

Aktualne możliwości leczenia chorych na dnę moczanową*

Present possibilities of therapies for gout

Irena Zimmermann-Górska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Słowa kluczowe: dna moczanowa, hiperurykemia.

Key words: gout, hyperuricemia.

Streszczenie

W pracy przedstawiono możliwości leczenia dny w poszczególnych okresach objawów klinicznych oraz postępowanie w przypadkach bezobjawowej hiperurykemii.

Summary

Treatment of acute gouty arthritis, intercritical gout and tophaceous gout is presented as well as management in asymptomatic hyperuricemia.

Wstęp

Liczba chorych na dnę moczanową na całym świecie szybko się zwiększa [1]. Dna jest najczęstszą chorobą zapalną stawów rozpoznawaną u mężczyzn po 40. roku życia w Stanach Zjednoczonych [2]. Analiza bazy danych dotyczących hospitalizacji chorych na dnę na obszarze Stanów Zjednoczonych wykazała, że liczba przypadków wymagających leczenia szpitalnego wzrosła w latach 1988–2005 o 228% [3]. W Wielkiej Brytanii i w Niemczech częstość występowania dny wynosi ok. 1,4% [4]; w Wielkiej Brytanii jest ona większa w porównaniu z częstością reumatoidalnego zapalenia stawów [5]. Równocześnie obserwuje się wzrost zachorowań na choroby towarzyszące dnie – szczególnie otyłość i cukrzycę [4], nadciśnienie tętnicze i chorobę wieńcową [6, 7]. Zjawiskiem, które poprzedza wystąpienie objawów dny, jest hiperurykemia.

Hiperurykemia pierwotna i wtórna

Zwiększone stężenie kwasu moczowego (KM) w surowicy, przekraczające próg jego rozpuszczalności, wynosi ≥ 7 mg/dl (416 $\mu\text{mol/l}$) i jest określane jako hiperurykemia. Zależnie od przyczyn – dotychczas niecałkowicie poznanych – i wielu złożonych mechanizmów patofizjologicznych, rozróżnia się hiperurykemię pierwotną i wtórna. W każdej z tych postaci może dochodzić do zwiększonego wytwarzania KM i/lub jego upośledzonego wydalania (prawidłowo – ok. 800 mg/dobę).

Zwiększone wytwarzanie KM jest najczęściej warunkowane genetycznie, poprzez zwiększoną aktywność syntetazy fosforybozylofosforanu (PRPP) lub częściowy niedobór fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HG-PRT), a także mutację genów dla oksydazy ksantynowej i białek uczestniczących w wydalaniu KM [8, 9].

* Zmodyfikowany tekst wykładu wygłoszonego podczas XX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Warszawa, 1–4 października 2008 r.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska, Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań

Praca wpłynęła: 16.04.2009 r.

Nabyte czynniki powodujące hiperurykemię poprzez zwiększony rozpad nukleotydów to głównie choroby mielo- i limfoproliferacyjne, inne choroby nowotworowe, czerwienica prawdziwa, niedokrwistość hemolityczna, a także wpływ wielu leków (związki moczopędne, immunosupresyjne, antybiotyki) i radioterapii. Niektóre z tych leków jednocześnie przyczyniają się do zmniejszonego wydalania KM, którego przyczyną bywają ponadto choroby nerek, towarzyszące nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość i zaburzenia hormonalne [8, 9].

Hiperurykemia może również wystąpić w wyniku stosowania diety bogatej w puryny i/lub fruktozę, a także działania alkoholu [10, 11].

Zależnie od stężenia, rola KM w ustroju ludzkim może być dwojaka. W warunkach prawidłowych związek ten jest zmiataczem wolnych rodników. Hiperurykemia staje się natomiast przyczyną zwiększonego uwalniania wolnych rodników i czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) m.in. w przebiegu martwicy tkanek (zawał serca!) lub pod wpływem endotoksyn [12–14]. Kwas moczowy w zwiększonym stężeniu powoduje także zwiększone utlenianie lipidów i rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach [15], upośledza funkcję śródbłonna naczyń i zwiększa adhezję płytek, co sprzyja powstawaniu zakrzepów [16].

Okresy dny moczanowej

Wyróżnia się cztery okresy dny:

- bezobjawowa hiperurykemia,
- okres napadów ostrego zapalenia stawów,
- okresy międzynapadowe,
- dna przewlekła („guzkowa”).

Hiperurykemia bezobjawowa może trwać nieraz przez wiele lat i tylko u kilkunastu procent chorych stać się przyczyną dny [12].

Napad dny jest spowodowany odczynem zapalnym na kryształki moczanu sodu powstające w jamie stawowej. Do krystalizacji mogą przyczyniać się różne czynniki. Najczęściej są to: spożycie alkoholu, nadmiar puryn, znaczny wysiłek fizyczny, uraz, zabieg operacyjny, inne równoczesne stany chorobowe, m.in. wywołane przez zakażenia, zastosowanie leków zwiększających stężenie KM w ustroju lub utrudniających jego wydalanie oraz radioterapia. Do napadów dny dochodzi często u biorców przeszczepów narządów – szczególnie serca i nerek, rzadziej wątroby, do czego przyczynia się głównie stosowanie w tych przypadkach cyklosporyny i leków moczopędnych [18, 19].

Powstające kryształki są fagocytowane z równoczesnym uwalnianiem przez komórki fagocytykujące wolnych rodników, eikozanoidów i enzymów lizosomalnych. W procesie zapalnym uczestniczy także wiele

innych mediatorów, uwalniane są cytokiny prozapalne – interleukina 1 (IL-1) oraz TNF- α .

Pierwszy napad dotyczy najczęściej stawu śródstopno-paliczkowego pierwszego. Jest to bardzo silny ból, bolesność, zaczerwienienie skóry, obrzęk i wysięk w obrębie stawu pojawiający się nagle we wczesnych godzinach rannych. Pewne rozpoznanie napadu dny jest możliwe tylko wówczas, gdy w płynie stawowym zajętego stawu stwierdzi się obecność kryształów moczanu sodu [20], natomiast w wielu przypadkach podczas napadu nie stwierdza się zwiększonego stężenia kwasu moczowego w surowicy [21]. Napady przeważnie powtarzają się – początkowo w odstępach kilku miesięcy, później coraz częściej. Dochodzi do przewlekłego zapalenia wielu stawów, powstawania złogów kryształów KM w tkankach stawowych (także w kości!) i okołostawowych (guzki!), a także w innych tkankach.

Objawy narządowe w przebiegu dny

Do krystalizacji moczanu sodu i odczynu zapalnego może dojść w obrębie nerek (cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek), co prowadzi do przewlekłej niewydolności nerek [8]. Rzadziej w nerkach powstają kryształki „czystego” KM, które mogą powodować ostrą niewydolność nerek [8].

Częstość powstawania kamieni moczanowych w drogach moczowych zależy w znacznym stopniu od ilości KM wydalanego przez nerki – mniejszy wpływ na to zjawisko ma stężenie kwasu w surowicy. Kamienie moczanowe mogą stanowić „jądro” dla odkładających się w drogach moczowych soli wapnia [9].

Hiperurykemia i dna kojarzą się w wielu przypadkach z nadciśnieniem tętniczym – określanie stężenia KM należy do „rutynowych” badań zalecanych w przebiegu nadciśnienia [22–26]. Zwiększone stężenie KM jest częste u chorych z niewydolnością serca i wykazuje korelację ze śmiertelnością w jej przebiegu [27–30]. Hiperurykemia i dna występują często jednocześnie z objawami zaliczanymi do zespołu metabolicznego, takimi jak: nietolerancja glukozy, insulinooporność, hiperlipidemia, otyłość brzuszna, wspomniane już nadciśnienie tętnicze, a także niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Uważa się, że zwiększone stężenie KM w surowicy powinno się zaliczać do objawów tego zespołu [34–36].

Postępowanie w kolejnych okresach dny

Leczenie bezobjawowej hiperurykემii

Pomimo licznych obserwacji przemawiających za szkodliwym wpływem KM w zwiększonym stężeniu na ustrój, nadal nie jest jasne, czy – oprócz profilaktyki po-

legającej na stosowaniu odpowiedniej diety i unikaniu czynników nasilających hiperurykemię – należy jej przeciwdziałać poprzez farmakoterapię. Leki zmniejszające stężenie KM są wskazane wówczas, gdy jego wartość przekracza 12 mg/dl (714 $\mu\text{mol/l}$) lub wydalanie w ciągu doby jest większe niż 1100 mg. Interwencji farmakologicznej wymaga również nagłe zwiększenie stężenia KM w zespole rozpadu guza nowotworowego. W piśmiennictwie zwraca uwagę duża ostrożność autorów w wypowiedziach co do celowości profilaktycznego leczenia bezobjawowej hiperurykემii. Zgodnie z przeprowadzonym ostatnio przeglądem, Puig i Martinez [35] stwierdzają, że: „klinicyści powinni być świadomi występowania objawów zespołu metabolicznego u chorych z hiperurykemią lub dną, aby kontrolować jego objawy (podwyższone ciśnienie tętnicze, otyłość etc...) i w ten sposób zmniejszać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Długoterminowe badania kliniczne z randomizacją są potrzebne, aby sprawdzić hipotezę, iż terapia obniżająca stężenie kwasu moczowego może u tych chorych zmniejszyć ryzyko chorób tego układu”.

Wstępne badania z zastosowaniem placebo wykazały, że zahamowanie aktywności oksydazy ksantynowej przez allopurynol pozwoliło na poprawę funkcji śródbłonna naczyń i krążenia obwodowego u chorych z niewydolnością serca, z zastrzeżeniem, że lek ten mógł równocześnie wpłynąć na inne czynniki związane z patogenezą choroby [37].

Leczenie napadu dny

Leczenie „niefarmakologiczne” polega na unieruchomieniu zajętego stawu przez odpowiednie ułożenie kończyny. Niektórzy autorzy proponują miejscowe stosowanie zimna (okłady z lodu, mrożony żel).

Leczenie farmakologiczne prowadzi się, podając kolchicynę lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Działanie kolchicyny poprzez jej wiązanie się z tubuliną powoduje zahamowanie niektórych funkcji leukocytów, szczególnie chemotaksji [40]. Opracowano różne schematy dawkowania leku – m.in. doustne podawanie w dawkach 0,5 mg w odstępach 2 godz. do chwili uzyskania poprawy lub wystąpienia objawów niepożądanych – dawka całkowita nie może jednak przekroczyć 10 mg. Często stosowany schemat to podawanie kolchicyny w dawce 1 mg, powtarzane co 6 godz. w pierwszej dobie napadu, co 8 w drugiej dobie i dwukrotnie w ciągu trzeciej doby.

Wyniki wieloośrodkowych badań przeprowadzonych ostatnio w dużych grupach chorych na dnę, z zasadą randomizacji i ślepej próby z zastosowaniem placebo, pozwoliły na potwierdzenie wcześniejszych

propozycji Komitetu EULAR [39], aby podczas napadu stosować mniejsze dawki kolchicyny. Skuteczność dawki 1,8 mg/dobę okazała się w większości przypadków porównywalna z dawką 4,8 mg [41]. Objawy nietolerancji kolchicyny to głównie biegunka, a także nudności, wymioty i ból brzucha. Lek jest przeciwwskazany u chorych z obniżoną filtracją kłębuszkową ($< 10 \text{ ml/min}$), niewydolnością wątroby oraz zwężeniem dróg żółciowych. Nie należy go podawać, jeśli dnie towarzyszy zakażenie bakteryjne – obniżenie chemotaksji może spowodować groźne szerzenie się infekcji [40]. Kolchicyna jest przeciwwskazana u chorych leczonych cyklosporyną, która zwiększa jej toksyczność [42].

Skuteczność NLPZ nie zależy szczególnie od rodzaju leku – wyjątek stanowi kwas acetylosalicylowy, który jest przeciwwskazany w dawkach niższych niż 3 g/dobę (dawki antyagregacyjne są uznane za „bezpieczne”). Im wcześniej zastosuje się NLPZ, tym szybciej można się spodziewać poprawy. Przeciwwskazanie do NLPZ i wywołane przez nie objawy niepożądane są powszechnie znane.

Preparaty glikokortykosteroidów (GKS) podawane dostawowo podczas napadu dny są skuteczne w przypadkach, gdy zajęty jest jeden lub dwa stawy [43]. Tę metodę leczenia wykorzystuje się głównie u biorców przeszczepów narządów, ponieważ kolchicyna i NLPZ są wówczas przeciwwskazane. Zagrożeniem jest jednak zawsze zakażenie stawu.

Glikokortykosteroidy podawane drogą ogólną lub wstrzyknięcia ACTH mogą być również przydatne do opanowania napadu dny. Należy jednak pamiętać, że często współistniejący zespół metaboliczny stanowi przeciwwskazanie do stosowania kortykoterapii.

Można wreszcie podejmować próby łączenia leków, np. NLPZ i GKS lub NLPZ i kolchicyny [45].

Postępowanie między napadami

Po pierwszym napadzie dny należy się spodziewać kolejnych ostrych objawów zapalenia stawów. Powtarzają się one w różnych odstępach czasu, początkowo zwykle co kilka miesięcy, później coraz częściej – o ile nie zastosuje się odpowiedniej profilaktyki.

Wszystkim chorym należy zalecić dietę z małą zawartością puryn oraz fruktozy, a także unikanie czynników przyczyniających się bezpośrednio do wystąpienia napadu.

Profilaktyka farmakologiczna powinna trwać przez ok. 6 mies. po przebytych napadach. Może ona polegać na stosowaniu kolchicyny w dawkach od 0,5 do 1 mg/dobę lub NLPZ, a także na ewentualnym rozpoczęciu podawania leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego [39]. Dawkowanie NLPZ w profilak-

tyce napadów dny nie zostało dotychczas opracowane na podstawie dowodów naukowych i stosuje się je „empirycznie” [39].

Leczenie dny przewlekłej

Głównym celem leczenia w okresie dny przewlekłej jest utrzymywanie stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej wartości 6 mg/dl (360 μ mol/l) [46, 47]. Takie postępowanie pozwala na zmniejszenie częstości napadów, a także „rozpuszczanie się” powstałych złogów kryształów [48–50].

Należy pamiętać, że przewlekłej dnie mogą nadal towarzyszyć napady wymagające prawidłowego postępowania terapeutycznego.

Zmniejszenie stężenia KM można osiągnąć poprzez zahamowanie jego powstawania (inhibitory oksydazy ksantynowej), zwiększenie wydalania nerkowego (leki moczanopędne) lub spowodowanie przemiany do alantoiny (preparaty urykazy).

Najczęściej stosowanym lekiem zmniejszającym stężenie KM jest allopuryinol, który podany doustnie ulega następnie przemianie do oksypurynu, inhibitora oksydazy ksantynowej. Jego dawka musi być dostosowana do czynności nerek – przy prawidłowym klirensie kreatyniny leczenie rozpoczyna się od 100 mg/dobę. Dawkę tę zwiększa się stopniowo, w odstępach 2–4 tyg. do 300–400 mg/dobę. W początkowym okresie leczenia powinno się profilaktycznie podawać kolchicynę lub NLPZ w małych dawkach, ponieważ zmniejszenie stężenia KM może być przyczyną wystąpienia napadu dny [39].

Allopuryinol jest przeciwwskazany u chorych z uszkodzeniem wątroby, w przebiegu ciężkiej niewydolności nerek, a także u kobiet ciężarnych i karmiących.

Wśród objawów niepożądanych wywoływanych przez lek najczęściej mogą wystąpić wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów „wątrobowych”, a także bóle głowy i zaćma. Rzadko obserwuje się złuszczone zapalenie skóry, uszkodzenie szpiku kostnego, śródmiąższowe zapalenie nerek lub neuropatię obwodową. Groźnym powikłaniem jest zespół nadwrażliwości na allopuryinol: gorączka, wysypka, leukocytoza z eozynofilią, martwica wątroby lub ciężka niewydolność nerek [39].

Coraz więcej doniesień dotyczy ostatnio możliwości stosowania innego inhibitora oksydazy ksantynowej – febuksostatu. Podawany doustnie w dawkach od 80 do 120 mg/dobę, może być stosowany w leczeniu chorych na dnę z równoczesną niewydolnością nerek – niewielkiego stopnia – gdyż jego metabolizm następuje w wątrobie [51, 52].

Dotychczasowe próby zastosowania urykazy u chorych na dnę nie są zachęcające, gdyż jest to enzym silnie immunogenny. Połączenie urykazy z polietylenoglikolem pozwoliło na uzyskanie preparatu, który jest już stosowany dożylnie. Na razie jednak często stwierdza się jego nieskuteczność, a także obserwuje odczyny po infuzjach, co skojarzono z pojawieniem się w surowicy przeciwciał skierowanych przeciw enzymowi lub przeciw jego preparatowi [53–55].

Leki moczanopędne stosowane są rzadko, m.in. z powodu wielu przeciwwskazań związanych z wiekiem (powyżej 65 lat), obniżeniem filtracji kłębuszkowej (poniżej 60 ml/min) i kamicą nerkową. Za najskuteczniejszy jest uważany benzbromaron (100–200 mg/dobę), który jednak wykazuje działanie hepatotoksyczne [39].

Reinders i wsp. [56] przeprowadzili ostatnio badania porównawcze możliwości obniżenia stężenia KM przez stosowanie allopurynu w dawce 300–600 mg/dobę albo benzbromaronu w dawce 100–200 mg/dobę i stwierdzili, że u chorych z prawidłową czynnością nerek leki te były jednakowo skuteczne. Do słabiej działających leków moczanopędnych należy zaliczyć także fibraty [57] oraz losartan [58].

Wszystkie leki zmniejszające stężenie KM wymagają umiętnego dawkowania. Należy pamiętać, że zbyt szybkie „rozpuszczanie” kryształów może spowodować ich przejście ze złogów znajdujących się w tkankach stawowych do jamy stawowej i wywołać napad [59]. Rozpoczętego leczenia nie należy przerywać ani modyfikować, gdy wystąpi kolejny napad [39]. Na ogół uważa się, że raz rozpoczęte stosowanie leków zmniejszających stężenie KM powinno się kontynuować „do końca życia” albo przynajmniej przez rok od momentu uzyskania prawidłowego stężenia KM [31, 61, 62].

Nowe możliwości leczenia chorych na dnę stwarzają leki biologiczne o działaniu antagonistycznym w stosunku do cytokin prozapalnych uczestniczących w patogenezie choroby. Do leków tych należy rilonacept (IL-1 TRAP) – inhibitor IL-1. Ostatnio przeprowadzono wieloosrodkowe, wstępne badania jego skuteczności u chorych na dnę przewlekłą. Lek podawano we wstrzyknięciach podskórnych i oceniano głównie jego działania niepożądane. Lek był dobrze tolerowany, u niektórych chorych występował jedynie niewielki odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W przebiegu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego [59]. W leczeniu chorych na dnę moczanową mogą znaleźć zastosowanie także inhibitory kinaz uczestniczących w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych, prowadzących do ekspresji cytokin prozapalnych. Badania pierwszej fazy takiego inhibitora (RDEA 119) są już w toku [60].

Leczenie chorób towarzyszących dnę

W każdym przypadku dny moczanowej należy sprawdzić, czy chorobie nie towarzyszą inne zaburzenia metaboliczne lub objawy składające się na zespół metaboliczny i ewentualnie podjąć ich równoczesne leczenie.

Najczęstsze błędy związane z diagnostyką i leczeniem dny moczanowej

Pomimo narastającej liczby chorych na dnę i licznych publikacji dotyczących postępowania z nią związanego, choroba ta jest nadal zbyt rzadko i późno rozpoznawana. Zalecenia opracowane przez ekspertów EULAR, określające podstawy diagnostyki i możliwości leczenia dny [20, 39], są niedostatecznie rozpowszechnione. Chorzy często nie są poinformowani o właściwym postępowaniu, a lekarze nie monitorują prawidłowo przebiegu choroby [63].

Często zapomina się o fakcie, że jedynym pewnym kryterium diagnostycznym napadu dny jest wykazanie obecności kryształów moczanu sodu w płynie stawowym [20]. Płyn stawowy powinien być równocześnie badany bakteriologicznie.

Należy pamiętać, że podczas napadu dny stężenie kwasu moczowego w surowicy może nie być zwiększone. Z kolei hiperurykemia może towarzyszyć napadom zapalenia stawów wywołanym przez kryształy innych związków znajdujących się w stawie, najczęściej dwuwodnego pirofosforanu wapnia (dna rzekoma).

Zdjęcia rentgenowskie stawów ujawniają zmiany w kościach spowodowane przez kryształy moczanu sodu dopiero w późnym okresie choroby. Jak wiadomo jednak, złogi kryształów w tkance kostnej mogą wyprzedzać powstawanie guzków dnawych w tkankach miękkich. Warto więc wykonać badanie rentgenowskie, zanim dojdzie do objawów typowych dla dny przewlekłej.

Wiele nieprawidłowości dotyczy także leczenia dny. Napad jest wskazaniem do zastosowania kolchicyny lub NLPZ, nie należy w tym okresie rozpoczynać leczenia mającego na celu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w ustroju, jeżeli natomiast inhibitory oksydazy ksantynowej lub związki moczanopędne były stosowane wcześniej, nie należy ich odstawiać podczas napadu. Brak skuteczności kolchicyny nie zawsze wyklucza napad dny!

Allopyrynol jest często albo podawany w zbyt małych dawkach, albo od początku jego dawkowanie jest zbyt duże. Prawidłowo, dawka leku powinna być stopniowo zwiększana. Stosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego wymaga starannego monitorowania przebiegu choroby.

Diagnostyki i leczenia wymagają także ewentualne czynniki ryzyka lub objawy chorób, które najczęściej towarzyszą dnę. Należy więc starać się je wyprzedzić,

kontrolując we wszystkich przypadkach parametry związane z metabolizmem, oceniając ciśnienie tętnicze i stan układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

1. Keenan RT, O'Brien WR, Crettenden DR, et al. Gout management in a primary care setting: evidence for possible suboptimal treatment. ACR/ARHP Scientific Meeting, 08, program book supplement, 11.
2. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 539-550.
3. Singh G, Dabbous O, Vadhavkar S, et al. Not only a swollen big toe: increasing all-cause hospitalizations in patients with gout in the United States: 1988-2005. *Ann Rheum Dis* 2008; (67 Suppl II); 96-97.
4. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 960-966.
5. Symmons D, Turher G, Webb R, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 793-800.
6. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WD, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 267-272.
7. Riedel AA, Nelson M, Wallace K, et al. Prevalence of comorbid conditions and prescription medication use among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 308-314.
8. Wortmann RL. Management of hyperuricemia. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Koopmann WJ (ed.), 13th ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1996; 2073-2081.
9. Wortmann RL, Kelley WN. Gout and hyperuricemia. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB (eds), 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 1402-1429.
10. Choi HK. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 141-146.
11. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277-1281.
12. Choi HK, Mount DB, Reginato AM; Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005; 143: 499-516.
13. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-521.
14. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood* 1997; 89: 577-582.
15. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44: 512-521.
16. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
17. Lippi G, Montagnana M, Franchina M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008; 392: 1-7.

18. Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, Kahl LE. Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med* 1992; 92: 141-146.
19. Kittleson MM, Bead V, Fradley M, et al. Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 498-503.
20. Zhang W, Doherty M, Pasqual 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-1311 (także: *Medycyna Praktyczna* 2007; 6: wydanie specjalne – 6/2007; 39-48).
21. Schlesinger N, Norquist JM, Boice JA, Watson DJ. Serum urate during acute gouty arthritis attacks. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 97.
22. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
23. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Association between serum uric acid levels and coronary flow reserve in hypertensive patients without concomitant risk factors. *Blood Press* 2006; 16: 254-261.
24. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 18-20.
25. Schachter M. Uric acid and hypertension. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 4139-4143.
26. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072-1078.
27. Madsen TE, Muhlenstein JB, Carlquist JF, et al. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. *Am J Nephrol* 2005; 25: 45-49.
28. Niskanen LK, Laksonen DE, Nyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546-1551.
29. Straszak A, Ruttmann E, Brant L, et al. VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality, a prospective long-term study of 83683 Austrian men. *Clin Chem* 2008; 54: 273-284.
30. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality in the NHANES 1 epidemiologic follow-up study. 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; 293: 2404-2410.
31. Mazza, Pesina AC, Pavei A, et al. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the Elderly. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 1097-1104.
32. Milinis HJ, Kalantzi KJ, Goudevenos JA, et al. Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *J Intern Med* 2005; 258: 435-441.
33. Schretlen DJ, Inscore AB, Yannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69: 1418-1423.
34. Choi HK, Ford ES, Li S, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 109-115.
35. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 187-191.
36. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-933.
37. Doehner W, Schoene, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619-2624.
38. Perez-Ruiz F, Schlesinger N. Management of gout. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 81-89.
39. Zhang W, Doherty M, Bardin J, 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-1324 (także: *Medycyna Praktyczna* 2007/6; wydanie specjalne, 39-48).
40. Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. *Br Med J* 2003; 327: 1275-1276.
41. Terkeltaub R, Furst DE, Bennett K, et al. Low dose (1.8 mg) vs high dose (4.8 mg) oral colchicine regimens in patients with acute gout flare in a large, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl): 879-880.
42. Simkin PA, Gardner GC. Colchicine use in cyclosporine treated transplant recipients: how little is too much? *J Rheumatol* 2000; 27: 1334-1337.
43. Fernandez C, Noguera R, Gonzales JA, Pasqual E. Treatment of acute attacks of gout with small doses of intraarticular tiramcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999; 26: 2285-2286.
44. Taylor CT, Brooks NC, Kelley KW. Corticotropin for acute management of gout. *Ann Pharmacother* 2006; 35: 365-368.
45. Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients. *J Rheumatol* 2007; 34: 1566-1568.
46. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1327-1374.
47. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effects of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 356-360.
48. Becker MA, Schumacher HR JR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461.
49. Pasqual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1056-1058.
50. 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 with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 321-325.

51. Becker M, Schumacher HR. Jr, Espinosa L, et al. A phase 3 randomised, controlled, multicenter, double-blind trial (RCT) comparing efficacy and safety of daily Febuxostat (FEB) and Allopurinol (ALLO) in subjects with gout. ACR/ARHP Scientific Meeting, 08 program book supplement, 57.
52. Whelton A, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. Beneficial relationship of serum urate (sUA) reduction and estimated glomerular filtration rate (eGFR) improvement/maintenance in hyperuricemic gout subjects treated for up to 5.5 years with Febuxostat (FEB). ACR/ARHP Scientific Meeting 08, program book supplement, 3.
53. Becker MA, Treadwell EL, Baraf HS, et al. Immunoreactivity and clinical response to pegloticase (PGL): pooled data from GOUT1 and GOUT2, PGL phase 3 randomised, double blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl): S880.
54. Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 59-68.
55. Sundy JS, Baraf HS, Becker MA, et al. Efficacy and safety of intravenous (IV) Pegloticase (PGL) in subjects with treatment failure gout (TFG): Phase 3 results from GOUT1 and GOUT2. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl): S400-401.
56. Reinders MK, Haagsma O, Van Roon EN, et al. Dose-escalation of allopurinol versus benzbromarone in gout patients: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 98.
57. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricemia and gout. *Rheumatology* 2003; 42: 321-325.
58. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20: 347.
59. Sundy J, Terkeltaub R, Schumacher HR, et al. Placebo-controlled pilot study of rilonacept (IL-1 TRAP), a long acting IL-1 inhibitor, in refractory chronic active gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 97.
60. Cheney W, Larson G, Lai Ch, et al. MEK inhibitor RDEA119 suppresses inflammatory cytokine production induced by monosodium urate crystals. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl): S879.
61. Underwood M. Diagnosis and management of gout. *Br Med J* 2006; 332: 1315-1319.
62. Wortmann RL. The management of gout: it should be crystal clear. *J Rheumatol* 2006; 33: 1921-1922.
63. Pasqual E, Sivera T. Why is gout so poorly managed? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1269-1270.