JS, Terkeltaub R, et al. Placebocontrolled study of riloncept for gout flare prophylaxis during initiation of urate-lowering therapy. *Arthritis Rheum* 2009;59:S1096.
- Becker MA, 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;23:1111-1116.
- Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2006;46:88-102.
- Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T, et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate kidney disease (chronic kidney disease (CKD) stages 2 and 3). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1117-1118.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Espinosa L, et al. A phase 3 randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout. *Arthritis Rheum* 2008;58:4029-4029.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-2461.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology* 2009;48:188-194.
- Varela-Echavarría A, Montes de Oca-Luna R, Barrera-Saldana HA. Uricase protein sequences: conserved during vertebrate evolution but absent in humans. *The FASEB Journal* 1988;2:3092-3096.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998-3003.
- Moolenburgh JD, Reinders MK, Jansen TL. Rasburicase treatment in severe tophaceous gout: a novel therapeutic option. *Clin Rheumatol* 2006;25:749-752.
- Richette P, Briere C, Hoenen-Clavert V, et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol* 2007;34:2093-2098.
- Sundry JS, Baraf HS, Becker MA, et al. Efficacy and safety of intravenous (IV) pegloticase (PGL) in subjects with treatment failure gout (TFG): phase 3 results from GOUT1 and GOUT2. *Arthritis Rheum* 2008;58:S635.
- Wright D, Sundry JS, Rosario-Jansen T. Routine serum uric acid (SUA) monitoring predicts antibody-mediated loss of response and infusion reaction risk during pegloticase therapy. *Arthritis Rheum* 2009;59:S1104.
- Maroli AN, Waltrip R, Alton M, et al. First application of computer-assisted analysis of digital photographs for assessing tophus response: phase 3 studies of pegloticase in treatment failure gout. *Arthritis Rheum* 2009;59:S1111.
- Bomalaski JS, Clark MA. Serum uric acid-lowering therapies: where are we heading in management of hyperuricemia and the potential role of uricase. *Curr Rheum Rep* 2004;6:240-247.
- Ardea Biosciences. Development pipeline: gout. Available at <http://www.ardea-bio.com/gout.html>. Accessed January 2010.

Prowadzone są również badania kliniczne nad kolejnymi lekami, które będzie można stosować w ostrej i przewlekłej postaci dny moczanowej. W związku z tym w terapii dny moczanowej można oczekiwać wielu zmian i nowych możliwości postępowania u pacjentów, którzy nie tolerują stosowanego u nich leczenia, jest ono u nich przeciwwskazane lub okazało się nieskuteczne.

**Oświadczenie**

Dr Schlesinger otrzymała grant i fundusze na badanie od firmy Novartis, w której jest też konsultantką; zasiada w radzie doradczej firm Novartis, Takeda, Savient, URL, Pharma i EnzymeRx, należała również do grona prelegentów Takeda.

Adres do korespondencji: Naomi Schlesinger, Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)/Robert Wood Johnson Medical School, One Robert Wood Johnson Place, MEB 468, PO Box 19, New Brunswick, NJ 08903, USA. E-mail: schlesna@umdnj.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

## Komentarz:

dr hab. med. Piotr Głuszko  
Instytut Reumatologii, Warszawa

### 1. Jakie są Pana doświadczenia związane z tematem poruszonym w artykule?

Coraz częściej pojawiają się w naszych gabinetach pacjenci cierpiący na dnę, zwłaszcza wtórną, nabytą. Jest to zazwyczaj wynikiem nieprawidłowego odżywiania się i trybu życia. Jeśli poza tym występują zaburzenia będące wynikiem dodatkowych uwarunkowań środowiskowych i genetycznych, to może rozwinąć się zespół metaboliczny z otyłością, cukrzycą, miażdżycą naczyń i nadciśnieniem tętniczym. Sama hiperurykemia może być powodowana wieloma chorobami, działaniem leków (np. chemioterapeutyków), rzadziej jest uwarunkowana genetycznie (dna pierwotna). Bezobjawowa hiperurykemia (stężenie kwasu moczowego w surowicy  $>7\text{mg/dl}$ ) to jeszcze nie choroba. Trwają dyskusje, kiedy i od jakiego stężenia progowego kwasu moczowego należy wdrożyć terapię. Ataki dny moczanowej wywołują kryształki moczanu sodu pojawiające się w stawach, ale i w innych tkankach. Ostry, miejscowy odczyn zapalny powoduje silny, piekący ból i obrzęk stawu. U większości pacjentów takie ataki nawracają, u wielu choroba przechodzi w stan przewlekły z zajęciem kilku stawów.

### 2. Czy któreś z omówionych w artykule metod postępowania są odmienne w naszym kraju (np. zarejestrowane leki)?

Leczenie dny moczanowej można podzielić na dwa etapy. Pierwszy obejmuje leczenie ostrego ataku z zastosowaniem miejscowej krioterapii, „elastycznego” unieruchomienia stawu i kolchicyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Etap następny to przeciwdziałanie nawrotom stanów zapalnych. Jest to zadanie trudne i właśnie temu zagadnieniu poświęcony jest artykuł Naomi Schlesinger. Nie wiemy, niestety, dokładnie, co decyduje o krystalizacji moczanów w stawach. Postępowanie sprowadza się więc głównie do obniżania stężenia kwasu moczowego we krwi. W Polsce najczęściej stosuje się w tym celu allopuryinol, choć w większości podręczników wymienia się też zwykle trudniej dostępne (w praktyce indywidualnie sprowadzane do Polski z zagranicy) i droższe leki urykozuryczne. W dniu nabytej należy dążyć do leczenia choroby podstawowej, normalizacji stężenia frakcji HDL cholesterolu, triglicerydów i glukozy w surowicy, co jest prawie tak istotne jak

normalizacja kwasu moczowego. Opisywane w artykule badania kliniczne z zastosowaniem febuksostatu dały bardzo dobre wyniki. Lek ten znany jest od kilku lat. Niestety, zarówno w Polsce, jak i w niektórych innych krajach nie jest jeszcze wprowadzony na rynek. Allopuryinol nie u wszystkich pacjentów przynosi korzyść, wywołuje sporo działań niepożądanych, dobrze więc, że pojawia się lek o lepszym profilu bezpieczeństwa i skuteczności.

Bardzo obiecującym lekiem może okazać się peglotykaza, o której także od pewnego czasu słyszymy na kongresach reumatologów. Lek ten wykazuje bardzo ciekawe działanie polegające na rozkładzie kwasu moczowego do nieczynnych metabolitów, zwiększa rozpuszczalność moczanów w wodzie, zmniejsza złogi (*tophi*) moczanowe w tkankach. Wlew tego białka może wywoływać reakcje uczuleniowe. Obecnie lek jest już zarejestrowany w USA, ale nie w Europie.

Kolchicyna stosowana od wielu lat zarówno w leczeniu ostrego ataku, jak i w postępowaniu prewencyjnym to wciąż lek z wyboru będący złotym standardem. Mediatorzy stanów zapalnych, np. IL-1, są w reumatologii celem leczenia biologicznego. Grupa inhibitorów IL-1 (kanakinumab, kineret, ryloncept), która okazała się niezbyt przydatna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, prawdopodobnie znajdzie zastosowanie w leczeniu ataków dny – wyniki badań klinicznych wydają się bardzo obiecujące.

### 3. Jakie są najczęstsze błędy w leczeniu dny moczanowej?

Najczęstszym błędem w postępowaniu lekarzy jest wdrażanie leku zmniejszającego stężenie kwasu moczowego podczas trwania ataku dny, co skutkuje wręcz zaostrzeniem. Innym błędem jest rozpoznawanie dny moczanowej u osób ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi i bólami stawów, które przecież mogą być powodowane dziesiątkami innych przyczyn. Pewne rozpoznanie dny moczanowej opiera się na wykazaniu obecności kryształów moczanowych w płynie stawowym.

### 4. Co z artykułu na pewno powinien zapamiętać Czytelnik?

Po wielu latach braku zainteresowania dną przez przemysł farmaceutyczny pojawiły się nowe leki, które stopniowo uzupełnią możliwości leczenia tej choroby. Kolchicyna ciągle jednak pozostaje lekiem kluczowym. Z niecierpliwością oczekujemy na wprowadzenie do sprzedaży w Polsce febuksostatu, a jest nadzieja, że niebawem staną się też dostępne leki o zupełnie innym mechanizmie działania.