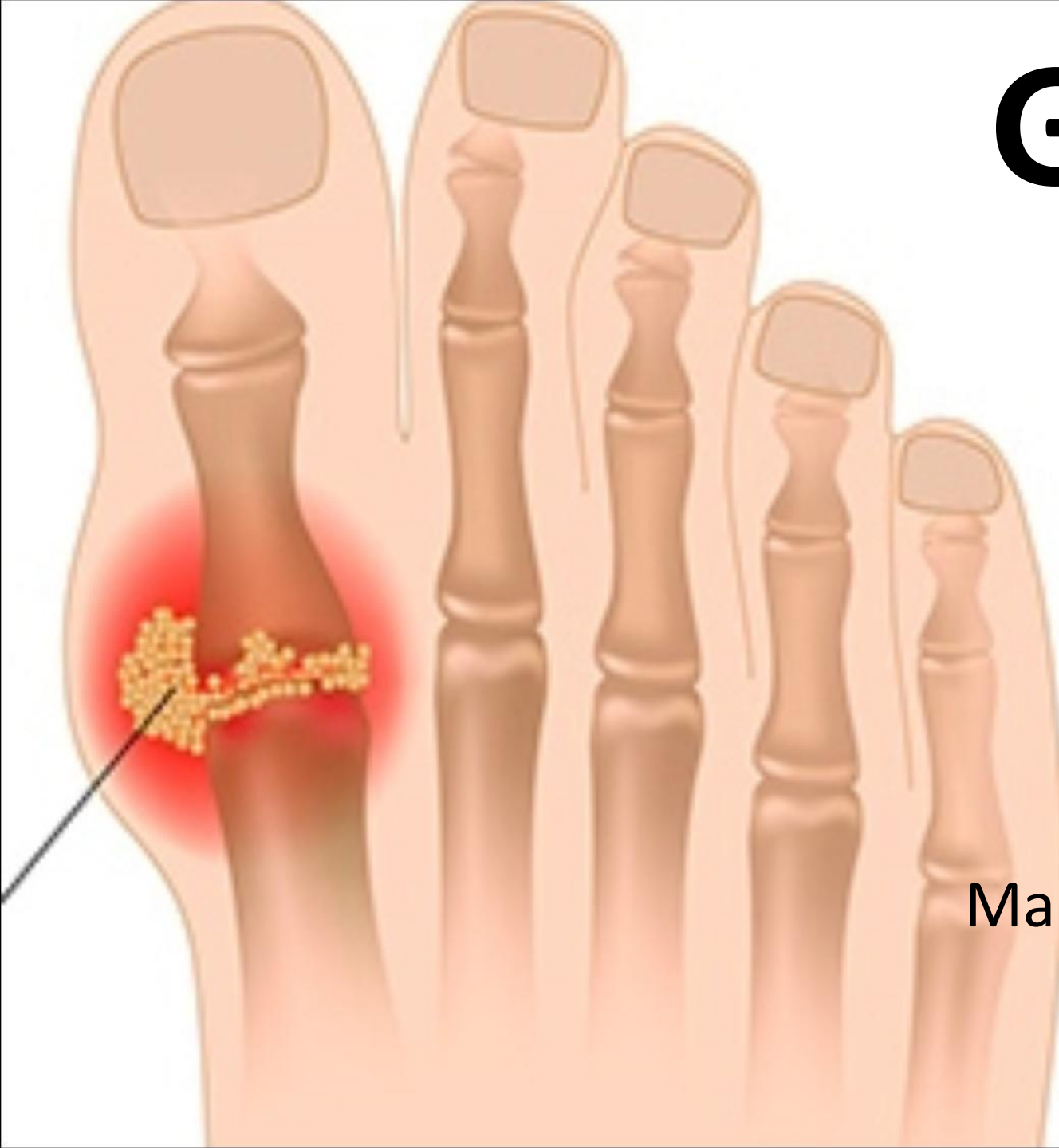


GIHT



Marina Radoš-Perić

Giht

- **Giht** je sustavna metabolička bolest taloženja kristala mononatrijeva urata (engl monosodium urat-MSU) koji nastaju u prisutnosti povećanih koncentracija urata, tj hiperuricemije
- **Kronična, progresivna bolest** koja se može izliječiti **trajnim održavanjem SUA<350umol/L u ranoj fazi bolesti, te ispod 300umol/L u razvijenom kroničnom gihtu s tofima**

Epidemiologija

- Giht je **najčešća upalna artropatija** s prevalencijom od 4% u općoj populaciji razvijenih zemalja
- Prevalencija hiperuricemije u općoj populaciji oko 20%
- Prevalencija je viša kod muškaraca nego kod žena, i povećava se s dobi
- Obično se javlja 40-50 godine života (muškarci), žene u postmenopauzi
- Djeca: fiziološki niska razina urata; (malignomi, genetski poremećaji).

GOUT

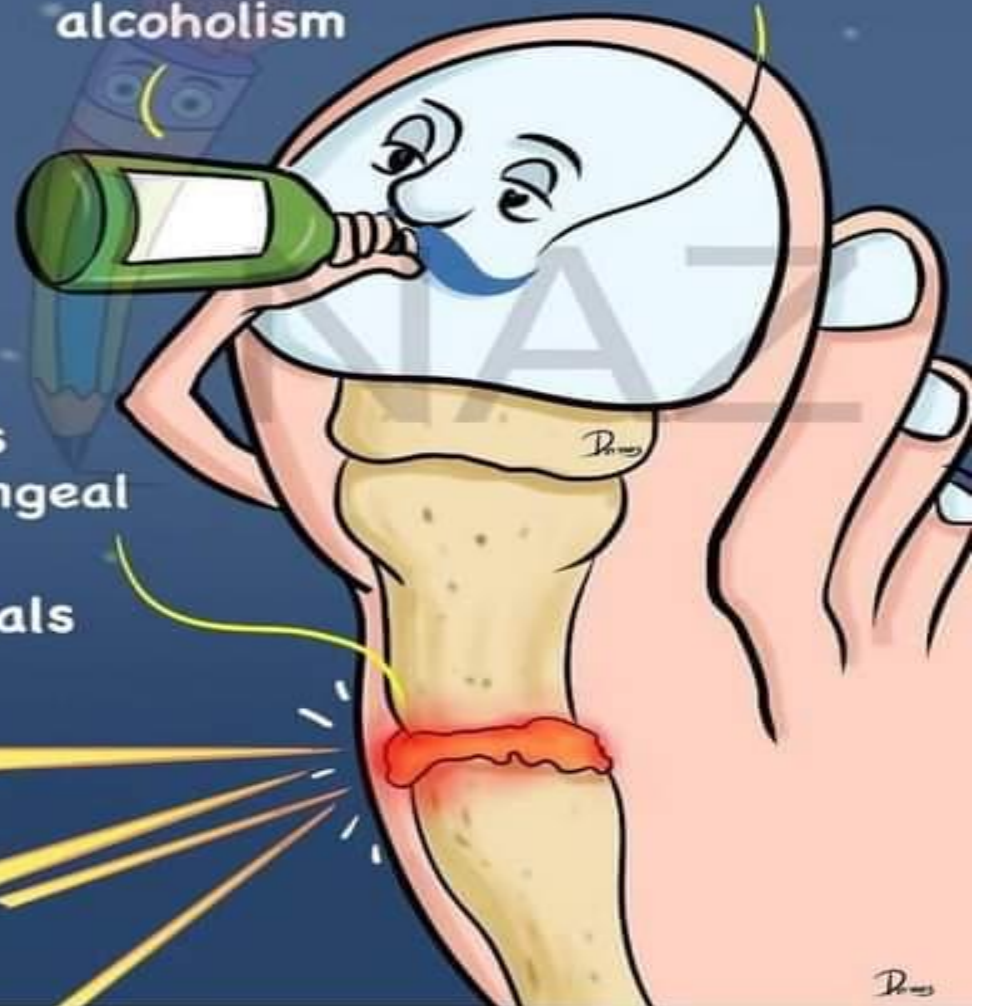
Most common
in Men

Associated with
alcoholism

Night time pain

Most commonly
involved joint is
metatarsophalangeal

Deposition of urate crystals
(needle shaped)



RIZIKO FAKTORI za hiperuricemiju:

- starija dob
- **M** spol (vrlo rijetko premenopauzalne Ž)
- **KBB, AH, DM**
- **pretilost**
- **gladovanje**
- **Lijekovi** (diuretici*, aspirin, ciklosporin, takrolimus)
- ↑ unos alkohola (pogotovo pivo i žestice)
- ↑ slatka gazirana pića
- ↑ mesa i plodovi mora
- trauma, operacija
- anatomske faktori (npr. OA)
- + OA gihta
- hematološke bolesti i kemoterapija

Patofiziologija

- **Mokraćna kiselina** je krajnji produkt razgradnje purinskih nukleotida adenozina i gvanina (ksantin oksidaza)
- Jedna od najvažnijih antioksidansa
- **Izlučuje se većim dijelom putem bubrega (70%); ostatak putem GIT, kože, kose, sline i noktiju**
- **Jetra je glavno mjesto sinteze urata (hrana samo do 10% SUA)**

Patofiziologija

- **Prekomjerna proizvodnja urata** (hematološki maligniteti, hemolitička anemija, psorijaza, citotoksična ili th tumora zračenjem)
- **Smanjeno izlučivanje urata bubregom** (bubrežna bolest; sekundarno uzimanjem nekih lijekova*, rijetki genetski poremećaji-transportni proteini)
- Kombinacija oba mehanizma
- ***Pirazinamid, tiazidski diuretici, ASK+/-**
- **Sulfinpirazon, probenecid, benzbromaron, losartan, atorvastatin (urikozurični učinak)**
- **Konzumacija alkohola, dehidracija, ketoacidoza**

Patofiziologija

- Naslage kristala MSU prisutne su u sinovijalnoj tekućini zgloba, na površini hijaline hrskavice i kosti, u tetivama burzama i okozglobnim tkivima
- Izazivaju upalni odgovor, što rezultira ponavljajućim akutnim artritismom
- **Svaki napad uzrokuje nepovratno oštećenje zgloba**, što u konačnici dovodi do sekundarnog OA, smanjene funkcionalne sposobnosti i kvalitete života
- Neliječenjem gihta postupno se razvija kronični deformirajući artritis s poliartikularnom prezentacijom (<10g)

Patofiziologija

- **Izrazito visoka aktivnost artritisa se razvija u roku od samo nekoliko sati**
- Nakon što akutni upalni odgovor prestane, kristali MSU i dalje su prisutni, dovodeći do kronične upale niskog stupnja (**supklinička upala**) i napredovanja oštećenja zglobova, iako je pacijent u toj fazi prividno zdrav
- **Tof-** predstavlja složen i organiziran kronični upalni odgovor tkiva na nataložene kristale MSU, okružen granulomatoznom upalom agresivan je na priležecu hrskavicu i kost (erozije kosti i hrskavice)

Komorbiditeti u gihtu

- **Hiperuricemija** je najčešće uzrokovana smanjenom bubrežnom funkcijom, no **hiperuricemija oštećuje funkciju bubrega**, što čini proces dvosmjernim (taloženje kristala urata, nefrolitijaza). Ona je **nezavisni ČR za KBB**
- 60% pacijenata s gihtom ima **MetS** (pretilost, dislipidemija, HTA, DMT2). **70% ima KBB >2stupnja**
- **Povišen rizik od IM, CVI, neurološki poremećaji** (Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, vaskularne i nevaskularne demencije)
- **Rizik raste s porastom SUA**

Klinička slika

- Hiperuricemija bez dokaza taloženja kristala MSU ili uričnog artritisa (**asimptomatska hiperuricemija**)
- **Akutni urični artritis**
- Taloženje kristala bez simptomatskog artritisa (**interkritičko razdoblje**)
- **Kronični urični artritis**
- Napredovanje od jedne do druge faze može se spriječiti uvođenjem ULT

Asimptomatska hiperuricemija

- **Hiperuricemija:** SUA >360umol/L (Ž); >428umol/L (M)
- Pacijent nema nikakvih simptoma ni znakova bolesti, no dolazi postepeno do taloženja i akumulacije kristala MSU u tkivima
- **Rizik od razvoja gihta** (trajanje i težina HU, prisutnost komorbiditeta-pretilost, HTA, konzumiranje alkohola)
- **Započinjanje ULT u pravilu se ne preporučuje**

Akutni urični artritis

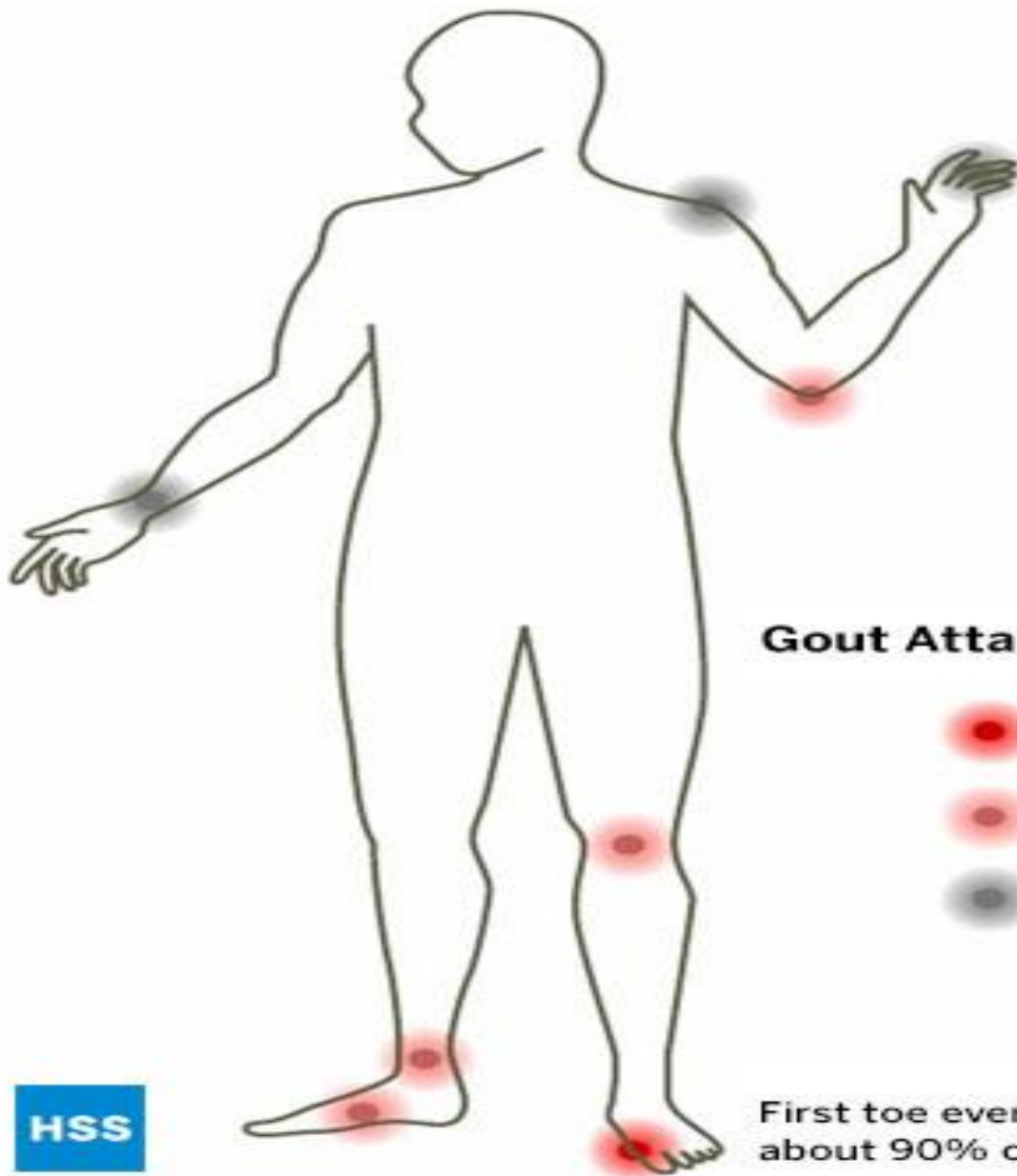
- Najbolniji oblik akutnog artritisa; u 90% slučajeva **monoartikularan**, posebno kod I napada
- Najčešće se **javlja noću ili pred jutro**
- Upala je na vrhuncu već nakon 12h
- Zahvaćeni zglob je crven, otečen, topao, bolan i smanjene pokretljivosti.
- Upala obično zahvaća i okolna meka tkiva

Akutni urični artritis

- Prvi napadi se tipično razvijaju na stopalu (**MTP I-podagra**); tarzalni i ostali MTP zglobovi i gležanj; i obično su samolimitirajući (7-10d i bez th)
- U ponavljajućim napadima mogu biti zahvaćeni: koljeno, MCP, PIP, zglobovi šaka, ručni zglob, lakat, olekranonska, prepatelarna i retrokalkanearna burza
- Uz prisutnost kristala važni su **provocirajući faktor** (interkurentna bolest, op zahvat, direktna trauma, dehidracija, acidoza, gladovanje, započinjanje th HU-nagla promjena koncentracije SUA)
- **TH: protupalni lijekovi**







Gout Attack Locations

-  most common
-  common
-  least common

First toe eventually affected in about 90% of people with gout



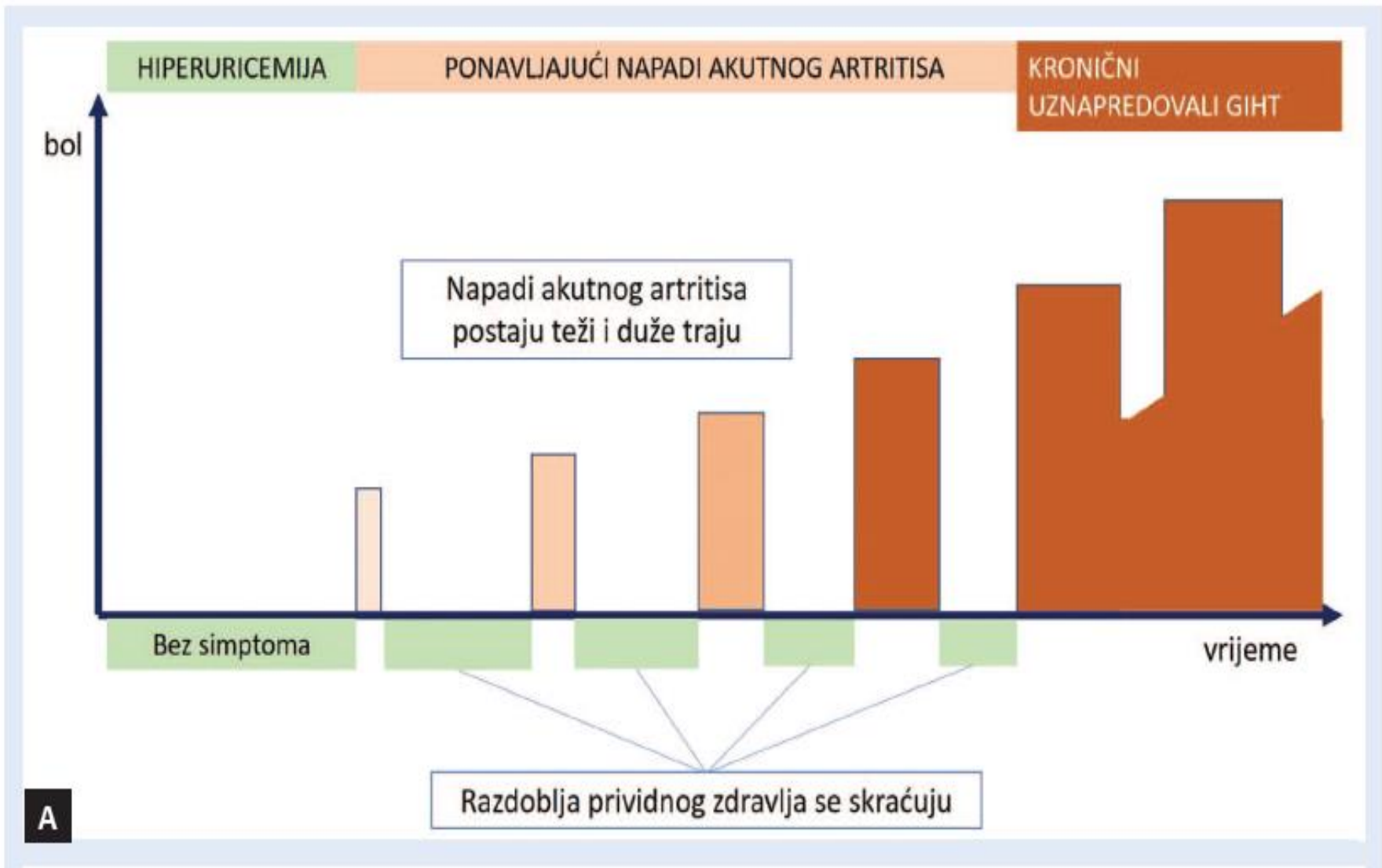
Interkritičko razdoblje

- **Faza kliničke remisije;** može trajati par mjeseci do nekoliko godina
- **Pacijent nema tegoba, no kristali se i dalje talože u sinovijalnoj tekućini i membrani i periartikularnom tkivu uzrokujući supkliničku upalu koja potihom oštećuje zglob**
- Nakon prvog napada najvažnija je prevencija novih napada i daljeg taloženja kristala MSU (kontinuirana ULT)
- Rizik od novog napada raste s porastom SUA

Kronični urični artritis

- **Razvija se u neliječene bolesti ili ako th za snižavanje konc urata nije zadovoljavajuća**
- Učestalost napada, njihova težina, trajanje i broj zahvaćenih zglobova se povećava, a interkritička razdoblja postaju kraća
- Nakon prosječno 10g razvija se trajno oštećenje zgloba (sek OA) i bolest postaje oligoartikularna i poliartikularna uz trajno prisutnu bol, deformaciju i disfunkciju zgloba te pojavu tofa
- **Povremene akutizacije**





Dijagnostički postupak


- Dg gihta temelji se na **kliničkom nalazu** tipičnog napada akutnog artritisa, a **definitivna dijagnoza postavlja se dokazom kristala MSU u aspiratu sinovijalne tekućine zgloba ili burze** (u praksi rijetko).
- Klasifikacijski kriteriji za giht iz 2015.
ACR/EULAR kriteriji: ulazni, dostatni i dodatni kriteriji

Tablica 2. ACR/EULAR klasifikacijski kriteriji za giht

Prvi korak	
ULAZNI KRITERIJ (obavezno pozitivan)	
Barem jedna tipična epizoda koja se očituje oteklinom, bolnošću ili povećanom osjetljivošću perifernog zgloba ili burze.	
Drugi korak	
DOSTATNI KRITERIJ	
Utvrđena prisutnost kristala MSU-a u aspiratu sinovijalne tekućine zgloba, burze, tofa.	
Treći korak	Serumska razina urične kiseline:
Zglobovi koji su zahvaćeni (zglobni uzorak):	<ul style="list-style-type: none"> • < 240 mmol/L (< 4 mg/dL) (-4) • 360 – 480 umol/L (6 – 8 mg/dL) (2) • 480 – 600 umol/L (8 – 10 mg/dL) (3) • > 600 umol/L (>10 mg/dL) (4)
<ul style="list-style-type: none"> • Gležanj ili tarzus stopala (1) • Prvi MTP (2) 	Analiza sinovijalne tekućine:
Karakteristika akutnog napada:	<ul style="list-style-type: none"> • Kristali MSU-a negativni (-2)
<ul style="list-style-type: none"> • Eritem zahvaćenog zgloba (1) • Osjetljiv na dodir ili pritisak (1) • Otežan hod/pokretljivost zgloba (1) • Tipičan vremenski tijek akutnog napada: • Najintenzivniji bol unutar prvih 24 h, nestanak simptoma u manje od 14 dana, potpuni oporavak između 2 napada • Jedna tipična epizoda (1) • Ponavljajuće epizode (2) 	Slikovne metode:
Klinički potvrđena prisutnost tofa:	<ul style="list-style-type: none"> • UZV (pozitivan znak dvostruke konture) ili DECT (utvrđeni depoziti urata) (4) • RTG šaka i stopala (najmanje jedna tipična koštana erozija) (4)
<ul style="list-style-type: none"> • Prisutnost tofa (4) 	
Dijagnoza gihta:	
ulazni kriterij + dostatni kriterij ili ulazni kriterij + barem 8 bodova	
<ul style="list-style-type: none"> • Osjetljivost 0,92 %; specifičnost 0,89 % 	

ACR – American college of rheumatology, EULAR – European league against rheumatism, MSU – mononatrij urat, MTP – metatarzofalangealni zglob, UZV – dijagnostički ultrazvuk, RTG – standardni radiogrami, DECT – dual-energy CT

Preuzeto i prilagođeno od: 45. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2015;74(10):1789-98. Erratum in: Ann Rheum Dis 2016;75(2):473.



1. muški spol	2 boda
2. prethodni slični napadi artritisa	2 boda
3. nagla bol i oteklina - početak unutar 1 dan	0.5 boda
4. crvenilo zgloba	1 bod
5. monoartikularno zahvaćanje stopala (1.MTF zgloba) ili gležnja	2.5 boda
6. hipertenzija ili ≥ 1 KV bolesti	1.5 bod
7. urati u serumu > 350 umol/L	3.5 boda

≤ 4 boda - nije giht u 95 %, alternativna dg (reaktivni, septički, RA, OA, psorijatični)

4 do 8 - nesigurna dg, potvrda UZV, CT ili u nemogućnosti - redovito praćenje i kontrole pacijenta

≥ 8 giht u 87% - tretirati kao giht

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza gihta

KRISTALNE ARTROPATIJE	
Akutni pseudogiht	Akutni pseudogiht je kristalna artropatija, no kristali CPPD-a pozitivno su dvolomni u polarizacijskom mikroskopu (plavi romboidni kristali). Artritis najčešće zahvaća koljeno, ručni zglob i rame. Na RTG-u su prisutni znaci hodrokalcinoze. Može biti udružen s primarnim hiperparatireoidizmom i ohronozom.
DRUGE ARTROPATIJE	
Septički artritis	U septičkom artritisu u sinovijalnom aspiratu pozitivan je nalaz ramaza po Gramu i/ili kulture, povećan je broj stanica (od 50 000 do 200 000 stanica/uL, uglavnom neutrofila), a razina glukoze je smanjena. U sinovijalnom aspiratu kod gihta također se bilježi porast broja stanica (do oko 50 000), no razina glukoze je uredna, tj. odgovara onoj u serumu, a ramaz po Gramu i/ili kultura su negativni. Povišene vrijednosti L, CRP i SE vide se u septičkom artritisu i u gihtu. U septičkom artritisu češće imamo opće simptome kao što je febrilitet. Kod gihta najčešće nastupi značajno kliničko poboljšanje 24 sata po uvođenju protuupalne doze NSAR-a. Septički artritis može se razviti u pacijenata s gihtom, pa prisutnost kristala u aspiratu ne isključuje septički artritis.
Reaktivni artritis (ReA)	U reaktivnog artritisa prisutno je crvenilo kože poviše zgloba i najčešće zahvaća zglobove stopala i gležanj, praćen je porastom L, CRP i SE kao u gihtu, a kultura i razmaz sinovijalne tekućine po Gramu su negativni.
Psorijatični artritis (PsA)	Psorijatični artritis zahvaća iste zglobove kao i giht, no nema tofa. Hiperurucemija je česta u psorijazi. Rame, kralježnica i sakroilijakalni zglobovi obično nisu zahvaćeni u gihtu. Nema izraženog crvenila kože poviše zgloba kao u gihtu.
Reumatoidni artritis (RA)	Kronični poliartikularni oblik gihta s tofima može nalikovati na RA s reumatoidnim čvorićima. Nema promjene boje kože poviše zglobova, radiološka slika je drugačija, te je u RA pozitivan RF i/ili anti-CCP. Ponekad je potrebna biopsija čvora i patohistološka analiza u razlikovanju tofa i reumatoidnog čvorića.

CPPD – kalcij pirofosfat dihidrat, RTG – standardni radiogram, L – leukociti, CRP – C-reaktivni protein, SE – sedimentacija eritrocita, NSAR – nesteroidni antireumatici, RF – reumatoidni faktor, anti-CCP – protutijela protiv citruliniziranih proteina

Laboratorijska dijagnostika

- Važna je za **utvrđivanje hiperuricemije, povišenih upalnih parametara u akutnoj fazi, procjenu bubrežne funkcije i utvrđivanje komorbiditeta**
- **Tijekom akutnog napada moguć je pad SUA na normalnu razinu**
- Mjerenje urikozurije u 24h urinu
- Odnos između klirensa urata i kreatinina izražen kao postotak (n.r 7-10%)

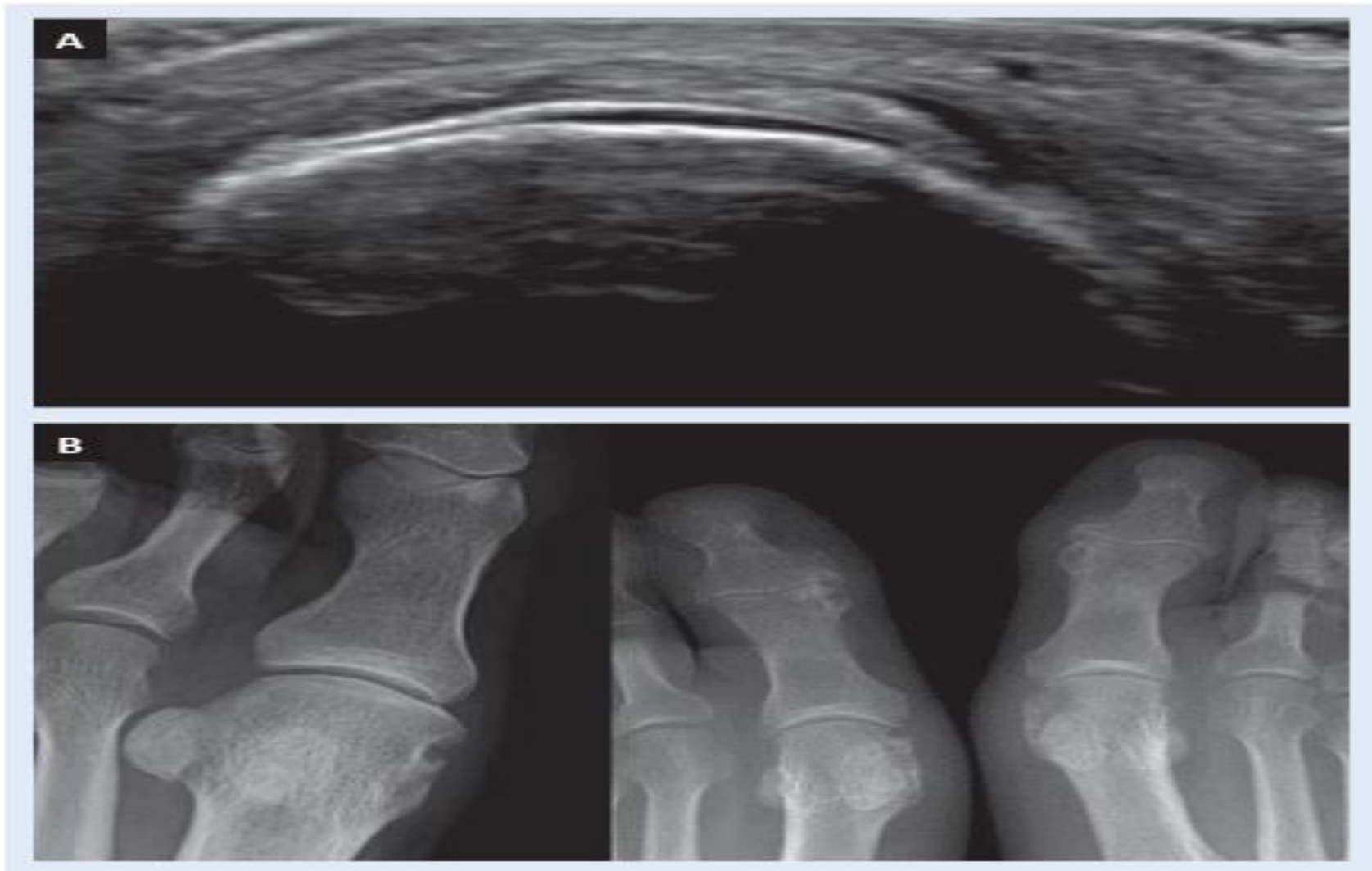
Laboratorijska dijagnostika

- Akutni napad: povišene vrijednosti L, CRP-a i ubrzanu SE
- **Zlatni standard u dijagnostici je dokaz kristala MSU u aspiratu sinovijalne tekućine**
- Najbolje vrijeme za mjerenje urata **2 tj nakon smirivanja akutnog napadaja** - do 40% ima normalne urate u napadu
- **Giht je često udružen s MetS te je svim pacijentima potrebno procijeniti kontrolu glikemije, učiniti lipidogram, procijeniti bubrežnu funkciju i vrijednosti krvnog tlaka**

Radiološka dijagnostika

- **Dijagnostički UZV** (nespecifične i specifične promjene-znak dvostruke konture)
- **Konvencionalna radiografija**: najčešće prođe i >10g od prvog napada do promjena na RTG
- **CT**
- **DECT**: neinvazivna i brza metoda koja može identificirati i vrlo male depozite MSU
- **MR**

UZV-znak dvostruke konture



Liječenje gihta

- **Medikamentozno liječenje hiperuricemije treba započeti tek kada prijeđe iz asimptomatske u simptomatsku fazu po smirivanju akutnog napada(!)**
- Liječenje se provodi usmjereno k cilju (**Treat to Target T2T**): doza ULT se postupno prilagođava do postizanja SUA <350umol/L u svih pacijenata s gihtom, a <300umol/L u pacijenata s teškim oblikom gihta
- **Th ULT se održava trajno kao dugogodišnja, kronična terapija**
- Ne snižavati SUA <180; jer urati imaju neuroprotektivan i antioksidativan učinak

Preporuke za primjenu ULT

- **Učestali napadi akutnog artritisa** (2 ili više napada godišnje)
- Prisutnost **uratne artropatije** (radiološki verificirane), **tofa ili bubrežnih kamenaca**
- Pacijenti s manje čestim, ali ponavljajućim napadima, ako je SUA značajno povišena (>475-535 μ mol/L) i ako je prisutna KBB ili bubrežni kamenci.
- **Uz prisutnost komorbiditeta** (pridružena KVS i/ili bubrežna bolest)
- **Profilaksa kod prvog napada: osobe mlađe <40g** ako je SUA >476 μ mol/L (češći napadaji!); **SUA >357 μ mol/L uz KVB**, može se razmotriti uz informiranu odluku pacijenta.

- **Za pacijente koji su na th ULT a nemaju napada ili tofe; nastavak th ULT se uvjetno preporučuje nad prestankom iste!**
- Uvjetno se preporučuje i zamjena HCT dr lijekom ako je to moguće, pr losartan
- Uvjetne preporuke za ograničenje unosa alkohola, purina i voćnih sokova; programi mršavljenja kod pretilih pacijenata s gihtom

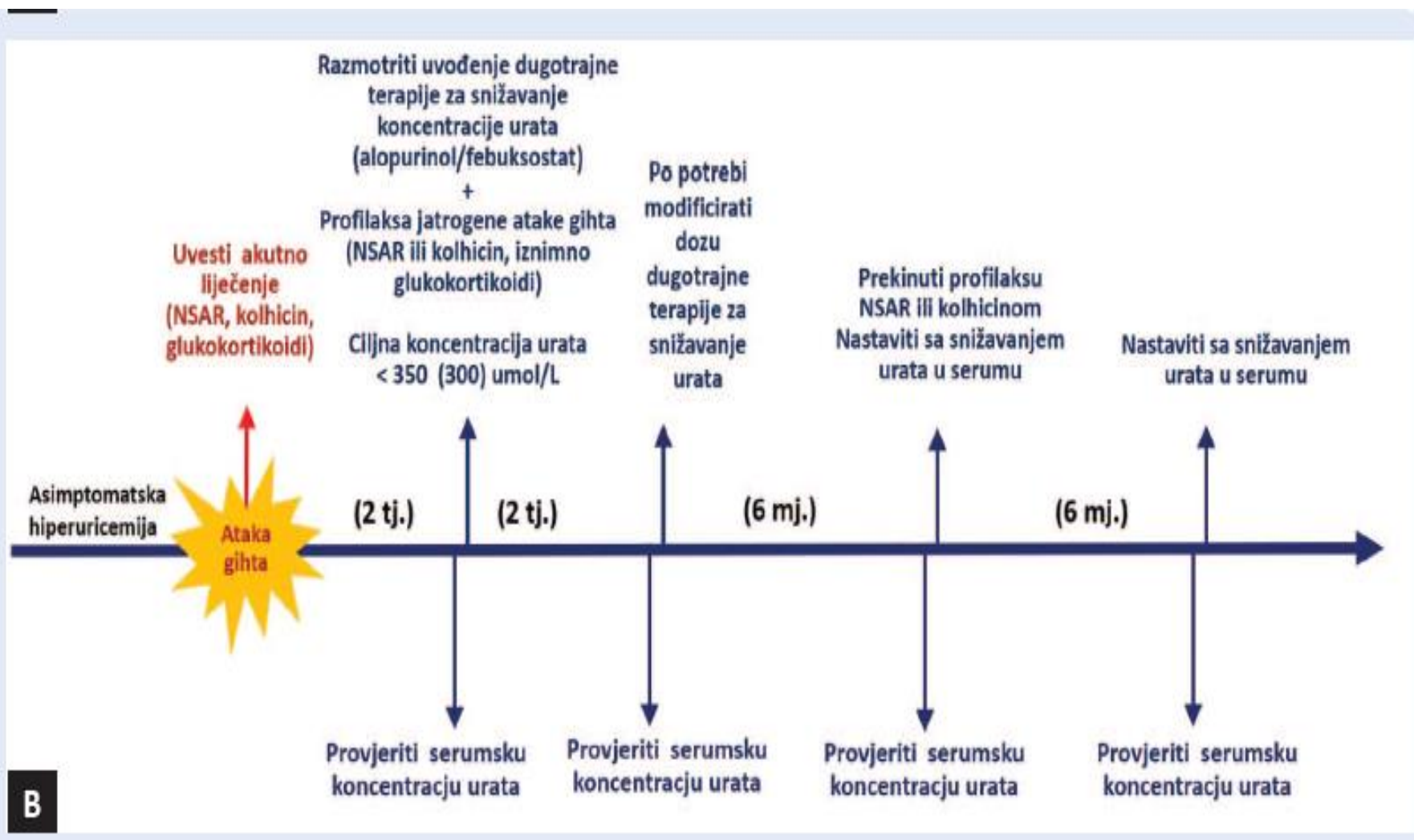
Terapija akutnog napada

- **Cilj je brzo smanjiti upalu i umanjiti bol** protuupalnim lijekovima po monoth principu (NSAR, kolhicin, glukokortikoidi, IL-1 blokatori, ACTH)
- Rasterećenje zahvaćenog zgloba uz lokalnu primjenu hladnih obloga
- Po smirivanju akutnog napada gihta uvodi se ili modificira doza ULT, koji se uzima trajno s ciljem prevencije novih napada i razvoja kroničnog gihta (ACR 2020 tijekom akutnog napada DA!)

Profilaktička primjena protupalnog lijeka uz započinjanje ULT

- Uz ULT uvodi se i profilaktički manja doza protuupalnog lijeka kroz prvih 6 mjeseci od uvođenja u svrhu prevencije jatrogeno izazvanog napada gihta (u iznimnim slučajevima može biti kraća-3mj; dok se ne odredi stabilna doza ULT)
- Ako je SUA nakon 3-6mj u ref intervalu i nije bilo napada, može se prestati s primjenom protuupalnog lijeka
- **Kolhicin 0,6mg; ili prilagođena doza NSAR**

- **U početku se SUA provjerava svaka 2-4 tjedna i titrira se doza ULT**
- Nakon uspostavljanja ciljnog SUA pacijente je potrebno pratiti svakih 6 mjeseci i ne prekidati ULT



Th kroničnog gihta

- **Najvažnije je kontinuirano uzimanje ULT**
(rastapanje kristala, eliminiranje tofa, preveniranje daljnjeg stvaranja kristala urata i akutnih napada)
- Sekundarne degenerativne promjene i erozije zglobova su ireverzibilne promjene

- **Edukacija o bolesti i principima medikamentoznog liječenja (“lijek u đepu”)**
- **Savjetovati o promjeni načina života** (odgovarajuća dijeta, reguliranje TT, umjerena tjelesna aktivnost); piti veće količine vode
- **Hiperlipidemija:** atorvastatin (urikozurično djelovanje), fenofibrat
- **HTA:** losartan(urikozurično djelovanje); blokatori kalcijskih kanala

Protuupalni lijekovi-NSAR

- Prvi lijek izbora u th akutnog napada
- U prvih 2-3 dana primjenjuju se u max dozi (pr indometacin 3x50mg/dan), a potom u protupalnoj dozi do smirivanja tegoba (indometacin 2x25mg/dan)
- Uzimati uz obrok i pp IPP radi gastroprotekcije
- Najbolji učinak ostvaruju ako se uzimaju već pri pojavi prvih simptoma (edukacija pacijenata!!)
- Profilaksa jatrogenog napada: indometacin 2x25mg/dan; naproksen 2x250mg/dan

Protuupalni lijekovi-NSAR

- Standardni i COX-2 selektivni su podjednako učinkoviti u th akutnog napada (indometacin-snažno protuupalno djelovanje)
- **Kod povišenog GIT rizika prednost imaju koksibi**
- **Kod pacijenata s povišenim KVS rizikom sve NSAR treba koristiti oprezno** (zadržavanje vode i soli, edemi, porast TA, pogošanje SZ, rizik od tomboembolijskih incidenata-koksibi i diklofenak)

Giht – terapija – akutni stadij

Lijek	Doza	Način primjene 1-3 dana	Maksimalna doza
Kolhicin	1mg	Odmah po početku napada 1mg, nakon 1h 0,5+2- 3x 0,5mg	6mg
Ibuprofen	600-800mg	Svakih 6 sati , potom svakih 8 sati	2400mg
Naproxen	550mg	Na 12 sati, potom na 24 sata	1650mg
Diklofenak	75 mg	Na 12 sati , potom na 12 ili 24 sata	225mg
Indometacin	50-75mg	Na 8 sati , potom na 12 sati	200mg
Acemecatin	60mg	Na 8 sati, potom na 12 sati	180mg
Etorikoksib	120mg	Na 24 sata	120mg
Prednisolon	15-20mg	Na 12 sati	
Metilprednisolon	0,5-2mg/kg	Jednokratno, parenteralno	120mg

Kolhicin i/ili NSAID ne davati kod pacijenata s KBB (stadij > 3B)

Kolhicin je kontraindiciran kod pacijenata koji primaju ciklosporin, eritromicin, ketokonazol

Glukokortikoidi

- **Potencijalna prva linija liječenja u akutnom napadu ako su NSAR kontraindicirani**
- **Primjenjuju se u dnevnoj dozi od 30-35mg prednizolona (5mg prednizolna-4mg metilprednizolona)tj 0,5mg/kg TT 3-5 dana, uz brzu redukciju doze i ukidanje nakon ukupno 10-ak dana**
- **Primjena: p.o.; i.m.; i.v.; i.a.; intraburzalno**
- **Nuspojave: povišenje TA i glikemije**

GLUKOKORTIKOIDI	EKVIPO TENTNE DOZE/mg	NAČIN PRIMJENE	PREPORUČENA DOZA/KG	STANDARDNA DOZA ZA ODRASLU OSOBU	T1/2	NAPOMENE
hidrokortizon (kortizon)	20	po	0,5-1mg/kg	10-40mg	do 12h	primjena ne duže od 72 sata
prednizon/prednizolon	5	po	1-2mg/kg	10-40mg	do 36h	
metilprednizolon	4	po	1-4mg/kg	4-20mg	do 36h	
metilprednizolon	4	im,iv,infuzija	1-4mg/kg	40-120mg	do 36h	
deksametazon	0,75	po	0,15-0,3mg/kg	0,5-20mg	do 54h	voditi računa o kumulaciji
deksametazon	0,75	im,iv,infuzija	0,15-0,3mg/kg	4-8mg	do 54h	voditi računa o kumulaciji
triamcinolon (Kenalog 40)	5					
betametazon (Flosteron)	0,8					

Kolhicin (tbl 0,5; 0,6mg)

- **Ima dobar učinak ako se uzme unutar 12h od nastanka simptoma, kasnije mu je učinkovitost puno manja**
- **Doze: 1,0 (1,2)mg odmah, te 0,5(0,6)mg nakon 1-2h; potom se nastavlja u dozi 2x0,5(0,6)mg kroz 7-14 dana. Umjereno bubrežno zatajenje 0,5 (0,6)mg/dan; završni stadij ZB-kontraindiciran. Prilagodba doze i kod zatajenja jetre.**
- **Nuspojave:** česte GI-mučnina, proljev, povraćanje; potencijalno nefro-i mijelotoksičan.
- **Kontraindicirana primjena** uz ciklosporin, ketokonazol, klaritromicin, hipolipemike (rabdomioliza!)
- **Profilaksa jatrogenih napada 1-2x 0,5 (0,6)mg/dan.**

Blokatori IL-1

- Indicirani u liječenju akutnog napada samo u pacijenata s teškim i učestalim napadima gihta (>3napada/godišnje) u kojih postoji kontraindikacija za druge lijekove
- **Canakinumab (1x150mg s.c.)**
- Kontraindikacija: akutna infekcija zbog povećanog rizika od komplikacija, uključujući i sepsu
- **ACTH**

Terapija za smanjenje SUA-Dijeta

- **Dijeta ima ograničenu mogućnost smanjenja SUA do 10%.**
- **Izbjegavati:** gazirane i gotove voćne napitke, pivo i žestoka pića, tamno meso, suhomesnate proizvode i iznutrice, plavu ribu, rakove i školjke
- **Svaka nagla promjena koncentracije urata**, bilo da naglo poraste (neumjerenost u jelu i piću, dehidracija) ili se smanji (gladovanje) smanjuje toljivost urata i **može dovesti do provokacije napada gihta**

Alopurinol

- Inhibitor ksantin oksidaze, urikostatik, kardioprotektivan učinak
- **Prvi lijek izbora u svim oblicima hiperuricemije u pacijenata s urednom bubrežnom funkcijom**
- **Uz primjenu lijeka nužno je piti puno tekućine (stvaranje ksantinskih kamenaca!)**
- **Uzima se 1x dnevno zbog dugog $t_{1/2}$**
- **Preporučuje se započeti liječenje niskom dozom od 100mg/dan, te postepeno povećavati dozu za 100mg svakih 2-4tjedna do postizanja ciljne uricemije. Max doza 800-900mg/dan**
- **Umjerena bubrežna bolest ($eGFR < 60 \text{ mL/min}$ th započeti s 50mg i postepeno povećavati za 50mg svakih 2-4tj). $eGFR > 20$ uobičajena doza, 10-20 → 100-200 mg/d**

Gout, on allopurinol and
SU >0.36 mmol/L

eGFR <20 mL/
min/1.73m²

eGFR 20-30 mL/
min/1.73m²

eGFR 31-60 mL/
min/1.73m²

eGFR >60 mL/
min/1.73m²

Referral to rheumatology

Monthly dose escalation
until target SU achieved or
to maximum of
200 mg/d*

Monthly dose escalation
until target SU achieved or
to maximum of
300 mg/d*

Monthly dose escalation
until target SU achieved or
to maximum of
600 mg/d†

Referral to rheumatology if target SU not achieved on
maximum dose or earlier if clinical concerns

Alopurinol

- **Nuspojave:** rijetke. Mučnina, proljev, jetrena toksičnost, toksičnost na koštanu srž; akutni intersticijski nefritis; preosjetljivost na alopurnol koja se očituje kožnim promjenama- makulopapularni osip i svrbež kože, Steven-Johnson sy, toksična epidermalna nekroliza (češće kod pacijenata s KRI, prisutnost HLA-B5801 alela, ženski spol, diuretici u th, više početne doze)-razvijaju se najčešće unutar prva 2 mjeseca od početka th
- **Kontraindiciran uz azatioprin i 6-merkaptopurin**

Febuksostat

- Nepurinski inhibitor ksantin oksidaze; urikostatik; snažniji od alopurinola
- **Indiciran je za pacijente koji razviju nuspojave na alopurinol, ili se alopurinolom ne može kontrolirati uricemija (oprez kod preosjetljivosti na alopurinol)**
- **Doza: početna doza 80mg/1xdan, pp se može povisiti do max 120mg/dan.**
- **Može se primjenjivati u osoba s KRI (eGFR>30ml/min)**
- **Potreban je oprez kod IBS (nestabilna AP, stanje nakon IM), kongestivnog SZ, CVI. Povećava KVS i sveukupnu smrtnost!**
- **Kontraindikacija:** azatioprin; 6-MP
- **Nuspojave:** rijetke. Bubrežna ili jetrena reakcija preosjetljivosti, blaži kožni osipi.

Urikozurici

- Lijekovi koji smanjuju SUA tako što povećavaju izlučivanje urata bubregom (povećavaju rizik od nefrolitijaze; nisu izbor kod uričnih kamenaca)
- Nedjelotvorni ako je $CrCl < 60 \text{ ml/min}$; kontraindikacija povišena ekskrecija urata urinom ($> 700 \text{ mg/24h}$)
- Uz njihovu primjenu nužna je obilna hidracija i alkalizacija urina
- Najčešće se primjenjuju u kombinaciji s inhibitorima XO
- **Probenecid:** početna doza $2 \times 250 \text{ mg}$; do max $2 \times 1 \text{ g}$. Rizik od neurotoksičnosti kod viših doza
- **Lezinurad**
- **Losartan; atorvastatin-urikozurični učinak**

Urikaze

- **Indikacija:** uznapredovali kronični giht refraktor na svu postojeću th
- **Peglotikaza**-oksidira uričnu kiselinu u alantoin koji je dobro topljiv i lakše se izlučuje bubrezima

KADA UPUTITI REUMATOLOGU?

- Dijagnostička nesigurnost
- Poliartikularni
- Urati iznad cilja bez obzira na th
- Ako giht perzistira bez obzira na urate $<360 \mu\text{mol/l}$
- KI za alupurinol/febuksostat
- Teški giht s tofima, koji progredira bez obzira na terapiju
- Komplikacije: nefropatija, artropatija
- Potreba za intraartikularnom th

Literatura

- Laktašić Žerjavić N. Giht suvremeni pogled na drevnu bolest
- 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout
(<https://ard.bmj.com/content/76/1/29>)
- 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout
(<https://ard.bmj.com/content/79/1/31.long>)
- 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout
(<https://cdn.doctoronly.co.il/2023/01/GOUT-management-recommendation-ACR-2020.pdf>)

Hvala na pozornosti!