Leki urykozuryczne nowej generacji, inhibitory oksydazy ksantynowej a terapia skojarzona jako opcje w farmakoterapii dny moczanowej – przegląd piśmiennictwa

Daniel Wiśniewski¹, Izabela Uzar²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Farmakologii Ogólnej i Farmakoekonomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Zakład Farmakologii Ogólnej i Farmakoekonomiki, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Daniel Wiśniewski, ul. Żołnierska 48, 71-230 Szczecin, e-mail: d.wisniewski1984@wp.pl

Patofizjologia i epidemiologia

Dna moczanowa polega na bolesnym zapaleniu stawów, najczęściej pierwszego śródstopno-paliczkowego, wynikającym z wytrącania się kryształów moczanu monosodowego w przestrzeni stawu i otaczających tkanek w następstwie hiperurykემii [1]. Po chorobie zwyrodnieniowej stawów (27 mln przypadków) jest najczęstszym typem zapalenia stawów w dorosłej populacji USA [2]. W krajach rozwiniętych, zwłaszcza USA i Wielkiej Brytanii, osiąga zapadalność od 13,9/1000 do nawet 39/1000, która zwiększa się z wiekiem [2, 3]. Czynniki ryzyka są też współistniejące choroby ogólnoustrojowe, takie jak niewydolność serca, w tym zastoinowa, miażdżyca tętnic i przewlekła choroba nerek – PChN, a także błędy dietetyczne z następowym zespołem metabolicznym (cukrzyca typu 2, hipertriglicydemia, obniżenie stężenia frakcji HDL, nadciśnienie tętnicze, otyłość) [3, 4]. Epizody sercowo-naczyniowe wprawdzie nie są przyczyną dny, ale z nią współwystępują [4, 5]. Badania Zhu i wsp. wyodrębniają czynniki otyłości i nadciśnienia tętniczego, podkreślając ich szczególny wpływ na zwiększenie się zachorowalności w latach 1987–2007. Zwraca uwagę fakt, że wnioski pochodziły z badań na reprezentatywnej próbie Amerykanów (N = 5707), zaś ekstrapolacja trendu oparła się na porównaniu do nawet 3,29-krotnie większej próby z poprzedniego badania (N = 18825) [2]. Estymacja Lawrence i wsp. wskazuje wzrost zapadalności z 2,1 mln w 1995 r. do 3 mln w 2005 r. Jednocześnie z braku kompletnych badań, według autorów,

The new generation uricosuric drugs, xanthine oxidase inhibitors, and combination therapy as options for gout pharmacotherapy – a review paper

Due to adverse effects, uricosuric drugs have been withdrawn only for gout support. Xanthine oxidase inhibitors (XOI) took their place as the drugs of choice. Although they are easier to monitor and free from many side effects, they have a limited spectrum of associations within their own drug group and must be used with caution especially in older patients. New generation uricosuric medications, which can be used alone in patients resistant to XOI, have also been initiated for combination with XOI. The latest randomized trials seek to demonstrate the efficacy of combination medications instead of selective drug class assessments. Recently IL-1 blockers have been the subject of the analysis, too. Although their beneficial therapeutic effect in the gout exacerbation phase has been detected, the use of them has been limited by numerous contraindications and therefore committed in the National Institute for Health and Care Excellence recommendation. The aim of the scientific paper is to review the world literature on the evolution of gout pharmacology standards with particular emphasis on recently promoted combination therapy.

Keywords: new generation uricosuric drugs xanthine oxidase inhibitors – XOI combination therapy.

© Farm Pol, 2019, 75(5): 251–255

pełna liczba przypadków pozostaje nieznana [1]. Badania Soriano i wsp. do już wymienionych czynników ryzyka dołączają nadmierne spożywanie alkoholu, stosowanie leków moczopędnych lub cyklosporyny, a z chorób towarzyszących – łuszczykę [3]. Khana i wsp. listę chorób uzupełniają o choroby mielo- i limfoproliferacyjne. Precyzują też, że czynniki ryzyka mogą być zarówno

wrodzone (nieprawidłowość metabolizmu puryn), jak i nabyte (zatrucie ołowiem) [6]. Proporcja płci wśród nowo diagnozowanych pacjentów wynosi 4,42(m):1,32(k). Wnioski oparto na 24768 odkrytych zachorowaniach w kohorcie 1775505 Brytyjczyków w wieku 20–89 lat, za lata 2000–2007 [3]. Ta wartość prawdopodobnie jest niedoszacowana, ponieważ z badań Richette i wsp. wynika, że rozpoznaje się zaledwie mniej niż połowę przypadków dny [5]. W co najmniej 90% przypadków dna moczanowa wynika z hiperurykემii spowodowanej zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego [7]. Fizjologicznie ok. 90% nerkowo filtrowanego moczanu jest resorbowane w kanalik proksymalnym, a pozostała część, wraz z 60–70% kwasu moczowego, ulega codziennej eliminacji z moczem [8–11]. Współistnienie niedomogi filtracji kłębuszkowej ze zwiększonym mechanizmem reabsorpcji prowadzi do zalegania kwasu moczowego. Predyktorami patologicznego wzmocnienia reabsorpcji są również: nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, tiazydowe lub pętlowe leki moczopędne i alkohol [12]. Nadmiar fruktozy zwłaszcza w zachodnich dietach promuje hiperurykemię [13], na co nakłada się nadekspresja genów kodujących transporter kwasu moczowego URAT1, glukozy GLUT9 i białko oporności wielolekowej ABCG2, odpowiednio SLC22A12, SLC2A9, ABCG2 [8,14–16].

Cel farmakoterapii i stosowane leki

Celem farmakoterapii dny moczanowej jest zmniejszenie częstości występowania ostrych lub nawracających napadów bólu oraz stanu zapalnego poprzez obniżenie lub utrzymanie stężenia moczanów w surowicy poniżej poziomu ok. 6,8 mg/dL (360 mmol/l), wyznaczającego granicę ich rozpuszczalności w moczu [17]. W fazie zaostrzeń farmakoterapia opiera się na niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ) i wewnątrzstawowych kortykosteroidach. Fazę przewlekłą leczy się allopurinolem albo febuksostatem z/bez probenecydu. Do leczenia postaci opornych stosuje się też benzbromaron i peglotykazę [5,17–20]. Mimo zróżnicowanych metod leczenia wyniki często nie są satysfakcjonujące. Pacjenci, u których nie udaje się unormować stężenia kwasu moczowego w surowicy, zachowują skłonność do napadów dny. Najnowsze badania nad przekaźnikami moczanowymi w kanalikach proksymalnych umożliwiły opracowanie leków urykozurycznych nowej generacji, w tym lezynuradu [14]. Leki te są rekomendowane pacjentom zarówno z ostrą dną, jak i oporną na allopurinol czy febuksostat [5,18].

Rodzaje farmakoterapii

Historia farmakoterapii dny moczanowej zaczęła się od kwasu acetylosalicylowego. Został on jednak szybko wyeliminowany z powodu działań niepożądanych obserwowanych zwłaszcza przy dużych dawkach [17]. Zwiększenie zapadalności na dnę, szczególnie w krajach rozwiniętych, zmotywowało badaczy do poszukiwania nowych metod farmakoterapii. Rozwiązaniem okazały się nowatorskie leki zmniejszające stężenie moczanu. Aby zmaksymalizować efekt, preferowano środki synergistyczne wobec starszych generacji leków urykozurycznych [18]. Złotym standardem okazały się XOİ (inhibitory oksydazy ksantynowej), których przewaga polegała na braku konieczności stałego monitorowania stężenia mocznika i eliminacji ryzyka alkilacji moczu podczas terapii nawadniającej [18, 19]. Leki urykozuryczne zostały więc pozostawione do leczenia wspomagającego, zwłaszcza u pacjentów opornych na XOİ, choć nadal dyskutuje się nad ich równorzędnością. Badania dowodzą porównywalności efektów z XOİ, jednak przy znacznie wyższym ryzyku kamicy nerkowej i nieznacznie podwyższonej hepatotoksyczności [19–21]. Obecne badania z randomizacją zmierzają więc raczej w kierunku oceny skuteczności terapii skojarzonych niż samodzielnego stosowania leków urykozurycznych, w tym nawet ich nowszych generacji. Dowodzi się istotnie wyższej skuteczności leczenia skojarzonego przy braku działań niepożądanych dla kombinacji lezynurad–allopurinol i działań ograniczonych tylko do zmian skórnych dla kombinacji lezynurad–febuksostat [22, 23]. Wykazano też, że w skojarzeniu z XOİ lezynurad w dawce 200 mg na dobę o 10–20% zmniejsza stężenie mocznika w surowicy. Rekomenduje się go w kombinacji z XOİ i przy GFR>45 ml/min [24]. Na jego tle probenecyd uzyskał porównywalne wyniki, choć przy mniejszym spektrum zastosowania (z wyłączeniem 4–5 stadium PChN). Dopuszcza się go więc tylko w kombinacji z XOİ i przy zachowaniu ostrożności, ponieważ odnotowano szereg działań niepożądanych [5, 18, 20]. Febuksostat, który w badaniach porównawczych wykazał nawet wyższą skuteczność od allopurinolu, w dawce dobowej 240 mg musi być stosowany ostrożnie. Jednak działania niepożądane są rzadsze i mniej poważne niż probenecydu [25]. Reasumując, za złoty standard uznaje się allopurinol w początkowej dawce dobowej 50–100 mg w zależności od odpowiedzi nerek zwiększonej nawet do 900 mg na dobę po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a u pacjentów z nietolerancją lub obniżonym metabolizmem allopurinolu – febuksostat w początkowej dawce dobowej 80 mg i maksymalnej 120 mg (taki sam okres do zwiększenia dawki) [18]. W razie

niepowodzenia albo dołącza się sulfipirazon, benzbromaron lub probenecyd, albo stosuje się je osobno [20, 26]. W fazie zaostrzenia zaleca się maksymalne dawki NLPZ (selektywne inhibitory COX-2) lub 500 mg kolchicyny w dawce podzielonej bądź jednorazowej [16, 17, 27]. Pacjentom z nietolerancją NLPZ/kolchicyny rekomenduje się natomiast albo prednizon w doustnej dawce dziennej 30–35 mg (lub równowartość w iniekcjach domięśniowych/dożylnych/dostawowych), albo inhibitory IL-1 (druga opcja dopiero czeka na zatwierdzenie przez *National Institute for Health and Care Excellence*) [5, 19]. Szanse coraz nowocześniejszej farmakoterapii daje postęp w precyzyjnym oznaczaniu stężenia mocznika w surowicy za pomocą markerów URAT1 i GLUT9, kodowanych przed geny SLC22A12 i SLC2A9, a także markera ABCG2. Kierunek zmian to poszukiwanie środków gwarantujących niskie stężenie kwasu moczowego w surowicy przy jednoczesnej prewencji nawrotów [8, 14–16]. Ten postulat próbuje się zrealizować na kilka sposobów. Mimo związku markerów dny z ograniczeniem wydalania kwasu moczowego, jednym z testowanych sposobów jest hamowanie URAT1, przynajmniej u niektórych pacjentów. Efekty są jednak zróżnicowane [7, 14]. Do nowych selektywnych inhibitorów URAT1 dołącza się też komponentę przeciwzapalną (np. arhalofenat) [28]. Wnikliwe badania molekularne pozwoliły określić punkty uchwytu inhibitorów URAT1: seryny-35, fenyloalaniny-365 i izoleucyny-481 [16]. Pogłębienie wiedzy z pewnością sprzyja poszukiwaniu nowych generacji leków urykozurycznych zdolnych wzmacniać efekt XOİ. Warunkiem powodzenia jest jednak zwiększenie bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza u pacjentów w 3. i wyższym stadium PChN [23, 24, 29].

Efektywność terapii opartej na XOİ jest ograniczona, ponieważ nie można ich kojarzyć dowolnie. Badania wykazały poważne działania niepożądane dla terapii rozszerzających spektrum skojarzeń (mimo spektakularności efektu terapeutycznego). Szczególnie u starszych pacjentów leczonych XOİ, stwierdza się zwiększone ryzyko niewydolności nerek [30]. Wzrost powikłań odnotowuje się też dla HLA B – genotypu 5801 [30]. Sukces XOİ nie zahamował więc badań nad doskonaleniem leków urykozurycznych, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów z nietolerancją XOİ, w tym chorych na niewydolność nerek i kobiet [30]. Udowodniono, że u starannie wyselekcjonowanej grupy dołączenie do leków urykozurycznych losartanu czy fenofibratu może odnieść pozytywny efekt. Losartan o 10% zmniejsza stężenie kwasu moczowego w surowicy (fenofibrat o jeszcze więcej), choć sporadyczność prób klinicznych obniża wiarygodność wniosków [20].

Mechanizmy działania leków

Leki urykozuryczne zwiększają wydalanie moczu poprzez konkurencyjne hamowanie organicznych transporterów anionów (OAT) odpowiedzialnych za reabsorpcję przefiltrowanego kwasu moczowego w świetle kanalików proksymalnych [31]. Oprócz OAT (1, 3 i 4), transporterami są: URAT1 i GLUT9 [31]. Głównymi lekami grupy są probenecyd i benzbromaron. Sulfipirazon ma bardzo ograniczone zastosowanie [31]. Efekt terapeutyczny jest porównywalny z allopurinolem, jednak przy ryzyku poważnych działań niepożądanych: w przypadku benzbromaronu – poważnej hepatoksyczności, probenecydu – kamicy moczowej [7, 8, 21, 22, 32]. Dla porównania, ani probenecyd, ani allopurinol nie wykazują toksyczności mitochondrialnej [31]. Także w odróżnieniu od benzbromaronu, nie pobudzają one receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów (PPAR- γ) odpowiedzialnego za zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (pod warunkiem nieprzekraczania zalecanych dawek) [7]. Wyższość allopurinolu nad probenecydem wynika też z niekorzystnych właściwości farmakodynamicznych tego drugiego, mianowicie hamowania OAT1/SLC22A6 i OAT3/SLC22A8 powodujących interakcje międzylekowe [33, 34]. Jednak nietolerancja XOİ lub brak odpowiedzi terapeutycznej nadal zmuszają do stosowania probenecydu. W pierwszym przypadku zastępuje on allopurinol, a w drugim włączany jest do leczenia skojarzonego [31]. Badania potwierdziły wyższą efektywność kombinacji niż monoterapii [5, 20–23].

W kanalikach proksymalnych lezynurad działa jak URAT1 i inhibitor OAT4. URAT1 odpowiada za wchłanianie kwasu moczowego, podczas gdy OAT4 zwiększa hiperurykemię związaną z diuretykiem [7]. Lezynurad nie wchodzi w interakcje z OAT1, OAT3 ani z GLUT9 (w odróżnieniu od probenecydu), w porównaniu do benzbromaronu wykazuje natomiast niższą toksyczność mitochondrialną i mniejsze powinowactwo do receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów gamma (PPAR) [7]. Jest bezpieczny, jednak w dawce 400 mg według większości badań może wywoływać odwracalne podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy [35–37]. Wyjątkiem są Tausche i wsp. którzy wykazali cofnięcie się działania niepożądanego w zaledwie mniej niż połowie przypadków [38]. Wobec powyższego rekomenduje się kombinację z XOİ [39].

Febuksostat (XOİ) hamuje przemianę hipoksantyny do ksantyny i dalej do moczanu. Tym samym ogranicza wytwarzanie moczanu z purynowych prekursorów [40]. Nie powinno się go łączyć z azatiopryną (ani allopurinolem). Kombinacja może

skutkować nadprodukcją nukleotydu 6-tioguaniny i zwiększać ryzyko mielosupresji [40]. Nie odnotowano jednak istotnych działań niepożądanych kombinacji febuksostatu z kolchicyną, naproksenem, indometacyną, hydrochlorotiazylem, warfaryną czy dezypraminą [41], natomiast połączenie z lezy-nuradem (lub arhalofenatem) zwiększa nawet efekt terapeutyczny [42]. W porównaniu do allopurinolu, mimo większej skuteczności, cechuje go nieznacznie większe ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelnych. W leczeniu łagodnych i umiarkowanych zaburzeń pracy nerek nie trzeba dostosowywać dawki [40]. Zawsze jednak należy pamiętać o monitorowaniu parametrów wątrobowych, ponieważ febuksostat zwiększa aktywność aminotransferaz wątrobowych [40].

Wnioski

1. Ewolucja farmakoterapii dny moczanowej dążyła – przede wszystkim – do redukcji działań niepożądanych obserwowanych dla pierwszych leków urykozurycznych. Priorytetem było podniesienie bezpieczeństwa leczenia.
2. Farmakoterapia skojarzona zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (lub znosi je całkowicie) przy porównywalnych wynikach z XOİ czy lekami urykozurycznymi nowej generacji, a czasem nawet przewyższających ich efekt.

Otrzymano: 2019.05.15 · Zaakceptowano: 2019.05.21

Piśmiennictwo

1. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008, 58(1): 26–35.
2. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K.: Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(10): 3136–3141.
3. Soriano L.C., Rothenbacher D., Choi H.K. et al.: Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther.* 2011, 13(2): R39.
4. Gustafsson D., Unwin R.: The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol.* 2013, 14(1): 164.
5. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al.: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017, 76(1): 29–42.
6. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. 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.* 2012, 64:1431–1446.
7. Miner J., Tan P.K., Hyndman D. et al.: Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Res Ther.* 2016, 18: 214.
8. Terkeltaub R.: Emerging uricosurics for gout. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017, 10(3): 247–249.
9. Mandal A.K., Mount D.B.: The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015, 77: 323–345.
10. Ichida K., Matsuo H., Takada T. et al.: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 2012, 3: 764.
11. Liu S., Perez-Ruiz F., Miner J.N.: Patients with gout differ from healthy subjects in renal response to changes in serum uric acid. *Joint Bone Spine.* 2017, 84(2): 183–188.

12. Perez-Ruiz F., Aniel-Quiroga M.A., Herrero-Beites A.M. et al.: Renal clearance of uric acid is linked to insulin resistance and lower excretion of sodium in gout patients. *Rheumatol Int.* 2015, 35:1519–1524.
13. Merriman T.R., Dalbeth N., Johnson R.J.: Sugar-sweetened beverages, urate, gout and genetic interaction. *Pac Health Dialog.* 2014, 20: 31–38.
14. Dalbeth N., Choi H.K., Terkeltaub R.: Gout. A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheum.* 2017, 1(69): 22–34.
15. Torres R.J., de Miguel E., Bailén R. et al.: Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion. *J Rheumatol.* 2014, 41: 1863–1870.
16. Tan P.K., Ostertag T.M., Miner J.N.: Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1. *Sci Rep.* 2016, 6: 34995.
17. Zhang W., Doherty M., Bardin T. 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2006, 65(10): 1312–1324.
18. Hui M., Carr A., Cameron S. et al.: The British Society for Rheumatology Guideline for the Management for Gout. *Rheumatology* 2017, 56(7): 1056–1059.
19. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M. et al.: British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2007, 8(46): 1372–1374.
20. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. 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.* 2012, 64: 1431–1446.
21. Kydd A.S., Seth R., Buchbinder R. et al.: Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, 14(11): CD010457.
22. Hautekeer M.L., Henrion J., Naegels S. et al.: Severe hepatotoxicity related to benzarone: a report of three cases with two fatalities. *Liver Int.* 1995, 15(1): 25–29.
23. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J. et al.: Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69(1): 203–212.
24. Perez-Ruiz F., Sundry J.S., Miner J.N. et al.: 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: 1074–1080.
25. Jansen T.L., Perez-Ruiz F., Tausche A.-K. et al.: International position paper on the appropriate use of uricosurics with the introduction of lesinurad. *Clin Rheumatol.* 2018, 12(37): 3159–3165.
26. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. 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): 1540–1548.
27. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al.: American College of Rheumatology guidelines for management of gout, part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012, 64(10): 1447–1461.
28. Pooley J., Steinberg A.S., Choi Y.J. et al.: A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68: 2027–2034.
29. Dua P., Gurrell R., Kirby S. et al.: Acute kidney injury observed during phase 1 clinical trials of a novel xanthine oxidase/URAT1 dual inhibitor PF-06743649. *Clin Rheumatol.* 2016, 35: 2045–2051.
30. Finch A., Kubler P.: The management of gout management. *Aust Prescr.* 2016, 39(4): 119–122.
31. Garg Y., Vishant G., Gore R. et al.: Lesinurad, a Novel Uricosuric Drug for Allopurinol-Refractory Gout Patients. *J Clin Diagn Res.* 2018, 12(2): 1–5.
32. Beara-Lasic L., Pillinger M.H., Goldfarb D.S.: Advances in the management of gout: critical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010, 3: 1–10.
33. Cunningham R.F., Israili Z.H., Dayton P.G.: Clinical pharmacokinetics of probenecid. *Clin Pharmacokinet.* 1981, 6(2): 135–151.
34. Sattui S.E., Gaffo A.L.: Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016, 8(4): 145–159.
35. Perez-Ruiz F., Hingorani V., Welp J. et al.: Efficacy and safety of a range of doses of RDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicentre, randomized, doubleblind, placebo controlled, phase 2 experience. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69(3): 121.

36. Perez-Ruiz F., Sundry J., Krishnan E. et al.: FRI0370 Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel URAT1 inhibitor, in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: Results from a randomized, blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study. *Ann Rheum Dis.* 2013, 71(3): 439.
37. Sundry J., Perez-Ruiz F., Krishnan E. et al.: Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: Preliminary results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b extension study. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(10): 1021.
38. Tausche A.K., Alten R., Dalbeth N. et al.: Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology* 2017, 56(12): 2170–2178.
39. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al.: Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase iii clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017, 69(9): 1903–1913.
40. Robinson P.C., Dalbeth N.: Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout. *Expert Opin on Pharmacother.* 2018: 19(11): 1289–1299.
41. Venkat Raman G., Sharman V.L., Lee H.A.: Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *J Intern Med.* 1990, 228(1): 69–71.
42. Edwards N.L.: Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology* 2009, 48(2):15–19.
43. Fleischmann R., Kerr B., Yeh L.T. et al.: Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology* 2014, 53(12): 2167–2174.