

PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI

AUTORI

Miloš N Milosavljević 1, Milica N Milosavljević 2

1 Fakultet Medicinskih Nauka, Univerzitet u Kragujevcu

2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini

SAŽETAK

Giht predstavlja direktnu posledicu hronične hiperurikemije, čija prevalenca prati sedentarni način života i neadekvatnu ishranu u kojoj dominira hrana bogata purinima i bezalkoholna i alkoholna pića sa zasladjivačima. S obzirom da je giht povezan sa drugim ozbiljnim komorbiditetima od presudnog je značaja da terapija ove bolesti bude adekvatna. Rezultati mnogobrojnih istraživanja ukazuju da je terapija gihta širom sveta insuficijentna kod većine pacijenata. Nesumnjivo je da takva ocena važi i za terapiju gihta u Republici Srbiji, a razlozi za takvu ocenu su brojni. Najvažniji razlog je vezan za izbor lekova, budući da su u Srbiji dostupni samo inhibitori ksantin-oksidadze, koji smanjuju stvaranje mokraćne kiseline, dok lekovi koji povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline- urikozurici, nisu registrovani. Pored urikozurika, u Srbiji nije registrovan ni kolhicin, lek koji ima veoma važnu ulogu u prevenciji ispoljavanja neželjenih dejstava antihiperurikemijskih lekova u prvih nekoliko nedelja terapije. Ključne reči: giht, alopurinol, febuksostat, lesinurad.

UVOD

Giht predstavlja najzastupljeniji oblik inflamatornog artritisa [1] i definiše se kao hronična bolest muskuloskeletnog sistema koja nastaje kao posledica taloženja kristala natrijum urata usled prekomernog povećanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu [2]. Osnovni patofiziološki mehanizam nastajanja gihta vezuje se za postojanje hronične hiperurikemije u serumu [3]. U stanju hiperurikemije dolazi do taloženja kristala natrijum urata u zglobovima. Granulociti fagocitiraju kristale natrijum urata, a zatim oslobadaju lizozomne enzime i lipide, koji privlače druge granulocite, te na taj način nastaje inflamacija. Osim u zglobovima, kristali natrijum urata se mogu taložiti i u potkožnom tkivu i tamo izazvati inflamaciju, što se klinički vidi kao stvaranje čvorovata [4]. Hiperurikemija može biti primarna i sekundarna. Primarna hiperurikemija u preko 90% slučajeva nastaje kao posledica nedovoljne ekskrecije mokraćne kiseline, dok je hiperurikemija koja nastaje kao posledica prekomernog stvaranja mokraćne kiseline u organizmu izuzetno retka [5]. Hiperurikemija predstavlja neophodan ali ne i dovoljan faktor rizika za nastanak gihta [6] i njena prevalenca je u porastu, naročito medju starijom populacijom [7]. Permanentno povećanje prevalencije hiperurikemije prati evidentan porast prevalencije gojaznosti medju opštom populacijom, a naročito veliki faktor rizika predstavlja hrana bogata purinima te konzumiranje alkoholnih i gaziranih bezalkoholnih pića

[8-10]. Pored gihta, postoje jasni dokazi da hiperurikemija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak brojnih drugih oboljenja, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, renalnih oboljenja, dijabetes melitusa [1] i osteoporoze [11]. Hiperurikemija se dijagnostikuje kada je nivo serumskih urata veći od 7 mg/dl kod muškaraca, odnosno 6 mg/dl kod žena [12]. Ipak, kada govorimo o tretmanu pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom, najnovije preporuke su takve da ciljna vrednost serumskih urata treba da bude ispod 6mg/dl (0,36 mmol/l), a za pacijente sa težim formama gihta kod kojih je došlo do formiranja tofa i ispod 5mg/dl (0,30 mmol/l) [13-15].

TERAPIJA GIHTA

Terapija hronične hiperurikemije i gihta predstavlja kombinaciju dijetetskog režima ishrane i farmakoterapije. Prvi korak u regulisanju hiperurikemije je promena životnih navika i pridržavanje dijetetskog režima. Jedan od najvažnijih koraka u terapiji hronične hiperurikemije je regulisanje telesne mase, naročito kod gojaznih pacijenata [16]. Važno je iz ishrane izbaciti namirnice bogate purinima, a to su u prvom redu crveno meso, iznutrice i morski plodovi [17-18]. Ishranu treba obogatiti obaveznim konzumiranjem voća i povrća. Strogo se zabranjuje konzumiranje sokova bogatih fruktozom, a konzumiranje alkoholnih pića treba svesti na minimum: četiri jedinice za muškarce odnosno tri jedinice za žene [17].

Ipak, adekvatan higijensko-dijetetski režim u najvećem broju slučajeva nije dovoljan za adekvatnu kontrolu koncentracije serumskih urata, pa je neophodno uvođenje farmakoterapije [19-20]. Farmakoterapija je indicirana kod pacijenata koji imaju jedan ili više tofusa, najmanje dva napada artritisa godišnje, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i/ili urolitijazu [21]. Postoje dve grupe lekova koje različitim mehanizmima delovanja dovode do smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Prvu grupu čine lekovi koji deluju tako što inhibiraju sintezu mokraćne kiseline kroz kompetitivnu blokadu enzima ksantin-oksidade, koji vrši konverziju ksantina u mokraćnu kiselinu [4]. Najznačajniji predstavnici ove grupe lekova su alopurinol, koji je dugo godina bio zlatni standard u terapiji hronične hiperurikemije i gihta [22], i lek novijeg datuma - febeksostat [23]. Drugu grupu lekova čine tzv. urikozurici, lekovi koji deluju tako što povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline u urinu blokadom transportnog sistema za organske jone, kojim se vrši reapsorpcija mokraćne kiseline [4]. Stariji predstavnici urikozuricnih lekova su probenecid i sulfinpirazon, a od lekova novijeg datuma izdvajaju se peglotikaza [24] i lesinurad [25].

FARMAKOTERAPIJA GIHTA U REPUBLICI SRBIJI

Osnovu terapije hronične hiperurikemije u Republici Srbiji predstavljaju inhibitori enzima ksantin-oksidade - alopurinol i febeksostat [21]. Alopurinol je registrovan pod zaštićenim nazivom ALOPURINOL i nalazi se na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na obrascu lekarskog recepta (Lista A) [26], dok je febeksostat registrovan pod zaštićenim nazivom ADENURIC®, ali se ne nalazi na listi lekova koju pokriva Republički fond za zdravstveno osiguranje. Kada su u pitanju lekovi iz grupe urikozurika, treba napomenuti da u Republici Srbiji nije registrovan nijedan lek iz ove grupe, a Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i terapiju gihta izdvaja losartan kao lek sa značajnim urikozuricnim efektom [21].

ALOPURINOL

Alopurinol je inhibitor ksantin-oksidade koji se koristi za smanjenje stvaranja urata i mokraćne kiseline u stanjima u kojima već postoje depoziti urata i mokraćne kiseline (giht, nefrolitijaza) ili postoji rizik od stvaranja ovih depozita (primena citostatske terapije). U Republici Srbiji je dostupan u obliku tableta od 100 mg, a uobičajeni režim doziranja podrazumeva primenu alopurinola u dnevnoj dozi od 300 mg [27]. Kod pacijenata sa težim formama gihta može se primeniti u većim dozama [28], a maksimalna dnevna doza alopurinola iznosi 900 mg [27]. Doziranje alopurinola treba da bude prilagodjeno intenzitetu bubrežne funkcije pacijenta. Dobro se apsorbuje iz digestivnog trakta, ne vezuje se za proteine plazme i metaboliše se do aktivnog metabolita oksipurinola [4]. Najznačajnija neželjena dejstva alopurinola su dermatitis koji može progredirati do Stiven-Džonsonovog sindroma [29], mučnina, povraćanje, a retko i oštećenje jetre i kostne srži [4]. Takođe, pošto primena alopurinola na početku može privremeno da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u plazmi (zbog mobilizacije mokraćne kiseline iz tofa), mora se pacijentu davati dosta tečnosti (kako bi se povećalo mokrenje) i natrijum bikarbonata (kako bi se urin alkalizovao).

Febeksostat takođe svoj antihiperurikemijski efekat ostvaruje kroz blokadu enzima ksantin-oksidade i koristi se kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom i gihtom, dok je njegova primena kontraindikovana kod pacijenata sa asimptomatskom hiperurikemijom [30]. Ima značajno povoljniji režim doziranja u odnosu na alopurinol, budući da se primenjuje jednom dnevno, u dozi od 40 ili 80 mg [31] u SAD-u, dok je u Evropi praksa da se primenjuje i u dozama od 120 mg dnevno [32]. Najčešća neželjena dejstva febeksostata su mučnina i dijareja [33-34], ali najozbiljnije neželjeno dejstvo febeksostata je svakako hepatotoksičnost, budući da su brojne postmarketinške analize bezbednosti febeksostata ukazale na činjenicu da je produžena primena febeksostata praćena povećanjem nivoa jetrenih transaminaza kod određenog broja pacijenata [35].

POREDNJE ALOPURINOLA I FEBUKSOSTATA

Iako oba leka imaju identičan mehanizam delovanja, postoje značajne razlike kada je u pitanju njihova efikasnost. Kada se primenjuje kao monoterapija, alopurinol je poprilično neefikasan lek, budući da se ciljne vrednosti serumskih urata (≤ 6 mg/dl za pacijente bez tofa, odnosno ≤ 5 mg/dl za pacijente sa tofima) postižu kod svega 20-40% pacijenata, u zavisnosti od visine doze [36]. Pronalaskom febeksostata otpočela su brojna istraživanja koja su poredila efikasnost i bezbednost ova dva leka. Svi rezultati nedvosmisleno ukazuju na činjenicu da je febeksostat značajno efikasniji lek u poređenju sa alopurinolom. Prema nekim istraživanjima, primena febeksostata dovodi do postizanja ciljne koncentracije serumskih urata kod 72% pacijenata, što je značajno više u odnosu na 42% efikasnost alopurinola [37]. Studija [38] je pokazala da postoji statistički značajna razlika u korist uobičajene doze febeksostata (40 mg) u odnosu na uobičajenu dozu alopurinola (300 mg) u procentu pacijenata kod kojih su postignute ciljne vrednosti serumskih urata, dok su autori u studiji [39] došli do zaključka da se još veća efikasnost može postići povećavanjem doze febeksostata na 80 mg dnevno. Febeksostat je od alopurinola značajno efikasniji i kod pacijenata koji pored gihta imaju i druge komorbiditete, kao što su dijabetes melitus [40] ili hronična bubrežna insuficijencija i posledična hemodijaliza [41]. Procenjuje se da je vreme koje je potrebno da bi se dostigle ciljne koncentracije serumskih urata takođe kraće nakon primene febeksostata u odnosu na alopurinol za period od mesec dana [38]. Iako postoje nedvosmisleni dokazi koji govore u prilog značajno efikasnijem antihiperurikemijskom efektu koji se postiže kada se alopurinol zameni febeksostatom, postoje i autori koji ukazuju na potrebu da bude pronađen novi predstavnik inhibitora ksantin-oksidade [42], jer oba postojeća predstavnika imaju poprilično ozbiljna neželjena dejstva, u prvom redu hipersenzitivnost koja prati njihovu primenu kod nemalog broja pacijenata.

Važan aspekt komparacije između alopurinola i febeksostata je vezan za farmakoekonomske evaluacije. Nedvosmisleno je da je febeksostat skuplji lek u odnosu na alopurinol [43]. To naročito važi za pacijente koji žive na teritoriji Republike Srbije, budući da za razliku od alopurinola koji se nalazi na Listi A RFZO-a, febeksostat nije obuhvaćen fondom zdravstvenog osiguranja. Ipak,

kompleksnije farmakoekonomske analize odnoša troškovi-efikasnost su pokazale da je febeksostat značajno isplativiji lek u odnosu na alopurinol. U okviru ovih analiza obuhvaćeni su i troškovi lečenja i hospitalizacije pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom kod kojih se zbog nedovoljno efikasne terapije javljaju akutni napadi gihta, pri čemu je jasno pokazano da je febeksostat ekonomski isplativije rešenje u odnosu na alopurinol. Slični farmakoekonomski rezultati su dobijeni i u ekonomski najrazvijenijim zemljama, kao što je SAD [37], i u zemljama sa znatno nižom ekonomskom moći, kao što je Španija [44].

PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU GIHTA U REPUBLICI SRBIJI

Dominantan problem vezan za terapiju hronične hiperurikemije i gihta u Republici Srbiji odnosi se na nedovoljno široku paletu registrovanih lekova. Praktično, u Srbiji su registrovana samo dva leka za terapiju hiperurikemije i to oba iz grupe inhibitora ksantin-oksidade. Pri tome se na listi lekova koju pokriva Republički fond za zdravstveno osiguranje nalazi samo alopurinol u dozi od 100 mg [26], dok značajno efikasniji febeksostat nije pokriven troškovima fonda. Ukoliko pretpostavimo da većina pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom kao terapiju uzima alopurinol, i ako sa druge strane uzmemo u obzir rezultate istraživanja koji su pokazali da monoterapija alopurinolom dovodi do postizanja ciljnih koncentracija serumskih urata kod svega 20-40% pacijenata sa gihtom [36], možemo zaključiti da terapija gihta u Republici Srbiji nije adekvatna. Pored ovog problema, u obzir se moraju uzeti problemi koje su uočili drugi istraživači, a koji takodje prate terapiju gihta kada se primenjuje alopurinol. S obzirom da se giht dominantno javlja kod pacijenata muškog pola, kao i zbog činjenice da među jednim delom pacijenata, ali i zdravstvenih radnika, postoji pogrešno mišljenje da je giht bolest koja se može efikasno korigovati higijensko-dijetetskim režimom, postoje podaci koji ukazuju da je aderenza pacijenata sa gihtom prema farmakoterapiji zabrinjavajuće niska (18-44%) [45-46]. Drugi problem koji ne treba zanemariti kada govorimo o insuficijentnoj antihiperurikemijskoj terapiji vezan je za nedovoljnu edukaciju zdravstvenih radnika. Naime, neka istraživanja su pokazala [47] da zdravstveni radnici podsvesno giht ne doživljavaju kao hroničnu bolest i da na neki način prećutno odobravaju postupke svojih pacijenata koji terapiju uzimaju samo po potrebi, kada dodje do ispoljavanja simptoma. Naročito poražavajuće deluju rezultati istraživanja [48], u kojem je svega 27% anketiranih zdravstvenih radnika znalo tačne vrednosti ciljne koncentracije serumskih urata kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom. Važan problem je subdoziranje alopurinola. Naime, poznato je da je maksimalna dnevna doza alopurinola 900 mg [27], ali su mnogi autori došli do zaključka da je u velikom broju slučajeva evidentno subdoziranje pacijenata [49-50]. Postoji nekoliko razloga zbog kojih lekari propisuju suboptimalne doze alopurinola svojim pacijentima, ali je svakako najvažniji razlog rizik od provociranja akutnog napada gihta [49]. Poznato je da se na samom početku primene alopurinola kod pacijenata mogu paradoksalno javiti simptomi akutnog gihta, koji nastaju zbog mobilizacije mokraćne kiseline iz tofa [4]. U najvećem broju slučajeva ovaj problem se rešava tako što se na početku terapije primenjuju mini-

malne doze alopurinola od 100 mg dnevno, a doza se zatim postepeno povećava za dodatnih 100 mg dnevno na svake 2-5 nedelja, sve dok se ne postignu ciljne vrednosti serumskih urata, nakon čega doza postaje fiksna [51]. Pored postepenog uvođenja alopurinola, prevencija akutnog napada gihta se može ostvariti i primenom kolhicina [52]. Kolhicin je alkaloid koji deluje tako što se vezuje za mikrotubule leukocita, dovodi do njihove depolimerizacije i tako ometa njihovo kretanje ka mestu zapaljenja, ten a taj način ostvaruje svoj antiinflamatorni efekat [4]. Problem sa uvođenjem inhibitora ksantin-oksidade u terapiju kod pacijenata u Republici Srbiji je upravo vezan za činjenicu da kolhicin nije registrovan kao lek u našoj zemlji [21], a dodatnu važnost ovom nedostatku daje i činjenica da se kolhicin koristi i kao uspešan lek u terapiji akutnih napada gihta [53].

Paleta lekova koji se koriste za lečenje gihta u Republici Srbiji se može označiti insuficijentnom najviše iz razloga što nije registrovan nijedan lek iz grupe urikozurika. Ako sagledamo činjenicu da u ogromnoj većini slučajeva hiperurikemija nastaje kao posledica nedovoljne renalne ekskrecije mokraćne kiseline [5], i ako sa druge strane uzmemo u obzir da urikozurici deluju kroz povećanje izlučivanja mokraćne kiseline iz organizma, jasno je da ovi lekovi imaju značajno mesto u terapiji gihta. S druge strane, urikozurici su označeni kao lekovi sa ozbiljnim neželjenim dejstvima. Benzbromaron je u nekim zemljama povučen sa tržišta zbog sklonosti da izaziva fulminantni hepatitis [54]. Probenecid je lek koji ima blaga neželjena dejstva, kao što su ospa po koži, gastrointestinalne tegobe i pospanost [4], ali problem prilikom primene ovog leka predstavljaju brojne interakcije sa drugim lekovima. Naime, istovremena primena salicilata antagonizuje dejstvo probenecida [55], dok probenecid ometa izlučivanje lekova kao što su penicilin, sulfonamidi, indometacin, derivati sulfonilureje [4]. Pored urikozurika, postoje i urolitici, lekovi koji katalizuju oksidaciju mokraćne kiseline u alantoin. Najznačajniji predstavnik je peglotikaza, rekombinantna urikaza modifikovana polietilen glikolom, koja se primenjuje u vidu intravenske infuzije [21]. Medjutim, primena peglotikaze je veoma često povezana sa pojavom infuzionih reakcija, a mogu se javiti i bol u grudima, ekhimoze i anafilaktička reakcija, zbog čega je neophodna premedikacija kortikosteroidima i antihistaminicima [56]. Ipak, nedavno je od strane Američke Savezne uprave za hranu i lekove (Food and Drug Administration) odobren novi lek iz grupe urikozurika- lesinurad, za koga se smatra da u vidu adjuvantne terapije značajno povećava antihiperurikemijsku efikasnost inhibitora ksantin-oksidade i da istovremeno ne ispoljava značajnija neželjena dejstva [57].

LESINURAD

Lesinurad predstavlja najnoviji odobreni vid adjuvantne terapije hiperurikemije koji svoje delovanje ostvaruje kroz blokadu dva transportera koji omogućavaju reapsorpciju mokraćne kiseline- URAT1 i OAT4 transportera [58-59]. Lesinurad je odobren za primenu isključivo kao adjuvantna antihiperurikemijska terapija inhibitorima ksantin-oksidade kod onih pacijenata kod kojih monoterapija alopurinolom ili febeksostatom nije dovela do dostizanja ciljnih koncentracija serumskih urata, pa se lesinurad nikako ne sme koristiti kao monoterapija. Lesinurad ima povoljan dozni režim, primenjuje se jednom dnevno u dozi od 200 mg. Kao što je

slučaj sa svim ostalim urikozuricima, lesinurad treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, a treba izbegavati njegovu primenu kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina manji od 45 ml/min [60]. Dosadašnja iskustva pokazuju da dodavanjem lesinurada alopurinolu značajno raste procenat pacijenata kod kojih se postižu target vrednosti serumskih urata [61-62], pri čemu se ciljne koncentracije (<6 mg/dl) postižu i kod pacijenata sa blažim oblicima gihta bez formiranih tofa, ali i kod pacijenata gde je već došlo do formiranja tofa pa je potrebno da koncentracija urata u serumu bude manja od 5 mg/dl [61]. Slično, veoma dobre rezultate pokazala je i kombinacija feboksostata sa lesinuradom [58], budući da je kombinacija ovih lekova dovela do postizanja ciljnih koncentracija serumskih urata kod svih pacijenata uključenih u studiju. S obzirom da se radilo o pacijentima sa teškim formama gihta sa već formiranim tofima, to je činjenica koja veoma ohrabruje, mada treba istaći da je u ovoj eksperimentalnoj studiji lesinurad primenjivan u dozama od 400 i 600 mg, a da je registrovan za primenu u dozi od 200 mg. Generalno, može se reći da je kombinovana terapija lesinurada sa inhibitorima ksantin-oksidaze praćena značajnim uspehom kada je u pitanju njena efikasnost, ali i da se takva terapija može označiti veoma bezbednom po pacijente i da je najčešće neželjeno dejstvo pojava akutnih napada gihta [61]. Ipak, lesinurad je relativno novi lek koji je tek odnedavno na tržištu [63], tako da će postmarketinška faza ispitivanja dati preciznije odgovore koji se tiču njegovog bezbedonosnog aspekta.

rizika za nastanak gihta. Giht predstavlja jako ozbiljno oboljenje, budući da postoje nedvosmisleni dokazi koji ukazuju na postojanje uzročno-posledične veze između gihta i brojnih drugih komorbiditeta, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, dijabetes melitusa, osteoporoze i depresije. Terapija gihta u Republici Srbiji se može oceniti insuficijentnom, iz nekoliko razloga. Najvažniji razlog predstavlja činjenica da su u Republici Srbiji registrovana samo dva leka za lečenje gihta (alopurinol i feboksostat) i da nije registrovan nijedan lek iz grupe urikozurika. S obzirom da istraživanja ukazuju da postoji značajan procenat pacijenata kod kojih je hiperurikemija rezistentna na monoterapiju inhibitorima ksantin-oksidaze, jasno je da je za adekvatnu farmakoterapiju rezistentnih formi gihta neophodno povećati paletu lekova. Iako tržište Republike Srbije zbog svoje ekonomske moći možda trenutno nije privlačno inostranim farmaceutskim kompanijama, može se u skorijoj budućnosti očekivati da, zbog porasta prevalence gihta koji je prisutan u celom svetu, neki od lekova iz grupe urikozurika bude registrovan i u našoj zemlji. Trenutno su naročito velika očekivanja od lesinurada, najnovijeg leka iz grupe urikozurika, čiji terapijsko-bezbedonosni profil na osnovu dosadašnjih rezultata odskade u odnosu na ostale, starije, predstavnike ove grupe lekova. U svakom slučaju, do tada bi nadležne komisije u okviru Ministarstva zdravlja trebalo da sprovedu farmakoekonomske evaluacije dostupne antihiperurikemijske terapije na tržištu Republike Srbije, budući da su rezultati širom sveta ukazali na značajno bolji i isplativiji farmakoekonomski profil feboksostata u odnosu na alopurinol.

ZAKLJUČAK

Populacija pacijenata koja boluje od gihta je velika i sva je prilika da će se taj trend nastaviti, s obzirom da savremeni stil života i ishrane doprinosi sve učestalijoj pojavi hiperurikemije, koja predstavlja najvažniji faktor

LITERATURA

1. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):983-92.
2. Bernal JA, Quilis N, Andrés M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(2):135-44.
3. Ankli B, Krähenbühl S. [Gout management: an update]. *Ther Umsch.* 2016;73(3):115-24.
4. Janković S. Farmakologija i toksikologija. 2 th ed. Kragujevac: Medicinski fakultet u Kragujevcu, 2007.
5. Gröbner W. [Hyperuricemia and gout]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(21):1615-26.
6. Kasper IR, Juriga MD, Giurini JM, Shmerling RH. Treatment of tophaceous gout: When medication is not enough. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun;45(6):669-74.
7. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:98.
8. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-306.
9. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):742-8.
10. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59(1):109-16.
11. Tzeng HE, Lin CC, Wang IK, Huang PH, Tsai CH. Gout increases risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(34):e4669.

12. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):316-21.
13. Reuss-Borst MA. [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl).* 2016;57(2):194-201.
14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016. pii:S0140-6736(16)00346-9.
15. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum.* 2016. pii: S0049-0172(16)30147-0.
16. Nickolai B, Kiss C. [Nutritional therapy of gout]. *Ther Umsch.* 2016;73(3):153-8.
17. 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(12):4004-11.
18. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(6):570-8.
19. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(6):271-86.
20. Pillinger MH, Keenan RT. Update on the management of hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):231-9.
21. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje gihta. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
22. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):892-7.
23. Chinchilla SP, Urionaguena I, Perez-Ruiz F. Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):665-73.
24. Araujo EG, Bayat S, Petsch C, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open.* 2015;1(1):e000075.
25. Hussar DA, Gandhi M. Eluxadoline, Lesinurad, and Idarucizumab. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2016;56(3):343-6.
26. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Lista A. Lekovi koji se propisuju i izdaju na obrascu lekarskog recepta. Dostupno na: http://www.rfzo.rs/download/pravilnici/lekovi/A_lista_01_09_2016.pdf. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
27. Agencija za lekove i medicinska sredstva. Alopurinol- Sažetak karakteristika leka. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5414-10-001.pdf>. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
28. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):235-42.
29. Wong A, Malvestiti AA, Hafner Mde F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(5):468-73.
30. Food And Drug Administration (FDA). Uloric (febuxostat) tablet for oral use-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021856s0061bl.pdf. Poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
31. Luo Z, Nan F, Miao J, Chen Z, Li M, Liang M. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Febuxostat 40-Mg and 80-Mg Tablets: A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150661.
32. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(4):145-59.
33. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.
34. 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, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8.
35. Kataoka H, Yang K, Rock KL. The xanthine oxidase inhibitor Febuxostat reduces tissue uric acid content and inhibits injury-induced inflammation in the liver and lung. *Eur J Pharmacol.* 2015;746:174-9.
36. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol.* 2014;33(11):1643-8.
37. Gandhi PK, Gentry WM, Ma Q, Bottorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: a U.S. payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(2):165-75.
38. 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;17:120.
39. Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:15.
40. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1049-55.

41. Mitsuboshi S, Yamada H, Nagai K, Okajima H. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and tolerability in hemodialysis patients. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;1:28.
42. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016;22:2501-12.
43. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs.* 2015;75(4):427-38.
44. Perez-Ruiz F, Díaz-Torné C, Carcedo D. Cost-effectiveness analysis of febuxostat in patients with gout in Spain. *J Med Econ.* 2016;19(6):604-10.
45. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine.* 2011;78:456-9.
46. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R46.
47. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1490-5.
48. Doherty M, Bardin T, Pascual E. International survey on the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1685-6.
49. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:826-30.
50. Becker MA, Schumacher HR, Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-61.
51. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-1446.
52. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):1920-6.
53. Kim SC, Schmidt BM, Franklin JM, Liu J, Solomon DH, Schneeweiss S. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(12):2008-14.
54. Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence"? *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(5):651.
55. Drugs.com. Probenecid. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pro/probenecid.html>. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
56. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:711-20.
57. Fellner C. Pharmaceutical Approval Update. *P T.* 2016;41(2):95-6.
58. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al; RDEA594-111 Study Group. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology(Oxford).* 2014;53(12):2167-74.
59. Shen Z, Rowlings C, Kerr B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult males. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3423-34.
60. Food And Drug Administration (FDA). Zurampic® (lesinurad) tablets, for oral use-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207988lbl.pdf. Poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
61. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C; RDEA594-203 Study Group. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1074-80.
62. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Subjects With Inadequate Response to Standard of Care Allopurinol (A US-based Study). *Arthritis Rheumatol.* 2016. doi: 10.1002/art.39840.
63. Hoy SM. Lesinurad: First Global Approval. *Drugs.* 2016 Mar;76(4):509-16.

ENGLISH

THE PROBLEMS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF CHRONIC HYPERURICAEMIA IN SERBIA

Miloš N Milosavljević 1, Milica N Milosavljević 2
 1 Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
 2 School of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Gout is a direct consequence of chronic hyperuricaemia, whose prevalence is following sedentary lifestyle and improper diet dominated by foods rich in purines and non-alcoholic and alcoholic beverages with sweeteners. Since gout is associated with other serious comorbidities it is essential that the treatment of this disease would be adequate. The results of numerous studies indicate that the worldwide therapy of gout is insufficient in most patients. There is no doubt that this assessment is true for the treatment of gout in the Republic of Serbia, and the reasons for such an assessment are numerous. The most important reason is related to the choice of drugs, because in Serbia they are only available xanthine oxidase inhibitors, which reduce the formation of uric acid, while drugs that increase the excretion of uric acid - uricosuric drugs are not registered. Beside uricosurics, in Serbia is not registered neither colchicine, a drug that has a very important role in the prevention of adverse effects of antihyperuricaemia drugs in the first few weeks of treatment.

Key words: gout, allopurinol, febuxostat, lesinurad.

RETRACTED