Terapijske mogućnosti liječenja gihta

Gabrić, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:546199

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Josipa Gabrić

Terapijske mogućnosti liječenja gihta

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na iskazanom povjerenju, stručnom savjetovanju i vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Hvala mojoj obitelji i prijateljima jer su bili uz mene tijekom svih ovih godina. Posebno hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili školovanje i bez čije ljubavi i podrške ne bih uspjela ovo ostvariti. I hvala Filipu na neizmjernom strpljenju i potpori u najtežim trenucima.

SADRŽAJ:

1. UVOD 5

1.1. Definicija gihta 6

1.2. Epidemiologija 6

1.3. Patofiziologija 8

1.4. Etiologija 9

1.4.1. Hiperuricemija 9

1.4.2. Bolesti bubrega 11

1.4.3. Genetski čimbenici 11

1.4.4. Metabolički sindrom 12

1.4.5. Prehrana i alkohol 13

1.4.6. Lijekovi 13

1.5. Klinička slika 14

1.6. Dijagnoza 15

1.7. Liječenje 16

2. OBRAZLOŽENJE TEME 17

3. MATERIJALI I METODE 19

4. REZULTATI I RASPRAVA 21

4.1. Terapija akutnog napada 22

4.1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) 23

4.1.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika 23

4.1.1.2. Terapijske doze u liječenju gihta 25

4.1.2. Kolhicin 26

4.1.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika 26

4.1.2.2. Terapijske doze u liječenju gihta 27

4.1.3. Kortikosteroidi 28

4.1.3.1. Farmakokinetika i farmakodinamika 29

4.1.3.2. Terapijske doze u liječenju gihta 31

4.1.4. Nove terapijske mogućnosti: interleukin-1 inhibitori 31

4.2. Profilaksa akutnog napada 33

4.3. Lijekovi za snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu 34

4.3.1. Inhibitori ksantin oksidaze 35

4.3.1.1. Alopurinol 36

4.3.1.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika 36

4.3.1.1.2. Terapijske doze u liječenju gihta 37

4.3.1.2. Febuksostat 38

4.3.1.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika 39

4.3.1.2.2. Terapijski doze u liječenju gihta 40

4.3.2. Urikozurici 40

4.3.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika 41

4.3.2.2. Terapijske doze u liječenju gihta 42

4.3.3. Urikaze 42

4.3.3.1. Razburikaza 43

4.3.3.2. Peglotikaza 43

4.3.4. Nove terapijske mogućnosti 45

4.3.4.1. Lesinurad 45

4.3.4.2. Topiroksostat 46

4.3.4.3. Lijekovi u kliničkim istraživanjima 48

4.4. Prehrana i stil života 49

5. ZAKLJUČCI 52

6. LITERATURA 55

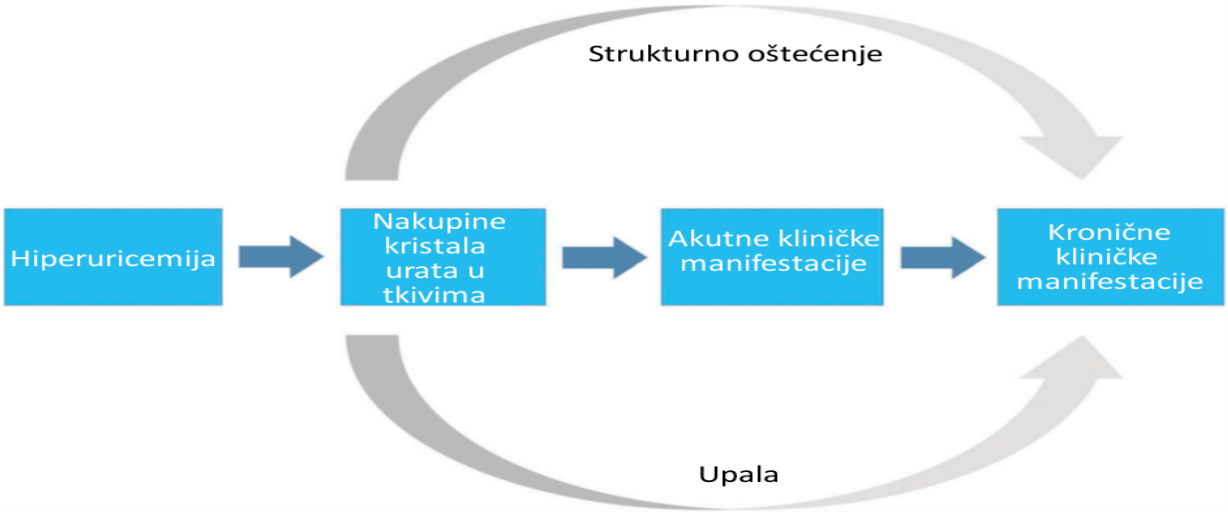
7. SAŽETAK/SUMMARY 63

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Definicija gihta

Giht je kronična, progresivna, reumatska bolest i jedan je od najčešćih oblika upalnog artritisa. Karakteriziran je povišenom razinom mokraćne kiseline u serumu (hiperuricemijom) i odlaganjem kristala urata u zglobove i okolna tkiva (Bitik i Öztürk, 2014; Doghramji i Wortmann, 2012). Poznate komplikacije gihta su deformirajuća artopatija, tofi, akutna i kronična uratna nefropatija te urolitijaza (Glasnović, 2012). Akutni napad gihta ima brzi početak, može zahvatiti jedan ili više zglobova i karakteriziran je jakom boli koja se spontano povlači nakon 1 do 2 tjedna (Hawkins i Cunnington, 2012). U početku, akutni napadi su rjeđi i period između dva napada može trajati mjesecima, čak i godinama. Kako bolest napreduje, akutni napadi postaju sve češći i duži te se razvija kronični oblik gihta. U tom slučaju, tofi (nakupine kristala urata) postaju vidljivi, dolazi do strukturnog oštećenja zglobova, kronične boli te smanjene kvalitete života (Doghramji i Wortmann, 2012).



Slika 1. Put od hiperuricemije do strukturnog oštećenja zglobova (preuzeto i prilagođeno iz Ruoff i Edwards, 2016).

1.2. Epidemiologija

Giht je zabilježen još u doba Egipćana 2460. godine prije Krista, dok ga je Hipokrat opisao kao ″artritis bogatih″ zbog povezanosti s određenom hranom i alkoholom. Zahvaća 1-2 % odrasle populacije u razvijenim zemljama, a tijekom posljednjih desetljeća incidencija i prevalencija su u znatnom porastu (Hawkins i Cunnington, 2012). Povećanje broja oboljelih posljedica je promjene u načinu života, prehrani te povećanoj incidenciji komorbiditeta koji su povezani s gihtom (hipertenzija, koronarna bolest srca, šećerna bolest, pretilost, kronična bolest bubrega). Često propisivanje lijekova koji mogu povećati razinu mokraćne kiseline u serumu (npr.

diuretici) također utječe na povećanje incidencije (Doghramji i sur., 2016). S druge strane, određene etničke skupine (npr. Maori te stanovništvo Pacifičkog otočja i Tajvana) imaju genetsku predispoziciju za nastanak gihta (Kuo i sur., 2015).

Prevalencija gihta raste s dobi, a bolest se češće javlja kod muškaraca. Kod žena zaštitnu ulogu ima estrogen jer potiče izlučivanje mokraćne kiseline. Kod muškaraca giht se najčešće javlja u razdoblju od 40. do 60. godine života, a kod žena češće nakon menopauze. Do 65. godine života, kod muškaraca je zabilježena četiri puta veća incidencija gihta nego kod žena. Nakon 65. godine života, prevalencija kod muškaraca i žena ima usporedivu stopu rasta, a incidencija je tri puta veća kod muškaraca (Ruoff i Edwards, 2016; Robinson i Horsburgh, 2014).

Prevalencija gihta u različitim dijelovima svijeta iznosi od 0,1 do 10 %, a veća je u razvijenim zemljama nego u zemljama u razvoju. Procjenjuje se da 3,9 % odraslog stanovništva SAD-a ima giht, kao i 3 % odraslih u Kanadi. U Europi najveću prevalenciju ima Grčka s 4,75 % oboljelog odraslog stanovništva. U Španjolskoj, Nizozemskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu giht zahvaća 2,49 % ukupne populacije, odnosno 1,4 % ukupne populacije Njemačke. Najniža prevalencija u Europi je zabilježena u Portugalu i Češkoj gdje se procjenjuje da je oboljelo 0,3 % odrasle populacije (Kuo i sur., 2015).

Ukupna prevalencija gihta u Australiji iznosi 1,7 %, odnosno 2,7 % u Novom Zelandu (Finck i Kubler, 2016). Međutim, bolest se češće javlja kod Maora i stanovništva Pacifičkog otočja nego kod stanovnika europskog podrijetla. Prema procjenama, giht zahvaća 7,63 % Maora, zatim 6,06 % stanovništva Pacifičkog otočja te 3,24 % odraslog stanovništva porijeklom iz Europe (Kuo i sur., 2015).

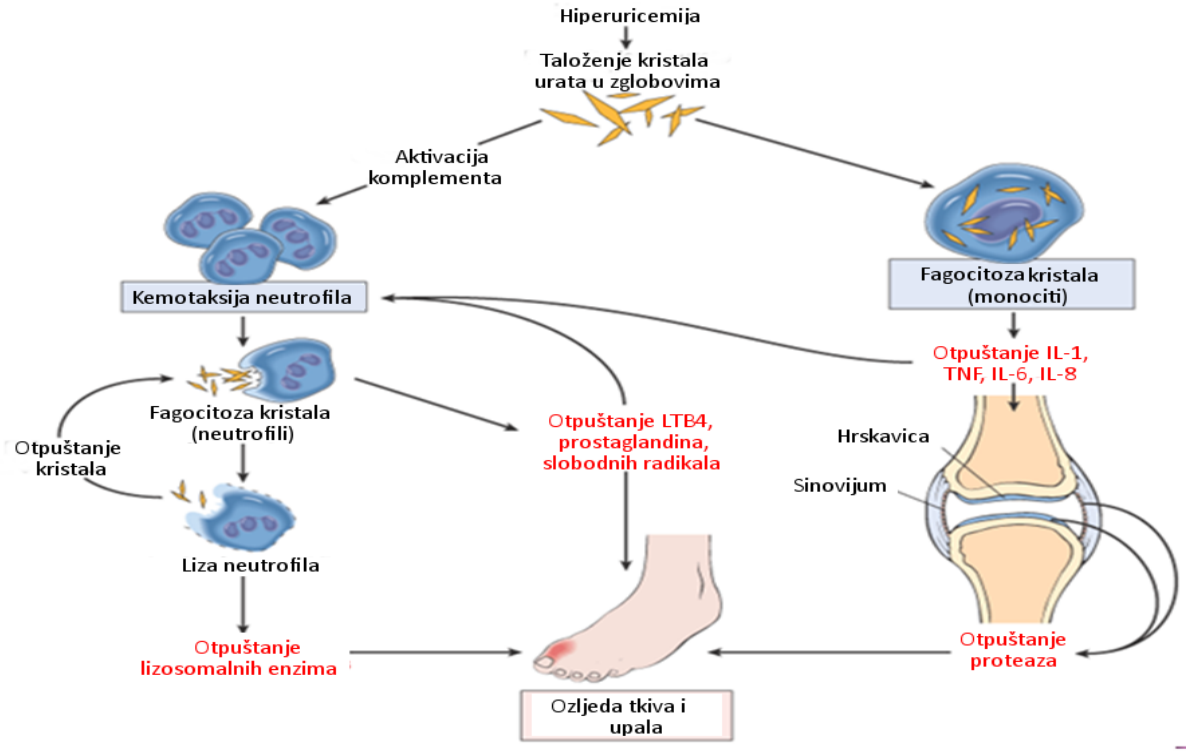
U Japanu giht zahvaća 0,51 % ukupne populacije te 0,4 % odraslih u Južnoj Koreji. U Hong Kongu giht ima 5,1 % stanovništva u dobi od 45-59 godina, odnosno 6,1 % stanovništva starijeg od 60 godina. Na Tajvanu je oboljelo 4,92 % ukupnog stanovništva, međutim prevalencija kod odraslog starosjedilačkog stanovništva, koji su po podrijetlu usko povezani sa stanovnicima Pacifičkog otočja, iznosi visokih 10,42 % (Kuo i sur., 2015). U Kini je 80-ih godina prošlog stoljeća giht bio rijetka bolest, dok je 2008. prevalencija narasla na 1,14 % kao odraz promjena u prehrani i načinu života (Gnjidić, 2012).

Epidemiologiju gihta među pojedinim zemljama teško je usporediti zbog razlika u metodologiji provedenih studija i nedostatku podataka iz pojedinih područja. Međutim, činjenica je da je broj

oboljelih od gihta posljednjih desetljeća sve veći i da je nastanak ove bolesti posljedica kako genetskih, tako i okolišnih čimbenika (Kuo i sur., 2015).

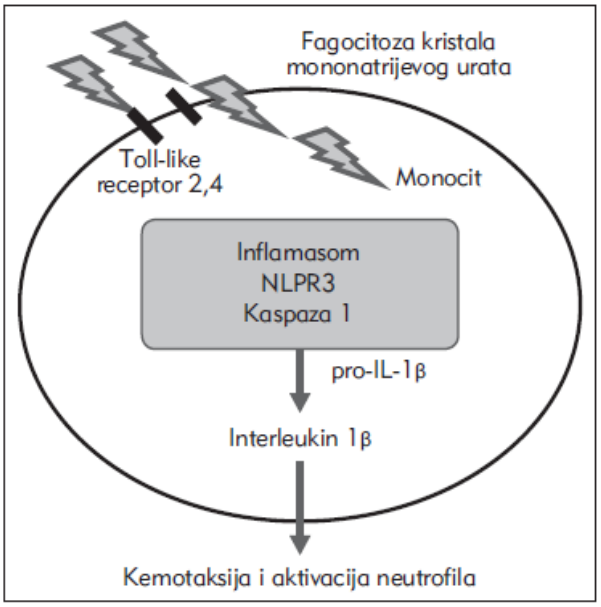
1.3. Patofiziologija

Giht je upalna bolest i njen nastanak ovisi o 3 međuovisna čimbenika, a to su kronična hiperuricemija, nakupljanje kristala mononatrijeva urata i interakcija tih kristala s upalnim sustavom (Gnjidić, 2012). Mokraćna kiselina je slabo topljivi i konačni produkt metabolizma purina. Dvije trećine ukupne mokraćne kiseline potječe od razgradnje endogenih purina, a ostatak je od purina unesenih hranom (Bitik i Öztürk, 2014). Mokraćna kiselina je slaba kiselina stoga je, kod fiziološkog pH, 98% mokraćne kiseline u obliku urata. Enzim urikaza (urat oksidaza) katalizira pretvorbu urata u dobro topljivi alantoin, ali kod ljudi taj enzim je inaktivan što rezultira većom koncentracijom urata u serumu koja je blizu njegove granice topljivosti. Granica topljivosti urata iznosi 380 µmol/L pa kod većih koncentracija mokraćne kiseline u serumu, raste rizik od odlaganja kristala u tkiva (Hawkins i Cunnington, 2012). Kod akutnog napada gihta dolazi do oslobađanja kristala urata iz tkivnih depozita koji zatim potiču upalnu kaskadu. Pritom dolazi do aktivacije komplementa, otpuštanja različitih proupalnih citokina i aktivacije neutrofila (Milas-Ahić i sur., 2012).



Slika 2. Patogeneza akutnog napada gihta (preuzeto i prilagođeno sa http://medicinembbs.blogspot.hr)

Na staničnoj razini, tijekom akutnog napada gihta, kristali urata aktiviraju monocite/makrofage putem Toll-like receptora (TLR) te dolazi do fagocitoze. Fagocitirani kristali zatim aktiviraju NLRP3 inflamasom (tzv. kriopiron). NLRP3 inflamasom je kompleks citoplazmatskih proteina i sastoji se od NLRP3 bjelančevina, adaptorskih molekula i prokaspaze-1. Aktivacija NLRP3 inflamasoma dovodi do proteolitičkog cijepanja prokaspaze-1 i nastanka kaspaze-1. Kaspaza-1 je potrebna za proteolitičko cijepanje prointerleukina-1β čime nastaju zreli interleukini-1β (IL-1β). Oslobađanje IL-1β potiče ulazak neutrofila u sinovijsku tekućinu, koji zatim otpuštaju različite proteaze, leuktorien B4 i druge upalne medijatore što pridonosi daljnjoj progresiji upalnog odgovora (Milas-Ahić i sur., 2012).



Slika 3. Aktivacija NLRP3 inflamasoma kristalima mononatrijeva urata (preuzeto iz Milas-Ahić i sur., 2012).

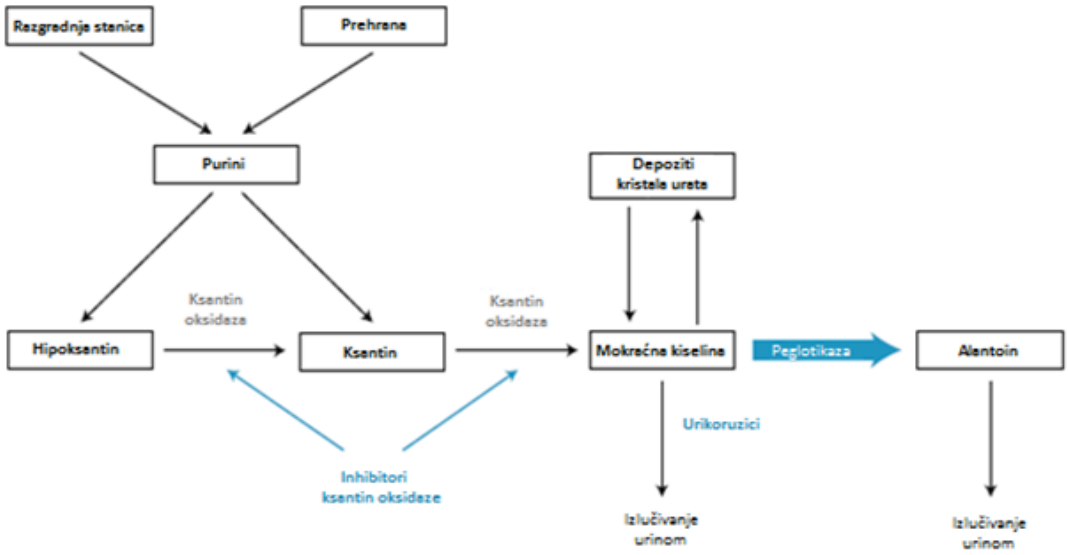
1.4. Etiologija

Incidencija i prevalencija gihta u stalnom su porastu što možemo povezati s nizom rizičnih čimbenika (Gnjidić, 2012).

1.4.1. Hiperuricemija

Hiperuricemija je jedan od glavnih rizičnih faktora za nastanak gihta i zahvaća 15-20 % populacije (Hawkins i Cunnington, 2012). Definira se kao koncentracija mokraćne kiseline u serumu veća od 360 µmol/L kod žena, odnosno veća od 420 µmol/L kod muškaraca. Međutim, giht se ne manifestira kod svih pojedinaca koji imaju hiperuricemiju. Prema procjenama, samo 10 % hiperuricemičnih pacijenata razvije giht, ali 80-90 % pacijenata s dijagnosticiranim gihtom ima i hiperuricemiju (Finch i Kubler, 2016).

Mokraćna kiselina je konačni produkt metabolizma purina, a u ljudskom tijelu je većinom u obliku mononatrijeva urata. Količina urata u organizmu ovisi o unosu purina hranom, endogenoj sintezi purina, reapsorpciji i izlučivanju mokraćne kiseline te o aktivnosti ksantin oksidaze. Ksantin oksidaza je enzim koji sudjeluje u završnom koraku metabolizma purina i ona katalizira oksidaciju hipoksantina, razgradnog produkta purina, u ksantin te oksidaciju ksantina do mokraćne kiseline. Mokraćna kiselina se u ljudskom organizmu, zbog nedostatka aktivnosti urikaze, ne može dalje razgraditi pa se dvije trećine mokraćne kiseline izlučuje putem bubrega, a ostatak preko gastrointestinalnog trakta (Doghramji i Wortman, 2012; Hawkins i Cunnington, 2012; Choi i sur., 2005).



Slika 4. Metabolizam urata i terapijske mete (preuzeto i prilagođeno iz Doghramji i Wortmann, 2012).

Hiperuricemija može nastati kao posljedica povećane sinteze (10 % slučajeva) ili smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline (90 % slučajeva) (Keenan, 2017).

Uzroci veće sinteze mokraćne kiseline mogu biti povećana razgradnja stanica, mutacije enzima koji sudjeluju u razgradnji purina i prekomjerni unos purina hranom. Razgradnjom stanica dolazi do većeg oslobađanja purina jer su purinske baze sastavni dio nukleinskih kiselina (DNA i RNA). Prema tome, hiperuricemija kao posljedica povećane stanične razgradnje se može javiti kod mijeloproliferativnih i limfoproliferativnih poremećaja, nekih vrsta anemija, psorijaze i kod upotrebe citotoksičnih lijekova. Osim toga, hiperuricemija može nastati i zbog rijetkih defekata u enzimskom sustavu koji sudjeluju u metabolizmu purina, a to su npr. nedostatak hipoksantin-gvanin-fosforibozil transferaze (tzv. Lesch-Nyhanov sindrom) te povećana aktivnost

fosforibozil pirofosfat sintetaze. Veći unos purina hranom ima mali utjecaj na povećano stvaranje mokraćne kiseline (Wilson i Saseen, 2016; Doghramji i Wortmann, 2012; Hawkins i Cunnington, 2012).

Glavni put eliminacije mokraćne kiseline je izlučivanje putem bubrega. U taj proces su uključeni glomerularna filtracija, tubularna sekrecija i reapsorpcija. Oko 90 % filtrirane mokraćne kiseline se reapsorbira u proksimalnim tubulima preko specifičnih transportera, primarno preko URAT-1 transportera. Hiperuricemija nastaje onda kada se smanji izlučivanje, odnosno poveća reapsorpcija mokraćne kiseline. Uzrok smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline može biti oštećenje bubrega, dok povećana reapsorpcija može biti posljedica primjene određenih lijekova koji djeluju na transportere mokraćne kiseline u bubrežnim tubulima (Wilson i Saseen, 2016; Hawkins i Cunnington, 2012).

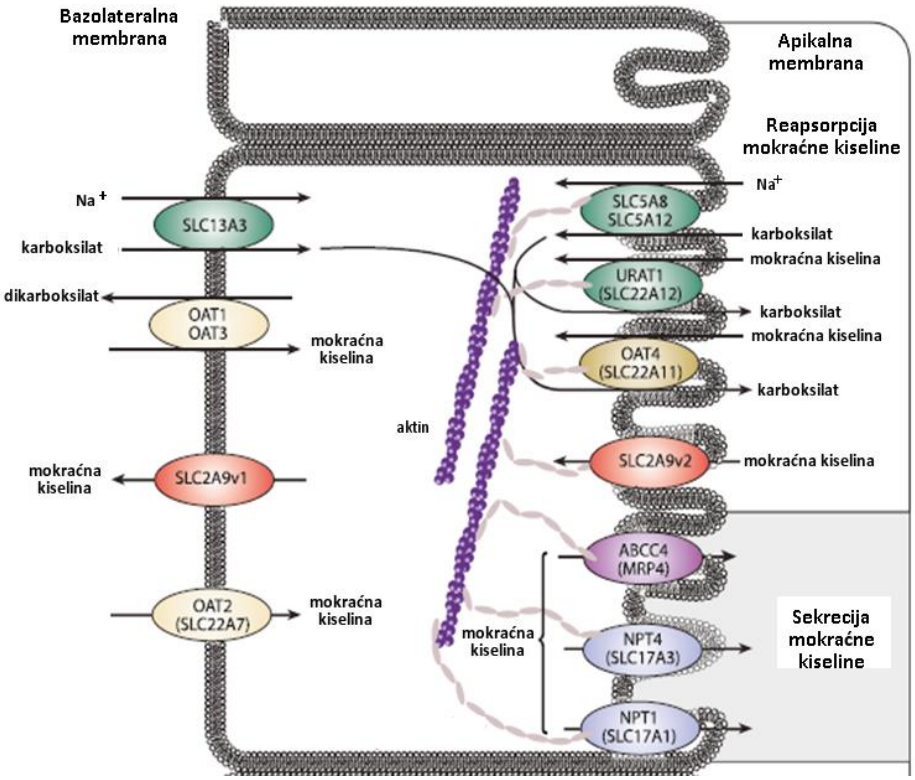
Hiperuricemija je odavno poznata kao glavni rizični čimbenik za nastanak gihta, ali povezuje se i s drugim komorbiditetima. Brojna istraživanja su pokazala da je hiperuricemija povezana i s razvojem hipertenzije, moždanog udara, kardiovaskularnih bolesti, bubrežnih bolesti i metaboličkog sindroma. Stoga kontrola hiperuricemije, osim u sprečavanju nastanka gihta, može imati ulogu i u prevenciji i liječenju navedenih bolesti (Chen i sur., 2016).

1.4.2. Bolesti bubrega

Bolesti bubrega su rizični faktor za razvoj gihta, ali i giht je rizični faktor za razvoj bubrežnih bolesti. Hiperuricemija je povezana s primarnom bolesti bubrega, ali i oštećenje bubrega može biti posljedica gihta zbog taloženja kristala urata u bubrežnim tubulima. Muškarci oboljeli od gihta imaju dva puta veći rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca. Vjerojatnost stvaranja bubrežnih kamenaca se povećava s povećanjem koncentracije urata u serumu, povećanom sekrecijom mokraćne kiseline i nižim pH urina. Zatajenje bubrega kao posljedica gihta danas se rijetko događa i uglavnom je ograničeno na nepravilno liječene pacijente s povećanom sintezom purina zbog nepravilnosti u enzimskom sustavu, zatim kod rijetkih oblika nasljednih bubrežnih bolesti ili kod bubrežnih bolesti koje su posljedica nekih drugih nekontroliranih stanja povezanih s gihtom (hipertezija, kongestivno zatajenje srca, dijabetes tipa 2) (Hawkins i Cunnington, 2012).

1.4.3. Genetski čimbenici

Većina gena koji su povezani s hiperuricemijom i gihtom kodira proteine uključene u bubrežni, uratni prijenosni sutav. Prijenos urata se odvija preko nekoliko transportera koji se uglavnom nalaze na apikalnoj strani stanica proksimalnog tubula (Reginato i sur., 2012).



Slika 5. Transporteri mokraćne kiseline u proksimalnom tubulu bubrega (preuzeto i prilagođeno iz Merriman, 2015).

Primarni uratni trasporter, koji sudjeluje u reapsorpciji urata, je URAT-1 (eng. urate anion exchanger 1) i njega kodira gen SLC22A12. Mutacije u tom genu, koje su uzrokovale gubitak funkcije URAT-1 transportera, zabilježene su kod pacijenata s obiteljskom bubrežnom hipouricemijom, a i nekoliko drugih studija je potvrdilo povezanost polimorfizma SLC22A12 gena i razine mokraćne kiseline u serumu. Nosač za transport glukoze i fruktoze GLUT9, koji također sudjeluje u prijenosu urata, kodiran je SLC2A9 genom. Dokazano je da je i poliformizam tog gena povezan s razinom mokraćne kiseline u serumu i gihtom. Geni SLC17A1 i SLC17A3 kodiraju NPT1 i NPT4 transportere koji imaju ulogu u sekreciji urata. Poliformizam ovih gena dovodi do stvaranja transportera smanjene funkcije što uzrokuje smanjenu sekreciju urata i hiperuricemiju. Osim toga, danas je poznato još nekoliko gena povezanih s nastankom hiperuricemije i gihta, a u tijeku su i brojna istraživanja usmjerena na pronalazak genetskog temelja za razvoj ove bolesti (Reginato i sur., 2012; Gnjidić, 2012).

1.4.4. Metabolički sindrom

Studije pokazuju da 63 % oboljelih od gihta ima i metabolički sindrom. Metabolički sindrom je skup poremećaja koji uključuje pretilost, hiperlipidemiju, hipertenziju, inzulinsku rezistenciju i povišenu razinu glukoze u krvi. Kada se promatraju posebno, svaka od sastavnica

metaboličkog sindroma je povezana s povećanim rizikom za nastanak hiperuricemije i gihta (Doghramji i Wortmann, 2012).

Pretilost je dokazani neovisni čimbenik rizika za razvoj gihta. Ispitanici čiji je BMI bio veći od 27,5 kg/m² su imali 16 puta veću vjerojatnost za razvoj gihta od onih čiji je BMI bio manji od 20 kg/m^2 (Doghramji i Wortmann, 2012).

U studiji provedenoj na 12179 oboljelih od gihta dokazano je da je dijabetes tipa 2 povezan s 5 puta većim rizikom, a hiperkolesterolemija s 2 puta većim rizikom za nastanak gihta. Inzulinska rezistencija i povećana razina inzulina u serumu mogu uzrokovati hiperuricemiju jer inzulin, djelujući na URAT-1 transporter u bubrežnim tubulima, povećava reapsorpciju mokraćne kiseline (Doghramji i Wortmann, 2012; Choi i sur.; 2005).

Hipertenzija je također povezana s povećanim rizikom za nastanak gihta i procjenjuje se da 40 % oboljelih od gihta ima i hipertenziju (Robinson i Horsburgh, 2014). Osim toga, postoji i obrnuta uzročno-posljedična veza jer je povišena razina mokraćne kiseline u serumu dokazani prediktor porasta krvnog tlaka i progresije hipertenzije (Glasnović, 2012).

1.4.5. Prehrana i alkohol

Giht se oduvijek povezivao s bogatim načinom života, neumjerenom prehranom i konzumacijom alkohola. Hrana bogata purinima (npr. crveno meso, iznutrice, školjke) može uzrokovati hiperuricemiju i nastanak gihta. Dokazano je i da akutni unos purina, duži od 2 dana, povećava rizik od novog akutnog napada gihta. Povrće bogato purinima ne povećava rizik, a mliječni proizvodi s nižim postotkom mliječne masti smanjuju rizik za nastanak gihta. Konzumiranje gaziranih, zaslađenih pića te povećano konzumiranje alkohola također povećava rizik. Od alkoholnih pića, pivo nosi najveći rizik jer je bogato purinima, dok umjerena konzumacija vina ne povećava rizik. Unos kave, vitamina C i konzumacija trešanja djeluju protektivno jer snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu (Bitik i Öztürk, 2014; Gnjidić, 2012).

1.4.6. Lijekovi

Poznato je da određeni lijekovi mogu povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu na način da povećavaju reapsorciju, smanjuju sekreciju ili povećavaju sintezu mokraćne kiseline. Diuretici su jedan od najčešćih uzroka hiperuricemije i njihova upotreba je povezana s povećanim rizikom za nastanak gihta. Povećane vrijednosti urata u serumu se mogu uočiti već nekoliko dana nakon početka terapije. Diuretici Henleove petlje i tiazidi inhibiraju organske anionske transportere OAT1 i OAT3 na bazolateralnoj membrani i na taj način smanjuju prijelaz urata

iz krvi u proksimalne stanice tubula, što za posljedicu ima smanjenu sekreciju urata. Osim toga, inhibiraju i NPT4 transporter na apikalnoj strani membrane, koji ima ulogu u sekreciji urata što opet dovodi do njegovog smanjenog izlučivanja. Prestankom uzimanja diuretika, razine urata se obično vrate na početnu vrijednost, ali tek nakon nekoliko mjeseci (Salem i sur., 2017).

Acetilsalicina kiselina u nižim dozama (do 2600 mg/dnevno) može uzrokovati zadržavanje mokraćne kiseline, dok u višim dozama djeluje urikozurično (Katzung i sur., 2011). Stoga analgetske doze acetilsalicilne kiseline (600-2400 mg/dnevno) treba izbjegavati kod akutnog napada gihta. Niske doze (75-150 mg/dnevno) koje se koriste kod kardiovaskularnih oboljenja se ne preporuča ukidati jer korist terapije nadmašuje potencijalni rizik vezan za povećanje mokraćne kiseline u serumu (Hawkins i Cunnington, 2012).

Upotreba cikolosporina, kod pacijenata s transplatiranim organima, često uzrokuje nastanak gihta. Dok se ciklosporin nije koristio, hiperuricemija je zabilježena kod 25 % pacijenata s transplatiranim bubregom, a nakon što se upotreba ciklosporina proširila, taj postotak je narastao na 80 %. Osim toga, nastanak gihta povezuje se i s primjenom nikotinske kiseline, takrolimusa, testosterona, lijekova za liječenje tuberkuloze (pirazinamid, etambutol) i dr. (Salem i sur., 2017).

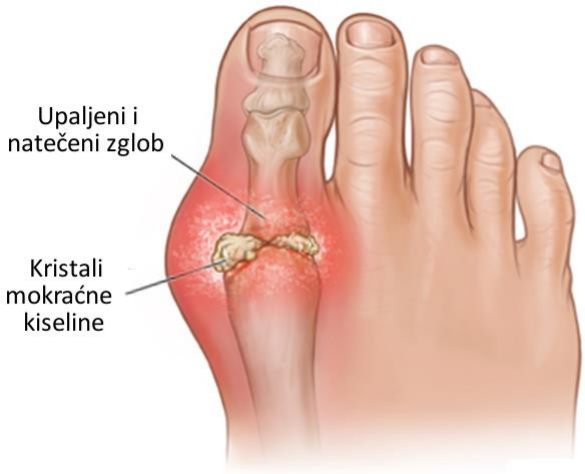
Pacijente koji uzimaju lijekove za koje je poznato da mogu uzrokovati hiperuricemiju treba savjetovati da piju dovoljno tekućine i redovito prate razinu mokraćne kiseline u serumu. Procjena o prekidu terapije lijeka koji je uzrokovao hiperuricemiju ovisi o odnosu koristi i rizika liječenja. Ako postoji alternativna terapija, koja ne dovodi do hiperuricemije, savjetuje se zamjena lijeka (Salem i sur., 2017).

1.5. Klinička slika

Razlikujemo četiri klinička stadija gihta, a to su asimptomatska hiperuricemija, akutni napad gihta, asimptomatski period između dva napada te kronični giht s prisutnim tofima (Bitik i Öztürk, 2014). Hiperuricemija, sama po sebi, nije bolest i može postojati godinama bez kliničkih manifestacija. Ipak, dugotrajna hiperuricemija u konačnici dovodi do odlaganja kristala urata u zglobove i okolna tkiva i nastanka akutnog napada gihta (Vlak, 2012).

Akutni napad se razvija naglo, a karakteriziran je jakom boli koja se spontano povlači nakon nekoliko dana ili tjedana. U 85-90 % slučajeva, prvi napad zahvaća jedan zglob, najčešće metatarzofalangealni zglob (nožni palac) tzv. podagra. Može se javiti i oligoartikularni oblik, češće kod starijih bolesnika s dugotrajnijom hiperuricemijom. Drugi često zahvaćeni zglobovi su mali zglobovi stopala, gležnjevi, koljena, lakat, ručni zglob i mali zglobovi šaka. Zahvaćeni

zglob je crven, natečen, izrazito osjetljiv i bolan. Pacijent može imati i vrućicu, leukocitozu te povišenu sedimentaciju eritrocita, a prije napada se mogu javiti mučnina i smanjeni apetit. Neki pacijenti dožive samo jedan akutni napad, ali često dolazi i do drugog unutar 6 do 12 mjeseci (Hawkins i Cunnington, 2012; Vlak, 2012).



Slika 6. Nožni palac zahvaćen gihtom (preuzeto i prilagođeno s https://myhealth.alberta.ca).

Giht češće zahvaća zglobove donjih ekstremiteta zbog niže tjelesne temperature i slabije prokrvljenosti tih dijelova što dovodi do manje topljivosti urata. Akutni napad najčešće počinje tijekom noći, nakon obilnog večernjeg obroka hrane bogate purinima i uzimanja većih količina alkoholnih pića, naročito piva. Okidač akutnog napada mogu biti i trauma zgloba, acidoza, dehidracija i nagli gubitak tjelesne težine (Vlak, 2012).

U periodu između dva akutna napada, oboljeli od gihta nemaju nikakvih simptoma i ne osjećaju se bolesni pa često zanemare preventivnu terapiju, a to u konačnici dovodi do novih akutnih napada i progresije bolesti (Vlak, 2012).

Kroničnu fazu bolesti karakterizira stalna bol i upala, strukturno oštećenje zglobova sa smanjenjem funkcije i pojava tofi. Tofi su karakteristični čvorići, nakupine kristala urata koji se najčešće pojavljuju na hrskavici uške, laktu, unutar i oko zglobova prstiju, oko koljena i na Ahilovim tetivama. Tofi su bijele boje i mogu se vidjeti kroz kožu. Ako se nakupi prevelika količina urata, dolazi do jakog pritiska na kožu i sekrecije bjeličastog sadržaja (Hawkins i Cunnington, 2012; Vlak, 2012).

1.6. Dijagnoza

Kod većine pacijenata, dijagnoza se može postaviti na temelju laboratorijskih nalaza i kliničke slike, ali zlatni standard za dijagnozu gihta je identifikacija kristala mononatrijeva urata u

sinovijskoj tekućini pod svjetlosnim polarizacijskim mikroskopom (Bitik i Öztürk, 2014). Sama hiperuricemija nije dovoljna za dijagnozu jer trećina pacijenata tijekom akutnog napada nema hiperuricemiju, a mnogi pacijenti koji imaju hiperuricemiju nikada ne razviju simptome gihta. Analiza sinovijske tekućine je korisna i za diferencijalnu dijagnozu gihta, pseudogihta i septičkog artitisa. Kod pseudogihta dolazi do taloženja kristala kalcijeva pirofosfat dihidrata u zglobovima koje pod svjetlosnim polarizacijskim mikroskopom vidimo kao kristale romboidnog oblika, za razliku od kristala mononatrijeva urata koji su igličastog oblika. Ako pak postoji sumnja na septički artitritis potrebno je napraviti bojanje po Gramu i kulturu sinovijske tekućine (Hawkins i Cunnington, 2012).

1.7. Liječenje

Glavni ciljevi liječenja gihta su ukloniti simptome akutnog napada, smanjiti rizik nastanka novih napada te sniziti razinu mokraćne kiseline u serumu (Brunton i sur., 2011). Liječenje treba biti prilagođeno s obzirom na klinički stupanj bolesti i rizične faktore, a osim farmakoloških treba poduzeti i nefarmakološke mjere. Nefarmakološko liječenje uključuje promjene u prehrani i načinu života kao što su smanjeni unos hrane bogate purinima, izbjegavanje alkoholnih i zaslađenih pića te smanjenje tjelesne težine. Primarni cilj liječenja akutnog napada je ukloniti bol i upalu, a liječenje je potrebno započeti što prije nakon pojave prvih simptoma. Lijekovi koji se najčešće koriste kod akutnog napada su nesteroidni protuupalni lijekovi, kolhicin i kortikosteroidi (Doghramji i Wortmann, 2012). Pacijenti koji imaju ponavljajuće akutne napade, bubrežne kamence ili tofe moraju uzimati kroničnu terapiju lijekovima koji snižavaju serumsku razinu mokraćne kiseline, a to su najčešće inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol i febuksostat), urikozurici (probenecid, benzbromaron, sulfinpirazon) te rekombinantne urikaze (peglotikaza). Cilj kronične terapije je održavati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu nižom od točke topljivosti urata kako bi se spriječilo stvaranje kristala i njihovo nakupljanje u zglobovima i okolnim tkivima (Bitik i Öztürk, 2014).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Giht je jedna od najčešćih reumatskih bolesti i njegova incidencija i prevalencija su u stalnom porastu. Iako je pozadina ove bolesti već odavno poznata, često se kasno dijagnosticira i nepravilno liječi (Wilson i Saseen, 2016). Procjenjuje se da je kod 50 % pacijenata giht nepravilno kotroliran što dovodi do smanjene kvalitete života i radne produktivnosti oboljelih, ali i do povećanja troškova zdravstvenog sustava (Doghramji i sur., 2016). Kod mnogih pacijenata se javlja problem nesuradljivosti u uzimanju lijekova koji snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu. Uzrok te nesuradljivosti je najčešće nerazumijevanje svrhe tih lijekova, a to u konačnici dovodi do formiranja novih kristala, ponavljajućih akutnih napada i napredovanja bolesti u teži oblik (Bernal i sur., 2016).

Cilj ovog diplomskog rada je osvrnuti se na dosadašnju terapiju i istražiti nove terapijske mogućnosti te ukazati na važnost kontrole simptoma i rizičnih čimbenika kako bi se spriječila daljnja progresija bolesti i poboljšala kvaliteta života oboljelih.

3. MATERIJALI I METODE

Ovaj diplomski rad donosi niz literaturnih podataka o etiologiji, patofiziologiji, epidemiologiji i terapijskim mogućnostima liječenja gihta. Posebno je istražena dosadašnja terapija kao i nova terapijska rješenja. U pisanju su korišteni udžbenici iz farmakologije i farmakoterapije te razni znanstveni i stručni članci pronađeni pretraživanjem bibliografskih baza podataka (Pubmed, Science direct) prema ključnim riječima (gout, gouty arthritis, hyperuricemia, risk factors for gout, epidemiology of gout, managment of gout, urate lowering therapy, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, IL-1 blockers, allopurinol, febuxostat, uricosurics, probenecid, benzbromarone, uricase, pegloticase, lesinurad, itd.). Osim navedene literature, pretraživane su i različite mrežne stranice.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Liječenje gihta se sastoji od uklanjanja simptoma akutnog napada i poduzimanja nefarmakoloških i farmakoloških mjera koje će spriječiti nastanak novih akutnih napada i progresiju bolesti u kronični oblik (Hawkins i Cunnington, 2012). Prema tome, najprije treba suzbiti upalu i bolove koji se javljaju tijekom akutnog napada, a zatim određenim mjerama dugoročno kontrolirati razinu mokraćne kiseline u serumu (Ćurković, 2012).

Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR, eng. European League Against Rheumatism) izdala je preporuke za kontrolu gihta u kojima su navedeni određeni principi i smjernice za što uspješnije liječenje. Prema tim preporukama pacijente bi trebalo educirati o patofiziologiji bolesti, o mjerama koje treba poduzeti kod akutnog napada te o dugoročnoj kontroli serumske razine mokraćne kiseline i na taj način povećati njihovu suradljivost u liječenju. Osim toga, potrebno ih je potaknuti i na promjenu životnih navika, naročito prehrane (Richette i sur., 2016).

Brojne studije su pokazale povezanost gihta i drugih bolesti kao što su bolesti bubrega, koronarna bolest srca, pretilost, hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, cerebrovaskularne bolesti i bolest perifernih arterija. Giht je i dokazani rizični faktor za zatajenje bubrega i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Stoga, EULAR-ove smjernice naglašavaju važnost prepoznavanja i liječenja navedenih komorbiditeta kao sastavni dio liječenja gihta (Richette i sur., 2016).

Osim europskih smjernica, postoje i američke smjernice za liječenje gihta koje je izdao Američki fakultet reumatologije (ACR, eng. American College of Rheumatology) i koje se u nekim dijelovima razlikuju od EULAR-ovih smjernica (Richette i sur., 2016; Khanna i sur., 2012).

4.1. Terapija akutnog napada

Liječenje akutnog napada treba započeti unutar 24 sata od javljanja prvih simptoma. Lijekovi koji se koriste su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs), kolhicin i kortikosteroidi. Izbor lijeka ovisi o nizu faktora, a to su ozbiljnost simptoma, broj zahvaćenih zglobova, netolerancija ili kontraindikacije za određenu terapiju, interakcije s drugim lijekovima itd. Kod nekih pacijenata, zbog ozbiljnosti simptoma, potrebno je i kombinirati lijekove. Preporučene kombinacije su NSAID i kolhicin, oralni kortikosteoridi i kolhicin te kombinacije intraartikularnih kotrikosteroida s NSAID, kolhicinom ili oralnim kotrikosteroidima (Wilson i Saseen, 2016). NSAID se najčešće primjenjuju kada nema drugih komorbiditeta te nisu prikladni kod pacijenata s oštećenjem bubrega, peptičkim ulkusom,

kongestivnim zatajenjem srca te kod antikoagulantne terapije. Kortikosteroidi su učinkoviti, ali mogu utjecati na glukozu u krvi i krvni tlak. Kolhicin se koristi kod pacijenata koji ne smiju uzimati NSAID i kortikosteroide, ali ima usku terapijsku širinu. S obzirom da dosadašnja terapija ima mnoge nedostatke, danas se provodi sve više istraživanja na novim lijekovi koji bi bili prihvatljiviji za pacijente s kardiovaskularnim, gastrointestinalnim, bubrežnim i drugim komorbiditetima. Nova istraživanja su najviše usmjerena na interleukin-1β (IL-1β) za kojeg se smatra da ima ključnu ulogu u patogenezi gihta (Gliozzi i sur., 2016).

4.1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

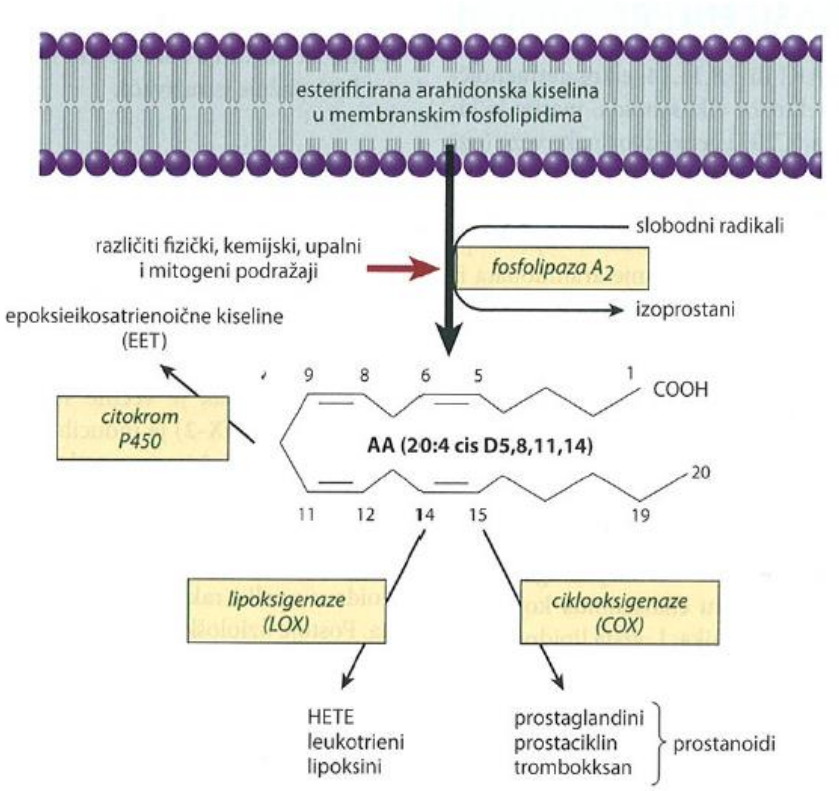
NSAID su lijekovi prvog izbora u liječenju akutnog napada gihta ako nema prisutnih komorbiditeta kao što su gastrointestinalne, bubrežene i kardiovaskularne bolesti (Doghramji i Wortmann, 2012). Svoj protuupalni učinak ostvaruju na osnovu inhibicije sinteze prostaglandina, ali inhibiraju i fagocitozu kristala urata (Katzung i sur., 2011). Za liječenje akutnog napada, NSAID se primjenjuju u maksimalnoj dozi sve do prestanka simptoma, a to je obično nakon 5 do 8 dana (Wilson i Saseen, 2016).

4.1.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

NSAID su po kemijskoj strukturi heterogena skupina lijekova, a dijelimo ih na derivate salicilne kiseline (acetilsalicilna kiselina, diflunisal), derivate propionske kiseline (ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen), derivate octene kiseline (indometacin, diklofenak, ketorolak, etodolak), derivate enolne kiseline (piroksikam, fenilbutazon), derivate fenaminske kiseline (mefenaminska i meklofenaminska kiselina) te diarilne heterocikličke spojeve (celekoksib, etorikoksib, valdekoksib, rofekoksib). Većina NSAID su slabe organske kiseline i apsorbiraju se gotovo u potpunosti iz gastrointestinalnog trakta. Vršnu plazmatsku koncentraciju dosežu obično unutar 2-3 sata. Uglavnom se u velikom postotku vežu za proteine plazme (95-99 %), većinom albumine. NSAID se dobro raspodjeljuju u cijelom tijelu i lako prodiru u sinovijsku tekućinu u koncentraciji u pola manjoj od plazmatske. Vrijeme polueliminacije znatno se razlikuje među pojedinim NSAID, npr. ibuprofen i diklofenak se eliminaraju nakon 1-4 sata, dok piroksikam tek nakon 50 sati. Metabolizam NSAID ide preko jetre, a najvećim dijelom se izlučuju putem bubrega (Brunton i sur., 2011).

Svi NSAID imaju analgetski, antipiretski i protuupalni učinak. Mehanizam njihovog djelovanja se temelji na inhibiciji enzima ciklooksigenaze koji sudjeluje u sintezi prostaglandina. Prostaglandini su lipidne molekule koje spadaju u skupinu eikozanoida i imaju vrlo važne učinke u reproduktivnom i gastrointestinalnom sustavu, a sudjeluju i u održavanju krvnog tlaka i regulaciji bubrežne funkcije. S druge strane, određene vrste prostaglandina imaju ulogu u

patofiziološkim stanjima poput upale i razvoja raka. Prostaglandini, kao i drugi eikozaonidi (prostaciklini, tromboksani, leukotrieni, lipoksini), nastaju iz arahidonske kiseline (Brunton i sur., 2011).



Slika 7. Oslobađanje i biotransformacija arahidoske kiseline (preuzeto iz Katzung i sur., 2011).

Arahidonska kiselina je masna kiselina s 20 ugljikovih atoma, a nastaje oslobađanjem iz membranskih fosfolipida djelovanjem enzima fosfolipaze. Oslobođena arahidonska kiselina se dalje metabolizira djelovanjem CYP enzima, lipooksigneze i ciklooksigenaze, prilikom čega nastaju različite vrste eikozanoida. Djelovanjem ciklooksigenaze nastaju prostaglandini, prostaciklini i tromboksani koje zajedničkim imenom nazivamo prostanoidi (Katzung i sur., 2011). Istraživanja pokazuju da je sinteza prostanoida povećana u upalnom tkivu, a prostaglandin E2 (PGE2) i prostaciklin (PGI2) povećavaju lokalni protok krvi, infiltraciju leukocita i vaskularnu permeabilnost. Prema tome, smatramo ih proupalnim molekulama. Inhibicijom ciklooksigenaze dolazi do smanjene sinteze prostanoida i na taj način NSAID djeluju protuupalno (Brunton i sur., 2011).

Postoje dva izoformna oblika ciklooksigenaze: ciklooksigenaza 1 (COX-1) i ciklooksigenaza 2 (COX-2). COX-1 je konstituitivni oblik, eksprimiran u većini stanica te sudjeluje u sintezi prostaglandina koji uglavnom imaju ulogu u različitim homeostatskim funkcijama. S druge

strane, COX-2 je inducibilna, ne može se pronaći u svim tkivima te je pojačano eksprimirana u upalnim stanjima i stvara proupalne prostaglandine (Brunton i sur., 2011). NSAID, s obzirom na selektivnost prema određenoj ciklooksigenazi, možemo podijeliti na neselektivne (inhibiraju COX-1 i COX-2) i COX-2 selektivne. Većina NSAID su kompetitivni, reverzibilni inhibitori oba izoformna oblika ciklooksigenaze. Inhibicijom COX-2 ostvaruju svoj analgetski, antipiretski i protuupalni učinak, dok je inhibicija COX-1 uglavnom povezana s njihovim nuspojavama (Brunton i sur., 2011). Najčešće i najznačajnije nuspojave NSAID su gastrointestinalne (dispepsija, flatulencija, ulkus, krvarenje), dok se bubrežne nuspojave javljaju rjeđe (prolazni porast kreatinina ili poremećaj elektrolita, intersticijski nefritis, akutno reverzibilno ili kronično zatajenje bubrega). Osim toga, rijetko se može javiti i oštećenje jetre, bronhospazam, osip, hemolitička anemija, agranulocitoza, trombocitopenija i dr. (Francetić i sur., 2015). Kako bi se izbjegli negativni učinci, povezani s inhibicijom COX-1, razvijeni su i selektivni COX-2 inhibitori tzv. koksibi. Međutim, kasnije je utvrđeno da koksibi imaju puno veći rizik za razvoj ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti zbog čega su neki povučeni s tržišta (Brunton i sur., 2011).

4.1.1.2. Terapijske doze u liječenju gihta

Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) je za liječenje akutnog napada gihta odobrila naproksen, indometacin i sulindak (Wilson i Saseen, 2016). U Hrvatskoj, za liječenje akutnog napada se koriste indometacin, ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen, etorikoksib (www.halmed.hr). Dugo se smatralo da je indometacin najbolji izbor i najčešće se propisivao, ali novija istraživanja pokazuju da svi NSAID imaju jednaku sigurnost i učinkovitost kod akutnog napada (Hawkins i Cunnington, 2012). Prema tome, većina NSAID se može koristiti u liječenju akutnog napada gihta, osim acetilsalicilne kiseline koja u analgetskim dozama (600-2400 mg/dnevno) uzrokuje smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline (Hawkins i Cunnington, 2012). Uz neselektivne NSAID preporuča se uzimati i inhibitore protonske pumpe kako bi se smanjila mogućnost gastrointestinalnog oštećenja kod rizičnih pacijenata (Richette i sur., 2016).

Početna doza indomentacina je 50 mg tri puta na dan. Nakon poboljšanja simptoma potrebno je brzo smanjivati dozu do potpunog prekida terapije. Bol obično prestaje nakon 2 do 4 sata od početka terapije, a toplina i osjetljivost zgloba nakon 24 do 36 sati. Otečenost zgloba postupno nestaje kroz 3 do 5 dana (www.halmed.hr). Ibuprofen se obično primjenjuje u dozi od 800 mg, 3 do 4 puta dnevno. Diklofenak se uzima u dozi od 75 mg, 2 puta dnevno. Početna doza naproksena je 750 mg, a zatim 250 mg svakih 8 sati (Qaseem i sur., 2016).

Selektivni COX-2 inhibitori su jednako učinkoviti kao i neselektivni NSAID u akutnom liječenju gihta. U istraživanju provedenom na 851 pacijenata dokazana je jednaka učinkovitost etorikoksiba (u dozi od 120 mg jedan put na dan) u usporedbi s indometacinom i diklofenakom, ali s manje neželjenih učinaka u gastrointestinalnom sustavu (Bernal i sur., 2016). Ipak, zbog povećanog kardiovaskularnog rizika, primjenu selektivnih COX-2 inhibitora treba izbjegavati kod pacijenata s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima te perifernim vaskularnim oboljenjima (Hawkins i Cunnington, 2012).

4.1.2. Kolhicin

Kolhicin je alkaloid izoliran iz jesenskog šafrana (*Colchicum autumnale*) i već se od 6. stoljeća koristi u terapiji akutnog napada gihta. Iako ima usku terapijsku širinu, primjenjuje se onda kada su NSAID kontraindicirani (Hawkins i Cunnington, 2012). U Hrvatskoj kolhicin nije registriran (Francetić i sur., 2015).

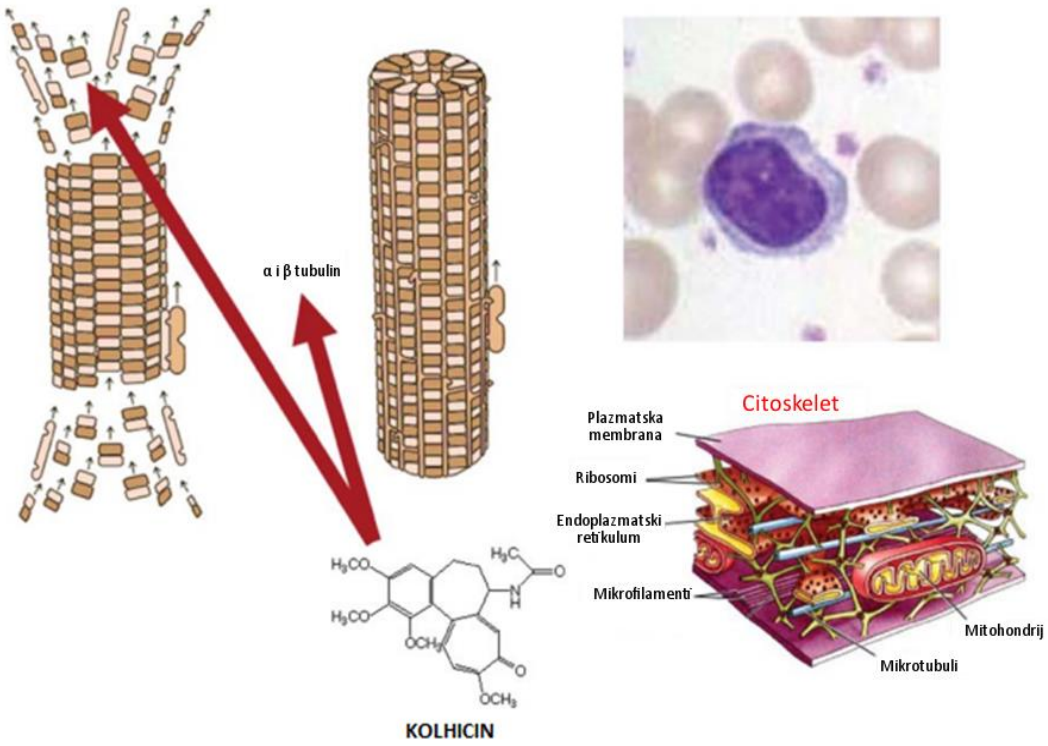
4.1.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

Kolhicin se nakon oralne primjene vrlo brzo apsorbira. Vršna plazmatska koncentracija postiže se nakon 0,5-2 sata, a 50 % kolhicina se veže za proteine plazme. Metabolizira se u jetri pomoću CYP3A4 enzima, a supstrat je i P-glikoproteina. Prema tome, istovremena primjena CYP3A4 inhibitora i inhibitora P-glikoproteina s kolhicinom je kontraindicirana jer može značajno povećati njegovo nakupljanje i toksičnost. Vrijeme polueliminacije je oko 9 sati, većinom se izlučuje preko probavnog sustava, a samo mali dio (10-20 %) mokraćom (Brunton i sur., 2011).

Kolhicin je antimitotički lijek, a primarni mehanizam njegovog djelovanja je inhibicija polimerizacije mikrotubula. Mikrotubuli su ključne komponente staničnog citoskeleta, a građeni su od αβ-tubulin heterodimera. Imaju ulogu u različitim staničnim procesima kao što je održavanje staničnog oblika, stanična signalizacija, sekrecija citokina i kemokina te regulacija ionskih kanala i dioba stanice. Kolhicin se veže na topljivi tubulin te nastaje tubulin-kolhicin kompleks koji na krajevima mikrotubula zaustavlja njihovu daljnju polimerizaciju. Na taj način kolhicin inhibira diobu stanica u metafazi i ostvaruje svoj antimitotički učinak (Leung i sur., 2015).

Način na koji kolhicin djeluje u terapiji gihta još nije u potpunosti razjašnjen. Osim što inhibira polimerizaciju mikrotubula u neutrofilima, ima i neke dodatne mehanizme djelovanja. Pretpostavlja se da inhibira kristalima urata potaknutu aktivaciju NLPR3 inflamasoma, stvaranje i otpuštanje IL-1β te ekspresiju L-selektina na površini neutrofila (Hawkins i Cunnington, 2012). Osim toga, kolhicin smanjuje kristalima induciranu sekreciju superoksidnih

aniona i kemotaktičkih faktora iz aktiviranih neutrofila te smanjuje adheziju neutrofila na endotel krvnih žila (Brunton i sur., 2011).



Slika 8. Primarni mehanizam djelovanja kolhicina (preuzeto i prilagođeno iz Imazio i sur., 2009).

Kolhicin je lijek koji ima usku terapijsku širinu i čestu pojavu neželjenih učinaka, osobito kod primjene većih doza. Nakon oralne primjene, najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol. To su ujedno i prvi znakovi toksičnosti pa je potrebno što prije prekinuti terapiju kod pojave takvih simptoma. Mogu se javiti i ozbiljne nuspojave, a to su leukopenija, aplastična anemija, mijelosupresija, trombocitopenija te rabdomioloza (Brunton i sur., 2011).

4.1.2.2. Terapijske doze u liječenju gihta

Iako se kolhicin već odavno koristi u liječenju akutnog napada gihta, postoji vrlo malo studija o njegovoj učinkovitosti. U studiji provedenoj 1987. godine, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina je dobila početnu dozu od 1 mg kolhicina, a zatim 0,5 mg svakih sat vremena do razvoja nuspojava (mučnina, povraćanje ili proljev). Druga skupina je bila placebo. U skupini koja je dobivala kolhicin, čak dvije trećine ispitanika osjetilo je poboljšanje simptoma unutar 48 sati. Ipak, kod svih ispitanika iz te skupine razvile su se i nuspojave unutar 12-36 sati

(Ahern i sur., 1987). U novijoj AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) studiji napravljena je usporedba niskog i visokog režima doziranja kolhicina, kontrolirana placebo skupinom. U prvoj skupini ispitanici su uzimali 1,2 mg početno, a zatim 0,6 mg kolhicina sat kasnije (ukupno 1,8 mg kolhicina). U drugoj skupini ispitanici su dobili višu dozu kolhicina, početno 1,2 mg te 0,6 mg svaki sat tijekom 6 sati (ukupno 4,8 mg kolhicina). Treća skupina je bila placebo. Dobar odgovor, definiran kao 50 % smanjenja boli nakon 24 sata, zabilježen je kod 37,8 % ispitanika na niskoj dozi kolhicina i 32,7 % ispitanika na visokoj dozi kolhicina naspram 15,5 % ispitanika u placebo skupini. S druge strane, najviše ispitanika je razvilo nuspojave (mučnina, proljev i povraćanje) u skupini s visokim režimom doziranja (76,9 %), zatim u skupini s nižim režimom doziranja (36,5 %), a najmanje u placebo skupini (27,1%). Prema tome, niži režim doziranja se pokazao učinkovitijim od visokog režima doziranja, a s manjim razvojem nuspojava (Terkeltaub i sur., 2010).

Prema EULAR-ovim preporukama, kolhicin je najučinkovitiji ako se primjeni unutar 12 sati od pojave prvih simptoma akutnog napada. Preporučena početna doza je 1 mg kolhicina, zatim 0,5 mg nakon jednog sata (Richette i sur., 2016). Američke ACR smjernice preporučuju početnu dozu od 1,6 mg kolhicina, zatim 0,6 mg nakon jednog sata. Ukoliko je potrebno, nakon 12 sati se može se nastaviti uzimati doza od 0,6 mg kolhicina 1 do 2 puta dnevno, do potpunog prestanka simptoma. Za zemlje izvan SAD-a, ACR smjernice savjetuju uzimanje početne doze od 1 mg kolhicina, zatim 0,5 mg nakon jednog sata i po potrebi, nakon 12 sati, nastaviti uzimati 0,5 mg kolhicina do 3 puta dnevno, do smirivanja simptoma. Kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega izlučivanje kolhicina je smanjeno pa se njegova primjena u tom slučaju treba izbjegavati zbog upitne sigurnosti (Khanna i sur., 2012).

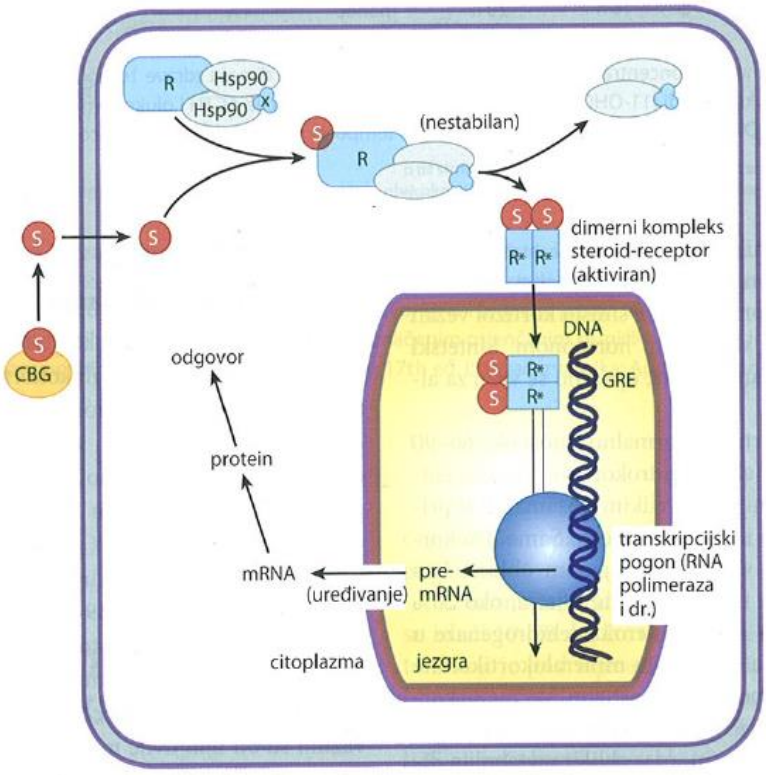
4.1.3. Kortikosteroidi

Kortikosterodi su steroidni hormoni koje prirodno u organizmu izlučuje kora nadbubrežne žlijezde, a s obzirom na njihove učinke možemo ih podijeliti na glukokortikoide i mineralokortikoide. Mineralokortikoidi imaju ulogu u regulaciji razine elektrolita u organizmu, dok glukokortikoidi imaju značajno djelovanje na intermedijarni metabolizam i imunološku funkciju. Glavni prirodni glukokortikoid u našem organizmu je kortizol, a danas su razvijeni brojni sintetski glukokortikoidi s protuupalnim i imunosupresivnim djelovanjem koji se koriste za liječenje različitih upalnih, imunoloških, hematoloških i drugih poremećaja (Katzung i sur., 2011). U liječenju akutnog napada gihta, glukokortikoidi se primjenjuju onda kada su NSAID i kolhicin kontraindicirani (Hawkins i Cunnington, 2012).

4.1.3.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

Farmakokinetika različitih glukokortikoida ovisi o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima. Sistemski glukokortikoidi koji se najčešće primjenjuju su hidrokortizon (sintetski analog kortizola), prednizolon, metilprednizolon i deksametazon. Nakon oralne primjene apsorpcija im je dobra i bioraspoloživost im varira od 60 do 100 %. Imaju različit afinitet vezanja za proteine plazme, a vežu se za globulin koji veže kortikosteroide (CBG, eng. corticosteroid binding globulin) i albumin. Promjene u afinitetu vezanja imaju veliki utjecaj na djelovanje lijeka jer samo slobodni hormon može ostvariti farmakološki učinak (Czock i sur., 2005). Vrijeme polueliminacije im se također razlikuje i o njemu ovisi duljina djelovanja određenog glukokortikoda. Hidrokortizon ima kratko, prednizolon i metilprednizolon srednje dugo, a deksametazon dugo djelovanje (Brunton i sur., 2011). Metabolizam glukokortikoida ide uglavnom preko jetre, a eliminiraju se urinom u obliku metabolita. Samo mali dio izlučenih glukokortikoida ostaje nepromijenjen (1-20%) (Czock i sur., 2005).

Glukokortikoidi svoj učinak ostvaruju putem aktivacije široko rasprostranjenih glukokortikoidnih receptora (Katzung i sur., 2011).



Slika 9. Model interakcije steroida S (npr. kortizola) i njegovog receptora R te slijed događanja u ciljnoj stanici (preuzeto iz Katzung i sur., 2011).

Glukokortikoidni receptori pripadaju skupini receptora jezgre koji ulaze u interakciju s promotorskim regijama ciljnih gena i reguliraju njihovu transkripciju. U odsutnosti glukokortikoida, receptori se nalaze u citoplazmi vezani za stabilizirajuće proteine tzv. proteine toplinskog šoka (Hsp, eng. heat-shock proteins) od kojih su najvažnije dvije molekule Hsp90. Kada slobodni glukokortikoid uđe u stanicu iz plazme i intersticijske tekućine, dolazi do njegovog vezanja na receptor i konformacijske promjene koja omogućava disocijaciju receptora od Hsp proteina. Kompleks hormon-receptor zatim aktivnim transportom ulazi u jezgru i tamo dolazi do interakcije s DNA i proteinima jezgre. U obliku homodimera, kompleks se veže za specifični dio DNA u promotorskoj regiji ciljnog gena koji se naziva ″element reaktivan na glukokortikoide″ ili GRE (eng. glucocorticoid response element). Vezanjem na GRE, glukokortikoidi reguliraju transkripciju ciljnog gena posredovanu RNA-polimerazom II i pridruženim transkripcijskim faktorima. Transkripcijom nastaje mRNA koja se transportira u citoplazmu, a zatim iz nje nastaje protein koji je konačni posrednik odgovora na djelovanje glukokortikoida (Katzung i sur., 2011).

Osim toga, kompleks hormon-receptor se veže i na proupalne transkripcijske faktore poput NF-κB i AP1 te utječe na njihovu funkciju. Navedeni transkripcijski faktori reguliraju ekspresiju proupalnih citokina i brojnih čimbenika rasta pa inhibicijom njihove aktivnosti, glukokortikoidi ostvaruju svoje protuupalne, antiproliferativne i imunosupresivne učinke (Katzung i sur., 2011). Kod akutnog napada gihta, glukokortikoidi prekidaju interleukinom-1β posredovanu upalnu kaskadu na način da sprečavaju aktivaciju transkripcijskog faktora NF-κB od strane proupalnih medijatora TNF-α i IL-1β te povećavaju ekspresiju κB inhibitora (IκB) koji onemogućava translokaciju NF-κB u jezgu (Cronstein i Sunkureddi, 2013).

Glukokortikoidi svoj protuupalni učinak ostvaruju i na način da smanjuju broj leukocita na mjestu upale, inhibiraju funkciju tkivnih makrofaga i drugih antigen-prezentirajućih stanica te imaju supresivni učinak na upalne citokine, kemokine i druge posrednike upale. Međutim, zbog svog utjecaja na većinu stanica u organizmu, glukokortikoidi imaju i brojne nuspojave. Mogu uzrokovati hiperglikemiju, dislipidemiju, hipertenziju, osteoporozu, depresiju, peptički ulkus, miopatiju i druge štetne učinke. Prema tome, pacijente na terapiji glukokortikoidima treba pažljivo pratiti, primjenjivati što je moguće manju dozu i tijekom što kraćeg vremena. Kod bolesnika s dijabetesom, hipertenzijom, srčanim bolestima, peptičkim ulkusom, osteoporozom i drugim rizičnim komorbiditetima treba biti osobito oprezan te razmotriti odnos rizika i koristi terapije (Katzung i sur., 2011).

4.1.3.2. Terapijske doze u liječenju gihta

U liječenju akutnog napada gihta, glukokortikoidi se mogu primijeniti peroralno, intraartikularno, intramuskularno i intravenozno (Hawkins i Cunnington, 2012). Aspiracija zgloba, a zatim intraartikularna primjena glukokortikoida pokazala se kao vrlo učinkovita terapija ako je zahvaćen 1 do 2 zgloba (Rees i sur., 2014). Obično se primjenjuje triamcinolon acetonid ili metilprednizolon acetat u dozi od 40 mg za velike zglobove (koljeno), 30 mg za srednje (zglob, gležanj, lakat) i 10 mg za male zglobove (www.uptodate.com). Aspiracija sama po sebi vrlo brzo smanjuje jaku bol jer se na taj način odmah snižava intraartikularni tlak, dok lokalizirana primjena glukokortikoida smanjuje pojavu štetnih, sistemskih učinaka. Ipak, ovakva primjena nije moguća ako je zahvaćeni zglob nedostupan ili ako je zahvaćeno nekoliko zglobova (Rees i sur., 2014). Za pacijente koji nisu kandidati za intraartikularnu injekciju, preporuča se per os primjena glukokortikoida. Najčešće se primjenjuje prednizolon u dozi od 30 do 50 mg jednom dnevno ili u dvije podijeljenje doze do povlačenja simptoma (www.uptodate.com). Nakon prestanka simptoma potrebno je postepeno smanjivati dozu tijekom 10 do 14 dana kako bi se spriječio ″rebound efekt″ koji se često javlja nakon naglog prestanka primjene oralnih glukokortikoida (Hainer i sur., 2014). Kod hospitaliziranih pacijenata s više zahvaćenih zglobova, moguća je intravenozna primjena glukokortikoida. Uobičajena doza je 20 mg metilprednizolona 2 puta dnevno s postupnim smanjivanjem doze nakon poboljšanja simptoma. Intramuskularno se primjenjuje triamcinolon acetat u početnoj dozi od 40 do 60 mg koja može biti ponovljena, ako nije došlo do poboljšanja, jednom ili dva puta u intervalima od 48 sati (www.uptodate.com).

4.1.4. Nove terapijske mogućnosti: interleukin-1 inhibitori

S obzirom da interuleukin-1β (IL-1β) ima ključnu ulogu u upalnoj kaskadi kod akutnog napada gihta, sve je više novih istraživanja usmjereno na razvoj IL-1β inhibitora. FDA je odobrila tri biološka lijeka čija je meta IL-1β, a to su anakinra, rilonacept i kanakinumab. Ni jedan od ovih lijekova nema odobrenje za liječenje akutnog napada gihta, već se koriste u liječenju nekih drugih stanja (npr. kod reumatoidnog artritisa) (Keenan i Schlesinger, 2016). S druge strane, EULAR-ove preporuke daju mogućnost off-label primjene IL-1 inhibitora kod pacijenata koji imaju ponavljajuće napade, a kod kojih je primjena NSAID, kolhicina i kortikosteorida kontraindicirana. Nakon smirivanja akutnog napada primjenom IL-1 inhibitora, EULAR savjetuje uvođenje kronične terapije lijekovima koji će sniziti razinu mokraćne kiseline u serumu i dugoročno je držati pod kontrolom. Kontraindikacija za primjenu IL-1 inhibitora je aktivna infekcija jer tada postoji veliki rizik od nastanka sepse. Prema tome, prije njihove

primjene potrebno je napraviti detaljan pregled kako bi se isključila prisutnost prikrivenih infekcija (Richette i sur., 2016).

Anakinra je rekombinatni antagonist receptora humanog IL-1 (IL-1Ra) koji inhibira aktivnost IL-1α i IL-1β. Od nativnog humanog IL-1Ra se razlikuje po jednom dodanom metioninskom ostatku na amino kraju, a proizvodi se rekombinantnom DNA tehnologijom. Ima kratko vrijeme polueliminacije (4-6 sati) pa se primjenjuje svakodnevno subkutanom injekcijom. Česte nuspojave su reakcija na mjestu primjene, infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolja, proljev i mučnina. Kod bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) treba biti oprezan i davati injekcije u širem intervalu zbog smanjenog klirensa anakinre za čak 75 % (Van Wabeke i sur., 2016). U pilot studiji, provedenoj na 10 bolesnika kojima konvencionalna terapija nije pomogla, dokazana je učinkovitost anakinre u smanjenju simptoma akutnog napada. Ispitanici su 3 dana zaredom dobivali subkutanu injekciju anakinre u dozi od 100 mg dnevno. Kod svih pacijenata zabilježeno je smanjenje boli od 50 do 100 % (prosječno 79 %) nakon 3 injekcije. Potpuno povlačenje simptoma je nastupilo u 9 od 10 ispitanika, a nisu opažene nikakve nuspojave (So i sur., 2007). Unatoč nedostatku randomiziranih kontroliranih studija, smatra se da bi subkutana primjena anakinre u dozi od 100 mg dnevno tijekom 3 dana mogla biti učinkovita u smanjenju boli kod akutnog napada (Richette i sur., 2016).

Kanakinumab je humano monoklonsko protutijelo koje se veže za IL-1β i neutralizira njegovu aktivnost. Ima dugo vrijeme polueliminacije (23-26 dana) pa se primjenjuje subkutano u jednokratnoj dozi od 150 mg (Keenan i Schlesinger, 2016). Superiornost kanakinumaba u usporedbi s triamcinolon acetatom dokazana je u dvije randomizirane studije faze III kliničkih istraživanja. Studije su provedene na 456 bolesnika s akutnim napadom gihta kod kojih NSAID i kolhicin nisu bili učinkoviti ili je postojala kontraindikacija na njihovu primjenu. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U prvoj skupini, ispitanici su dobili jednokratnu dozu od 150 mg kanakinumaba subkutano, a u drugoj skupini, jednokratnu dozu od 40 mg triamcinolon acetata intramuskularno. Nakon 72 sata, srednja vrijednost boli te osjetljivost i oteklina zgloba bila je znatno manja u skupini bolesnika liječenih kanakinumabom. Kanakinumab je, u odnosu na triamcinolon acetat, smanjio i rizik za nove napadaje za 62 % u početnom dijelu studije, te za 56 % kroz cijelo 24-tjedno razdoblje studije. Nuspojave su zabilježene kod 66,2 % bolesnika liječenih kanakinumabom (od toga su 8% ozbiljnih nuspojava) te kod 52,8 % bolesnika liječenih triamcinolon acetatom (od toga 3,5 % ozbiljnih nuspojava). Nuspojave kanakinumaba koje su češće zabilježene su infekcije, neutropenija i trombocitopenija (Schlesinger i sur., 2012). Kanakinumab je 2013. godine odobren u Europskoj Uniji za liječenje pacijenata s čestim

akutnim napadima gihta (≥ 3 napada u posljednjih 12 mjeseci) kod kojih su NSAID, kolhicin i kortikosterodi kontraindicirani ili nisu pokazali adekvatan učinak. S druge strane, FDA nije dala odobrenje uz objašnjenje da je primjena kanakinumaba kod akutnog napada gihta povezana s većim rizikom od infekcija, smanjenim brojem leukocita, blagim padom klirensa kreatinina i pojavom hipertrigliceridemije te da potencijalna dobrobit terapije ne nadmašuje potencijalni rizik od štetnih učinaka (Keenan i Schlesinger, 2016).

Rilonacept je topljivi ″mamac″ receptor koji veže IL-1β i sprečava njegovo vezanje na IL-1 receptor na površini ciljnih stanica. Međutim, više se ne razmatra kao lijek za primjenu kod akutnog napada gihta jer u studijama nije pokazao bolji učinak od NSAID (Keenan i Schlesinger, 2016).

Lijekovi koji interferiraju s IL-1 signalizacijom su značajan terapijski pomak u liječenju akutnog napada gihta, ali treba biti vrlo oprezan kod njihove primjene zbog povećanog rizika za nastanak ozbiljnih infekcija. Osim toga, visoka cijena u odnosu na tradicionalnu terapiju predstavlja potencijalnu zapreku u široj primjeni ovih lijekova (Grazio, 2012).

4.2. Profilaksa akutnog napada

Uvođenje terapije koja snižava serumsku razinu urata (ULT, eng. urate-lowering therapy) može izazvati akutni napad, a ponekad bude zahvaćeno i nekoliko zglobova, uključujući i zglobove koji u prethodnim napadima nisu bili zahvaćeni. Smatra se da je ova pojava posljedica brzog otapanja i mobilizacije uratnih kristala, a češće se događa kod primjene viših doza ULT-a što dovodi do naglog i značajnijeg smanjenja serumske razine urata (npr. kod primjene 300 mg alopurinola dnevno ili 80 mg febuksostata dnevno). Pacijenti koji iskuse akutni napad gihta, nedugo nakon uvođenja ULT-a, nerijetko odustaju od daljnjeg uzimanja terapije pa ih je vrlo važno unaprijed upozoriti o mogućnosti njihovog nastanka (Rees i sur., 2014). Kako bi se izbjegli ULT-om izazvani akutni napadi, EULAR preporuča profilaktičku terapiju tijekom prvih 6 mjeseci od uvođenja ULT-a. Lijekovi koji se koriste kao profilaksa su kolhicin i NSAID i to u najnižim, učinkovitim dozama. Kolhicin se primjenjuje u dozi od 0,5-1 mg/dnevno, a dozu je potrebno prilagoditi kod pacijenata s oštećenjem bubrega. Od NSAID se najčešće primjenjuje naproksen u dozi od 250 mg dva puta dnevno, a ako postoji rizik od gastrointestinalnih nuspojava uz njega se može uzimati i inhibitor protonske pumpe. Nekoliko studija je pokazalo učinkovitost IL-1 inhibitora (kanakinumaba i rilonacepta) u prevenciji akutnih napada tijekom uvođenja alopurinola, ali niti jedan od njih još nije odobren za profilaktičku terapiju (Richette i sur., 2016). ACR smjernice također preporučuju profilaktičku

terapiju tijekom uvođenja ULT-a. Kao prvu liniju navode kolhicin (0,6 ili 0,5 mg jednom ili dva puta dnevno s prilagodbom doze kod oštećenja bubrega) i NSAID (naproksen u dozi od 250 mg dva puta dnevno). Ako postoje kontraindikacije na kolhicin i NSAID, kao druga linija profilaktičke terapije se mogu koristiti i kortikosteroidi (npr. prednizon ili prednizolon ≤ 10 mg/dnevno) (Khanna i sur., 2012). S obzirom da dugotrajna upotreba kortikosteroida može dovesti do ozbiljnih nuspojava, potrebno je razmotriti odnos rizika i koristi primjene ovakve terapije (Latourte, 2014).

4.3. Lijekovi za snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu

Dugoročni cilj liječenja gihta je smanjiti razinu mokraćne kiseline u serumu ispod točke topljivosti kristala urata te na taj način potaknuti otapanje postojećih kristala i spriječiti nastanak novih (Ruoff i Edwards, 2016). To se može postići smanjenjem sinteze ili povećanjem izlučivanja mokraćne kiseline ili njenim prevođenjem u bolje topljivi produkt alantoin (Bitik i Öztürk, 2014). S obzirom na ove mehanizme djelovanja, lijekove koji snižavaju serumsku razinu mokraćne kiseline možemo podijeliti u 3 skupine, a to su inhibitori ksantin oksidaze, urikozurici i rekombinante urikaze (Bernal i sur., 2016).

Studije pokazuju da odgovarajuća ULT (eng. urate-lowering therapy) smanjuje učestalost akutnih napada, omogućava otapanje nakupljenih kristala i sprečava nastanak novih, smanjuje broj i veličinu tofa te olakšava njihov nestanak. Prema tome, ULT poboljšava kvalitetu života pacijenta koja je često jako narušena zbog kliničkih manifestacija ove bolesti. Prema EULAR-ovim preporukama, ULT je indicirana kod pacijenata s uspostavljenom dijagnozom gihta koji imaju 2 ili više akutnih napada godišnje, uratnu artropatiju, prisutne tofe i/ili bubrežne kamence (Richette i sur., 2016). Kod asimptomatske hiperuricemije uvođenje ULT-a nije potrebno (Bitik i Öztürk, 2014).

Kad postoji indikacija za ULT, terapiju se savjetuje započeti što prije nakon uspostavljanja prve dijagnoze, osobito kod pacijenata mlađih od 40 godina, zatim kod onih koji imaju jako visoku razinu urata u serumu ($\geq$480 μmol/L) i/ili ako imaju druge komorbiditete (hipertenziju, oštećenje bubrega, ishemijsku bolest srca ili zatajenje srca). U starijim smjernicama, uvođenje ULT-a se savjetovalo samo kod pacijenata s ozbiljnim kliničkim manifestacijama gihta (ponavljajući napadi, tofi). Nove smjernice predlažu razmotriti uvođenje ULT-a odmah nakon prvog akutnog napada jer kasniji početak terapije (tek nakon 2. ili 3. napada) može dovesti do većeg nakupljanja kristala i težeg otapanja istih, a dugotrajna hiperuricemija može imati štetne učinke na bubrege i kardiovaskularni sustav. Osim toga, još nije određeno je li prihvatljivo

započeti s ULT-om tijekom akutnog napada ili tek nakon 2 tjedna od smirivanja simptoma (Richette i sur., 2016). Prema dosadašnjim preporukama, uvođenje ULT-a tijekom akutnog napada nije bilo preporučljivo zbog mogućeg pogoršanja i produljenog trajanja simptoma (Bitik i Öztürk, 2014). Dvije novije studije pokazuju da uvođenje alopurinola tijekom akutnog napada nije dovelo do produljenog trajanja i ozbiljnosti simptoma, ali su provedene na malom broju ispitanika (51 i 31) te se dobiveni podaci ne mogu generalizirati na primjenu potentnijih lijekova kao što je febuksostat (Richette i sur., 2016). Prema ACR smjernicama, ULT se može započeti tijekom akutnog napada, ali uz uvjet da je uspostavljena i odgovarajuća terapija lijekovima za liječenje akutnih simptoma (Khanna i sur., 2012).

ULT je potrebno započeti u najnižoj dozi, a zatim je postupno povećavati dok se ne postigne ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu. Za većinu pacijenata ta vrijednost treba biti <360 μmol/L, a kad se jednom postigne, potrebno ju je održavati doživotno. Niže vrijednosti (<300 μmol/L) se preporučuju samo kod pacijenata s težim oblikom bolesti (tofi, česti napadi, kronična artopatija) zbog bržeg otapanja kristala. Nakon potpunog povlačenja simptoma kod takvih pacijenata, doza ULT-a se može smanjiti i vrijednost mokraćne kiseline u serumu održavati manjom od 360 μmol/L (Richette i sur., 2016).

Prije uvođenja ULT-a potrebno je razgovarati sa svakim pacijentom kako bi se odabrala odgovarajuća terapija i objasnila njena uloga u liječenju gihta te na taj način potaknula suradljivost u redovitom uzimanju lijekova (Richette i sur., 2016). Kod pacijenata kod kojih nije postignuta ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu, giht može napredovati u kronični oblik s ozbiljnim simptomima i čestim akutnim napadima što rezultira smanjenom kvalitetom života. Prema tome, održavanjem vrijednosti mokraćne kiseline u serumu <360 μmol/L sprečava se pojava akutnih simptoma i daljnja progresija bolesti (Ruoff i Edwards, 2016).

4.3.1. Inhibitori ksantin oksidaze

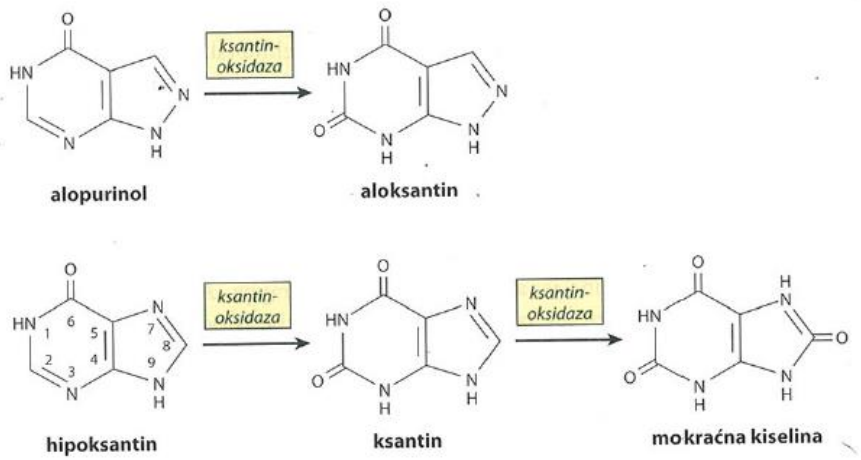
Inhibitori ksantin oksidaze su prva linija ULT-a. ACR smjernice navode alopurinol i febuksostat kao lijekove prvog izbora, dok EULAR preporuča najprije alopurinol, a zatim febuksostat ukoliko nije postignuta ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu (Richette i sur., 2016; Khanna i sur., 2012). Ksantin oksidaza je homodimerni enzim, a svaka podjedinica sadrži molbiden (Mo) kao kofaktor. Tijekom oksidativne hidroksilacije njenih supstrata, dolazi do redukcije Mo(VI) u Mo(IV) (Chen i sur., 2016). Ksantin oksidaza, tijekom metabolizma purina, katalizira oksidaciju hipoksantina u ksantin te ksantina u mokraćnu kiselinu. Inhibicijom njenog djelovanja dolazi do smanjenog stvaranja mokraćne kiseline (Wilson i Saseen, 2016).

4.3.1.1. Alopurinol

Alopurinol je lijek koji se najčešće koristi za snižavanje mokraćne kiseline u serumu (Ćurković, 2012). Otkriven je 1940. godine, a FDA ga je 1966. odobrila za liječenje gihta. Osim toga, studije pokazuju da njegova primjena smanjuje rizik od nastanka infarkta miokarda, poboljšava funkciju endotela i smanjuje kardiovaskularnu smrtnost kod visokorizičnih pacijenata (Chen i sur., 2016).

4.3.1.1.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

Alopurinol se relativno brzo apsorbira nakon oralne primjene, a vršna plazmatska koncentracija postiže se nakon 60-90 minuta. Oko 20 % alopurinola izlučuje se fecesom, a 10-30 % urinom. Ostatak alopurinola prelazi u njegov aktivni metabolit oksipurinol (aloksantin). Alopurinol i oksipurinol se ne vežu za proteine plazme, a dobro se raspodjeljuju u gotovo svim tkivima. Oksipurinol se eliminira nepromijenjen putem bubrega i podliježe tubularnoj reapsorpciji. Iz tog razloga, vrijeme polueliminacije oksipurinola je dugo i iznosi 18-30 sati, za razliku od alopurinola čije vrijeme polueliminacije iznosi 1 do 2 sata. Kod oštećenja bubrega, vrijeme polueliminacije je duže. Zbog dugog zadržavanja njegovog aktivnog metabolita u plazmi, alopurinol se uzima jednom dnevno (Brunton i sur., 2011).



Slika 10. Inhibicija sinteze mokraćne kiseline alopurinolom (preuzeto iz Katzung i sur., 2011).

Alopurinol je analog hipoksantina, a djelovanjem ksantin oksidaze se oksidira u aktivni metabolit oksipurinol (aloksantin). Oksipurinol je analog ksantina i veže se za reducirani Mo(IV) unutar ksantin oksidaze te na taj način inhibira njeno djelovanje. Oksipurinol se dugo zadržava u tkivima i odgovoran je za većinu farmakološkog djelovanja alopurinola (Chen i sur., 2016; Brunton i sur., 2011).

Alopurinol se obično dobro podnosi, a neke od nuspojava koje se mogu javiti su osip, mučnina, povraćanje, proljev i glavobolja. Međutim, vrlo rijetko može uzrokovati i ozbiljni sindrom preosjetljivosti, tzv. DRESS (eng. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ili po starijem nazivu AHS (eng. allopurinol hypersensitivity syndrome). DRESS sindrom karakteriziraju vrućica, teške kožne nuspojave (Stevens-Johsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), eozinofilija, vaskulitis, oštećenje bubrega i jetre, a može završiti i smrću. Obično se javlja tijekom prvih nekoliko mjeseci primjene alopurinola, a rizični faktori su visoka početna doza (300 mg alopurinola dnevno), bubrežno oštećenje, istovremena primjena diuretika i prisutnost HLA-B*5801 alela (Rees i sur., 2014). Učestalost HLA-B*5801 alela značajno se razlikuje među etničkim skupinama, a javlja se kod 20 % populacije Han-kineskog, 12 % populacije koreanskog i kod 1-2 % populacije japanskog ili europskog podrijetla (www.halmed.hr). Kod pripadnika populacije koja ima veću genetsku predispoziciju za razvoj DREES sindroma (npr. Koreanci s oštećenjem bubrega 3. ili višeg stupnja i Han-Kinezi neovisno o bubrežnoj funkciji) poželjno je napraviti genotipizaciju prije uvođenja alopurinola te u slučaju prisutnosti HLA-B*5801 gena, izbjeći njegovu primjenu i uvesti alternativnu terapiju (Khanna i sur., 2012). Kod pacijenata kod kojih se nakon prve primjene alopurinola javio jaki kožni osip, potrebno je odmah prekinuti upotrebu i primijeniti neki drugi lijek za snižavanje mokraćne kiseline u serumu (npr. febuksostat ili urikozurike) (Ćurković, 2012). Kod pojave blažih kožnih reakcija, također treba odmah prekinuti terapiju, ali postoji mogućnost ponovnog uvođenja u maloj dozi (50 mg dnevno) s postupnim povećavanjem uz kontrolu kožnih rekacija i drugih mogućih nuspojava. Ukoliko se nuspojave ponovno pojave, primjena alopurinola se mora trajno prekinuti zbog mogućeg nastanka ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (www.halmed.hr).

4.3.1.1.2. Terapijske doze u liječenju gihta

Kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom, početna doza alopurinola iznosi 100 mg dnevno i može se postupno povećavati po 100 mg svaka 2 do 4 tjedna ako nije postignuta ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu. Niža početna doza alopurinola i njeno postupno povećanje, smanjuje rizik od ozbiljnih kožnih reakcija i nastanka akutnog napada gihta koji može biti izazvan uvođenjem ULT-a. Doza alopurinola koja se najčešće primjenjuje iznosi 300 mg/dnevno, ali kod 30 do 50 % pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom ta doza nije dovoljna za postizanje ciljne razine mokraćne kiseline u serumu pa je potrebno dodatno povećati dozu. Primjena 600-800 mg alopurinola dnevno se pokazala uspješnom u postizanju vrijednosti <360 μmol/L kod 75-80 % pacijenata (Richette i sur., 2016). Maksimalna dnevna

doza alopurinola iznosi 900 mg i primjenjuje se u teškim stanjima. Lijek se uzima nakon obroka kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih nuspojava (www.halmed.hr).

S obzirom da se alopurinol i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega, klirens im je znatno smanjen u bolesnika s bubrežnim oštećenjem i njihove koncentracije u plazmi su posljedično veće. Primjenom doze od 300 mg/dnevno kod pacijenata s klirensom kreatinina 10-20 ml/min postiže se gotovo jednaka koncentracija oksipurinola u plazmi kao kod primjene 600 mg alopurinola dnevno u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega. Prema tome, kod oštećenja bubrega potrebno je prilagoditi dozu alopurinola prema klirensu kreatinina (www.halmed.hr).

Tablica 1. Preporučeno doziranje alopurinola kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (preuzeto s www.halmed.hr).

Klirens kreatinina	**Dnevna doza**
>20 ml/min	uobičajena doza
10-20 ml/min	100-200 mg dnevno
<10 ml/min	100 mg/dan ili veći razmak između dviju doza

Prema ACR smjernicama, početna doza alopurinola kod umjerenog oštećenja bubrega iznosi 100 mg/dnevno, a kod teškog oštećenja može se početi i s 50 mg/dnevno. Povećanje doze iznad 300 mg/dnevno je dopušteno, ali samo uz primjerenu edukaciju pacijenta i redovito praćenje simptoma preosjetljivosti i drugih nuspojava (svrbež, osip, povećane vrijednosti jetrenih enzima) (Khanna i sur., 2012).

4.3.1.2. Febuksostat

Febuksostat je novi nepurinski inhibitor ksantin oksidaze. U Europi je odobren 2008., a u Americi 2009. godine za liječenje gihta kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije na alopurinol (Chen i sur., 2016). S obzirom da izlučivanje putem bubrega nije glavni put eliminacije lijeka, može se koristiti i kod bolesnika koji uz giht imaju i blago do umjereno oštećenje bubrega (Richette i sur., 2016).

4.3.1.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

Febuksostat se nakon oralne primjene brzo i dobro apsorbira. Vršna plazmatska koncentracija postiže se nakon 1-1,5 sat, a apsorbira se više od 80 % lijeka. U velikom postotku se veže za proteine plazme (99,2 %), osobito za albumin, a opsežno se metabolizira u jetri konjugacijom putem sustava enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UDPGT) i oksidacijom putem CYP enzima. Identificirana su četiri farmakološki aktivna hidroksil metabolita febuksostata, od kojih se tri pojavljuju u ljudskoj plazmi (http://www.ema.europa.eu). Febuksostat se eliminira putem jetre i bubrega, a vrijeme polueliminacije mu iznosi 5-8 sati. Blago do umjereno oštećenje bubrega i jetre ne utječu značajno na eliminaciju lijeka (Brunton i sur., 2011).

Febuksostat je, u usporedbi s alopurinolom, selektivniji i potentniji inhibitor ksantin oksidaze (Hawkins i Cunnington, 2012). Inhibira reducirani i oksidirani oblik ksantin oksidaze, dok oksipurinol (aktivni metabolit alopurinola) inhibira samo reducirani oblik enzima. Strukturno nije sličan purinu i pirimidinu te ne djeluje na druge enzime u njihovom metabolizmu (Grazio, 2012). Njegova učinkovitost u snižavanju serumske razine mokraćne kiseline, uz dobar sigurnosni profil, dokazana je tijekom nekoliko randomiziranih kliničkih studija (Bitik i Öztürk, 2014). U studiji provedenoj na 762 bolesnika, tijekom 52 tjedna, napravljena je usporedba febuksostata (80 i 120 mg dnevno) i alopurinola (300 mg dnevno). Ciljna vrijednost mokraćne kiseline (<360 μmol/L) postignuta je kod 53 % (doza 80 mg) i 62 % (doza 120 mg) bolesnika u skupini na febuksostatu i 21 % bolesnika u skupini na alopurinolu (Becker i sur., 2005). U studiji iz 2008. godine, 1072 ispitanika je raspoređeno u skupine koje su uzimale febuksostat (80, 120 ili 240 mg dnevno), odnosno alopurinol (100 ili 300 mg ovisno o bubrežnoj funkciji) te placebo skupinu. Febuksostat je u svim skupinama ponovno pokazao veću učinkovitost u snižavanju mokraćne kiseline u serumu naspram alopurinola (Scumacher i sur., 2008). Nadalje, u nešto novijoj retrospektivnoj studiji iz 2015. godine također je dokazana veća učinkovitost i brže postizanje ciljne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu primjenom febuksostata (40 i 80 mg) u odnosu na primjenu alopurinola (300 mg ili niže doze) (Singh i sur., 2015). U svim navedenim studijama febuksostat se pokazao učinkovitijim od alopurinola, ali treba uzeti u obzir i činjenicu da doza alopurinola ni u jednoj studiji nije bila veća od 300 mg dnevno (Bernal i sur., 2016). Nuspojave koje se češće javljaju tijekom primjene febuksostata su poremećaji jetrene funkcije, glavobolja, proljev, mučnina i vrtoglavica (Bitik i Öztürk, 2014). Zbog mogućeg utjecaja na jetru, preporuča se prije uvođenja terapije napraviti testove jetrene funkcije, a nakon toga periodično na temelju kliničke procjene. Osim toga, na početku primjene febuksostata mogući su i češći akutni napadi kao posljedica naglog snižavanja mokraćne

kiseline u serumu i mobilizacije kristala urata iz tkivnih depozita. Kako bi se smanjio rizik njihovog nastanka, preporučeno je uvesti profilaksu akutnog napada nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili kolhicinom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja febuksostatom. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su i rijetke prijave ozbiljnih reakcija preosjetljivosti uključujući anafilaktički šok, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. U većini slučajeva te reakcije su se pojavile tijekom prvog mjeseca liječenja, a neki od bolesnika su imali oštećenu funkciju bubrega i/ili su ranije prijavili preosjetljivost na alopurinol. Pacijente treba upozoriti na simptome ovih teških nuspojava kako bi se u slučaju njihove pojave odmah prekinula upotreba lijeka, a nakon toga liječenje se ne smije ponovno započeti (http://www.ema.europa.eu). Prema EULAR-ovim preporukama, prethodna reakcija preosjetljivosti na alopurinol nije kontraindikacija za primjenu febuksostata, ali takve pacijente je potrebno posebno pratiti (Richette i sur., 2016). Tijekom liječenja febuksostatom uočena je i nešto veća incidencija kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar) u usporedbi s primjenom alopurinola. Incidencija kardiovaskularnih događaja u provedenim studijama je bila 0,7 u skupini koja je uzimala febuksostat, u odnosu na 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini liječenih alopurinolom. Tijekom dugotrajnih produžetaka kliničkih ispitivanja incidencija je iznosila 1,2 u skupini na febuksostatu, odnosno 0,6 događaja na 100 bolesnik/godina u skupini na alopurinolu. Iako nisu zabilježene statistički značajne razlike, primjena febuksostata se ne preporuča kod pacijenata koji imaju ishemijsku bolest srca ili kongestivno zatajenje srca (http://www.ema.europa.eu).

4.3.1.2.2. Terapijski doze u liječenju gihta

Preporučena početna doza febuksostata je 80 mg jednom dnevno. Ako je vrijednost mokraćne kiseline u serumu nakon 2-4 tjedna primjene veća od 360 μmol/L, doza se može povećati na 120 mg jednom dnevno (Hawkins i Cunnington, 2012). U Americi, preporučena početna doza iznosi 40 mg/dnevno, a maksimalna doza odobrena od FDA je 80 mg/dnevno (Wilson i Saseen, 2016). Kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega prilagodba doze nije potrebna, međutim kod teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) djelotvornost i sigurnost febuksostata nisu u potpunosti procijenjene (http://www.ema.europa.eu). U slučaju blagog oštećenja jetre, doza ne bi trebala biti viša od 80 mg/dnevno, dok kod teškog oštećenja primjena febuksostata nije ispitivana (Hawkins i Cunnington, 2012).

4.3.2. Urikozurici

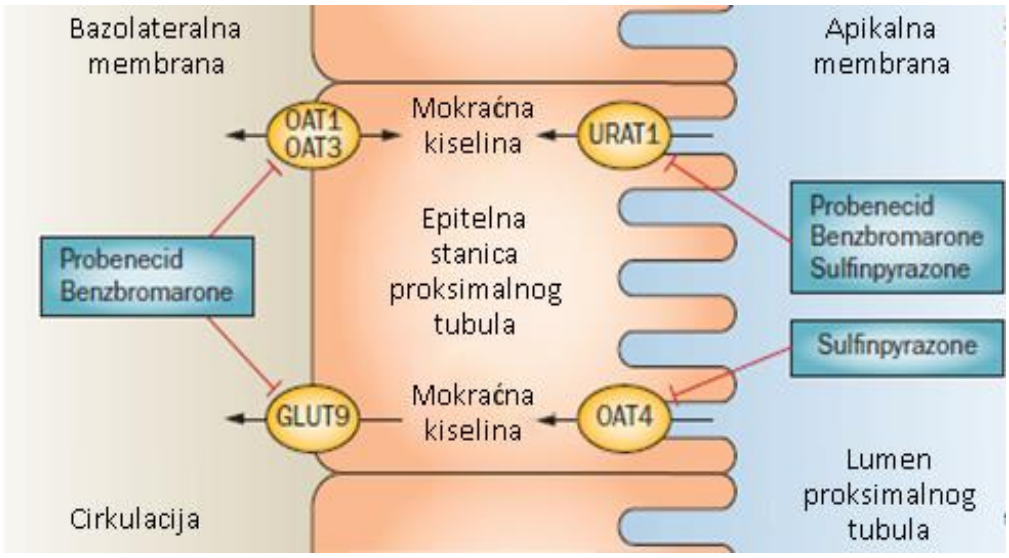
Urikozurici su lijekovi koji se koriste kao druga linija ULT-a, odnosno u slučaju netolerancije ili kontraindikacija na inhibitore ksantin oksidaze (Wilson i Saseen, 2016). Osim toga, mogu se

koristiti kao dodatna terapija u kombinaciji s alopurinolom ili febuksostatom kod pacijenata kod kojih je vrlo teško postići ciljnu vrijednost mokraćne kiseline u serumu (Bernal i sur., 2016). Od urikozurika uglavnom se koriste probenecid i benzbromaron, dok je sulfinpirazon dostupan u samo nekoliko država (Sattui i Gaffo, 2016). U Hrvatskoj nije odobren niti jedan lijek iz ove skupine (Francetić i sur., 2015).

4.3.2.1. Farmakokinetika i farmakodinamika

Probenecid se u popunosti apsorbira nakon oralne primjene. Vršna plazmatska koncentracija postiže se nakon 2-4 sata, a u plazmi je većina lijeka vezana za albumin (85-95 %). Eliminira se putem bubrega, a vrijeme polueliminacije mu iznosi 5-8 sati (ovisno o dozi). Benzbromaron se vrlo brzo apsorbira nakon oralne primjene, a vršna plazmatska koncentracija postiže se nakon 4 sata (Brunton i sur., 2011). Gotovo u potpunosti se veže za proteine plazme (99 %), a opsežno se metabolizira u jetri prilikom čega nastaju farmakološki aktivni metaboliti. Većinom se eliminira putem žuči, a samo mali dio (6 %) urinom (Lee i sur., 2008).

Urikozurici inhibiraju reapsorpciju mokraćne kiseline u proksimalnom tubulu bubrega i na taj način povećavaju njeno izlučivanje. Ovaj mehanizam je posljedica njihovog djelovanja na organske anionske transportere, osobito na URAT1 (Rees i sur., 2014).



Slika 11. Mehanizam djelovanja urikozurika u proksimalnom tubulu bubrega (preuzeto i prilagođeno iz Rees i sur., 2014).

Rezultat smanjenje reapsorpcije mokraćne kiseline je njena veća koncentracija u lumenu proksimalnog tubula što može uzrokovati stvaranje bubrežnih kamenaca (Rees i sur., 2014). Prema tome, urikozurike treba izbjegavati kod pacijenata s uratnom nefropatijom te kod onih

kod kojih je hiperuricemija posljedica povećanog stvaranja mokraćne kiseline. Zbog povećanog rizika od nastanka bubrežnih kamenaca, pacijente treba savjetovati da piju dovoljnu količinu tekućine, a može se provesti i alkalizacija urina (Hawkins i Cunnington, 2012). Probenecid se uglavnom dobro podnosi. Rijetko se mogu javiti gastrointestinalne nuspojave, osip i blage reakcije preosjetljivosti. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti su vrlo rijetke. Kod primjene benzbromarona od češćih nuspojava javlja se proljev kod 3-4 % pacijenata. Ozbiljne kožne reakcije su prijavljene u tek nekoliko slučajeva (Lee i sur., 2008). Međutim, benzbromaron je 2003. godine povučen s tržišta zbog sumnje na hepatotoksičnost, a 2004. je ponovno registriran u nekim državama (Brunton i sur., 2011). Tijekom prvih nekoliko mjeseci primjene preporuča se raditi česte provjere jetrene funkcije i ne smije se koristiti kod oštećenja jetre. Pacijente također treba upozoriti na simptome hepatotoksičnosti kao što su mučnina, povraćanje, abdominalna bol, žute bjeloočnice i tamni urin te da u slučaju njihove pojave odmah prekinu upotrebu lijeka (Lee i sur., 2008).

4.3.2.2. Terapijske doze u liječenju gihta

Početna doza probenecida iznosi 250 mg dva puta dnevno tijekom 1-2 tjedna, a nakon toga se povećava na 500 mg dva puta dnevno. Doza se može povećavati do maksimalno 2000 mg/dnevno. Primjena probenecida je kontraindicirana kod pacijenata s klirensom kreatinina <50 ml/min te kod onih koji su imali bubrežne kamence (Sattui i Gaffo, 2016).

Benzbromaron je potentniji urikozurik u odnosu na probenecid (Richette i sur., 2016). Početna doza je 50 mg/dnevno, a može se postupno povećavati do maksimalno 200 mg/dnevno (Bernal i sur., 2016). Za razliku od probenecida, benzbromaron se može primjenjivati kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (Rees i sur., 2014). Prema EULAR-ovim preporukama, moguće kombinacije su probenecid-alopurinol te benzbromaron-alopurinol (Richette i sur., 2016). ACR smjernice preporučuju probenecid, dok benzbromaron u Americi nije odobren (Bernal i sur., 2016).

4.3.3. Urikaze

Urikaza (urat oksidaza) je jetreni enzim koji katalizira pretvorbu mokraćne kiseline u bolje topljivi produkt, alantoin, koji se zatim lako izlučuje iz organizma putem bubrega. Kod ljudi i određenih primata, za razliku od većine sisavaca, urikaza je tijekom evolucije postala inaktivna zbog mutacija u genima koji kodiraju njenu sintezu (Garay i sur., 2014). Razvojem rekombinantnih urikaza, ovaj završni korak u metabolizmu purina postao je terapijska meta kod pacijenata s teškim oblikom gihta kod kojih standardna terapija nije bila dovoljno učinkovita (Sattui i Gaffo, 2016).

4.3.3.1. Razburikaza

Razburikaza je rekombinantna urikaza dobivena iz genetski modificiranog soja *Saccharomyces cerevisiae* (Grazio, 2012). Odobrena je za prevenciju i liječenje akutne hiperuricemije uzrokovane kemoterapijom kod pacijenata s malignim hematološkim bolestima (tzv. akutni sindrom lize tumora) (Garay i sur, 2012). Preporučena doza razburikaze iznosi 0,2 mg/kg, a primjenjuje se jednom dnevno u obliku 30-minutne intravenske infuzije u 50 ml 0,9 % otopine natrijevog klorida. Primjenjuje se neposredno prije ili tijekom uvođenja kemoterapije, a liječenje može trajati do 7 dana. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Najčešće prijavljivane nuspojave su mučnina, povraćanje, glavobolja, proljev i vrućica. Manje često mogu se javiti hematološki poremećaji poput hemolize, hemolitičke anemije i methemoglobinemije. Osim toga, razburikaza može uzrokovati stvaranje auto-antitijela i teških alergijskih reakcija, uključujući i anafilaktički šok s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju pojave simptoma teške alergijske reakcije, upotreba lijeka se mora odmah prekinuti (www.ema.europa.eu). Iako značajno smanjuje razinu mokraćne kiseline u serumu, razburikaza ipak nije odobrena za liječenje gihta zbog kratkog vremena polueliminacije (<24 sata) i značajne imunogeničnosti (Burns i Wortmann, 2011). Njena off-label primjena ispitana je na 10 pacijenata s kroničnim gihtom i prisutnim tofima, a kod kojih alopurinol nije bio učinkovit ili se nije dobro podnosio. Ispitanici su podijeljeni u dvije jednake skupine. U prvoj skupini je primijenjena doza od 0,2 mg/kg jednom dnevno tijekom 5 uzastopnih dana, dok je druga skupina istu dozu dobila jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci. Svi ispitanici su dobili i 60 mg metilprednizolona intravenozno. U prvoj skupini zabilježeno je brzo i značajno smanjenje serumske razine mokraćne kiseline tijekom liječenja. Ipak, vrijednosti izmjerene nakon jednog i dva mjeseca nisu se razlikovale od početnih vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, a nije se smanjila ni veličina tofa. Kod ispitanika u drugoj skupini, nakon 6 mjeseci, vrijednosti mokraćne kiseline u serumu su bile manje nego na početku ispitivanja (u prosjeku smanjenje sa 613 μmol/L na 341 μmol/L). Smanjena veličina tofa zabilježena je kod dvoje ispitanika druge skupine. Međutim, 8 od ukupno 10 ispitanika je dobilo nuspojave. Najčešće su to bili akutni napadi (6 ispitanika), dok su 2 ispitanika u drugoj skupini dobili alergijsku reakciju (bronhospazam i osip) tijekom posljednje infuzije (Garay i sur., 2012).

4.3.3.2. Peglotikaza

Peglotikaza je pegilirana rekombinantna urikaza, dobivena iz genetski modificiranog soja *Escherichia coli*. Koristi se kao 3. linija terapije kod pacijenata koji imaju teški oblik gihta s tofima kod kojih konvencionalna terapija u maksimalnoj dozi, uključujući i kombinaciju

inhibitora ksantin oksidaze i urikozurika, nije bila učinkovita u postizanju ciljne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu. Preporučena doza je 8 mg peglotikaze u obliku intravenske infuzije svaka 2 tjedna (Richette i sur., 2016). Pegiliranjem tj. konjugacijom enzima s polietilenglikolom postiglo se dulje vrijeme polueliminacije i smanjena imunogeničnost u odnosu na razburikazu (Garay i sur., 2012). Učinkovitost peglotikaze dokazana je u dvije udružene placebom kontrolirane kliničke studije, provedene na ukupno 225 bolesnika s kroničnim gihtom kod kojih konvencionalna terapija nije bila učinkovita ili je bila kontraindicirana. Studije su trajale 6 mjeseci, a ispitanici su randomizirani u 3 skupine. Prva skupina je dobivala 8 mg peglotikaze intravenozno svaka 2 tjedna, druga skupina istu dozu svaka 4 tjedna, a 3. skupina je bila placebo. Ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu (< 360 μmol/L) postignuta je u prosječno 42 % ispitanika u prvoj skupini i 35 % ispitanika u drugoj skupini u usporedbi s 0 % ispitanika u placebo skupini. Potpuna redukcija tofa postignuta je kod 40 % ispitanika u prvoj skupini, 21 % u drugoj te kod 7 % ispitanika u placebo skupini (Sundy i sur., 2011). Međutim, primjena peglotikaze povezana je i s razvojem teških alergijskih te infuzijskih reakcija. Kako bi se smanjio rizik za njihov nastanak, preporuča se primjena antihistaminika i kortikosteroida prije infuzije te nadzor bolesnika tijekom i još najmanje 2 sata nakon infuzije. Većina infuzijskih reakcija uočena je nakon gubitka terapijskog odgovora zbog razvoja protutijela na peglotikazu tj. onda kada je serumska vrijednost mokraćne kiseline bila veća od 360 μmol/L. Zbog toga je potrebno pratiti serumsku razinu mokraćne kiseline prije i tijekom liječenja peglotikazom. Ako 2 uzastopna mjerenja mokraćne kiseline u serumu budu veća od 360 μmol/L, upotrebu lijeka treba prekinuti. Simptomi infuzijske reakcije su osip, eritem, svrbež, dispneja, crvenilo lica, nelagoda i bol u prsima, znojenje, zimica i visoki krvni tlak. Infuzijske reakcije se obično povuku usporavanjem ili prekidom infuzije te dodatnom primjenom kortikosteroida i antihistaminika. Nakon početka liječenja peglotikazom, uočena je i češća pojava akutnih napada kao posljedica mobilizacije urata iz tkivnih depozita. Kako bi se smanjila mogućnost njihovog nastanka, preporuča se profilaksa kohicinom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima tjedan dana prije početka primjene peglotikaze i tijekom sljedećih 6 mjeseci. Peglotikaza je kontraindicirana kod bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zbog povećanog rizika za nastanak hemolize i methemoglobinemije (www.ema.europa.eu). Iako se peglotikaza pokazala učinkovitom u brzom snižavanju serumske vrijednosti mokraćne kiseline i smanjenju tofa, njena primjena je i dalje ograničena zbog ozbiljnih nuspojava i vrlo visokih troškova liječenja (Rees i sur., 2014). Peglotikaza je 2013. odobrena u Europskoj Uniji pod zaštićenim nazivom Krystexxa® za liječenje kroničnog gihta. Međutim, u lipnju 2016. godine, Europska komisija povukla je odobrenje za stavljanje lijeka u

promet na zahtjev nositelja odobrenja uz objašnjenje da proizvođač lijek želi povući s tržišta EU iz komercijalnih razloga (www.ema.europa.eu). U Americi, peglotikaza je odobrena 2010. godine pod istim zaštićenim nazivom i još uvijek je na tržištu (www.fda.gov).

4.3.4. Nove terapijske mogućnosti

Unatoč velikom napretku u znanju o etiologiji i liječenju gihta, kod velikog broja pacijenata bolest je i dalje nekontrolirana. Većina dostupne terapije smatra se općenito učinkovitom, ali za značajan dio pacijenata tradicionalna terapija nije prikladna zbog prisutnih komorbiditeta, nepodnošljivosti ili neodgovarajućeg odgovora na lijek. Kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, šećerna bolest, peptički ulkus, oštećenje bubrega i jetre su česti komorbiditeti kod oboljelih od gihta i mogu biti kontraindikacija za određenu terapiju. Potreba za novim terapijskim mogućnostima potaknula je farmaceutsku industriju na brojna istraživanja, osobito usmjerena na bolesnike s teškim oblikom gihta i kontraindikacijama na trenutno dostupnu terapiju. Osim toga, cilj je razviti terapiju s manje štetih učinaka i interakcija s drugim lijekovima (Keenan i Schlesinger, 2016). Većina novih istraživanja usmjerena je na nove urikozurike, ali razvijaju se i novi inhibitori ksantin oksidaze te inhibitori purin nukleozid fosforilaze, enzima koji također sudjeluje u sintezi mokraćne kiseline (Sattui i Gaffo, 2016).

4.3.4.1. Lesinurad

Lesinurad je 2016. odobren u Europskoj Uniji za dodatno liječenje hiperuricemije, u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze, kod odraslih bolesnika s gihtom (s ili bez tofa) koji nisu postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu uz liječenje samo inhibitorom ksantin oksidaze u odgovarajućoj dozi. Mehanizam njegovog djelovanja je inhibicija reapsorpcije mokraćne kiseline, a djeluje na bubrežne URAT1 i OAT4 transportere. URAT1 je odgovoran za većinu ponovne apsorpcije filtrirane mokraćne kiseline iz lumena bubrežnih tubula pa se inhibicijom njegovog djelovanja, povećava izlučivanje mokraćne kiseline i snižava njena razina u serumu. OAT4 transporter, čije djelovanje lesinurad također inhibira, je povezan s hiperuricemijom uzrokovanom diureticima (www.ema.europa.eu). Učinkovitost lesinurada u dnevnoj dozi od 200 i 400 mg, u kombinaciji s inhibitorima ksantin oksidaze, ispitana je u 3 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na ukupno 1537 bolesnika s hiperuricemijom i gihtom. Dvije studije (CLEAR-1 i CLEAR-2) ispitivale su kombinaciju lesinurida s alopurinolom, a studija CRYSTAL kombinaciju lesinurada s febuksostatom. Sva ispitivanja su trajala 12 mjeseci, a u bolesnika je primijenjeno i profilaktičko liječenje akutnog napada gihta kolhicinom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima tijekom prvih 5 mjeseci liječenja lesinuradom. U studijama CLEAR-1 i CLEAR-2

sudjelovali su oboljeli od gihta koji su liječeni dozom od 300 mg alopurinola (ili 200 mg u slučaju umjerenog oštećenja bubrega), a koji nisu postigli ciljnu vrijednost mokraćne kiseline u serumu (<360 μmol/L) i kod kojih su zabilježena najmanje 2 akutna napada gihta tijekom prethodnih 12 mjeseci. U obe studije ispitanici su podijeljeni u 3 skupine. Jedna skupina je, uz standardnu dozu alopurinola, počela primjenjivati 200 mg lesinurada dnevno, druga 400 mg lesinurada dnevno, a treća placebo (www.ema.europa.eu). U studiji CLEAR-1 tijekom prvih 6 mjeseci, ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu postignuta je kod 59,2 % ispitanika u prvoj skupini (alopurinol i 200 mg lesinurada) i 54,2 % ispitanika u drugoj skupini (alopurinol i 400 mg lesinurada) te kod 27,9 % ispitanika u trećoj skupini (alopurinol i placebo). Slični rezultati zabilježeni su i tijekom studije CLEAR-2 (Sattui i Gaffo, 2016). Tijekom CRYSTAL studije, ispitanici su dobivali 80 mg febuksostata dnevno, a zatim su randomizirani u 3 skupine. Prva skupina je uz febuksostat dobivala 200 mg lesinurada dnevno, druga 400 mg lesinurada dnevno, a treća skupina placebo. Nakon 6 mjeseci, ciljnu vrijednost mokraćne kiseline u serumu (<300 μmol/L) postiglo je 44 % ispitanika prve skupine (febuksostat i 200 mg lesinurada), 76 % ispitanika druge skupine (febuksostat i 400 mg lesinurada) i 24 % ispitanika u trećoj skupini (febuksostat i placebo) (www.ema.europa.eu; Sattui i Gaffo, 2016).

Najčešće prijavljivane nuspojave su bile gripa, gastroezofagealna refluksna bolest, glavobolja i povišena serumska razina kreatinina. Manje često (<1/100 bolesnika) su se javile ozbiljne nuspojave kao što je zatajenje bubrega, oštećenja funkcije bubrega i nefrotilijaza. Veća incidencija ozbiljnih nuspojava zabilježena je kod primjene 400 mg lesinurada, osobito kad se primjenjivao samostalno. Na temelju ovih ispitivanja, preporučena doza lesinurada je 200 mg jedan put dnevno (ujutro), a to je ujedno i maksimalna dnevna doza. Mora se primijeniti u isto vrijeme s jutarnjom dozom inhibitora ksantin oksidaze (alopurinol ili febuksostat). Ako se privremeno prekine liječenje inhibitorom ksantin oksidaze, potrebno je prekinuti i liječenje lesinuradom. Osim toga, tijekom prvih 5 mjeseci liječenja preporuča se primjena profilaktičke terapije akutnog napada (kolhicin ili NSAID). Prije početka primjene potrebno je procijeniti funkciju bubrega i redovito je pratiti tijekom liječenja. Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega i jetre. Primjena lesinurada je kontraindicirana kod teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) te kod sindroma lize tumora ili Lesch-Nyhanovog sindroma (www.ema.europa.eu).

4.3.4.2. Topiroksostat

Topiroksostat je novi, selektivni, nepurinski inhibitor ksantin oksidaze odobren 2013. godine u Japanu za liječenje hiperuricemije, neovisno o prisutnim kliničkim manifestacijama gihta (Chen

i sur., 2016; Diaz-Torné i sur., 2015). Način na koji topiroksostat inhibira djelovanje ksantin oksidaze je kombinacija mehanizma djelovanja alopurinola i febuksostata (Sattui i Gaffo, 2016). Alopurinol je supstrat ksantin oksidaze čijim djelovanjem nastaje oksipurinol. Oksipurinol stvara čvrstu kovalentnu vezu s Mo(IV) u aktivnom centru enzima i na taj način inhibira njegovo djelovanje. S druge strane, vezanje febuksostata za ksantin oksidazu nije ovisno o redoks stanju enzima jer on stvara nekovalentnu vezu s Mo(VI) i Mo(IV), ali i vodikove veze s aminokiselinskim ostacima unutar mjesta u enzimu za koji se veže supstrat. Topiroksostat je, poput alopurinola, supstrat ksantin oksidaze, ali stvara kovalentnu vezu s Mo(VI) formirajući stabilni reakcijski međuprodukt. Osim toga, poput febuksostata, stvara vodikove veze s aminokiselinskim ostacima unutar enzima. S obzirom da stvara i kovalentnu i vodikove veze s enzimom, topiroksostat sporije disocira sa ksantin oksidaze što rezultira dužim vremenom inhibicije. Topiroksostat se primjenjuje per os, a preporučena početna doza iznosi 20 mg dva puta dnevno. Nakon toga, doza se može postupno povećavati ovisno o razini mokraćne kiseline u serumu. Uobičajena doza je 60 mg dva puta dnevno, a može se povećati do maksimalno 80 mg dva puta dnevno (http://www.pmda.go.jp). Klinička učinkovitost i sigurnost topiroksostata ispitana je u randomiziranoj, multicentričnoj, dvostruko slijepoj studiji koja je provedena na 157 hiperuricemičnih pacijenata bez ili s dijagnozom gihta. Studija je trajala 16 tjedana, a ispitanici su randomizirani u 4 skupine. Jedna skupina je dobivala 120 mg topiroksostata dnevno, druga 160 mg topiroksostata dnevno, treća 200 mg alopurinola dnevno, a četvrta skupina je bila placebo. Primarni cilj studije bio je odrediti stopu smanjenja razine mokraćne kiseline u serumu na kraju studije u odnosu na početne vrijednosti, a sekundarni postizanje ciljne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu (< 360 μmol/L). Stopa smanjenja razine mokraćne kiseline u serumu iznosila je oko 44,9 % u skupini s primjenom 120 mg topiroksostata dnevno; 44,8 % s primjenom 160 mg topiroksostata dnevno; 40,2 % s primjenom 200 mg alopurinola dnevno te 3,9 % u placebo skupini. Ciljna vrijednost mokraćne kiseline u serumu postignuta je kod 76,9 % ispitanika u skupinama s primjenom 120 i 160 mg topiroksostata dnevno; 84,2 % u skupini s primjenom 200 mg alopurinola dnevno te kod 0 % ispitanika u placebo skupini. Što se tiče sigurnosti, većina štetnih učinaka bila je blagog do umjerenog intenziteta s usporedivom incidencijom među svim skupinama. S obzirom da uvođenje inhibitora ksantin oksidaze može inicirati akutni napad, u ovoj studiji doza topiroksostata i alopurinola je postupno povećavana kako bi se smanjio rizik za njihov nastanak. Incidencija akutnog napada bila je niska i iznosila je 5,1 % (120 mg topiroksostata dnevno); 5,0 % (160 mg topiroksostata dnevno); 10,3 % (200 mg alopurinola dnevno) i 7,7 % (placebo). Blago do umjereno oštećenje bubrega nije imalo utjecaja na farmakokinetiku topiroksostata pa

prilagodba doze u tom slučaju nije potrebna (Hosoya i sur., 2017). Japanska agencija za lijekove, PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), odobrila je topiroksostat uz napomenu da je potrebno i dalje nadzirati sigurnost primjene i moguće štetne učinke tijekom postmarketinških istraživanja (http://www.pmda.go.jp).

4.3.4.3. Lijekovi u kliničkim istraživanjima

Arhalofenat je novi lijek u fazi II kliničkih istraživanja koji ima dvostruki mehanizam djelovanja u terapiji gihta. Razvijen je kao parcijalni agonist PPAR-γ receptora (eng. peroxisome proliferator-activated receptor gamma) u kliničkim istraživanjima za terapiju dijabetesa, međutim utvrđeno je da ima učinak i na razinu mokraćne kiseline u serumu. Arhalofenat snižava serumsku vrijednost mokraćne kiseline na način da blokira URAT-1, OAT4 i OAT10 transportere u bubrežnim tubulima što posljedično dovodi do smanjene reapsorpcije mokraćne kiseline i njenog povećanog izlučivanja iz organizma. Osim toga, smanjuje stvaranje interleukina-1β te na taj način ostvaruje protuupalni učinak i smanjuje mogućnost nastanka akutnog napada. S obzirom da uvođenje ULT-a često uzrokuje nastanak akutnog napada i potrebno je primijeniti dodatnu profilaktičku terapiju, ovaj dvostruki način djelovanja arhalofenata bi mogao pojednostaviti terapiju i posljedično povećati suradljivost pacijenata u primjeni ULT-a (Keenan i Schlesinger., 2016).

Tranilast je razvijen u Japanu kao lijek za astmu, a kasnije se pokazalo da snižava i razinu mokraćne kiseline u serumu. Mehanizam djelovanja mu se temelji na inhibiciji GLUT9 i URAT1 transportera čime potiče izlučivanje mokraćne kiseline. Trenutno je u fazi II kliničkih ispitivanja (Sattui i Gaffo, 2016).

Levotofisopam je S-enantiomer benzodiazepina tofisopama koji je u nekim država odobren za liječenje anksioznosti. Dvije studije faze I su pokazale da smanjuje razinu mokraćne kiseline u serumu kod zdravih ispitanika. Iako mu je mehanizam djelovanja nepoznat, pretpostavlja se da potiče izlučivanje mokraćne kiseline (Sattui i Gaffo, 2016). U studiji faze II koja je provedena na 13 ispitanika oboljelih od gihta, levotofisopam je primijenjen u dozi od 50 mg tri puta dnevno tijekom tjedan dana. Kod svih ispitanika postignuta je vrijednost mokraćne kiseline u serumu <360 μmol/L, a vrijednost <300 μmol/L kod 77 % ispitanika (Diaz-Torné, 2015). Daljnja istraživanja na levotofisopamu su u iščekivanju (Sattui i Gaffo, 2016).

RDEA3170 je novi inhibitor URAT1 transportera koji je pokazao veći afinitet za URAT1 i jači učinak u snižavanju mokraćne kiseline u serumu od ostalih urikozurika. Trenutno je u fazi

II kliničkih studija koje ispituju farmakodinamički učinak i sigurnost RDEA3170 u kombinaciji s febuksostatom ili alopurinolom (Keenan i Schlesinger, 2016).

KUX-1151 je prošao fazu II kliničkih ispitivanja u Japanu kao potencijalni lijek za giht koji snižava razinu mokraćne kiseline u serumu na dva načina, a to je inhibicija djelovanja ksantin oksidaze i URAT1 transportera (Keenan i Schlesinger, 2016).

Ulodesin je inhibitor purin nukleozid fosforilaze (PNP, eng. purine nucleoside phosphorylase), enzima koji prethodi u jednom koraku ksantin oksidazi tijekom metabolizma purina. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji tijekom 12 tjedana ispitivane su 4 različite doze ulodesina (5, 10, 20 i 40 mg/dnevno) u kombinaciji s 300 mg/dnevno alopurinola u usporedbi s monoterapijom alopurinolom. U skupini s kombiniranom terapijom, značajno veći udio ispitanika je postigao ciljnu vrijednost mokraćne kiseline (<360 μmol/L) uz dobar sigurnosni profil. Nadalje, 24-tjedni produžetak studije je pokazao da je ciljnu vrijednost mokraćne kiseline u serumu postiglo 40 %, 50 %, 46 % i 55 % ispitanika u skupinama koji su uzimali 5, 10, 20 i 40 mg/dnevno ulodesina i 25 % ispitanika koji su uzimali samo alopurinol. Učestalost i ozbiljnost štetnih učinaka je bila slična među svim skupinama (Sattui i Gaffo, 2016). U početku se smatralo da bi primjena ulodesina mogla povećati rizik od infekcija zbog činjenice da urođeni nedostatak PNP dovodi do imunodeficijencije, ali istraživanja su pokazala da razloga za zabrinutost nema. Istraživanja faze II na ulodesinu su završena, ali trenutno nema saznanja o budućim studijama (Keenan i Schlesinger, 2016).

4.4. Prehrana i stil života

Brojne studije su pokazale povezanost gihta s hranom bogatom purinima, alkoholom i zaslađenim pićima. Povećan unos fruktoze, najčešće u obliku visoko fruktoznog kukuruznog sirupa koji je sastojak velikog broja prerađenih namirnica, također povećava razinu mokraćne kiseline u serumu. Povrće bogato purinima ne povećava rizik, a mliječni proizvodi s niskim udjelom masti smanjuju rizik za nastanak gihta. Konzumiranje kave, trešanja te unos vitamina C snižava razinu mokraćne kiseline u serumu. Osim toga, smanjenje tjelesne težine smanjuje rizik za nastanak gihta (Bitik i Öztürk, 2014; Robinson i Horsburgh, 2014).

Prema preporukama, potrebno je smanjiti unos namirnica s visokim sadržajem purina, a to su crveno meso (npr. govedina, janjetina, svinjetina), mesne iznutrice, određena riba (npr. srdela, skuša, losos), rakovi i školjke. Preporuča se izbjegavati i zaslađena pića te namirnice koje sadrže visoko fruktozni kukuruzni sirup (Khanna i sur., 2012; Jasić i sur., 2012). Metabolizmom fruktoze dolazi do povećane potrošnje ATP-a što u konačnici dovodi do stvaranja AMP-a čijom

razgradnjom nastaje mokraćna kiselina. Metabolizmom etanola također dolazi do stvaranja AMP-a i posljedično veće sinteze mokraćne kiseline. Osim toga, unos alkohola dovodi do dehidracije i metaboličke acidoze što uzrokuje smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline (Choi i sur., 2005). Prema tome, savjetuje se smanjiti konzumiranje alkohola na 1 do 2 pića dnevno za muškarce, odnosno ne više od jednog pića dnevno za žene. Pivo i žestoka pića nose veći rizik, dok umjereno konzumiranje vina nije povezano s povećanim rizikom za nastanak gihta (Hawkins i Cunnington, 2012; Choi, 2010).

U prehranu je poželjno uvrstiti mliječne proizvode s niskim udjelom masnoća koji dokazano smanjuju razinu mokraćne kiseline, a osim toga smanjuju i rizik za nastanak koronarne bolesti srca, predmenopauzalnog raka dojke, raka debelog crijeva i dijabetesa tipa 2 (Choi, 2010). Preporuča se i povećani unos povrća, čak i onog s većim sadržajem purina (npr. grah, grašak, brokula, brokula, špinat, cvjetača), cjelovitih žitarica te orašastih plodova. Osim što ne povećavaju rizik za nastanak gihta, ove namirnice su odličan izvor proteina, vlakana, vitamina i minerala (Jasić i sur., 2012; Choi, 2010). Konzumiranje 4-5 šalica kave dnevno smanjuje rizik za nastanak gihta za 40 %. Pretpostavlja se da kofein, koji je derivat ksantina, inhibira djelovanje ksantin oksidaze na sličan način kao i alopurinol. Druge sastavnice kave, izuzev kofeina, snižavaju razinu inzulina i povećavaju inzulinsku osjetljivost. Naime, studije pokazuju da je smanjena inzulinska osjetljivost povezana s razvojem hiperuricemije jer inzulin smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline putem bubrega. Stoga konzumiranje kave bez kofeina također snižava razinu mokraćne kiseline u serumu (Choi i sur., 2007). Rezultati studije koja je provedena na 633 oboljelih od gihta pokazuju da konzumiranje trešanja smanjuje rizik za akutni napad gihta za 35 %. Pretpostavlja se da trešnje smanjuju razinu mokraćne kiseline u serumu na način da povećavaju glomerularnu filtraciju ili smanjuju reapsorpciju mokraćne kiseline. Osim toga, trešnje sadrže veliki udio antocijana koji imaju protuupalni učinak pa mogu djelovati i na upalne procese tijekom akutnog napada (Zhan i sur., 2012). Nekoliko studija je pokazalo da i vitamin C (500 mg/dnevno) povećava glomerularnu filtraciju i smanjuje reapsorpciju mokraćne kiseline i na taj način smanjuje njenu razinu u serumu (Choi, 2010). Savjetuje se i unos omega-3 masnih kiselina, odnosno eikosapentaenske (EPA) i dokozaheksaenske kiseline (DHA) zbog njihovog potencijalnog protuupalnog učinka. EPA i DHA smanjuju upalu uzrokovanu kristalima urata na način da inhibiraju aktivaciju Toll-like receptora te aktivaciju NLRP3 inflamasoma i posljedično stvaranje IL-1β. Osim toga, inhibiraju i sintezu prostaglandina, kemotaksiju neutrofila te aktivnost NF-κB (Abhishek i sur., 2016; Yan i sur., 2013).

Studije pokazuju da je pretilost rizični faktor za nastanak gihta i da smanjenje tjelesne težine snižava serumsku vrijednost mokraćne kiseline. Stoga se oboljelima od gihta savjetuje smanjiti tjelesnu težinu uz pomoć redovitog vježbanja i manjeg unosa kalorija. Važno je naglasiti da gubitak kilograma mora ići postupno kako ne bi došlo do naglog povećanja mokraćne kiseline u serumu zbog brze razgradnje stanica i nastanka akutnog napada (Wilson i Saseen, 2016; Bitik i Öztürk, 2014; Choi, 2010). Preporuča se i povećan unos tekućine jer se na taj način potiče izlučivanje mokraćne kiseline i smanjuje mogućnost stvaranja bubrežnih kamenaca (Jasić i sur., 2012).

Promjene u prehrani i načinu života samostalno nisu dovoljne za postizanje ciljne vrijednosti mokraćne kiseline u serumu. Međutim, savjetuju se kao dodatna mjera tijekom uzimanja ULT-a, a imaju i vrlo važnu ulogu u održavanju općeg zdravlja te prevenciji i liječenju čestih komorbiditeta kod oboljelih od gihta (pretilost, hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija i dr.) (Richette i sur., 2016; Khanna i sur., 2012).

5. ZAKLJUČCI

- Giht je kronična, progresivna, reumatska bolest i jedan je od najčešćih oblika upalnog artritisa.
- Uzrokovan je odlaganjem kristala mokraćne kiseline (urata) u zglobove i okolna tkiva što dovodi do upale i u konačnici do strukturnog oštećenja zglobova.
- Glavni rizični čimbenik za nastanak gihta je povišena razina mokraćne kiseline u serumu (hiperuricemija).
- Mokraćna kiselina je završni produkt u metabolizmu purina, a hiperuricemija nastaje kao posljedica povećane sinteze ili smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline.
- Ostali rizični čimbenici za nastanak gihta su genetski čimbenici, bolesti bubrega, metabolički sindrom, korištenje određenih lijekova te neumjerena prehrana i konzumiranje alkohola i zaslađenih pića.
- Razlikujemo četiri klinička stadija gihta, a to su asimptomatska hiperuricemija, akutni napad gihta, asimptomatski period između dva napada, te kronični giht s prisutnim tofima.
- Akutni napad giht nastaje naglo, a karakterizira ga jaka bol, natečenost i crvenilo zgloba. Tijekom akutnog napada može biti zahvaćen samo jedan zglob (najčešće nožni palac, tzv. podagra), ali može se javiti i oligoartikularni oblik kada je zahvaćeno više zglobova (npr. mali zglobovi stopala, gležnjevi, koljena, lakat, ručni zglob i mali zglobovi šaka).
- Cilj liječenja akutnog napada je smanjiti bol i upalu, a lijekovi koji se najčešće koriste su NSAID, kolhicin i kortikosteoridi. S obzirom da primjena ovih lijekova često nije moguća zbog prisutnih komorbiditeta, u tijeku su istraživanja za razvoj nove terapije kao što su IL-1β inhibitori. IL-1β inhibitori koji su trenutno dostupni na tržištu su anakinra i kanakinumab, međutim njihova primjena je ograničena zbog rizika za nastanak ozbiljnih infekcija i velikih troškova liječenja.
- Dugoročni cilj liječenja gihta je sniziti razinu mokraćne kiseline u serumu ispod točke topljivosti kristala urata i na taj način potaknuti otapanje postojećih kristala i spriječiti nastanak novih.
- Lijekovi koji se koriste za snižavanje mokraćne kiseline u serumu djeluju na način da smanjuju sintezu, povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline ili je prevode u bolje topljivi produkt, alantoin, koji se zatim vrlo brzo izlučuje iz organizma. S obzirom na navedene mehanizme djelovanja postoje 3 skupine lijekova, a to su inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol i febuksostat), urikozurici (probenecid, sulfinpirazon, benzbromaron) te rekombinantne urikaze (peglotikaza). Osim toga, odnedavno su na

tržištu dostupni novi urikozurik lesinurad i inhibitor ksantin oksidaze topiroksostat, a u tijeku su i brojna klinička istraživanja na novim lijekovima s različitim mehanizmima djelovanja (arhalofenat, tranilast, levotofisopam i dr.).

- Promjene u prehrani i načinu života samostalno nisu dovoljne za kontrolu gihta, ali savjetuju se kao dodatna mjera uz lijekove za snižavanje razine mokraćne kiseline u serumu. Osim toga, imaju i vrlo važnu ulogu u održavanju općeg zdravlja te prevenciji i liječenju čestih komorbiditeta kod oboljelih od gihta (pretilost, hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija i dr.).

6. LITERATURA

Abhishek A, Valdes AM, Doherty M. Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case control study. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75, 784-785.

Adenuric 80 mg filmom obložene tablete, Product information, European Medicines Agency, 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf, pristupljeno 1.5.2017.

Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med*, 1987, 17, 301-304.

Alopurinol Belupo 100 mg tablete – Lijekovi / Baza lijekova: HALMED, 2015, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Alopurinol-Belupo-100-mg-tablete/11194/, pristupljeno 15.4.2017.

Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Eng J Med*, 2005, 353, 2450-2461.

Bernal JA, Quilis N, Andrés M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7, 135–144.

Bitik B, Öztürk MA. An old disease with new insights: Update on diagnosis and treatment of gout. *Eur J of Rheumatol*, 2014, 1, 72-77.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman´s The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, Mc Graw-Hill, 2011, str. 937-1004, 1209-1235.

Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drug for an old disease. *Lancet*, 2011, 377, 165-177.

Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview. *Med Sci Monit*, 2016, 22, 2501-2512.

Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22, 165-172.

Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*, 2005,143, 499-516.

Choi HK, Willett W, Curchan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*, 2007, 56, 2049-2055.

Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic Aspects of Inflammation and Clinical Management of Inflammation in Acute Gouty Arthritis. *J Clin Rheumatol*, 2013, 19, 19–29.

Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44, 61-98.

Ćurković B. Konvencionalno liječenje uričnog artritisa. REUMATIZAM 2012, Šibenik, 2012, 105-109.

Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27, 164-169.

Diklofenak Farmal 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem – Lijekovi / Baza lijekova: HALMED, 2015, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Diklofenak-Farmal-100-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/11205/, pristupljeno 1.2.2017.

Doghramji PP. Managing Your Patient with Gout: A Review of Treatment Options. *Postgrad Med*, 2011, 123, 56-71.

Doghramji PP, Fermer S, Wood R, Morlock R, Baumgartner S. Management of gout in the real world: current practice versus guideline recommendations. *Postgrad Med*, 2016, 128, 106-114.

Doghramji PP, Wortmann RL. Hyperuricemia and Gout: New Concepts in Diagnosis and Management. *Postgrad Med*, 2012, 124, 98-109.

Etoxib 120 mg filmom obložene tablete – Lijekovi / Baza lijekova: HALMED, 2016, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Etoxib-120-mg-filmom-oblozene-tablete/13086/, pristupljeno 1.2.2017.

Fasturtec 1,5 mg/ml prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju, Product information, European Medicines Agency, 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000331/WC500021499.pdf, pristupljeno 20.4.2017.

FDA Approved Drug Products, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&appl no=125293, pristupljeno 20.4.2017.

Finch A, Kubler P. The managment of gout. *Aust Prescr*, 2016, 39, 119-122.

Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 564-565, 582-583.

Garay RP, El-Gewely MR, Labaune JP, Richette P. Therapeutic perspectives on uricase for gout. *Joint Bone Spine*, 2012, 79, 237-242.

Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *Int J Cardiol*, 2016, 213, 23–27.

Gnjidić Z. Epidemiologija i rizični čimbenici za urični artritis. REUMATIZAM 2012, Šibenik, 2012, 82-88.

Gouty big toe, 2016, https://myhealth.alberta.ca/health/tests-treatments/Pages/conditions.aspx?hwid=tp12336, pristupljeno 4.1.2017.

Grazio S. Novi i nadolazeći lijekovi za urični artritis. REUMATIZAM 2012, Šibenik, 2012, 110-118.

Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician*, 2014, 90, 831-836.

Hawkins T, Cunnington A. Gout and hyperuricaemia. U: Clinical Pharmacy and Therapeutics. Walker R, Whittlesea C, urednici, Edinburgh, Elsevier Churchill Livingstone, 2012, str. 848-860.

Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clin Rheumatol*, 2017, 36, 649–656.

Imazio M, Brucato A, Trinchero R, Spodick D, Adler Y. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J*, 2009, 30, 532–539.

Indometacin Belupo 25 mg tvrde kapsule – Lijekovi / Baza lijekova: HALMED, 2015, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Indometacin-Belupo-25-mg-tvrde-kapsule/11314/, pristupljeno 1.2.2017.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 313-329, 621-642, 681-697.

Keenan RT, Schlesinger N. New and pipeline drugs for gout. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18, 32.

Ketonal forte 100 mg filmom obložene tablete – Lijekovi / Baza lijekova: HALMED, 2015, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ketonal-forte-100-mg-filmom-oblozene-tablete/7388/, pristupljeno 1.2.2017.

Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh M, Neogi T i sur. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64, 1431-1446.

Khanna D, Khanna PP, FitzGerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T i sur. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part II: Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64, 1447-1461.

Krystexxa 8 mg koncentrat za otopinu za infuziju, Product information, European Medicines Agency, 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002208/WC500138318.pdf, pristupljeno 20.4.2017.

Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11, 649-662.

Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology*, 2014, 53, 1920-1926.

Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*, 2008, 31, 643-665.

Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine-update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45, 341-350.

Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17, str. 2.

Milas-Ahić J, Prus V, Višević R. Patofiziologija uričnog artritisa. REUMATIZAM 2012, Šibenik, 2012, 89-92.

Nalgesin forte 550 mg filmom obložene tablete – Lijekovi / Baza lijekova: HALMED, 2015, http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nalgesin-forte-550-mg-filmom-oblozene-tablete/7289/, pristupljeno 1.2.2017.

Pathogenesis of Acute Gouty arthritis, 2010, http://medicinembbs.blogspot.hr/2010/12/pathogenesis-of-acute-gouty-arthritis.html, pristupljeno 10.12.2016.

Public statement on Krystexxa: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union, 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/07/WC500210911.pdf, pristupljeno 20.4.2017.

Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 166, 58-68.

Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10, 271-83.

Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8, 610–621.

Report on the Deliberations Results, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2013, http://www.pmda.go.jp/files/000153624.pdf#page=2, pristupljeno 21.4.2017.

Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2016, 1-14.

Robinson PC, Horsburgh S. Gout: Joint and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidites. *Maturitas*, 2014, 78, 245-251.

Ruoff G, Edwards NL. Overview of Serum Uric Acid Treatment Targets in Gout: Why Less Than 6 mg/dL? *Postgrad Med*, 2016, 128, 706-715.

Salem CB, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology*, 2017, 56, 679-688.

Sattui SE i Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2016, 8, 145-159.

Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, Krammer G, Murphy V, Richard D, So AK. 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*, 2012, 71, 1839-1848.

Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. 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, 1540-1548.

Singh JA, Akhras KS, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17, 1-12.

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.

Sundy JS, Baraf HS, Yood RA i sur. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011, 306, 711-720.

Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*, 2010, 62, 1060-1068.

Treatment of acute gout, 2017, http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-gout#H12718844, pristupljeno 22.2.2017.

Van Wabeke J, Dhondt E, Peene I, Piette Y. Anakinra in resistant gout: a case report. *Acta Clin Belg*, 2016, 1-3.

Vlak T. Klinička slika i laboratorijska dijagnostika uričnog artritisa. REUMATIZAM 2012, Šibenik, 2012, 93-96.

Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Managment and Prevention. *Pharmacother*, 2016, 36, 906-922.

Yan Y, Jiang W, Spinetti T, Tardivel A, Castillo R, Bourquin C, Guarda G, Tian Z, Tschopp J, Zhou R. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 38, 1154-1163.

Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*, 2012, 64, 4004-4011.

Zurampic 200 mg filmom obložene tablete, Product information, European Medicines Agency, 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003932/WC500203066.pdf, pristupljeno 5.5.2017.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Giht je jedna od najčešćih reumatskih bolesti i njegova incidencija i prevalencija su u stalnom porastu. Iako je pozadina ove bolesti već odavno poznata, često se kasno dijagnosticira i nepravilno liječi što dovodi do smanjene kvalitete života i radne produktivnosti oboljelih te većih troškova zdravstvenog sustava. Giht nastaje kao posljedica odlaganja kristala mokraćne kiseline u zglobove i okolna tkiva što uzrokuje upalu i u konačnici strukturno oštećenje zglobova. Glavni rizični čimbenik za nastanak gihta je povećana razina mokraćne kiseline u serumu (hiperuricemija). Hiperuricemija može nastati zbog povećane sinteze ili smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline koja je završni produkt metabolizma purina. Razlikujemo četiri klinička stadija gihta, a to su asimptomatska hiperuricemija, akutni napad gihta, asimptomatski period između dva napada te kronični giht s prisutnim tofima. Glavni ciljevi liječenja su ukloniti simptome akutnog napada, smanjiti rizik nastanka novih napada i sniziti razinu mokraćne kiseline u serumu. Lijekovi koji se najčešće koriste za smirivanje simptoma akutnog napada su nesteroidni protuupalni lijekovi, kolhicin i kortikosteroidi. Pacijenti koji imaju ponavljajuće akutne napade, bubrežne kamence ili tofe moraju uzimati kroničnu terapiju lijekovima koji snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu, a to su inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol i febuksostat), urikozurici (probenecid, benzbromaron, sulfinpirazon) te rekombinantne urikaze (peglotikaza). Odnedavno su na tržištu dostupni i novi lijekovi kao što su IL-1β inhibitori za terapiju akutnog napada te lesinurad i topiroksostat za kroničnu terapiju gihta. Osim toga, u tijeku su brojna istraživanja za razvoj novih lijekova.

SUMMARY

Gout is one of the most common rheumatic diseases and its incidence and prevalence are constantly rising. Although the background of this disease has long been known, it is often late diagnosed and improperly treated which leads to impaired quality of life, loss of work productivity and higher costs of healthcare system. Gout is result of uric acid crystals deposition in joints and surrounding tissues which causes inflammation and ultimately structural joint damage. The main risk factor for gout is increased serum uric acid level (hyperuricemia). Uric acid is the final product of purine metabolism and hyperuricemia may occur due to increased synthesis or reduced secretion of uric acid. Gout has four clinical stages and there are defined as asymptomatic hyperuricemia, acute gout attack, asymptomatic period between two attacks and chronic tophaceous gout. The main aims of treatment are to remove the symptoms of an acute attack, decrease the risk of new attacks and lower serum uric acid levels. The most commonly used drugs for removing symptoms of acute attacks are nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and corticosteroids. Patients with recurrent acute attacks, kidney stones or tophi need to take chronic therapy with drugs that reduce serum uric acid levels, such as xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat), uricosurics (probenecid, benzbromarone, sulfinpyrazone) and recombinant uricase (pegloticase). New drugs such as IL-1β inhibitors for acute attack therapy and lesinurad and topiroxostat for chronic gout therapy are recently available on the market. In addition, numerous researches for new drugs development are in progress.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Terapijske mogućnosti liječenja gihta

Josipa Gabrić

SAŽETAK

Giht je jedna od najčešćih reumatskih bolesti i njegova incidencija i prevalencija su u stalnom porastu. Iako je pozadina ove bolesti već odavno poznata, često se kasno dijagnosticira i nepravilno liječi što dovodi do smanjene kvalitete života i radne produktivnosti oboljelih te većih troškova zdravstvenog sustava. Giht nastaje kao posljedica odlaganja kristala mokraćne kiseline u zglobove i okolna tkiva što uzrokuje upalu i u konačnici strukturno oštećenje zglobova. Glavni rizični čimbenik za nastanak gihta je povećana razina mokraćne kiseline u serumu (hiperuricemija). Hiperuricemija može nastati zbog povećane sinteze ili smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline koja je završni produkt metabolizma purina. Razlikujemo četiri klinička stadija gihta, a to su asimptomatska hiperuricemija, akutni napad gihta, asimptomatski period između dva napada te kronični giht s prisutnim tofima. Glavni ciljevi liječenja su ukloniti simptome akutnog napada, smanjiti rizik nastanka novih napada i sniziti razinu mokraćne kiseline u serumu. Lijekovi koji se najčešće koriste za smirivanje simptoma akutnog napada su nesteroidni protuupalni lijekovi, kolhicin i kortikosteroidi. Pacijenti koji imaju ponavljajuće akutne napade, bubrežne kamence ili tofe moraju uzimati kroničnu terapiju lijekovima koji snižavaju razinu mokraćne kiseline u serumu, a to su inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol i febuksostat), urikozurici (probenecid, benzbromaron, sulfinpirazon) te rekombinantne urikaze (peglotikaza). Odnedavno su na tržištu dostupni i novi lijekovi kao što su IL-1β inhibitori za terapiju akutnog napada te lesinurad i topiroksostat za kroničnu terapiju gihta. Osim toga, u tijeku su brojna istraživanja za razvoj novih lijekova.

Rad je pohranjen u Centralnoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rad sadrži:	65 stranica, 11 slika, 1 tablica i 73 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.
Ključne riječi:	giht, hiperuricemija, liječenje akutnog napada, inhibitori ksantin oksidaze, urikozurici, urikaze, nove terapijske mogućnosti
Mentor:	**Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*
Ocjenjivači:	**Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*
	Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*
	Dr. sc. Miranda Sertić, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Rad prihvaćen: lipanj, 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Therapeutic options for gout treatment

Josipa Gabrić

SUMMARY

Gout is one of the most common rheumatic diseases and its incidence and prevalence are constantly rising. Although the background of this disease has long been known, it is often late diagnosed and improperly treated which leads to impaired quality of life, loss of work productivity and higher costs of healthcare system. Gout is result of uric acid crystals deposition in joints and surrounding tissues which causes inflammation and ultimately structural joint damage. The main risk factor for gout is increased serum uric acid level (hyperuricemia). Uric acid is the final product of purine metabolism and hyperuricemia may occur due to increased synthesis or reduced secretion of uric acid. Gout has four clinical stages and there are defined as asymptomatic hyperuricemia, acute gout attack, asymptomatic period between two attacks and chronic tophaceous gout. The main aims of treatment are to remove the symptoms of an acute attack, decrease the risk of new attacks and lower serum uric acid levels. The most commonly used drugs for removing symptoms of acute attacks are nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine and corticosteroids. Patients with recurrent acute attacks, kidney stones or tophi need to take chronic therapy with drugs that reduce serum uric acid levels, such as xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat), uricosurics (probenecid, benzbromarone, sulfinpyrazone) and recombinant uricase (pegloticase). New drugs such as IL-1β inhibitors for acute attack therapy and lesinurad and topiroxostat for chronic gout therapy are recently available on the market. In addition, numerous researches for new drugs development are in progress.

This thesis is deposited in the Central Library of Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes:	65 pages, 11 figures, 1 table and 73 references. Original is in Croatian language.
Keywords:	gout, hyperuricemia, treatment of acute attack, xanthine oxidase inhibitors, uricosurics, uricases, new therapeutic options
Menthor:	Petra Turčić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Reviewers:	Petra Turčić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry* Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry* Miranda Sertić, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: June, 2017.