

Dna moczanowa – nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne

Gout – new diagnostic and therapeutic options

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Chair and Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases, Medical University of Lublin

Słowa kluczowe: dna moczanowa, rekomendacje, opcje terapeutyczne.

Key words: gout, recommendations, new therapeutics.

Streszczenie

Dna moczanowa jest chorobą będącą następstwem odkładania się kryształów moczanu sodu w tkankach i narządach organizmu, ze szczególną predyspozycją do stawów, w których rozwija się stan zapalny. Lepsze poznanie uwarunkowań rozwoju zapalenia w dnawym zapaleniu stawów pozwoliło na opracowanie nowych schematów leczenia. Podstawą terapii jest skuteczne zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Mimo coraz częstszego występowania choroby oraz większej dostępności skutecznych leków tylko niewielu chorych na dnę jest właściwie leczonych. Celem pracy jest przeanalizowanie możliwości całościowej, skutecznej terapii choroby prowadzonej zgodnie z najnowszymi rekomendacjami na podstawie nowych danych o patogenezie dnawego zapalenia stawów.

Wstęp

Dna moczanowa (DM) to zapalenie stawów wywołane krystalizacją i fagocytozą moczanu sodu w płynie stawowym z zespołem objawów klinicznych będących konsekwencją odkładania się kryształów moczanu sodu w tkankach i narządach [1–8]. Choroba znana od stuleci dopiero w ostatnich latach doczekała się lepszego poznania patogeny towarzyszących jej zmian zapalnych oraz propozycji racjonalnego, przyczynowego leczenia [3–5, 7, 9]. Ocenia się, że dnawe zapalenie stawów jest najczęstszą postacią zapalenia stawów w dorosłej populacji społeczeństw wysoko rozwiniętych [10–12]. Leczenie DM stanowi poważny problem kliniczny i z wielu powodów rzadko jest w pełni skuteczne [12–15].

W 2006 r. zostały opublikowane rekomendacje Europejskiego Stowarzyszenia Na Rzecz Walki Z Chorobami Reumatycznymi (EULAR) dotyczące rozpoznawania i leczenia

Summary

Gout is a disorder characterized by deposition of monosodium urate crystals in different tissues within the body and especially the joints. Inflammatory arthritis is a typical manifestation of gout. New evidence from recent research has become available for both the diagnosis and treatment of patients with gout. The basic goal of treatment is lowering of the monosodium urate level (urate lowering therapy – ULT). Despite high frequency of the disease and the availability of effective drugs, only a minority of gout patients receive appropriate treatment. This paper is aimed at analyzing the possibility of comprehensive effective treatment of gout based on new data regarding the pathogenesis of gouty arthritis according to the recent recommendations.

Introduction

Gout is a form of joint inflammation caused by crystallization and phagocytosis of monosodium urate in synovial fluid with a complex of clinical symptoms induced as a result of monosodium urate crystal deposition in tissues and organs [1–8]. This disease has been known for centuries; however, only in recent years has a better understanding been gained of the pathogenesis of inflammatory processes associated with the disorder, along with the formulation of proposals for rational, targeted treatment [3–5, 7, 9]. According to estimations, gouty arthritis is the most common form of arthritis in the adult population of more developed countries [10–12]. Gout treatment poses a serious clinical challenge and is rarely fully effective, for a number of reasons [12–15].

In 2006, EULAR (the European League Against Rheumatism) published recommendations for the diag-

Adres do korespondencji:

Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 51 03

nia choroby. Zalecenia te biorą pod uwagę równoczesne diagnozowanie i leczenie schorzeń towarzyszących skojarzonych z dną [14, 15]. Od 2006 r. pojawiły się nowe dane dotyczące rozpoznawania i leczenia DM wynikające z szeroko prowadzonych badań nad tą chorobą. W 2012 r. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ACR) przedstawiło swoje rekomendacje zawierające najbardziej aktualne zalecenia postępowania w DM: Niefarmakologiczne i farmakologiczne leczenie hiperurycemii oraz leczenie i przeciwwzapalną profilaktykę w ostrym dnawym zapaleniu stawów [12, 13].

Celem pracy jest przeanalizowanie możliwości diagnostyki i terapii DM prowadzonych zgodnie z najnowszymi rekomendacjami, oparte na nowych danych o patogenezie dnawego zapalenia stawów [12–16].

Nowe dane o patogenezie dny moczanowej

Proces zapalny w stawach spowodowany jest obecnością kryształów moczanu jednosodowego (*monosodium urate* – MSU). Czynniki wywołujące precypitację MSU w tkankach oraz mechanizmy prowadzące do zapalenia indukowanego przez kryształy są bardzo złożone. Lepsze zrozumienie tych procesów przyczyniło się do istotnego postępu w leczeniu dny. Wiadomo, że do wytrącania się kryształów MSU w tkankach i płynach ustrojowych dochodzi po przekroczeniu granic jego rozpuszczalności (6,8 mg/dl). Kryształy mogą się odkładać w stawach, tkankach miękkich i w narządach [2, 3, 5, 6].

W zajętych procesem chorobowym strukturach dochodzi do agregacji kryształów, a następnie do formowania ograniczonych złogów (*tophi*). Połączone w złogi kryształy odłożone w układzie ruchu prowadzą do charakterystycznych nadżerek i destrukcji w kościach i stawach. Kryształy mogą również agregować w obrębie układu moczowego jako kamienie, co prowadzi do kamicy układu moczowego. Proces zapalny wywołany przez kryształy w stawach może mieć charakter ostry lub przewlekły. Spolaryzowane (ujemny ładunek) kryształy kwasu moczowego oddzielone ze złogów aktywują układ dopełniacza zarówno drogą klasyczną, jak i alternatywną. Kryształy są fagocytowane przez fagocyty, które wtedy aktywują wewnątrzkomórkowy kompleks wielobiałkowy, nazywany NALP-3, inflammasomami. Ten proces jest ułatwiany przez receptory *toll-like* (TLR-2 i TLR-4) na powierzchni fagocytów. Układ NALP-3 inflammasomów aktywuje układ kaspaz, co prowadzi do powstawania interleukiny 1 β (IL-1 β), która uwalniana z komórek stymuluje proces ostrego zapalenia charakterystyczny dla ostrego napadu dny. Obecnie uważa się, że IL-1 β i receptor IL-1 są „głównymi rozgrywającymi” w procesie zapalnym indukowanym przez kryształy moczanu jednosodowego [3, 5, 6].

nosis and treatment of gout. These recommendations additionally address diagnosis and treatment of co-existing diseases associated with gout [14, 15]. Since 2006, new information regarding the diagnosis and treatment of gout has become available as a result of large-scale research into the disorder. Recently, in 2012, the American College of Rheumatology (ACR) presented its recommendations, containing the most up-to-date guidelines for the management of gout: non-pharmacological and pharmacological treatment of hyperuricemia and the treatment and prevention of inflammation in acute gouty arthritis [12, 13].

The aim of the study was to analyze diagnostic and therapeutic options for gout conducted in accordance with the latest guidelines and based on new information on the pathogenesis of gouty arthritis [12–16].

New information on the pathogenesis of gout

The inflammatory process in joints is caused by the presence of monosodium urate (MSU) crystals. The factors that lead to MSU precipitation in tissues and the mechanisms involved in crystal-induced inflammation are a very complex issue. A better understanding of these processes has contributed to significant progress in the treatment of gout. We know that precipitation of MSU crystals occurs in tissues and body fluids if the saturation threshold of urate (6.8 mg/dl) is exceeded. Crystal deposition may take place in joints, soft tissues, and in organs [2, 3, 5, 6].

Crystal aggregation takes place in tissues affected by the disease process, followed by the formation of tophi. Crystals in tophi deposited in the musculoskeletal system produce characteristic erosions and bone and joint destruction. Crystal precipitation may also take place in the urinary tract, in the form of calculi, which leads to urolithiasis. Joint inflammation triggered by crystal deposits may be acute or chronic. Polarized (negatively charged) uric acid crystals detached from tophi activate the classic as well as the alternative pathways of the complement. Phagocytosis of these crystals by phagocytes activates the intracellular multi-protein complex known as NALP3, inflammasome. This process is mediated by toll-like receptors (TLR-2 and TLR-4) on the surface of phagocytes. The NALP3 inflammasome complex activates the caspase complex; this in turn promotes the production of interleukin-1 β (IL-1 β) which, when released from cells, stimulates the acute inflammation that is characteristic of acute gout attacks. According to current knowledge, the IL-1 β and IL-1 receptors are the “principal players” in the inflammatory process induced by monosodium urate crystals [3, 5, 6].

Biorąc pod uwagę wyjaśnienie przebiegu ostrego procesu zapalnego w dnie, sugeruje się, że terapia biologiczna skierowana przeciw IL-1 może być bardzo użyteczna w leczeniu ostrego stanu zapalnego w DM. Kluczowa rola IL-1 w zapaleniu wywołanym mikrokryształami została potwierdzona w badaniach klinicznych, w których używano inhibitorów IL-1 (anakinra, rilonacept, canakinumab) w celu skutecznego hamowania objawów w ostrym napadzie dny i w profilaktyce ataków u chorych rozpoczynających leczenie zmniejszające stężenie kwasu moczowego [17].

Okresy choroby

Dna moczanowa jest schorzeniem przewlekłym. Główne objawy choroby to: zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi – hiperurykemia, powtarzające się napady ostrego zapalenia stawów, występowanie złogów moczianowych w stawach i tkankach, zajęcie nerek z objawami uszkodzenia tkanki śródmiąższowo-kanalikowej, naczyń nerkowych, zaburzenia funkcjonowania kłębuszków nerkowych, tworzenie się złogów moczianowych w drogach moczowych. W poszczególnych okresach choroby występują różne objawy kliniczne. Wyróżnia się 4 okresy kliniczne choroby: okres bezobjawowej hiperurykemii, okres napadów ostrego zapalenia stawów, okres międzynaopadowy, okres przewlekłego zapalenia stawów – zaawansowanej dny [1, 5, 8, 9].

Okres zaawansowanej dny moczanowej to okres nieodwracalnych zmian w wielu stawach i narządach wewnętrznych. Zwykle jest skojarzony z niepełnosprawnością związaną z uszkodzeniem układu ruchu oraz z niewydolnością wielonarządową. Stosunkowo mało nasilone przewlekłe dolegliwości bólowe ze strony stawów są przeplatane okresami wyraźnego zaostrzenia z napadami ostrego zapalenia stawów. Na zdjęciach rentgenowskich złogi moczianowe widoczne są jako okrągłe ubytki kostne oraz liczne cienie w tkankach miękkich stóp, rąk, stawów łokciowych, skokowych i kolanowych. W późniejszym okresie choroby, gdy osiągną większy rozmiar, widoczne są wyraźnie bez powiększenia i wyczuwalne jako podskórne guzki. Często chorzy mają pełnoobjawowy zespół metaboliczny ze wszystkimi jego konsekwencjami, powikłany zakażeniem, kamicy dróg moczowych oraz przewlekłą chorobę nerek [1, 8, 9, 14].

Nowe metody diagnostyczne dny

Podstawą rozpoznania DM jest stwierdzenie obecności złogów kryształów moczianu sodowego w płynie stawowym bądź w tkankach. Nowe możliwości badań obrazowych stały się przydatne w diagnozowaniu rozległości złogów w tkankach już w bardzo wczesnym okresie choroby. Takie możliwości niesie ze sobą zastosowanie ultra-

Based on the presented interpretation of the course of acute inflammation in gout, it has been suggested that biological therapy directed against IL-1 may prove very useful in treating acute inflammation in gout. The key role of IL-1 in microcrystal-mediated inflammation has been confirmed in clinical studies in which IL-1 inhibitors (anakinra, rilonacept, and canakinumab) were used to effectively suppress the symptoms of acute gout attacks and to prevent attacks in patients starting treatment with uric acid-lowering medication [17].

Stages of the disease

Gout is a chronic disorder. The main features of the disease are: increased uric acid concentrations in the blood – hyperuricemia; recurring attacks of acute joint inflammation; the presence of urate deposits in joints and tissues; renal involvement with symptoms of tubulointerstitial tissue damage, renal vessel involvement, glomerular dysfunction; and the appearance of urate deposits in the urinary tract. Each stage of the disease is characterized by different clinical symptoms. Gout has 4 clinical stages: asymptomatic hyperuricemia, acute attacks of gouty arthritis, intercritical gout, and chronic gouty arthritis – advanced gout [1, 5, 8, 9].

Advanced gout is a period marked by the presence of irreversible changes in numerous joints and in internal organs. It usually co-exists with physical disability resulting from musculoskeletal system and multi-organ insufficiency. Periods of relatively mild chronic joint pain alternate with periods of evident exacerbation marked by attacks of acute joint inflammation. Urate deposits may be seen on radiograms as round bony erosions and numerous shadows in the soft tissues of the feet, hands, elbows, ankles, and knees. In later stages of the disease, when they reach larger proportions, they become clearly visible without the need for magnification and present as palpable subcutaneous nodules. Often, patients suffer from full-blown metabolic syndrome with all the ensuing consequences, complicated by inflammation, urolithiasis and chronic kidney disease [1, 8, 9, 14].

New methods of diagnosing gout

The basic requirement for making a diagnosis of gout is establishing the presence of monosodium urate crystals in synovial fluid or in tissues. New imaging techniques have become useful for assessing the extent of tissue involvement even at very early stages of the disease. High resolution ultrasonography has this potential, as well as dual energy computed tomography (DECT). These new techniques may prove useful in diagnosing gout, determining the extent of organ involvement, and in the evaluation of the effectiveness of treatment [1, 5, 9, 12, 14, 18, 19].

sonografii wysokiej rozdzielczości i tomografii komputerowej o podwójnej energii (*dual energy computed tomography – DECT*). Te nowe metody mogą być przydatne w diagnozowaniu DM, w ocenie rozległości zmian w narządach oraz w ocenie skuteczności leczenia [1, 5, 9, 12, 14, 18, 19].

Współczesne zasady leczenia dny moczanowej – rekomendacje europejskie i amerykańskie

Optymalne leczenie DM wymaga połączenia metod niefarmakologicznych i farmakologicznych (ryc. 1) [7, 12–15]. Podstawowym warunkiem skuteczności leczenia jest edukacja chorego, która powinna obejmować zalecenia dietetyczne, dotyczące zmiany stylu życia oraz sposobu leczenia ostrej i przewlekłej fazy choroby [12, 15]. Dieta ubogopurynowa, zmniejszenie masy ciała, unikanie czynników wywołujących napady (alkohol) to podstawy leczenia niefarmakologicznego DM. Zalecenia obejmują również zagadnienia związane z diagnozowaniem i leczeniem schorzeń towarzyszących dnie (nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby nerek, serca, przewodu pokarmowego i wątroby) [12, 15].

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej – rekomendacje

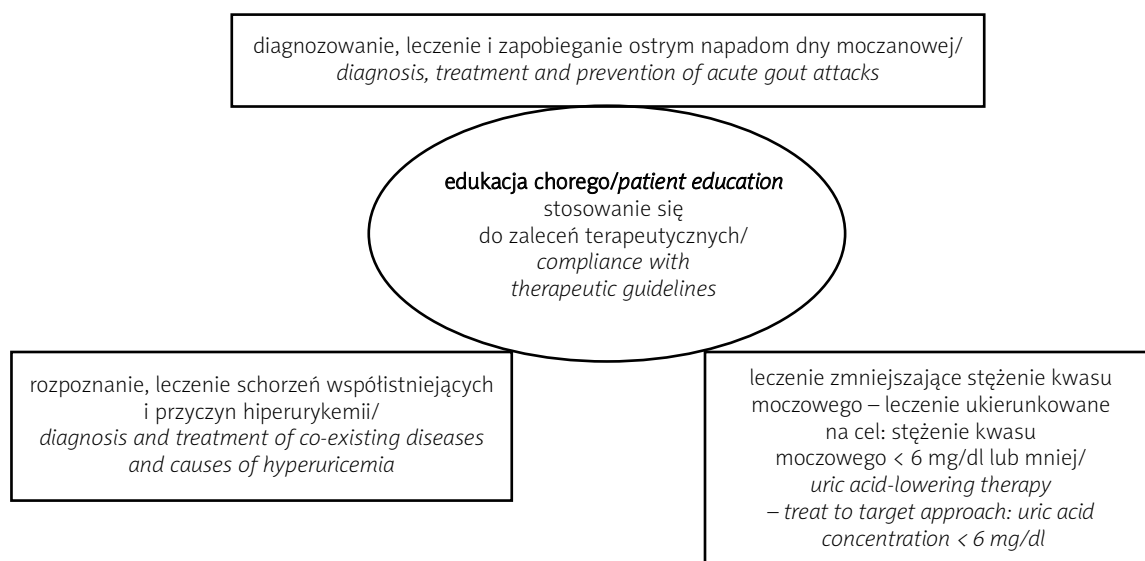
W przypadku DM stosuje się leki w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego oraz opanowania towarzyszących chorobie stanu zapalnego oraz bólu, zwłaszcza w okresie ataków (tab. I, ryc. 2) [12–16]. Zarówno rekomendacje EULAR [14, 15], jak i ostatnio opublikowane zalecenia ACR [12, 13] jako

Modern principles for the management of gout – European and American recommendations

The optimum treatment for gout requires a combination of non-pharmacological and pharmacological therapies (Fig. 1) [7, 12–15]. The primary requirement for effective treatment is patient education and this should include dietary guidelines, advice on changes in lifestyle, and information on methods of treating acute and chronic phases of the disease [12, 15]. A low-purine diet, a reduction in body mass and avoiding factors that precipitate attacks (alcohol) form the basis for non-pharmacological treatment of gout. In addition, the recommendations address issues relating to diagnosing and treating co-existing diseases associated with gout (arterial hypertension, diabetes mellitus, kidney disease, cardiovascular disease, digestive tract, and liver disease) [12, 15].

Drugs used to treat gout – recommendations

In gout, medication is administered with the aim of lowering uric acid concentrations and also to manage co-existing inflammation and pain, particularly during gout flares (Table I, Fig. 2) [12–16]. EULAR guidelines [14, 15] as well as the recently published ACR guidelines [12, 13] recommend a “treat to target” approach as the fundamental principle for therapy, defined as achieving permanent uric acid concentrations of less than 6 mg/dl, and preferably less than 5 mg/dl – conditions for the long-term disposal of excess uric acid stores in the body (Fig. 2) [16].



Ryc. 1. Podstawowe cele współczesnego leczenia dny moczanowej [wg 7].

Fig. 1. Gout: Current management goals [acc. to 7].

podstawę terapii określają leczenie do osiągnięcia celu (*treat to target*), jakim jest uzyskanie na stałe stężenia kwasu moczowego poniżej 6 mg/dl, a najlepiej poniżej 5 mg/dl, dopiero wtedy, gdy istnieją warunki do długotrwałego obniżenia ogólnoustrojowych zasobów kwasu moczowego (ryc. 2) [16].

Dostępne i zalecane leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego to:

- inhibitory oksydazy ksantynowej (XOi): allopurinol i febuksostat,
- leki urykozuryczne: probenecyd i benzbromaron,
- urykaza: peglotykaza i rasburykaza.

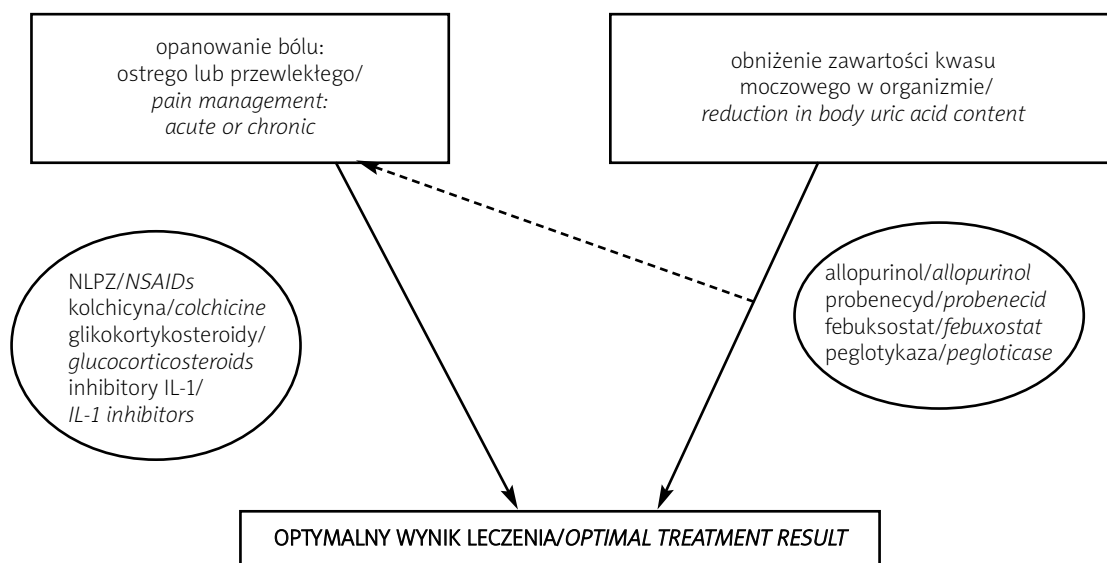
Available and recommended uric acid-lowering medications:

- xanthine oxidase inhibitors (XOi): allopurinol and febuxostat,
- uricosuric agents: probenecid and benzbromarone,
- uricase: pegloticase and rasburicase.

The guidelines serve as a reminder of the need to titrate the dose of allopurinol – the patient should be started on a dose not exceeding 100 mg/day, and this dose should then be gradually increased to 300 mg/day; in chronic kidney disease the dose should be reduced. The ACR guidelines also serve as a reminder that HLA-B58-positive

Tabela I. Zasady leczenia dny moczanowej
Table I. Basis of gout therapy

Leczenie hiperurykემii/ <i>Treatment of hyperuricemia</i>	Leczenie ostrych napadów dny/ <i>Treatment of acute attacks of gout</i>
zalecenia dietetyczne/ <i>dietary recommendations</i>	skuteczne leczenie zapalenia/ <i>effective anti-inflammatory therapy</i>
leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego/ <i>uric acid-lowering medication</i>	uśmierzanie bólu/ <i>pain management</i>
stosowanie „terapii profilaktycznej”, aby zapobiec napadom w trakcie leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego/ <i>“prophylactic therapy” to prevent attacks during treatment aimed at lowering uric acid concentration</i>	unikanie działań niepożądanych leków/ <i>avoidance of adverse drug effects</i>
przestrzeganie zaleceń terapeutycznych! <i>compliance with therapeutic guidelines!</i>	+ leczenie schorzeń towarzyszących (nadciśnienie, hiperlipidemia, hiperglikemia)/ <i>+ treatment of co-existing diseases (arterial hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia)</i>



Ryc. 2. Całościowe podejście do leczenia dny moczanowej [wg 16].
Fig. 2. A holistic approach to gout management [acc. to 16].

Zalecenia przypominają o konieczności stopniowania dawek allopurinolu – należy zaczynać terapię od dawki nieprzekraczającej 100 mg/dobę i stopniowo zwiększać do 300 mg/dobę; w przewlekłej chorobie nerek dawki leku należy zredukować. Zalecenia ACR przypominają, że u osób posiadających antygen HLA-B58 istnieje ryzyko poważnych reakcji skórnych po zastosowaniu allopurinolu i dlatego przed rozpoczęciem terapii polecane jest wykonanie badania skrinowego na obecność tego antygenu [5, 12].

Febuksostat i urykaza to nowe leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego, dopiero wprowadzane do codziennej praktyki. Febuksostat jest inhibitorem oksydazy ksantynowej bardziej selektywnym niż allopurinol (dawki 80–120 mg/dobę). Duże badania kliniczne CONFIRMS i FACT potwierdziły skuteczność febuxostatu u chorych na dnę. Lek ten może być stosowany nawet w 2.–3. stadium przewlekłej choroby nerek; nie ma różnicy w skuteczności leku w zależności od 24-godzinnego wydalania kwasu moczowego; jest skuteczny u kobiet i u mężczyzn. Febuksostat w dawce 80 mg/dobę skuteczniej zmniejsza stężenie kwasu moczowego niż allopurinol w dawce 300 mg/dobę [5, 7, 9, 20, 21]. Zalecenia ACR jako leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego pierwszej linii rekomendują allopurinol lub febuxostat [12, 13].

Alternatywnym sposobem zmniejszenia stężenia kwasu moczowego jest zastosowanie urykazy, która powoduje przemianę kwasu moczowego w lepiej rozpuszczalną allantoinę. Jest ona stosowana jako rasburykaza lub jako forma pegylowana – peglotykaza. Zalecenia mówią o stosowaniu peglotykazy w ciężkiej DM odpornej na leczenie XO_i lub w przypadku nietolerancji XO_i [5, 12, 22].

Drugą grupą leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego są leki urykozuryczne. Hamują one posekrecyjną reabsorpcję kwasu moczowego w kanaliku krętym bliższym, zwiększają jego wydalanie z moczem. Są wskazane przy zmniejszonym dobowym wydalaniu kwasu moczowego < 700 mg/dobę. W ich stosowaniu istnieje pewne ograniczenie: zwiększenie wydalania kwasu moczowego może powodować tworzenie się kamieni. Do leków tej grupy należy probenecyd. Benzbromaron jest bardzo skutecznym lekiem urykozurycznym, ale ograniczeniem jego stosowania jest hepatotoksyczność. Właściwości urykozuryczne ma również fenofibrat oraz losartan potasu, które są chętnie stosowane przy towarzyszących objawach zespołu metabolicznego (hipertrójglicydemii oraz nadciśnieniu tętniczym).

Zalecenia ACR polecają łączenie XO_i i leków urykozurycznych w sytuacji, w której nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia kwasu moczowego przy zastosowaniu tylko jednej grupy leków [12].

Zgodnie z zaleceniami napady dny powinny być leczone jak najszybciej – w ciągu 24 godzin od wystąpienia, a w czasie napadu dny nie należy przerywać już stoso-

subjects carry a risk of severe skin reactions following administration of allopurinol; therefore it is recommended that screening prior to initiating treatment with allopurinol should be performed to determine the presence of this antigen [5, 12].

Febuxostat and uricase are novel uric acid-lowering drugs, only recently introduced to routine practice. Febuxostat is a xanthine oxidase inhibitor with superior selectivity compared with allopurinol (dosage: 80–120 mg/day). The large CONFIRMS and FACT clinical studies confirmed the effectiveness of febuxostat in patients with gout. This drug may be administered even in stage 2 or 3 of chronic kidney disease; its efficacy does not vary depending on 24-hour uric acid excretion and it is effective in both men and women. Febuxostat at a dose of 80 mg/day is more effective in reducing the concentration of uric acid than allopurinol at a dose of 300 mg/day [5, 7, 9, 20, 21]. ACR guidelines recommend allopurinol or febuxostat as first-line uric acid-lowering medication [12, 13].

Uricase is an alternative option for reducing the concentration of uric acid; this drug promotes the conversion of uric acid into the more soluble allantoin. It is available as rasburicase or, in its pegylated form, pegloticase. The guidelines stipulate that pegloticase may be administered in severe gout refractory to treatment with XO_i or in cases of XO_i intolerance [5, 12, 22].

Uricosuric agents make up the second group of uric acid-lowering medications. They block post-secretory reabsorption of uric acid in the proximal convoluted tubule, increasing its elimination with urine. These drugs are indicated in cases with a reduction in 24-hour uric acid excretion < 700 mg/day. Their use is subject to a certain limitation: an increase in uric acid excretion may lead to the formation of stones. Probenecid belongs to this group of drugs. Benzbromarone is a highly effective uricosuric agent; however, its use is limited by its hepatotoxicity. Fenofibrate and losartan potassium also possess uricosuric properties and they are a popular choice for concomitant symptoms of metabolic syndrome (high triglyceride levels and arterial hypertension).

ACR guidelines recommend combining XO_i and uricosuric agents in cases where it is not possible to achieve the target uric acid concentration using only a single group of medications [12].

In accordance with the guidelines, interventions in gout attacks should be initiated as early as possible, within 24 hours of onset, and ongoing treatment with uric acid-lowering medications should not be interrupted in the event of a gout attack [13, 15]. First-line drugs for treating joint pain and inflammation associated with an attack of gout are: non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticosteroids (GCS) (administered orally, as injections or intra-articularly), and oral colchicine. NSAIDs should be given at full

wanego leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego [13, 15]. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia i bólu stawu w napadzie dny są: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) – podawane doustnie, w iniekcji lub dostawowo, oraz doustna kolchicina. Niesteroidowe leki przeciwzapalne powinny być podawane w pełnych dawkach; prednizon jest rekomendowany w dawce początkowej przynajmniej 30 mg/dobę. Kolchicina może być stosowana w ostrym ataku dny – można ją podawać w zmniejszonych dawkach, ale nie zaleca się jej stosowania w przypadku, gdy napad trwa ponad 36 godzin. Lek można łączyć, jeżeli napad przebiega z bardzo silnym bólem i obejmuje wiele stawów. Zarówno małe dawki kolchicyny, jak i małe dawki NLPZ są pierwszoliniową terapią w profilaktyce napadów w czasie wdrażania leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego (tab. I).

Nową opcją leczenia ostrego i przewlekłego bólu w DM jest blokada IL-1 [5, 7, 17, 22, 23].

Dlaczego dna nie jest skutecznie leczona?

Mimo postępu w rozumieniu mechanizmów rozwoju choroby i dostępu do coraz większej liczby leków dna moczanowa nadal nie jest właściwie leczona. Składa się na to wiele uwarunkowań: istnieje problem postawienia prawidłowej diagnozy – konieczna jest analiza płynu stawowego, a nie ocena stężenia kwasu moczowego w surowicy (które może być zmniejszone w ostrym stanie); leczenie napadów dny jest prowadzone nieadekwatnie – należy stosować odpowiednie dawki NLPZ, kolchicyny, GKS; nieprawidłowo (w nieodpowiednich dawkach) jest stosowany allopurinol; nie stosuje się profilaktyki przy rozpoczęciu leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego; nie prowadzi się strategii leczenia do uzyskania celu (*treat to target*); brak jest właściwej informacji i edukacji chorego.

Podsumowanie

1. Obecnie mamy „złoty wiek” w badaniach naukowych i odkryciach dotyczących artropatii indukowanych przez mikrokrystaty.
2. Zostały zidentyfikowane nowe punkty uchwytu dla leków w dnie moczanowej.
3. Powstały liczne nowe metody leczenia dny oraz hiperurykemii.
4. Aktualne rekomendacje całościowo ujmują zasady diagnozowania oraz leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego w dnie moczanowej.

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

dose; prednisone is recommended at a starting dose of at least 30 mg/day. Colchicine may be used during an acute attack of gout – in reduced doses – but it is not recommended in cases where the duration of the attack exceeds 36 hours. The drugs may be combined in the event of a flare with very severe pain and if a large number of joints are involved. Low doses of colchicine, as well as low doses of NSAIDs, are first-line therapy in the prevention of attacks while starting uric acid-lowering medication (Table I).

A novel option for managing acute and chronic pain in gout is IL-1 inhibition [5, 7, 17, 22, 23].

Why is gout not being treated effectively?

Despite progress in understanding the mechanisms responsible for the development of gout and despite the growing number of available medications, it remains a poorly treated condition. The reasons for this are manifold: there is the problem of making the correct diagnosis – this requires an analysis of synovial fluid rather than determination of the serum uric acid concentration (which may be lower during an acute attack); treatment of gout attacks is not being adequately managed – NSAIDs, colchicine, GCS should be administered in the correct doses; allopurinol is not being administered correctly (incorrect dosage); prophylactic therapy are not being undertaken when initiating treatment with uric acid-lowering drugs; the “treat to target” approach is not being implemented; correct information is not available to patients and patient education is inadequate.

Conclusions

1. At present we are experiencing a “golden age” in scientific research and discoveries in the field of microcrystal-induced arthropathy.
2. New targets for gout drug therapy have been identified.
3. Many novel treatment options for gout and hyperuricemia are available.
4. Current recommendations provide comprehensive guidelines for the diagnosis and pharmacological and non-pharmacological treatment of gout.

The author declares no conflict of interest and no funding.

Piśmiennictwo

References

1. Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ* 2006; 332: 1315-1319.
2. Martinon F, Glimcher LH. Gout: new insights into an old disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 2073-2075.
3. Liote F, Hang-Korng E. Recent developments in crystal – induced inflammation pathogenesis and management *Curr Rheumatol Rep* 2006; 18: 249-255.
4. Dalbeth N. Gout in 2010: progress and controversies in treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 77-78.
5. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R221.
6. Ellman MH, Becker MA. Crystal-induced arthropathies: recent investigative advances. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 249-255.
7. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 30-38.
8. Majdan M. Zapalenie stawów wywołane przez kryształy. W: *Reumatologia*, red M. Puszczewicz, Wielka Interna, Medical Tribune Polska, 2010; 317-328.
9. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Eng J Med* 2011; 364: 443-452.
10. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in managed care population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1582-1587.
11. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136- 3141.
12. 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* 2012; 64: 1431-1446.
13. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1447-1461.
14. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. Eular evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-1311.
15. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. Eular evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-1324.
16. Sundy JS. Progress in the pharmacotherapy of gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 188-193.
17. Schumacher HR, Evans RR, Saag KG, et al. Rilonacept (Interleukin-1 Trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: Results from a phase III randomized, double-blinded, placebo-controlled confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1462-1470.
18. Choi KCh, Burns LC, Shojania K. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1466-1471.
19. Gaffo AL, Schumacher HR, Saag KG, et al. Developing a provisional definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1508-1517.
20. 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* 2010; 12: R63.
21. Chohan S, Becker MA, Mc Donald PA, et al. Women with gout: efficacy and safety of urate- lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 256-261.
22. Becker MA, Baraf HSB, Yood RA. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis* 2012 online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201795>).
23. Gigiel E, Hrycaj P. Nowe leki w leczeniu dny moczanowej. *Reumatologia* 2009; 47: 344-347.