

Leczenie dny moczanowej według najnowszych zaleceń



artykuł do pobrania
www.lekwypolsce.pl

Ewa Stanisławska-Biernat

Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii w Warszawie
kierownik kliniki: prof. dr hab. med. Piotr Głuszek



Słowa kluczowe: dna moczanowa, hiperurykemia, allopurinol, febeksostat.

Streszczenie

W ciągu ostatnich 10 lat dokonał się wielki postęp dotyczący zrozumienia patogenezы i leczenia dny moczanowej. W leczeniu hiperurykemii zostały przebadane i wprowadzone do codziennej praktyki lekarskiej nowe leki, w tym febeksostat. Na większe efekty leczenia dny moczanowej powinny wpłynąć wysiłki zmierzające do poprawy stylu życia, zmniejszenia otyłości, dostęp do nowoczesnych, skutecznych leków oraz lepsze prowadzenie choroby przez klinicystów.

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, allopurinol, febuxostat.

Abstract

Major progress has been made in the past decade in understanding the pathogenesis and treatment of gout. Novel therapeutic agents including febuxostat to treat hyperuricemia have been developed and introduced to everyday practice. An effort to improve lifestyle, reduce obesity, access to modern effective drugs and better management of the disease by clinicians should have a positive impact on gout outcome.

Wprowadzenie

Dna moczanowa jest to zapalenie stawów spowodowane przez krystalizację i fagocytozę kryształów moczanu sodu w płynie stawowym oraz powstawanie ich złogów w tkankach i narządach [1]. Dotyczy 1-2% dorosłej populacji; stosunek mężczyzn do kobiet wynosi od 3:1 do 4:1 [2,3]. Jest najczęstszym zapaleniem stawów wśród mężczyzn po 40 r.ż. [2]. Chorobowość wzrasta wraz z wiekiem i osiąga u mężczyzn po 65. r.ż. ok. 7%, natomiast u kobiet po 85. r.ż. – 3% [4]. Wzrost zachorowalności na dnę u kobiet po menopauzie ma związek ze zmniejszeniem poziomu estrogenów wykazujących działanie urykozuryczne. Ryzyko rozwoju choroby wzrasta również po przeszczepieniu narządów u pacjentów leczonych cyklosporyną (2-13%)[4].

Kwas moczowy jest końcowym produktem degradacji puryn, które mogą być pochodzenia

egzogenego (pokarmy) lub endogenego (synteza de novo lub rozpad kwasów nukleinowych) [2]. U zdrowych mężczyzn prawidłowe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi powinno wynosić 5,2 mg/dl, u kobiet przed menopauzą 4,0 mg/dl, a po menopauzie 4,7 mg/dl [3].

Hiperurykemia oznacza podwyższenie stężenia kwasu moczowego we krwi >7,0 mg/dl w przypadku mężczyzn i >6,0 mg/dl w przypadku kobiet.

Rozpuszczalność moczanów zależy od temperatury. Taką granicę wyznacza poziom ok. 6,8 mg/100 ml w 37° C; powyżej niej następuje wytrącanie się kryształów moczanu sodu w płynie stawowym i tkankach [2].

Wyróżniamy hiperurykemię pierwotną i wtórną:

- Pierwotne zwiększenie poziomu kwasu moczowego we krwi może być spowodowane jego zwiększonym wytwarzaniem lub upośle-

dzonym wydzielaniem kwasu moczowego do światła cewek nerkowych.

- Hiperurykemia wtórna może być spowodowana zwiększonym katabolizmem kwasów nukleinowych, dietą bogatopurynową (mięso, owoce morza, podroby), zmniejszeniem nerkowego wydalania kwasu moczowego (np. choroby nerek, działanie niektórych leków), przyspieszonym rozkładem ATP w wyniku nadużywania alkoholu [5].

Przebieg dny można umownie podzielić na cztery okresy:

1. Hiperurykemię bezobjawową – okres jej trwania jest różny, pierwszy atak zapalenia stawów może pojawić się dopiero po ok. 20 latach, a większość ludzi z hiperurykemią nigdy nie zachoruje na dnę [6].
2. Okres napadów zapalenia stawów.
3. Okresy międzynapadowe.
4. Przewlekłe zapalenie stawów.

Pierwszy napad dny pojawia się zwykle między 40. a 60. r.ż. u mężczyzn i po 60. r.ż. u kobiet. [2,6].

Obecność kryształów *nie* wystarcza do zapoczątkowania reakcji zapalnej. W momencie pojawienia się czynnika inicjującego (np.: alkohol, wysiłek fizyczny, pokarmy bogatopurynowe, zabieg operacyjny, leki, zakażenia) dochodzi do opłaszczenia kryształów przez fragmenty Fab immunoglobulin G. Fragment Fc immunoglobulin jest odpowiedzialny za połączenie się z receptorami na powierzchniach neutrofilów, makrofagów, czy synowocytów. Reakcja ta zapoczątkowuje całą kaskadę następnych zdarzeń (aktywację błony komórkowej, fagocytozę), odpowiedzialnych za końcowy efekt zapalenia, czyli uwolnienie enzymów lizosomalnych, cytokin – głównie TNF alfa, IL-1, IL-6 i IL-8, prostaglandyn, wolnych rodników tlenowych. W trakcie fagocytozy powstaje kwas mlekowy, powodujący lokalne obniżenie pH i zwiększenie krystalizacji moczanów. Wówczas kończy się okres bezobjawowej hiperurykemii, a pacjent doświadcza pierwszego w życiu ostrego ataku dny.

Hiperurykemia oznacza podwyższenie stężenia kwasu moczowego we krwi >7,0 mg/dl w przypadku mężczyzn i >6,0 mg/dl w przypadku kobiet.

Napad dny występuje nagle, zwykle nad ranem. Charakteryzuje się bardzo silnym bólem zajętego stawu, osiągającym maksymalne nasilenie w ciągu 6-12 godzin. Towarzyszy mu obrzęk, zwiększone ucieplenie i zaczerwienienie okolicy stawu.

W 90% atak dotyczy I stawu śródstopno-palcowego – jest wtedy określany mianem *podagry*. W następnej kolejności dotyczy stawów skokowych, kolanowych, nadgarstka, drobnych stawów rąk i łokciowych, rzadziej (3-14%) – wielu stawów jednocześnie. Częste są również towarzyszące objawy ogólne – złe samopoczucie, gorączka.

Nieleczony napad zwykle ustępuje samoistnie w ciągu kilkunastu dni (od 10 dni do 3 tygodni) [7]. U ok. 10-40% chorych pierwszy atak stawowy jest poprzedzony jednym lub więcej epizodami kolki nerkowej [2,3].

Okres międzynapadowy, u większości pacjentów, trwa od 6 miesięcy do 2 lat i wiąże się zwykle ze względnym spokojem i brakiem charakterystycznych objawów, aczkolwiek mogą pojawić się zmiany radiologiczne pomimo braku charakterystycznych cech w badaniu fizykalnym (guzki).

Z upływem czasu nawracający stan zapalny w obrębie stawu może przejść w proces przewlekły. W wyniku uwalniania enzymów proteolitycznych i aktywacji osteoklastów dochodzi do uszkodzenia chrząstki stawowej i kości. W tym czasie kryształy moczanu sodu możemy również znaleźć w maźwinach usznych (guzki dnawe), wzdłuż ścięgien Achillesa, w krążkach międzykręgowych, więzadłach przykręgosłupowych, ścianach tętnic, śliniankach, a także narządach wewnętrznych (głównie nerkach – zapalenie nerek, kamica układu moczowego, u 10-20% pacjentów pojawia się albuminuria) [8,9].

Rozpoznanie dny, pomimo dość charakterystycznego obrazu klinicznego, nie zawsze jest łatwe i czasami ustalane zbyt późno. Należy podkreślić, że hiperurykemia nie jest podstawowym kryterium rozpoznania dny, ponieważ nawet podczas ostrego napadu stężenie kwasu moczowego może pozo-

stawać w normie. Dotychczas najczęściej stosuje się kryteria *American College of Rheumatology*, dopuszczające rozpoznanie dny na podstawie stwierdzenia obecności kryształów moczanu sodu lub 6 z 12 objawów klinicznych, laboratoryjnych i radiologicznych [7] (tab. 1).

Diagnostyka dny, pomimo ustalonych już od dawna kryteriów, budzi nadal wiele kontrowersji i trudności, szczególnie w gabinetach podstawowej opieki zdrowotnej, w których badania specjalistyczne są mniej dostępne. Z tego powodu *European League Against Rheumatism* (EULAR) powołała grupę ekspertów, która w 2006 r. opublikowała rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia dny. Według tych rekomendacji *na pierwszym miejscu o ostatecznym rozpoznaniu dny moczanowej nadal decyduje obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym lub aspiracie z guzka dnawego* [10,11,12,15]. Nie zawsze jednak jest to badanie możliwe do wykonania; w tym wypadku powinniśmy kierować się dość typowymi objawami klinicznymi, jednocześnie nie zapominając o stanach

chorobowych mogących towarzyszyć lub maskować powyższy obraz.

Lokalizacja objawów w okolicy I stawu śródstopno-palcowego u otyłego mężczyzny w średnim wieku, często ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią czy cukrzycą, (lub nietolerancją glukozy) sprawia, że możemy z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać dnę moczanową. Jednocześnie dość szybka poprawa po zastosowaniu kolchicyny pośrednio potwierdza wstępną diagnozę [2].

W przypadku zajęcia innych stawów (np. kolanowego, nadgarstkowego, łokciowego itp.) wskazana jest konsultacja reumatologa w celu wykluczenia innej etiologii. Należy podkreślić wagę właściwego rozpoznania, szczególnie konieczne jest wykluczenie infekcyjnego zapalenia stawu, któremu także towarzyszy zaczerwienienie skóry nad stawem i jego zwiększone ucieplenie [3,12]. Wówczas odpowiedni tok myślenia, szybkie i trafne postawienie rozpoznania decydują o rodzaju i czasie zastosowanej terapii, a także o zdrowiu pacjenta.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne napadu dny moczanowej wg ACR

Dnę można rozpoznać, jeżeli stwierdzi się:

I. Obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym lub

II. Obecność kryształów w obrębie guzków dnawych, potwierdzonych chemicznie lub badaniem mikroskopowym w świetle spolaryzowanym lub

III. Obecność sześciu z poniższych objawów klinicznych, laboratoryjnych i radiologicznych:

1. Przebyty > 1 napad ostrego zapalenia stawów.
2. Największe nasilenie zapalenia rozwijające się w pierwszym dniu napadu.
3. Ostre zapalenie w obrębie jednego stawu.
4. Widoczne zaczerwienienie stawu.
5. Ból i obrzęk I stawu śródstopno-palcowego.
6. Jednostronne zapalenie I stawu śródstopno-palcowego.
7. Jednostronny napad w obrębie stawu stępu.
8. Podejrzenie obecności guzka dnawego.
9. Hiperurykemia.
10. Asymetryczny obrzęk stawu (RTG).
11. Torbiele podkorowe bez nadżerek (RTG).
12. Ujemny wynik posiewu płynu stawowego uzyskanego podczas napadu zapalenia stawu.

Na podstawie: Wallach S.L. i wsp. (7): Preliminary criteria for the classification of acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*, 1977; 20:859-900.

Leczenie dny moczanowej

Międzynarodowe wytyczne oparte na dowodach naukowych, opracowane przez ekspertów europejskich [10,11] oraz amerykańskich [14,15], przedstawiają algorytmy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w leczeniu dny moczanowej. Ułatwiają one podejmowanie decyzji terapeutycznych u indywidualnych pacjentów w codziennej praktyce lekarskiej.

Cele leczenia dny moczanowej to:

- przerwanie ostrego napadu dny
- zapobieganie kolejnym atakom zapalenia stawów
- zapobieganie lub cofnięcie komplikacji związanych z przewlekłą hiperurykemią i odkładaniem się moczanów w tkankach
- leczenie chorób współistniejących, m.in. otyłości, hipertrójglicydemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy.

Aby te cele osiągnąć konieczna jest edukacja pacjenta ukierunkowana na modyfikację stylu życia, redukcję masy ciała, stosowanie odpowiedniej diety oraz leczenie farmakologiczne. Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej przedstawiono w tab. 2.

■ Leczenie ostrego napadu dny moczanowej

Do przerwania ostrego napadu dny moczanowej zgodnie z rekomendacjami [11,15] stosuje się:

1. Kolchicynę.
2. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub
3. Kortykosteroidy.

W razie dużego nasilenia dolegliwości, zapalenia kilku stawów lub nieustępowania ostrego

stanu zapalnego zaleca się stosowanie terapii łączonej (np. kolchicina i NLPZ, kolchicina i kortykosteroid).

Ad 1. *Kolchicina* podawana doustnie jest skutecznym lekiem przeciwzapalnym hamującym migrację leukocytów (głównie neutrofilów) do stawu i fagocytozę kryształów moczanu sodu. Zaleca się podanie 1 mg kolchicyny jako dawkę początkową, następnie 0,5 mg po jednej godzinie, 1 mg po kolejnych 12 godzinach. Potem można stosować do 3 x/dobę po 0,5 mg kolchicyny aż do całkowitego ustąpienia objawów. Kolchicina znalazła również zastosowanie w profilaktyce napadów, lecz w mniejszych dawkach (zwykle 0,5 mg/dobę)[15]

Ad 2. *Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ)* są dość wygodną i powszechnie akceptowaną formą leczenia ostrego napadu dny. Ograniczeniem dla ich stosowania są dość liczne przeciwwskazania i działania niepożądane. Przeprowadzone dotychczas badania dowiodły, że nie jest istotne, który z NLPZ zastosujemy (wykazującą podobną skuteczność), tylko jak szybko rozpoczniemy leczenie. Należy stosować maksymalne zalecane/tolerowane dawki NLPZ do czasu ustąpienia objawów zapalenia stawu.

Ad 3. *Glikokortykosteroidy* stanowią trzecią grupę leków przerywających napad dny moczanowej. Mogą być stosowane w postaci doustnej, dostawowej lub domięśniowej [15]. Stanowią alternatywę u osób nietolerujących kolchicynę, z przeciwwskazaniami do NLPZ, a także w przypadku napadu wielostawowego. Doustnie zaleca się podawanie 0,5 mg prednizonu/kg masy ciała przez 5-10 dni lub przez 2-3 dni, a następnie w mniejszej dawce przez 7-10 dni. Jeśli atak dotyczy dużego stawu, można podać metylpred-

Tabela 2. Leki najczęściej stosowane w leczeniu dny moczanowej

Leki stosowane w ostrym napadzie dny moczanowej	Leki obniżające poziom kwasu moczowego
niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	allopurinol
kolchicina	febuksostat
glikokortykosteroidy	leki urykozuryczne
	peglotykaza

nizolon dostawowo. Iniekcja dostawowa z glikokortykosteroidu długodziałającego (po uprzedniej diagnostycznej aspiracji płynu) jest metodą z wyboru u pacjentów po przeszczepie narządów, leczonych cyclosporyną.

Jednym z czynników wywołujących napad dny są zmiany stężenia kwasu moczowego w surowicy. Z tego powodu w trakcie napadu *nie należy rozpoczynać długoterminowego leczenia hipourykemicznego (np. allopurinolem), ani przerywać jego stosowania, jeżeli było podjęte wcześniej*. Powyższe postępowanie można rozpocząć dopiero po ok. 4 tygodni od ustąpienia dolegliwości [11,15].

W celu zapobiegania kolejnym atakom dny zaleca się przewlekłe stosowanie małych dawek kolchicyny (0,5 mg jeden lub dwa razy na dobę) lub małej dawki NLPZ (np. naproksen 2 x 250 mg/d). Jeśli leki te są źle tolerowane lub przeciwwskazane, można włączyć do leczenia małą dawkę prednizonu (<10 mg/d). Czas profilaktycznego stosowania w/w leków powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy. Leczenie można przerwać po 3 miesiącach od normalizacji poziomu kwasu moczowego w surowicy u chorych bez guzków dna-wych, a po 6 miesiącach u chorych z guzkami.

■ **Leki obniżające stężenie kwasu moczowego**

Hiperurykemia bezobjawowa najczęściej *nie* wymaga leczenia farmakologicznego [6,14]; większość osób z podwyższonym poziomem kwasu moczowego w surowicy nigdy nie zachoruje na dnę. Wyjątek stanowią pacjenci, u których:

- wydalanie kwasu moczowego wynosi >1100 mg/dobę
- stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wynosi >12 mg/dl
- występuje zespół rozpadu guza nowotworowego [30].

Decyzja o rozpoczęciu przewlekłego leczenia obniżającego poziom kwasu moczowego u chorych na dnę powinna być podejmowana indywidualnie.

Obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy jest konieczne w przypadku:

- nawracających napadów dny
- towarzyszącej artropatii

- stwierdzenia obecności guzków dna-wych w badaniu przedmiotowym lub badaniach obrazowych
- kamicy nerkowej w wywiadzie.

Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl [14], co zapobiega wytrącaniu się kryształów soli kwasu moczowego w tkankach oraz może prowadzić do rozpuszczenia już istniejących złogów. Chorego należy poinformować o celu terapii i sposobie jego osiągnięcia oraz konieczności stosowania leczenia przez całe życie.

Do leków obniżających poziom kwasu moczowego zaliczamy inhibitory oksydazy ksantynowej, leki urykozuryczne oraz urykazy.

■ **Inhibitory oksydazy ksantynowej**

Zgodnie z zaleceniami amerykańskimi po podjęciu decyzji o leczeniu obniżającym poziom kwasu moczowego, należy włączyć allopurinol lub febuksostat.

■ **Allopurinol**

Allopurinol – nieselektywny inhibitor oksydazy ksantynowej – jest dotychczas najczęściej stosowanym lekiem w długoterminowej terapii obniżającej poziom kwasu moczowego. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek (100 mg/d). Wskazane jest monitorowanie poziomu kwasu moczowego w surowicy co miesiąc i dostosowywanie dawki. Jeżeli zaistnieje taka konieczność, dawkę można zwiększać o 100 mg co 2-4 tygodnie (do maksymalnej dawki dobowej 800 mg), aż do uzyskania prawidłowego poziomu kwasu moczowego w surowicy. Pacjenci z niewydolnością nerek wymagają modyfikacji dawki. Innym ograniczeniem w stosowaniu allopurinolu mogą być jego działania niepożądane. U około 2% chorych pojawia się wysypka, a u około 10% – objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, CUN oraz hepatotoksyczność. Opisano również rzadki, ale w 20% śmiertelny, zespół nadwrażliwości na allopurinol, który obejmuje rumieniową, złuszczącą się wysypkę, gorączkę, niewydolność wątroby i nerek, leukocytozę i eozynofilię [14].

Tylko 30 – 50% pacjentów przyjmujących 300 mg allopurinolu na dobę osiąga pożądany (< 6 mg/dl) poziom kwasu moczowego w surowicy.

■ Febuksostat

Febuksostat jest silnym, selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej zatwierdzonym w USA i Europie w 2008 r. do leczenia hiperurykemii w przebiegu dny moczanowej.

W badaniach klinicznych udowodniono jego przewagę nad allopurinolem [16,17]. W badaniu APEX wykazano statystycznie istotną wyższość inhibitora febuksostatu w dawce 80 mg/d i 120 mg/dobę w porównaniu z grupą otrzymującą allopurinol w dawce 300 mg/d w zakresie zmniejszania stężenia kwasu moczowego poniżej 6 mg/dl [17].

W badaniu CONFIRMIS przeprowadzonym z udziałem 1832 pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową odsetek pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl podczas wizyty końcowej wynosił 67% u chorych stosujących febuksostat w dawce 80 mg/d i 42% u chorych stosujących allopurinol w dawce 300 mg/d [19].

W badaniach przedłużonych do 3-5 lat potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo nowego leku [20]. Udowodniono, że w wyniku leczenia, po osiągnięciu poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl, guzki dnawe mogą się zmniejszać lub całkowicie ulegać resorpcji. Febuksostat jest od kilku lat stosowany na świecie, od niedawna dostępny także w Polsce. Stanowi dobrą opcję terapeutyczną szczególnie u chorych nietolerujących allopurinolu lub nieosiągających pożądanego celu terapeutycznego. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek [14,21].

■ Leki moczanopędne

Drugą grupę leków stosowanych w terapii dny moczanowej stanowią leki moczanopędne, takie jak: *probenecid*, *sulfinpyrazon* i *benzbromaron*, rzadko stosowane w Polsce. Zwiększają one wydalanie kwasu moczowego z moczem, przez co hamują jego wchłanianie zwrotne w dystalnych kanalikach nerkowych. Obniżają stężenie kwasu

moczowego w surowicy i zapobiegają odkładaniu się złogów moczanowych w tkankach [1].

W momencie rozpoczęcia terapii lekami hipourykemicznymi należy pamiętać o jednoczesnej profilaktyce napadów dny, które w tym okresie mogą zwiększyć swoją częstotliwość. W tym celu stosuje się małe dawki kolchicyny lub NLPZ.

Dobre efekty leczenia u chorych z ciężką, guzkową postacią dny moczanowej nieodpowiadającej na leczenie uzyskano w badaniach z zastosowaniem rekombinowanej urykazy – *peglotykazy* (*pegloticase*) [22,23]. Preparat jest podawany w formie dożylniej i został zarejestrowany ostatnio w USA*.

U chorych z bardzo ciężkim przebiegiem dny, z towarzyszącym zajęciem narządów wewnętrznych opisywane są próby zastosowania *inhibitorów TNF alfa* [24].

W przypadku współistnienia dny i nadciśnienia tętniczego rozsądnym wydaje się wybór inhibitora receptora AT1 – losartanu, a u pacjentów z towarzyszącą hiperlipidemią korzyści przynosi włączenie do terapii fenofibratu (wykazuje działanie moczanopędne).

Podsumowanie

Dna moczanowa jest chorobą znaną od lat i wydawałoby się, że powinniśmy o niej wiedzieć już wszystko, albo prawie wszystko. Nadal jednak pozostaje cała rzesza pacjentów, u których rozpoznanie stawiane jest zbyt późno, a leczenie jest niezadowalające. Należy pamiętać, że poza leczeniem farmakologicznym dużą rolę w tej chorobie odgrywa edukacja pacjenta skierowana na modyfikację stylu życia, stosowanie diety ubogopurynowej oraz zrozumienie, dlaczego konieczne jest regularne przyjmowanie leków obniżających poziom kwasu moczowego.

Chory, który jest świadomy konsekwencji nie stosowania się do zaleceń lekarskich i odpowiedzialny za własne zdrowie, osiągnie efekt terapii i uniknie powikłań narządowych.

Piśmiennictwo:

1. Zimmermann – Górski I. Choroby związane z obecnością kryształów. „Choroby wewnętrzne” pod redakcją A Szczeklika, wydanie I, Kraków 2006.
2. Pascual E. et al. Gout. BMJ. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases 2012 :301-324.
3. Kostyra K, Stanisławska-Biernat E. Postępy w diagnostyce i leczeniu dny moczanowej. Praktyka Lekarska 2007 ;30, 18-21.



**POZOSTAŃ W GRONIE
PRENUMERATORÓW
I ODBIERZ
SWÓJ PREZENT!**

**Zamów
prenumeratę*
na rok 2013
a otrzymasz
bezpłatnie**

**INDEKS
w wersji
elektronicznej**

***Cena promocyjna rocznej prenumeraty
czasopisma **LEK W POLSCE** na rok 2013 – 105 zł**

**** Wersja elektroniczna**

**dla prenumeratorów „Leku w Polsce”
do pobrania na stronie www.lekwpolsce.pl
za pomocą kodu: **lek2013****

**Pełna informacja o warunkach promocji i sposobie
zamówienia:**

**tel. 22 666 43 33, e-mail: prenumerata@lekwpolsce.pl
www.lekwpolsce.pl INFOLINIA 801 55 45 42**

OGŁOSZENIE WYDAWCY

4. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2008;48:ii2-ii8.
5. Lee SJ et al Recent developments in diet and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ;18 :193-198.
6. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemia men in a prospective study. *J Rheumatol* 2000;27:1501-1505.
7. Wallach S.L. et al.: Preliminary criteria for the classification of acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*, 1977; 20:859-900.
8. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use and Risk of Gout in Men. The Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2005;11:742-748.
9. Choi HK. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:141-146.
10. 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;65:1301-11.
11. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Evidence based recommendations for gout – part II management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIST). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
12. Zimmermann-Górska I. Kliniczne maski związane z chorobami reumatycznymi wywoływany przez kryształy. *Reumatologia*, 2006;44,6:320-323.
13. Zimmermann-Górska I. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach wywoływanych przez kryształy. Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. *Reumatologia* 2012;2:177-180.
14. Khanna D et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Research* 2012;64(10):1431-1446.
15. Khanna D 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;64:1447-61.
16. 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 – 61.
17. Schumacher H.R et al Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase iii, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59(11):1540-8.
18. Schumacher H, Becker M, Wortmann R, et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthritis Rheum* 2005;52 (Suppl 9):S680.
19. Becker M et al. R the urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R63.
20. Schumacher H.R. et al Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology* 2009;48:188-194.
21. Mc Carthy G. New drugs for crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:170-6.
22. Sundry J, Becker M, Baraf H, et al. A phase 2 study of multiple doses of intravenous polyethylene glycol (PEG)-uricase in patients with hyperuricemia and refractory gout. *Arthritis Rheum* 2005;52 (Suppl9):S679.
23. Strand V. et al Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2012;39(7):1450-1457.
24. Tausche AK, Richter K, Grassler A, et al. Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs; treatment with anti-tumor necrosis factor alfa as a new therapeutic option. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1351-1352.

Adres Autorki:

dr n. med. Ewa Stanisławska–Biernat
e-mail: ewa.stanislawska@xl.wp.pl

***W dniu 8 stycznia 2013 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego peglotykazę – Krystexxa, ważne w całej Unii Europejskiej.**

Pełne sprawozdanie (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające – EPAR) dotyczące produktu Krystexxa znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji leków (EMA): ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. [przyp. W. Łuszczyna]