

Шта је ново у гихту?

Марија Радак-Перовић, Мирјана Златковић-Швенда

Институт за реуматологију, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Хронична асимптоматска хиперуратемија (АХУ), пароксизам гихта код болесника с хроничном хиперуратемијом (ХУ) и нормоуратемијски напад гихта добро су познати, али недовољно објашњени ентитети. У раду је дат преглед савремене литературе с покушајем њиховог објашњења. Природни ток гихта повезан је с развојем анатомских промена зглобова, чији је степен могуће проценити применом различитих техника визуелизације. У раду су приказане компаративне предности и недостаци сваке од њих. Скоро педесет година на тржишту није било нових лекова за лечење ХУ и гихта, а збрињавање особа с овим обољењима било је прилично занемарено подручје. Повратак фармацеутске индустрије у свет гихта значајно је изменио ту слику. У последњих пет година изведен је велики број проспективних клиничких студија које су испитивале ефикасност и безбедност примене нових лекова за лечење ХУ (фебуксостат, пеглотиказа) и запаљења у гихту (брендирани колхицин, инхибитори интерлеукина 1: анакинра, рилонацепт, канакинумаб). Ови лекови су се показали као ефикасна и безбедна алтернатива алопуринолу, односно нестероидним антиинфламаторним лековима и стероидним антиреуматичима код одређених и добро одабраних индикација. Развој нових лекова је такође довео до индустријске подршке програмима континуиране медицинске едукације (КМЕ) и удружењима особа оболелих од гихта. Само су КМЕ и стално здравствено просвећивање јемство примене прокламованих и на доказима заснованих препорука за лечење болесника са гихтом. Честа појава метаболичког синдрома код ових болесника и кардиоваскуларни ризици који отуда проистичу обавезују на холистички приступ када је реч о препорукама за хигијенско-дијететски режим. У раду су приказани најновији погледи на дијететске факторе ризика и њихов утицај, како на нивое мокраћне киселине и на гихт, тако и на друге компоненте метаболичког синдрома.

Кључне речи: гихт; механизам запаљења; методе визуелизације; фармакотерапија; хигијенско-дијететски режим

УВОД

Гихт, запаљењска болест зглобова, јесте обољење с највећом преваленцијом међу мушкарцима старије животне доби. Поремећај метаболизма пурина с хиперуратемијом (ХУ), као биохемијским изразом овог поремећаја, годинама претходи појави напада гихта. Међутим, свега 5% особа са ХУ има гихт. Између два напада гихта може да прође и неколико година. Приближно половина болесника током акутног напада гихта има нормалне или снижене вредности мокраћне киселине у серуму. Код 5% болесника са гихтом никада се не бележе повишене вредности овог параметра. Асимптоматска хиперуратемија (АХУ), пароксизам гихта код болесника с хроничном ХУ и нормоуратемијски напад гихта су феномени које је тешко објаснити. Одговори на ова питања се донекле могу наћи у: 1) новијим сазнањима о улози урођеног имунског одговора у патогенези гихта, укључујући тзв. *Toll-like* рецепторе (*TR2* и *TR4*) и криопирински пут; 2) феноменима синергије; 3) урикозуричном ефекту проинфламаторних цитокина; и 4) променљивој растворљивости мокраћне киселине [1-10].

„Златни стандард“ за постављање дијагнозе гихта је налаз кристала урата у пунктату

синовијске течности оболелих особа. С обзиром на то да је ножни палац циљни зглоб код сваког другог болесника током првог напада, синовијска течност је тешко доступна за преглед чак и при ултразвучно контролисаној пункцији зглоба. Постоје, додуше, одређена ултразвучна обележја кристалних артритиса која могу бити корисна у постављању дијагнозе гихта. Ипак, имајући у виду масовност болести, дијагнозу би ваљало поставити и лечење започети у амбуланти лекара примарне здравствене заштите. Дијагноза гихта се поставља на основу и клиничких и лабораторијских налаза [11-20].

Алопуринол је деценијама лек избора, а код нас практично једини лек за дугорочно лечење ХУ и гихта. У новије време појавило се неколико нових лекова за лечење гихта, ХУ и сузбијање запаљења који пружају наду. Насупрот овом ентузијазму налази се чињеница да се ни постојеће терапијске могућности не користе рационално. Не познају се довољно или се не поштују индикације за лечење алопуринолом, терапијски циљеви, принципи превенције и надгледања примене терапије, што свакако лоше утиче на ток и исход болести [21-38].

Хигијенско-дијететски режим је важан део укупног лечења болесника са гихтом. Честа појава метаболичког синдрома (дијабетес,

Correspondence to:

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

хиперлипипропротеинемиа, хипертензија и гојазност) код особа оболелих од гихта чини да се препоруке за промену стила живота ових болесника последњих година ревидирају и прилагођавају управо овој чињеници [39-42].

Приврженост прокламованим, на доказима заснованим терапијским принципима и комплијанса у процесу лечења могу се побољшати континуираном медицинском едукацијом (КМЕ) здравствених радника и перманентним здравственим просвећивањем пацијената.

МЕХАНИЗАМ ЗАПАЉЕЊА У ГИХТУ

Акутни стерилни артритис, познат као подагра када је њиме захваћен први метатарзофалангеални (МТР) зглоб палца, најважније је клиничко обележје примарног гихта. Узрок запаљења синовијске овојнице су кристали мокраћне киселине који настају у условима презасићености серума мокраћном киселином. Горња граница растворљивости при одређеној температури и киселости медијума је 7 mg/dl ($429 \mu\text{mol/l}$). Кристали мокраћне киселине покрећу каскаду биохемијских процеса који укључују многе цитокине и медијаторе запаљења, при чему је главни проинфламаторни цитокин интерлеукин 1Б (IL-1B). Полазећи од оваког концепта, пароксизам гихта код болесника с вишегодишњом асимптоматском ХУ и нормоуратемијском појава гихта ентитети су који подједнако збуњују почетнике и искусне лекаре. Одговори на ова питања се у актуелној литератури траже и донекле налазе у: 1) варијабилној растворљивости мокраћне киселине; 2) урикозуричком ефекту проинфламаторних цитокина; и 3) урођеном имунском одговору повезаном с феноменом синергије [1-10].

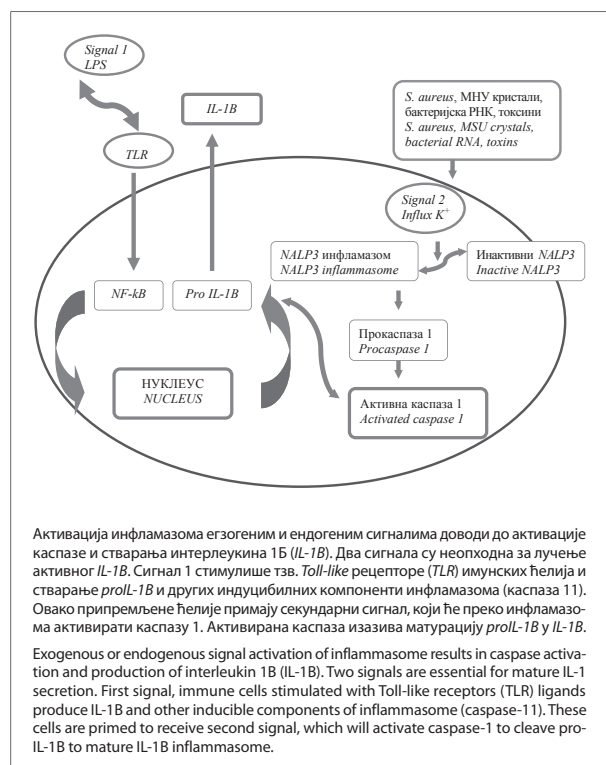
Концентрација мокраћне киселине није једини показатељ њене растворљивости. Постоје у телесним течностима фактори који модификују растворљивост мокраћне киселине и капацитет формирања кристала. У условима *in vitro* је доказано да протеоглигани везивног ткива (нпр. хрскавице) неколико пута повећавају растворљивост мокраћне киселине, а мења се и инфламаторни потенцијал кристала везивањем за протеине плазме. Кристали обложени фрагментима IgG имају већи инфламаторни потенцијал од слободних кристала. Аполипопротеин В повећава растворљивост кристала, а смањује његов инфламаторни потенцијал. Величина кристала, међутим, изгледа да не утиче на његов инфламаторни потенцијал [1, 5]. Разлике у величини (2–11,8 μm) нису доводиле до промене стварања фактора некрозе тумора (енгл. *tumor necrosis factor* – TNF) од стране моноцита, односно макрофага. Мале промене у температури и киселости медијума мењају растворљивост мокраћне киселине и капацитет формирања кристала. Пролазна хипотермија и метаболичка ацидоза смањују растворљивост мокраћне киселине и доводе до кристализације при нормалним концентрацијама мокраћне киселине. Ово објашњава чињеницу да се

код неких болесника са гихтом и особа које злоупотребљавају алкохол практично никада не налази ХУ [10].

Недавно је откривена улога урођеног имунског одговора у патогенези уричког артритиса, укључујући мембранске тзв. *Toll-like* рецепторе и унутарћелијске, тзв. *no-like* рецепторе (NLR), посебно NLRP3 инфламасома (комплекс протеина чијом се каскадном активацијом у крајњој линији производи IL-1B, кључни проинфламаторни цитокин у уричком артритису) (Слика 1) [2, 3, 6]. Сензитивност и специфичност ових сензора у односу на кристале мокраћне киселине је мала. Многи егзогени и ендогени пептидогликани и липополисахариди су лиганди за поменуте рецепторе, а њихово пролазно присуство у зглобу (нпр. транзитрна бактеријемиа) синергијском активношћу са кристалима урата активира инфламасом при оним концентрацијама мокраћне киселине и њених кристала при којима то иначе није могуће [4]. Овакав концепт показује да су напади гихта код болесника с уратном дијатезом могући и при ниским вредностима уратемије под условом да постоји секундарни стимулус, али су ризици, тј. вероватноћа да се рецидив догоди, знатно мањи.

Генетски устројен полиморфизам рецептора може имати за последицу даље смањење њихове осетљивости. Описани су „нокаут“ мишеви за NLRP3 који уопште не реагују на кристале мононатријум-урата (МНУ) повећањем производње IL-1B [2, 3].

Фагоцитоза кристала МНУ повећава концентрацију натријума у ћелији. Последица тога су унутарћелијска хиперволемија и дилуциона хипокалијемиа, која смањује



Слика 1. Структура NALP3 инфламасома и његова активација кристалима урата

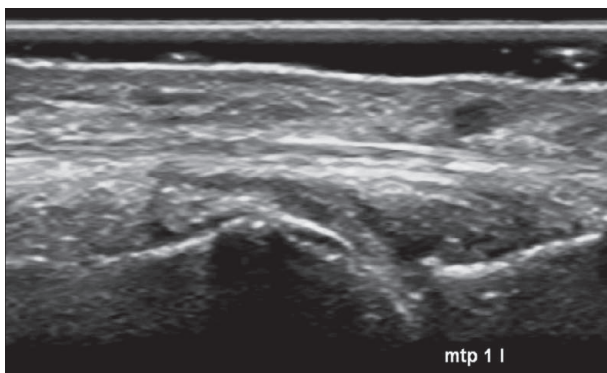
Figure 1. NALP3 inflammasome composition and its activation by MSU crystals

је праг осетљивости за активацију каспазе, ензима који преводи метаболички инертни облик *IL-1B* у активни. Постоје експериментални докази да антималарици повећањем прага осетљивости за активацију каспазе спречавају инфламаторни одговор на кристале [9]. Не постоје клиничке студије које би потврдиле повољан ефекат антималарица у превенцији и лечењу артритиса у гихту, али је оваква претпоставка рационално утемељена.

IL-1B је кључни проинфламаторни цитокин у гихту. Његов урикозурички ефекат одговоран је за нормалне концентрације мокраћне киселине у серуму сваког другог болесника са гихтом током акутног напада [7, 8]. Смањена експресија уратног транспортера, протеина који повећава реасорпцију мокраћне киселине на нивоу проксималних тубула, налази се у основи урикозуричког дејства *IL-1B*. Реалне вредности мокраћне киселине у серуму су, дакле, оне које се бележе у периоду између два напада гихта.

МЕТОДЕ ВИЗУЕЛИЗАЦИЈЕ – ЗНАЧАЈ У ДИЈАГНОСТИЦИ ГИХТА

Класична радиографија није довољно сензитивна за рано откривање ерозивних промена [11, 12]. Стога се наметнула потреба увођења сензитивнијих метода ради правременог препознавања промена и обухватања већег броја болесника одговарајућим терапијским поступцима који треба да спрече пропадање зглобова. Неколико студија је доказало компаративне предности ултразвучне дијагностике у односу на конвенционалну радиографију у раном откривању ерозивних промена код различитих запаљењских артропатија, укључујући и гихт [13-17]. Такође је показано да постоје одређена ултразвучна обележја гихта. Знак двоструке контуре уз површинску маргину зглобне хрскавице је најспецифичнији за уратну артропатију и не виђа се код болести депоновања калцијум-пирофосфата. Налаз хиперехогених поља у синовијској течности (слика снежне мећаве) је ултразвучни налаз који указује на кристално порекло артритиса, али не и на врсту кристала (Слика 2).



Слика 2. Ултразвучни налаз уричког артритиса: хипертрофична хетероехогена синовија с позитивним *Power Doppler* сигналом и знаком двоструке контуре (МТП1)

Figure 2. Ultrasonography of gouty arthritis: hypertrophic and hyperechoic synovia with positive *Power Doppler* signal and double contour sign (MTP1)

Ултразвучно контролисана пункција зглоба је прецизнија и безбеднија за болеснике, који је најрадије и бирају. Ово су довољни разлози да јој се да предност у односу на слепу пункцију. Ипак, чак је и под контролом ултразвука пункција првог МТП зглоба проблем. У недостатку материјала за утврђивање врсте кристала, дијагноза гихта се код већине болесника поставља на основу клиничких и лабораторијски налаза. Јансенс (*Janssens*) и сарадници [18] препоручују клиничко-лабораторијски модел за дијагнозу гихта у примарној здравственој заштити јер је показао високу сензитивност и специфичност у односу на тзв. златни стандард – налаз кристала урата у пунктату синовијске течности (Табела 1). Скор 4 или мањи искључује дијагнозу гихта у 100% случајева; гихт је потврђен код више од 80% болесника са скором 8 и већим. Скор 5–7 чини дијагнозу гихта несигурном. Свега једна трећина ових болесника има гихт и испитивачи указују на потребу анализе синовијске течности на кристале у овој подгрупи. Можда је ипак највећи значај нових метода визуелизације у промени досадашње перцепције стварности. Ултразвучним прегледом се код трећине особа са АХУ уочавају микротофуси, док четвртина ових особа има инфламацију *in situ*. Да ли се овакво стање може сматрати асимптоматским гихтом? И да ли је то аргумент више у прилог схватању да АХУ треба лечити?

Компјутеризована томографија (СТ) је метода која на основу различите густине ткива може да направи јасну разлику између тофуса и других чворића (нпр. реуматоидних), што у одређеним ситуацијама може да има диференцијалнодијагностички значај [19]. Могуће је и тзв. терапијско праћење, тј. егзактна процена ефикасности примене хроничне хипоуратемијске терапије мерењем промене величине тофуса. СТ је, пре свега, допринела новом схватању патогенезе ерозив-

Табела 1. Систем бодовања за дијагнозу гихта на основу клиничких варијабли

Table 1. Score system developed to diagnose gout using clinical variables

Варијабла Variable	Бодови Points
Мушки пол Male sex	2.0
Анамнестички податак о претходном артритису Previous patient reported arthritis attack	2.0
Нагли почетак Sudden onset	0.5
Црвенило зглоба Rubor of the joint	1.0
Захват МТП1 зглоба MTP1 joint involvement	2.5
Бар једна кардиоваскуларна болест At least one cardiovascular disease	1.5
Ниво мокраћне киселине у серуму >6 mg/dl Serum acidum uricum level >6 mg/dl	3.5

МТП1 – први метатарзофалангеални зглоб палца
Бодовање: 0–4 – дијагноза гихта је искључена; 5–7 – дијагноза гихта је могућа; 8–13 – дијагноза гихта је вероватна

MTP1 – first metatarsophalangeal joint
Scoring: 0–4 – gout diagnosis is abandoned; 5–7 – gout diagnosis is possible; 8–13 – gout diagnosis is probable

них промена у гихту, која је донекле другачија од оних у другим хроничним артритисима, често повезана с механичким оштећењима ткива инертном депозицијом кристала. *Dual energy CT* је метода која омогућује колорно разликовање кристала мокраћне киселине од других кристала, што може бити значајно у дијагнози нетипичних случајева спиналног гихта [20].

НОВИНЕ У ТЕРАПИЈИ ХИПЕРУРАТЕМИЈЕ И ГИХТА

Донедавно је алопуринол практично био једини лек за дугорочно лечење ХУ и гихта. Урикозурици пробенацид и бензбромарон су лекови који код нас нису регистровани, а њихова употреба је ограничена инсуфицијенцијом бубрега и уролитијазом, које су честе код особа оболелих од гихта. Рационализација постојећих терапијских могућности, приказ нових опција за рефрактерну ХУ и биолошки приступ лечењу резистентног запаљења у гихту инхибицијом *IL-1* предмет су даље пажње.

Индикације за примену алопуринола су чести напади гихта (најмање два напада за годину дана), радиографски налаз ерозија и хронични тофусни гихт. Терапијски циљ је одржавање концентрације мокраћне киселине испод 6 mg/dl , односно испод 5 mg/dl код болесника с тофусима [21, 22]. Лечење треба започети алопуринолом у дози од 100 mg дневно, а затим дозу лека постепено повећавати у интервалима од две до четири седмице до потребне дозе, под условом да су функција бубрега и хепатограм нормални. У првих месец дана примене алопуринола треба давати и мале дозе нестероидних антиреуматика, јер се тиме спречавају могући напади гихта. Насупрот овим препорукама је рутинска терапијска примена од 100 mg алопуринола дневно доживотно. Резултат су рецидиви гихта код болесника на хроничној хипоуратемијској терапији с несметаним развојем хроничне уратне артропатије, чиме се доводи у питање сам превентивни смисао ове терапије [23-29].

Посебан проблем представљају болесници с преосетљивошћу на алопуринол и болесници с инсуфицијенцијом бубрега, којима се не могу дати потребне дозе лека. Благо облици преосетљивости се евентуално могу превазићи покушајима десензибилизације, али су озбиљни – на срећу, ретки – облици преосетљивости

на алопуринол трајна контраиндикација за примену овога лека. Појава новог, специфичног инхибитора ксантин-оксидазе (фебуксостат), који је регистровао Амерички завод за храну и лекове (*U.S. Food and Drug Administration – FDA*) у дозама од $40, 80$ и 120 mg , јесте излаз из овакве ситуације [30-35]. С обзиром на то да се излучује преко јетре и да је специфични инхибитор, има бољи профил подношљивости и компарабилну ефикасност с алопуринолом.

Поред нестероидних антиреуматика и стероида, сузбијање запаљења у гихту се традиционално постигала колхицином [36], леком с малим „терапијским прозором“. Лоша подношљивост колхицина се превазишла новим брендираним препаратом (*Colcrys 1,2 mg*). Мале дозе овога лека имају исту ефикасност, али изузетно добар профил подношљивости у односу на традиционални колхицин.

Уриказа је лек регистрован за контролу тешке ХУ отпорне на друге облике лечења с огромним ткивним депоима урата код којих је потребно брзо смањење ових депоа [37]. Лек се даје интравенски у двонедељним интервалима уз премедикацију антипиретицима, антихистаминицима и стероидима. Упркос томе постоји високи ризик од појаве анафилактичких реакција (5%). С обзиром на то да се на сваки декомпоновани молекул мокраћне киселине ослобађа један мол водоник-пероксида, оксидативни стрес је потенцијални тежи нежељени догађај. Антиоксидативни капацитет је, између осталог, озбиљно угрожен и наглим смањењем нивоа мокраћне киселине у серуму ових болесника.

Антагонист *IL-1* рецептора (анакинра), моноклонско антитело на солубилни *IL-1R* (рилонацепт) и моноклонско антитело на *IL-1* (канакинумаб) дали су прве резултате код лечења акутног, хроничног, рефрактерног и запаљења у гихту нетолерантног на друге видове лечења [38, 39, 40] (Табела 2).

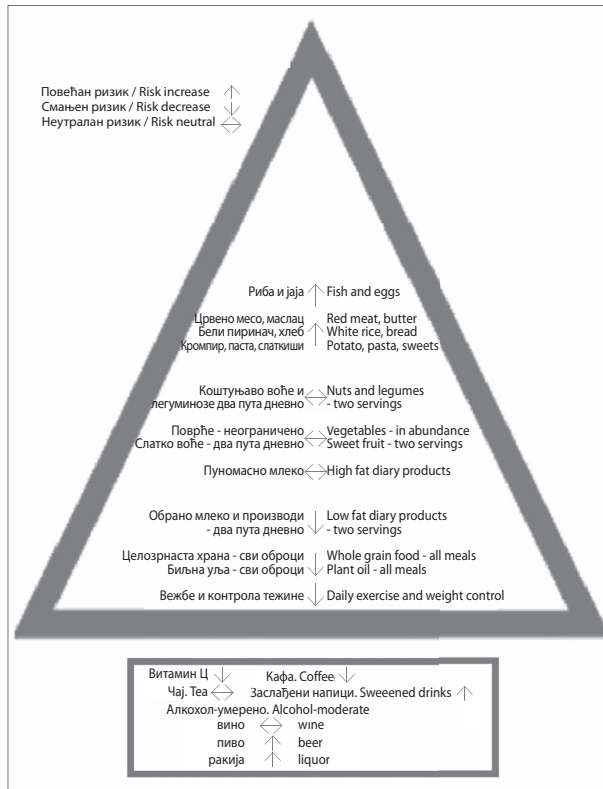
ДИЈЕТА И ГИХТ

Хигијенско-дијететски режим је главна тактичка мера у лечењу ХУ и гихта. Примена нископуринске дијете је код знатног броја болесника довољна за постизање циљних вредности мокраћне киселине и превенцију рецидива артритиса и колика. Свест о честој појави

Табела 2. Новине у лечењу гихта
Table 2. Novelty in gout pharmacotherapy

Лек Drug	Механизам дејства Mechanism of action	Клиничка примена Clinical application
<i>Febuxostat</i>	Специфични инхибитор ксантин оксидазе Non-purine xantine-oxidase inhibitor	Лечење хиперуратемије Urate lowering therapy
<i>Pegloticase</i>	Уриказа Enzymatic urate degradation	Лечење хиперуратемије Urate lowering therapy
<i>Rilonacept</i>	Инхибиција <i>IL-1</i> <i>IL-1</i> inhibition	Лечење и превенција акутног гихта; хронични гихт Gout flare treatment and prevention; chronic gouty arthropathy
<i>Canakinumab</i>		
<i>Anakinra</i>		
<i>Colcrys</i>		Лечење и профилакса акутног напада гихта Treatment and prophylaxis of gouty flares

метаболичког синдрома код особа оболелих од гихта и с кардиоваскуларним ризицима који отуда проистичу довела је до одређених измена у препорукама за промену стила живота [41-44]. Редукциона дијета, свакодневно вежбање, ограничен унос црвеног меса и заслађених напитака истовремено смањују ниво мокраћне киселине, ризик од појаве гихта, резистенцију на инсулин и пратећи коморбидитет, те представљају основу пирамиде здраве исхране (Слика 3).



Слика 3. Ризици за гихт и пирамида здраве исхране
Figure 3. Gout risk and a healthy eating pyramid

Злоупотребу алкохолних пића треба избегавати, али умерен унос (чаша или две црног вина дневно) дозволити, као и мање слатко воће (зелене јабуке, поморанџе), црну чоколаду, плодове мора, пре свега, масну рибу, богату омега-три масним киселинама, имајући у виду здравствену корист у погледу кардиоваскуларног мор-

бидитета. Обрано млеко (најмање две јединице дневно) и биљни протеини (коштуњава воће, легуминозе) су здрав избор у погледу коморбидитета у гихту, а могу спречити и појаву гихта смањењем резистенције на инсулин. Једна, две или три јединице кафе дневно и 500 mg витамина C могу се сматрати превентивним мерама, будући да смањују нивое мокраћне киселине, ризик за појаву гихта и коморбидних стања. Кофеин из кафе је, према хемијском саставу, 1,3,5-триметил-ксантин, па је његово заштитно деловање слично алопринолу, јер инхибира активност ензима ксантин-оксидазе.

ЗАКЉУЧАК

Бројни цитокини и хемокини су укључени у запаљењски процес у гихту. Њихова активација се одвија на хијерархијски начин, при чему се на врху те лествице налази *IL-1B* произведен од стране резидентних ћелија везивног ткива каскадном активацијом инфламасома *NALP3*. Боље разумевање механизма запаљења отвара могућност ефикасније контроле инфламаторних путева и евентуално развој нових терапијских стратегија.

Класична радиографија је недовољно сензитивна метода визуелизације за откривање раних анатомских промена у гихту. *CT* је најспецифичнија техника визуелизације за откривање раних хроничних интраосеалних лезија, док је магнетна резонанција најпогоднија техника за процену хроничне захваћености синовије. Ултразвук високе резолуције може врло рано да открије депозите кристала урата чак и у асимптоматским зглобовима, што свакако има не само дијагностички, већ и терапијски значај.

После вишедеценијске терапијске празнине појавиле су се нове могућности, а с њима и нови ентузијазам за лечење ХУ и клиничких манифестација гихта. Ипак, рационализација старих терапијских поступака је најсигурнији пут побољшања квалитета лечења болесника.

Дијета, која је неизоставни део лечења особа оболелих од гихта, треба да буде конципирана тако да истовремено одговара и другим здравственим проблемима ових болесника. Гихт се, наиме, често удружује с метаболичким синдромом и кардиоваскуларним ризицима повезаним с њим.

ЛИТЕРАТУРА

- Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:206-14.
- Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2936-46.
- Yaso Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47:946-51.
- Kang EH, Lee EY, Song JW, Lee LB. Clinical features and risk factors of postsurgical gout. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1271-5.
- Terkeltaub RA. Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions.* 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p.2357-72.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Bodar E, van der Ven J, Kullberg BJ, Netea MG, et al. Crystals of monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1B by mononuclear cells through a caspase 1 mediated process. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:273-8.
- Urano W, Yamanacha H, Tsuchihashi H, Nakayama J, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty attacks. *J Rheumatol.* 2002; 29:1950-3.
- Radak-Perović M, Zlatković-Švenda M. Serum urate concentrations during acute gouty attacks. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(Suppl 3): 678-9.
- Schorm C, Frey B, Lauber K, Janko C, Strysio M, Keppeler H, et al. Sodium overload and water influx activate NALP3 inflammasome. *J Biol Chem.* 2011; 286:35-41.

10. Vandenberg ME, Moxley G, Breitbach SA, Roberts WN. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. *J Rheumatol.* 1994; 21:700-4.
11. Perez-Ruis F, Dalbeth N, Urresola A, de Miguel E, Schlesinger N. Gout. Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(3):232-9.
12. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble G, Sheehan T, Doyle A, et al. Mechanisms of bone erosions in gout: a quantitative analysis using plain radiography and CT. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1310-6.
13. Wright SA, Filippucci E, McWeigh C, Grey A, McCarron M, Grassi W, et al. High resolution us of the first metatarsophalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:859-64.
14. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. Crystal clear-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006; 36:197-202.
15. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology.* 2007; 46:1116-21.
16. Radak-Perović M, Savić V, Milutinović S, Zlatković-Švenda M. Ehosonografske promene na prvom metatarzofalangealnom zglobu kod bolesnika sa gixtom. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(3-4):161-4.
17. Perez-Ruis F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol.* 2007; 34:1888-93.
18. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* 2010; 170(13):1120-6.
19. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble GDF, Doyle A, McQueen FM. Computed tomography measurement of tophus volume: comparison with physical measurement. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:461-5.
20. Johnson TRC, Weckbach S, Kellner H, Reiser MF, Becker CR. Clinical image: Dual-energy computed tomographic molecular imaging of gout. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(8):2809.
21. 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 (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1312-24.
22. Jordan KM, Cameron JS, Sneith M, Zhang W, Doherty M, Seckle J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology.* 2007; 46:1372-4.
23. Sauria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout-systematic review. *Rheumatology.* 2006; 45:1422-31.
24. Shoi 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 with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:321-5.
25. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, 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; 68:892-7.
26. Radak-Perović M, Zlatković-Švenda M. The efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol in patients with gout. EULAR 2011 Congress London – Preliminary Scientific Programme. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:P0004.
27. Avram Z, Krishnan E. Hyperuricaemia – where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology.* 2008; 47:960-4.
28. Li-Yu, 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.
29. Radak-Perović M, Zlatković-Švenda M. Quality of treatment in gouty patients considering EULAR recommendations. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(11-12):717-21.
30. Terkeltaub R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(4):236-49.
31. Sundry JS. Progress in the pharmacotherapy of gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22:188-93.
32. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Paolo WA, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:916-23.
33. Schumacher HR, Becker MA, Wortman RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, 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; 59:1540-8.
34. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009; 36:1273-82.
35. Radak-Perović M. Novine u patogenezi, dijagnostici i terapiji kristalnih artropatija. *Acta Rheum Belgrad.* 2006; 36(Suppl 1):22-8.
36. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38:411-9.
37. Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizer A, Moreland LW, Huang W, et al; Pegloticase Phase 2 Study Investigators. 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; 58:2882-91.
38. 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.
39. Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, Murphy F, Bookbinder S, Biedermann S, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1613-7.
40. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. 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(11):1839-48.
41. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22:165-72.
42. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:109-15.
43. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 336:309-12.
44. Choi HK, Gao H, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009; 169:502-7.

Novelties in Gout

Marija Radak-Perović, Mirjana Zlatković-Švenda
Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Chronic asymptomatic hyperuratemia (HUA), gout paroxysm in patients with chronic hyperuratemia (HU) and normouricemic attacks of gouty arthritis are well known, but poorly understood. A review of the current literature with attempt of its explanation is presented. The natural course of gout is associated with joint structure changes that may be evaluated by different imaging techniques; comparative advantages and shortcomings of each technique are presented. For almost over 50 years the market has not offered new drugs for the control of HU and gout, while management of such patients was a rather neglected field. Over the last five years an unpredictable number of prospective clinical studies have been conducted involving the investigation of the efficacy and safety of new drugs to control HU (febuxostat, pegloticase). The return of pharmaceutical industry into the world of gout has considerably changed the picture. New recommendations have been presented on appropriate colchicine dose regime for acute gouty flares. Emerging therapies, including pegloticase, uricosuric

agent RDEA596 and the interleukin -1 inhibitors have shown promises in early and late phase clinical trials. Each of them deserves to be considered for implementation and feasibility in clinical practice as well as outcome measures for clinical trials. Another purpose of this review was to summarize new knowledge on approved drugs to treat hyperuricemia, or the clinical manifestations of gout. Results of several clinical trials provide new data on the efficacy and safety of the approved urate lowering drugs (allopurinol and febuxostat). Lifestyle and dietary recommendations for gout patients should take into consideration overall health benefits and risks, since gout is often associated with metabolic syndrome and an increased future risk of cardiovascular disease and mortality. This review also summarizes the recent data about lifestyle factors that influence serum uric acid levels and the gout risk, and attempts to provide holistic recommendations, considering both their impact on gout as well as on other health implications.

Keywords: gout; pathogenesis of inflammation; imaging techniques; pharmacotherapy; lifestyle

Примљен • Received: 05/07/2011

Ревизија • Revision: 25/12/2012

Прихваћен • Accepted: 31/12/2012