

Ефикасност и безбедност примене различитих доза алопуринола код болесника са гихтом

Марија Радак-Перовић^{1,2}, Мирјана Златковић-Швенда²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за реуматологију, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Алопуринол је лек избора за дугорочну контролу хиперурикемије код болесника са гихтом.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају ефикасност и безбедност примене различитих доза алопуринола које су неопходне за постизање дефинисаног терапијског циља – одржавање концентрације мокраћне киселине у серуму (сМК) до $360 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl).

Методе рада Ова проспективна студија је обухватила болеснике с примарним гихтом и нормалном функцијом јетре и бубрега код којих је забележен барем један од следећих критеријума: 1) више од два рецидива гихта годишње; 2) постојање тофуса; 3) хронична уратна артропатија или рендгенски налаз ерозија. Болесницима је алопуринол дат у постепено растућој дози ($100, 200, 300 \text{ mg}$ дневно), која је повећавана на четири недеље до постизања терапијског циља или до појаве нежељеног ефекта.

Резултати Испитивањем је био обухваћен 41 болесник, али је студију завршило 27 испитаника. Терапијски циљ је постигнут код 19 (70,4%) болесника који су примали алопуринол у дози од 300 mg дневно. После повећања дозе до 600 mg на дан, терапијски циљ је постигнут код укупно 25 испитаника (92,5%). Нежељена дејства лека су забележена код 12 болесника. Рецидив гихта је био најчешћи нежељени догађај. У односу на почетне вредности сМК од $533,9 \pm 83,4 \mu\text{mol/l}$, применом алопуринола у дози од 300 mg дневно она је смањена на $346,9 \pm 87,9 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,000$), а применом у дозама до 600 mg дневно на $274,9 \pm 92,7 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,000$).

Закључак Код две трећине болесника са гихтом терапијски циљ – концентрација сМК до $360 \mu\text{mol/l}$ – постигнут је алопуринолом у дози од 300 mg дневно. Након повећања дозе лека до 600 mg на дан, терапијски циљ је остварен код чак 92,5% болесника. Ове се дозе у начелу добро подносе у условима очуване функције бубрега.

Кључне речи: гихт; контрола хиперуратемије; ефикасност; безбедност; алопуринол

УВОД

Алопуринол је лек избора, а код нас практично и једини лек за дугорочну контролу хиперуратемије код болесника са гихтом. Препоруке *EULAR* засноване на доказима упућују на постепено повећање дозе алопуринола чак до 900 mg дневно под условом да су функције јетре и бубрега нормалне. Циљ терапије је да се концентрација мокраћне киселине у серуму (сМК) одржи испод $360 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) и тиме спрече рецидиви гихта с прогностички неповољним током и исходом болести [1]. Сличне су – чак и строже – препоруке Британског реуматолошког друштва [2]. Болесници с тофусним гихтом имају тежи метаболички поремећај током дужег периода и веће концентрације урата у ткивима. Да би се омогућиле мобилност и евакуација великих ткивних депоа урата, треба одржавати уратемију до $300 \mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl). Супротно оваквим препорукама, у клиничкој пракси се најчешће примењује $100\text{--}200 \text{ mg}$ алопуринола дневно [3]. Искуства с ефикасношћу и безбедношћу већих доза овог лека су ограничена [4, 5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају ефикасност и безбедност примене различитих доза алопуринола неопходних за постизање концентрације сМК до $360 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl).

МЕТОДЕ РАДА

Проспективном, отвореном, неконтролисаним студијом био је обухваћен 41 претходно нелечен болесник с примарним гихтом према дијагностичким критеријумима Америчког колеџа за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) [6]. Услови за укључивање испитаника у студију били су постојање индикација за хроничну антихиперуратемијску терапију и нормална функција бубрега и јетре. Индикације за увођење терапије дефинисане су на следећи начин: 1) више од два рецидива гихта годишње; 2) тофуси; и/или 3) хронична уратна артропатија или рендгенски налаз ерозија.

Болесницима је алопуринол примењиван у постепено растућој дози ($100, 200, 300 \text{ mg}$ дневно), која је повећавана на четири недеље.

Correspondence to:

Marija RADAK-PEROVIĆ
Institut za reumatologiju
Resavska 69, 11000 Beograd
Srbija
marijaradak@yahoo.com

Ако је болесник добро подносио терапију, али није постигнута концентрација cMK до $360 \mu\text{mol/l}$, доза лека је даље повећавана за 100 mg месечно до постизања терапијског циља или до појаве нежељених ефеката. Профилакса индукованих напада гихта применом нестероидних антиреуматика преписана је болесницима током првог месеца хипоуратемијске терапије.

РЕЗУЛТАТИ

Студију је, од 41 болесника на почетку истраживања, завршило 27 испитаника, док је клиничко праћење два болесника обустављено. Терапијски циљ је постигнут код 19 (70,4%) испитаника који су примали алопуринол у дози од 300 mg дневно и код шест болесника (од осам) који су добијали веће дозе лека. После повећања дозе до 600 mg дневно (просечно $525,0 \pm 88,6 \text{ mg}$ дневно) терапијски циљ је постигнут код 25 (92,5%) болесника. Демографски, клинички и лабораторијски подаци о испитаницима дати су у табели 1.

Нежељена дејства лека су забележена код 12 болесника (Табела 2). Рецидив гихта је био најчешћи нежељени догађај, а установљен је код седам болесника – код пет који су примали алопуринол у дози од 300 mg дневно и код два која су примала лек у дози до 600 mg дневно. Осим тога, код два болесника која су добијала лек у мањој дози установљена је тромбоцитопенија, док је код два болесника која су примала већу дозу лека утврђен двоструки скок трансаминазе (AST). Свраб је уочен код само једног испитаника. Нежељена дејства су била благог интензитета, тако да терапија није обустављана.

Табела 1. Демографске, клиничке и лабораторијске одлике болесника
Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients

Обележје Variable		Вредност Value	
		$\bar{X} \pm SD$	Min-Max
Старост (године) Age (years)		58.4 ± 10.4	35–81
Трајање болести (године) Disease duration (years)		9.8 ± 9.2	0.12–30
cMK ($\mu\text{mol/l}$) SUc ($\mu\text{mol/L}$)	Почетна вредност Baseline	533.9 ± 83.4	371–707
	Алопуринол 300 mg дневно Allopurinol 300 mg/day	346.9 ± 87.9	179–578
	Алопуринол $400\text{--}600 \text{ mg}$ дневно Allopurinol 400–600 mg/day	274.9 ± 92.7	169–446
Креатинин у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	Почетна вредност Baseline	100.0 ± 22.0	55–159
	Алопуринол 300 mg дневно Allopurinol 300 mg/day	102.6 ± 18.3	72–145
	Алопуринол $400\text{--}600 \text{ mg}$ дневно Allopurinol 400–600 mg/day	111.6 ± 22.9	95–141
Обележје Variable		Број болесника (%) Number of patients (%)	
		Da/Yes	Ne/No
Постигнут циљ терапије Treatment target achieved	Алопуринол 300 mg дневно Allopurinol 300 mg/day	19 (70.4)	8 (29.6)
	Алопуринол $400\text{--}600 \text{ mg}$ дневно Allopurinol 400–600 mg/day	6 (75.0)	2 (25.0)

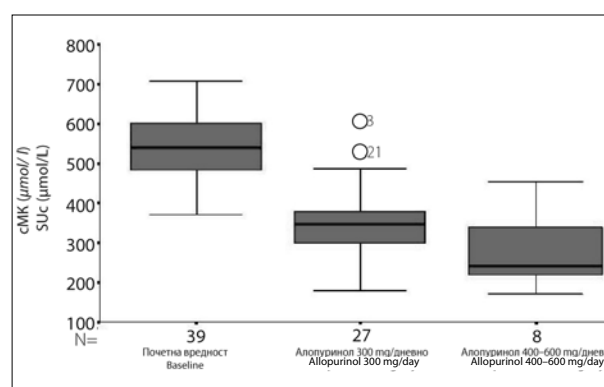
cMK – ниво мокраћне киселине у серуму
SUc – serum uric acid concentration

Табела 2. Нежељена дејства лека

Table 2. Adverse events

Нежељена дејства Adverse events	Доза алопуринола (mg дневно) Allopurinol dose (mg/day)	
	300 (n=19)	400–600 (n=8)
Нема None	12 (63%)	3 (37%)
Рецидив Gouty flares	5 (26%)	2 (25%)
Тромбоцитопенија Thrombocytopenia	2 (11%)	–
Повећан ниво AST AST increase	–	2 (25%)
Свраб Rash	–	1 (13%)

n – број болесника; AST – трансаминазе
n – number of patients; AST – transaminases



Графикон 1. Концентрација мокраћне киселине у серуму (cMK) код болесника лечених алопуринолом

Graph 1. Serum uric acid concentration (SUc) in allopurinol treated patients

Применом алопуринола у дози од 300 mg дневно постигнуто је значајно ($p=0,000$) смањење нивоа сМК ($353,4\pm 95,9 \mu\text{mol/l}$) у односу на почетне вредности ($512,7\pm 106,5 \mu\text{mol/l}$). Статистички значајно смањење просечне концентрације сМК ($p=0,000$) у односу на почетне вредности постигнуто је и применом лека у дозама до 600 mg дневно ($251\pm 73,3 \mu\text{mol/l}$) (Графикон 1).

Повећање дозе алопуринола до 600 mg дневно код болесника који после тромесечне примене лека у дози од 300 mg дневно нису достигли циљну вредност уратемије довело је до додатног смањења сМК у просеку за $181,7\pm 131,8 \mu\text{mol/l}$ у односу на мању дозу.

ДИСКУСИЈА

Примарни терапијски циљ био је ниво сМК до $360 \mu\text{mol/l}$ и постигнут је код 70,4% испитаника наше студије применом алопуринола у дози од 300 mg дневно. Даљим повећањем дозе лека до 600 mg дневно терапијски циљ је постигнут код 92,5% болесника. Постепено повећање дозе до 600 mg дневно болесници су добро поднели. Није било теже хепатотоксичности, цитопенија или алергијских реакција у односу на дозу од 300 mg на дан.

Процент остварења терапијског циља је у нашем испитивању нешто већи у поређењу с резултатима других аутора [4, 5]. Стопе постизања терапијског циља с истим дозама лека и компарабилним почетним нивоима сМК у овим студијама биле су 78% и 53%. Ово је свакако последица различито дефинисаних терапијских циљева [4, 5]. У обе поменуте студије терапијски циљ је био постизање концентрације сМК до $300 \mu\text{mol/l}$. Разлика у односу на хронотерапију је додатно објашњење за разлике у ефикасности, бар када је у питању студија Рундлеса (*Rundles*) и сарадника [4]. Укупна дневна доза лека је у овој студији узимана једнократно. Међутим, према препоруци произвођача, дељењем укупне дневне дозе алопуринола која је већа од 300 mg на дан у две појединачне дозе постиже се већа концентрација метаболички активног оксипуринола и тиме већа инхибиција ксантин-оксидазе.

Дебата у вези с терапијским циљевима дефинисаних нивоима сМК још траје. Сходно препорукама *EULAR*, уратемија мања од $360 \mu\text{mol/l}$ је терапијски циљ којем треба тежити [1]. Ипак, ово је горња граница растворљивости МК при температури од 36°C . Снижење температуре смањује растворљивост МК, чиме се објашњава чињеница да је палац предилекциона

локализација за гихт. Препоруке из Водича Британског реуматолошког друштва [2] подржане су налазима да се рецидиви гихта успешније спречавају а тофуси брже топе ако се сМК одржава на нивоу до $300 \mu\text{mol/l}$ [7, 8, 9].

Наши налази у вези са безбедношћу терапије у складу су с резултатима ранијих испитивања [10, 11]. Ипак, ово су резултати испитивања код болесника с нормалном бубрежном функцијом и питање је да ли се могу односити и на оне са инсуфицијенцијом бубрега. Нови лекови за контролу хиперурикемије из групе селективних инхибитора ксантин-оксидазе који се не излучују преко бубрега су решење за овакве проблеме [12].

Поставља се и питање да ли је тромесечна терапија алопуринолом у постепено растућој дози довољно дуга за тачну процену ефикасности лека. Код болесника који немају гихт полуживот сМК је 0,85 дана [13]. Код болесника с најтежим облицима хипоекскреције (клиренс МК мањи од $1,5 \text{ ml/min}$) полуживот је четири дана. Пошто се стабилно метаболичко стање успоставља током пет полуживота, тромесечна примена овога лека је довољан период за процену квалитета лечења чак и када се у обзир узме то да се до дозе од 300 mg дневно дошло постепеним повећањем.

Особе оболеле од гихта се у периоду између два напада осећају потпуно здравим, тако да је терапијска пријемчивост код ове популације генерално лоша [14]. Овом студијом није предвиђено мерење концентрације оксипуринола, тако да се лоша сарадња с неким болесницима не може искључити.

Терапијски циљ дефинисан задатим нивоима МК би се можда могао сматрати суругатом клиничког успеха. Бројне студије су показале да степен снижења уратемије директно корелира са смањењем броја напада гихта и брзином топлења тофуса, па је уратемија значајна варијабла у клиничкој процени ефикасности хипоуратемијске терапије [7, 8, 9].

ЗАКЉУЧАК

Примарни терапијски циљ (ниво сМК мањи од $360 \mu\text{mol/l}$) постигнут је применом алопуринола у дози од 300 mg дневно код две трећине болесника са гихтом. Даљим повећањем дозе лека до 600 mg дневно терапијски циљ је постигнут код 92,5% болесника. У условима очуване функције бубрега и јетре ове се дозе добро подносе.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for GOUT. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1312-24.
- Jordan KM, Cameron JS, Sneith M, Zhang W, Doherty M, Seckl I, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology.* 2007; 46:1372-4.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:822-9.
- Rundles RW, Metz EN, Silberman HR. Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med.* 1966; 64:229-58.
- Reinders KM, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, et al. 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; 68:892-7.
- Wallace SL. Preliminary criteria for the classification of the acute gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20:895-900.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A Retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:321-5.
- Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol.* 2001; 28:577-80.
- Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol.* 2006; 12:61-5.
- Terkeltaub RA. Gout. *N Engl J Med.* 2003; 349:1647-55.
- Rott KT, Agudelo CA. Gout. *JAMA.* 2003; 289:2857-60.
- Terkeltaub R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11:236.
- Talbott JH, Yu TF. Comparative physiology of uric acid metabolism and mechanism of its excretion. In: *Gout and Uric Acid Metabolism.* New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation; 1976. p.58-73.
- Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, MacDonald P, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol.* 2004; 31:1575-81.

The Efficacy and Tolerability of Allopurinol Dose Escalation in Patients with Gout

Marija Radak-Perović^{1,2}, Mirjana Zlatković-Švenda²

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Allopurinol is still the drug of choice for the long-term control of hyperuricemia in patients with gout.

Objective The aim of the study was to investigate the efficacy and tolerability of different allopurinol doses used in order to attain a target serum uric acid concentration (SUC) of <6 mg/dl (360 µmol/L).

Methods Prospective trial was carried out in patients with primary gout and normal renal function, no relevant liver disease, and SUC-lowering treatment indications involving 1-2 gout episodes per year, presence of tophus and/or chronic urate arthropathy or X-ray finding of erosions. The patients were administered allopurinol in a step-up dose scheme (beginning with 100 mg/day then raised for 100 mg every four weeks) until therapeutic goal was achieved or development of adverse effects.

Results Forty-one patients were enrolled in the study; 27 ended it so far. The treatment target was reached in 19/27 patients

using allopurinol 300 mg/day (70.4%). After the increased dose up to 600 mg/day, the overall treatment success was reached in 25/27 patients (92.5%). Adverse drug reactions (ADRs) were evidenced in 12/27 patients; the most frequent ADRs were gouty flares. The mean SUC reduction from baseline 533.9±83.4 µmol/L to 346.9±87.9 µmol/L was obtained with allopurinol at a dose of 300 mg/day (p=0.000) as well as at a dose up to 600 mg/day (274.9±92.7 µmol/L) (p=0.000).

Conclusions Most of the investigated gouty patients attained target SUC <360 mmol/L at a 300 mg/day allopurinol dose. However, in 30% of patients further dose escalation up to 600 mg/day was needed but the increased dose was well tolerated, and the therapeutic goal was achieved even in 92.5% of patients. Such doses are in general well tolerated under the conditions of well preserved renal function.

Keywords: gout; control of hyperuricemia; efficacy; tolerability; allopurinol

Примљен • Received: 26/09/2011

Прихваћен • Accepted: 19/12/2011