

Nowe leki w leczeniu dny moczanowej

New drugs for gout

Elżbieta Gigiel¹, Paweł Hrycaj^{1,2}

¹Oddział Reumatologii Szpitala im. Teodora Dunina w Kościanie, ordynator Oddziału dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

²Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Katedry Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, kierownik Zakładu dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj

Słowa kluczowe: dna moczanowa, febuxostat, peglotykaza, terapia biologiczna.

Key words: gout, febuxostat, pegloticase, biological drugs.

Streszczenie

Dna moczanowa jest chorobą metaboliczną, która rozwija się w wyniku akumulacji moczanu sodu na skutek zmniejszonego wydalania przez nerki, rzadziej zwiększonej produkcji kwasu moczowego lub podwyższonej zawartości puryn w diecie. Allopurinol, kolchicina i leki urykozuryczne są stosowane rutynowo w leczeniu dny moczanowej, jednak nie zawsze są skuteczne i dobrze tolerowane. Rosnąca liczba przypadków dny u chorych w starszym wieku, cierpiących na liczne współistniejące schorzenia, dodatkowo utrudnia leczenie. Febuxostat jest nowym, silnym inhibitorem oksydazy ksantynowej, skuteczniej od allopurynolu zmniejszającym stężenie surowicze kwasu moczowego. Lek jest rekomendowany do stosowania u chorych z niewydolnością nerek oraz chorych z największymi stężeniami kwasu moczowego i obecnością guzków dnawych. Peglotykaza jest rekombinowaną urykazą identyczną z enzymem ssaków, połączoną z łańcuchami glikolu polietylenowego, rozkładającą kwas moczowy do allantoiny. Lek jest skuteczny u chorych na ciężkie postaci dny, jednak problematyczne pozostają wysokie koszty terapii, immunogenność leku i częstość występowania objawów niepożądanych. Inhibitory interleukiny 1 są skuteczne w leczeniu napadów dny moczanowej.

Summary

Gout is a metabolic disorder resulting from the accumulation of sodium urate in the body due to reduced renal clearance or (less frequently) increased production of uric acid or excessive purine intake. Allopurinol, colchicine, and uricosuric drugs are routinely used to treat gout, but they are not always effective and/or well tolerated. Increasing incidence of gout in elderly patients with significant comorbidities makes the treatment even more challenging. Febuxostat, a new strong inhibitor of xanthine oxidase, is more effective than allopurinol in reducing serum urate level and is recommended for use in patients with kidney failure and those with the highest serum urate levels and tophaceous gout. Pegloticase, pegylated mammalian uricase transforming uric acid into allantoin, has proven effective in refractory gout, but high treatment costs, immunogenicity, as well as common adverse drug reactions remain a concern. Interleukin 1 (IL-1) antagonists show efficacy in treating acute gout flares.

Wstęp

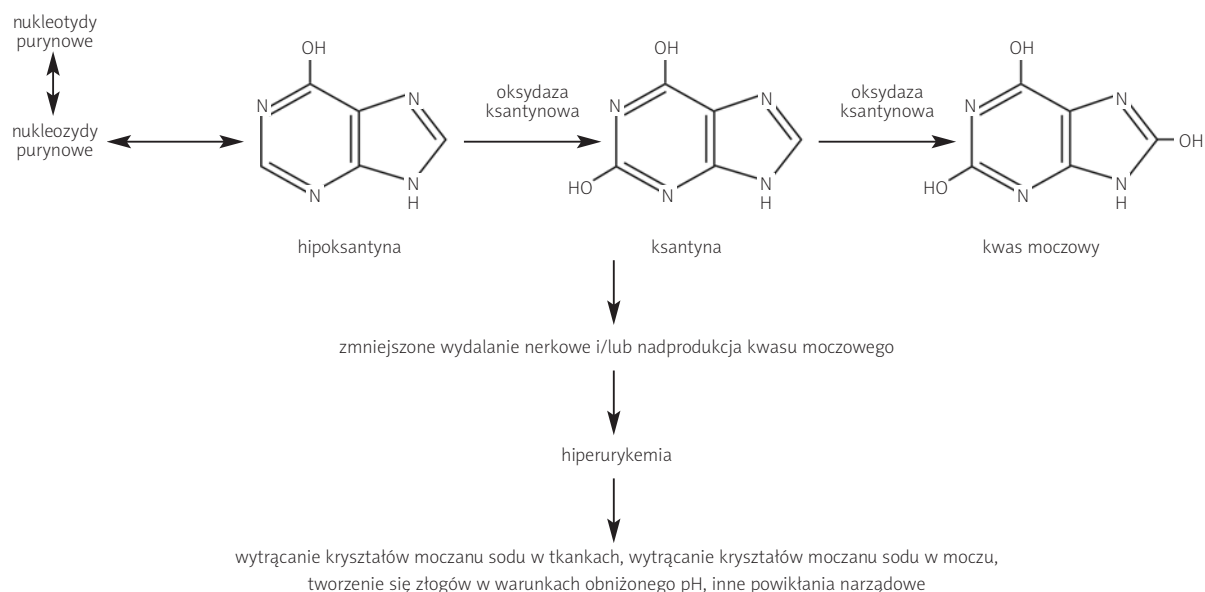
Dna moczanowa rozwija się w wyniku zaburzeń przemiany materii, prowadzących do akumulacji w tkankach końcowego metabolitu puryn u ludzi – kwasu moczowego (w formie soli sodowej) (ryc. 1). W patomechanizmie choroby znaczenie podstawowe ma zmniejszone wydalanie

nie kwasu moczowego przez nerki, znacznie mniejszą rolę odgrywa nadprodukcja kwasu moczowego i egzogenne puryny, przyjmowane z pokarmem [1].

W leczeniu dny moczanowej stosuje się allopurinol (inhibitor enzymu oksydazy ksantynowej, przekształcający ksantynę w kwas moczowy), kolchicynę (inhibitor two-

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. UM Paweł Hrycaj, Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 39, 60-356 Poznań, tel. +48 61 854 72 10, faks +48 61 854 72 13, e-mail: phrycaj@ump.edu.pl



Ryc. 1. Zaburzenia metabolizmu puryn w patogenezie dny moczanowej.

Fig. 1. Disturbed purine metabolism in the pathogenesis of gout.

zenia mikrotubul, przerywający napady dny), rzadziej probenecyd i benzbromaron (leki zwiększające wydalanie nerkowe moczanu sodu poprzez zahamowanie jego reabsorpcji w cewce bliższej), czasem także leki o dodatkowym działaniu urykozurycznym, podawane w przypadku współistnienia dodatkowych schorzeń, np. nadciśnienia tętniczego (losartan) lub dyslipidemii (fenofibrat).

Czy potrzebne są nowe leki w terapii dny moczanowej?

Zmiany stylu życia zachodzące we współczesnym społeczeństwie są przyczyną zwiększonej zachorowalności na dnę moczanową, zwłaszcza w grupie osób starszych. Częstsze w tej grupie nadciśnienie tętnicze, otyłość i towarzyszący zespół metaboliczny oraz rosnąca liczba chorych ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek stwarzają coraz większy problem terapeutyczny. Standardowe leki są w wielu przypadkach zbyt toksyczne i źle tolerowane, zwłaszcza w wyższych dawkach, wchodzą w interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez chorych i często bywają nieskuteczne. Dlatego istnieje potrzeba poszukiwania nowych skutecznych i bezpiecznych leków, które pozwolą na skuteczną terapię dny w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji standardowego leczenia.

Febuksostat

Febuksostat jest silnym inhibitorem oksydazy ksantynowej, niewpływającym na aktywność innych enzymów uczestniczących w przemianach puryn i pirymi-

dyn. Lek jest metabolizowany do nieaktywnych glukozydów, w mniejszym stopniu podlega oksydacji do aktywnych metabolitów. Febuksostat może być stosowany u chorych z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek i może być przydatny u chorych z nietolerancją allopurynolu [2]. Dawka 40 mg febuksostatu pod względem siły działania odpowiada 200–300 mg allopurynolu. Wykazano, że leczenie febuksostatem zmniejsza stężenie kwasu moczowego do poziomu docelowego 6 mg/dl u 50–70% chorych na dnę w porównaniu z nieco ponad 20% chorych leczonych allopurynolem (tab. I) [3, 4].

Lek skuteczniej niż allopurynol zmniejsza stężenie surowicze kwasu moczowego u chorych z niewydolnością nerek. Leczenie febuksostatem, chociaż bardziej skuteczne, częściej niż w przypadku terapii allopurynolem powoduje objawy niepożądane. We wczesnej fazie leczenia obserwuje się częstsze napady dny, częściej obserwuje się podwyższoną aktywność surowiczą aminotransferaz, a objawy niepożądane częściej niż w przypadku allopurynolu prowadzą do przerwania leczenia. Należy podkreślić, że febuksostat w porównaniu z allopurynolem nie zmniejsza liczby napadów dny. Febuksostat może być stosowany zarówno jako lek pierwszorzęutowy, jak i drugorzęutowy u chorych, u których allopurynol był nieskuteczny lub źle tolerowany. Febuksostat jest skuteczniejszy od allopurynolu, zwłaszcza u chorych z dużym (> 10 mg/dl) stężeniem surowiczym kwasu moczowego i u chorych z obecnością guzków dnawych [2]. Powinien być stosowany ja-

Tabela I. Febuksostat vs allopurynol w badaniach III fazy u chorych na dnę moczanową
Table I. Febuxostat vs. allopurinol in the phase III trials in patients with gout

Badanie	FACT	APEX
Liczba badanych	762	1072
Czas obserwacji (tygodnie)	52	28
Odsetek chorych odpowiadających na leczenie (%)		
Febuksostat 80 mg/dobę	53	48
Febuksostat 120 mg/dobę	62	65
Febuksostat 240 mg/dobę	nie dotyczy	69%
Allopurynol 300 mg/dobę*	21	22
Placebo	nie dotyczy	0

* W badaniu APEX chorzy z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek otrzymywali allopurynol w dawce 100 mg/dobę.

ko lek z wyboru u chorych na dnę moczanową z towarzyszącą niewydolnością nerek.

Terapia biologiczna dny moczanowej

Peglotykaza (dawniej określana terminem purykaza) jest rekombinowaną urykazą identyczną z enzymem ssaków, połączoną z łańcuchami glikolu polietylenowego (PEG). Rasburykaza, tetramer urykazy izolowany z grzybów, stosowana w leczeniu zespołu lizy guza, okazała się mało przydatna w terapii dny moczanowej z powodu krótkiego czasu działania i dużej immunogenności. Urykazy przekształcają kwas moczowy w allantoinę, która dość dobrze rozpuszcza się w płynach ustrojowych i szybko wydalana.

Sundy i wsp. w badaniach przeprowadzonych na grupie 200 chorych z ciężką postacią dny moczanowej (ok. 70% chorych z guzkami dnawymi) porównali z placebo skuteczność 6-miesięcznego leczenia peglotykazą w dawkach 8 mg *i.v.* co 2 lub 4 tyg. [5]. Każdorazowo przed infuzją leku podawano chorym premedykację (leki przeciwhistaminowe + hydrokortyzon 200 mg *i.v.*). Pierwotny punkt końcowy (stężenie kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl) osiągnięto u 61% chorych leczonych peglotykazą w infuzjach dożylnych co 2 tyg. i u 50% chorych leczonych peglotykazą w infuzjach dożylnych co 4 tyg. Żaden chory w grupie placebo nie osiągnął zakładanego punktu końcowego.

Leczenie peglotykazą jest kosztowne i obciążone ryzykiem działań niepożądanych, z których najczęstsze to zaostrzenia dny podczas terapii (70–80% chorych), stres oksydacyjny związany z produkcją H₂O₂ (ryzyko reakcji hemolitycznych, methemoglobinemia u chorych

z niedoborem G6PD), wysoka częstość reakcji poinfuzyjnych (33% chorych), w tym odczyny anafilaktyczne (2,4% chorych), spadek ciśnienia tętniczego (8–11% chorych), rzadziej ból w klatce piersiowej, ból w okolicy lędźwiowej i skurcze mięśni. Chociaż w mniejszym stopniu niż rasburykaza, peglotykaza jest jednak immunogenna (przeciwciała pojawiają się u ok. 15% chorych już po pierwszym podaniu leku, a u niemal wszystkich chorych z czasem rozwija się wtórna oporność na leczenie).

Poznanie roli inflamasomów i interleukiny 1 (IL-1) w patogenezie dny moczanowej otworzyło zupełnie nowy kierunek w poszukiwaniach skutecznych terapii tej choroby [6]. Wstępne badania wykazały skuteczność antagonistów IL-1 w leczeniu napadów dny. W badaniu pilotowym anakinra stosowana w dawce 100 mg s.c. przez 3 kolejne dni zmniejszyła nasilenie bólu o 40–100% w grupie 10 chorych z napadem dny moczanowej [7]. Przypuszczalnie inne biologiczne inhibitory IL-1, takie jak canakinumab (ludzkie przeciwciało anti-IL-1β) czy rilonacept (złożony inhibitor IL-1α i IL-1β, zarejestrowany do leczenia rzadkich uwarunkowanych genetycznie chorób autozapalnych), mogą skutecznie redukować ból i zmniejszać stężenie surowicze CRP u chorych z napadem dny moczanowej oraz zapobiegać zaostrzeniom dny moczanowej w pierwszym okresie leczenia allopurynolem (pozytywne wyniki badań pilotowych, niedawno rozpoczęły się badania kliniczne II fazy).

Podsumowanie

Febuksostat został niedawno zarejestrowany w Europie i Stanach Zjednoczonych, peglotykaza nadal oczekuje na rejestrację. Oba leki, chociaż nie spełniają wszystkich oczekiwań chorych i lekarzy, rozszerzają możliwości leczenia chorych na dnę moczanową i umożliwiają uzyskanie efektu terapeutycznego u tych chorych, u których dotychczasowa terapia była nieskuteczna. Czas pokaże, czy inhibitory IL-1 będą skuteczne w leczeniu zaostrzeń dny i zastąpią w tym wskazaniu kolchicynę. Z pewnością poważnym ograniczeniem dla ich powszechnego stosowania będzie wysoki koszt leczenia.

Piśmiennictwo

- Chen LX, Schumacher HR. Gout: an evidence-based review. *J Clin Rheumatol* 2008; 14 (5 Suppl): S55-62.
- Chohan S, Becker MA. Update on emerging urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 143-149.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann R, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, pha-

- se III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1540-1548.
5. Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: Results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2882-2891.
 6. Schumacher HR Jr. The pathogenesis of gout. *Cleve Clin J Med* 2008; (75 Suppl 5): S2-54.
 7. So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R28.