

Nove mogućnosti u liječenju uričnog artritisa

Kauzler, Mirta

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:199734>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mirta Kauzler

**Nove mogućnosti u liječenju uričkog
artritisa**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prim.dr.sc. Ive Žagar i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

MSU – engl. Monosodium urate

DNA – deokisribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

ATP – adenzin trifosfat

AMP – adenzin monofosfat

GMP – gvanin monofosfat

PNP – engl. Purine nucleoside phosphorylase

TLR – Toll-like receptor

IL-1 – interleukin 1

IL-1 β – interleukin 1 β

IL-18 – interleukin 18

NLRP3 – engl. NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3

NET – engl. Neutrophil extracellular trap

MTP - metatarzofalangealni

RA – reumatoidni artritis

CRP – C- reaktivi protein

CT – engl. Computed tomography

DECT – engl. Dual energy computed tomography

MR – magnetska rezonancija

FDG PET - fluorodeoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija

KBB – kronična bubrežna bolest

ULT – engl. Urate lowering therapy

ACR – engl. The American College of Rheumatology

NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi

RCT – engl. Randomized controlled trial

RDP3 – engl. rice-derived-peptide-3

T2T – engl. Treat-to-target

FMT – engl. Fecal microbiota transplant

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
SUMMARY.....	2
1. UVOD.....	3
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
3. PATOFIZIOLOGIJA.....	4
3.1. Produkcija i ekskrecija urata.....	4
3.2. Upalni odgovor.....	4
3.3. Rezolucija upale.....	5
4. GENETSKI FAKTORI.....	5
5. KLINIČKA OBILJEŽJA.....	6
5.1. ASIMPTOMATSKA HIPERURICEMIJA.....	6
5.2. AKUTNI NAPAD GIHTA.....	6
5.3. INTERKRITIČKI PERIOD.....	7
5.4. KRONIČNA FAZA.....	7
6. DIJAGNOSTIKA.....	8
6.1. Laboratorijska dijagnostika.....	8
6.2. Slikovna dijagnostika.....	9
6.2.1. Radiografija (RTG).....	9
6.2.2. Ultrazvuk.....	9
6.2.3. Kompjuterizirana tomografija (CT): Konvencionalna i dvostruka energija (DECT)	
11	
6.2.4. Magnetska rezonancija (MR).....	11
6.2.5. Nuklearna medicina.....	12
7. LIJEČENJE.....	12
7.1. Terapija za snižavanje urata.....	12
7.1.1. Indikacije za ULT.....	12
7.1.2. Inhibitori ksantin oksidaze (XOI).....	13
7.1.2.1. Alopurinol.....	13
7.1.2.2. Febuksostat.....	14
7.1.3. Urikozurici.....	15
7.1.3.1. Probenecid.....	15

7.1.3.2.	Lesinurad.....	15
7.1.4.	Urikaze	15
7.1.4.1.	Rasburikaza.....	16
7.1.4.2.	Peglotikaza	16
7.2.	Liječenje napadaja gihta.....	17
7.2.1.	Nesteroidni protuupalni lijekovi(NSAIL).....	17
7.2.2.	Glukokortikoidi	17
7.2.3.	Kolhicin	18
7.2.4.	Inhibitori IL-1	18
7.3.	Životne navike i prehrana.....	19
7.4.	Novosti u liječenju uričnog artritisa.....	19
7.4.1.	Novo terapije koje moduliraju upalne putove.....	19
7.4.2.	Crijevna mikrobiota	20
7.4.3.	Treat to target liječenje (Strategija liječenja do cilja) (T2T).....	21
8.	ZAKLJUČAK	22
9.	ZAHVALE	23
10.	POPIS LITERATURE	24
11.	ŽIVOTOPIS	26

SAŽETAK

Nove mogućnosti u liječenju uričnog artritisa

Urični artritis je najčešći upalni artritis u svijetu. Glavno obilježje bolesti je taloženje kristala mononatrijevog urata koji su ključni pokretač akutne upale. Prevalencija i učestalost uričnog artritisa rastu u mnogim razvijenim zemljama svijeta, no unatoč dobrom razumijevanju patofiziologije bolesti i dostupnih terapija, opterećenje uričnim artritismom i dalje ostaje visoko, a liječenje i dalje nije optimalno. Temelj liječenja uričnog artritisa je smanjenje razine urata pomoću ULT-a, koji uključuje inhibitore ksantin oksidaze, urikozurike i rekombinantnu urikazu nalik svinjskoj. Liječenje napadaja gihta se u prvoj liniji provodi nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kolhicinom ili glukokortikoidima, a u drugoj liniji terapije inhibitorima IL-1. Novosti u liječenju gihta uključuju nove terapije koje moduliraju upalne putove, kao što su Dapansutril koji inhibira NLRP3 i beta-karoten koji smanjuje upalu induciranu kristalima MSU. Crijevna mikrobiota također igra važnu ulogu pa se prehrambene intervencije i transplantacija fekalne mikrobiote istražuju kao nove terapijske strategije. Strategija liječenja do cilja (T2T) je nedavno uspostavljen pristup kako bi se poboljšalo liječenje gihta, s ciljem postizanja ciljne razine urata u serumu ispod 6 mg/dL. Sve ove inovacije predstavljaju napredak u liječenju uričnog artritisa.

Ključne riječi : urični artritis, akutni napadaj gihta, kronični giht, crijevna mikrobiota, strategija liječenja do cilja

SUMMARY

New treatment possibilities in gout

Gouty arthritis is the most common inflammatory arthritis in the world. The main feature of the disease is the deposition of monosodium urate crystals, which are the key driver of acute inflammation. The prevalence and incidence of gouty arthritis are increasing in many developed countries worldwide, but despite a good understanding of the pathophysiology of the disease and available therapies, the burden of gouty arthritis still remains high, and treatment is still suboptimal. The mainstay of treatment for gouty arthritis is urate reduction using ULT, which includes xanthine oxidase inhibitors, uricosurics, and recombinant porcine-like uricase. Treatment of gout attacks is carried out in the first line with non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine or glucocorticoids, and in the second line of therapy with IL-1 inhibitors. Innovations in the treatment of gout include new therapies that modulate inflammatory pathways, such as Dapansutril, which inhibits NLRP3, and beta-carotene, which reduces inflammation induced by MSU crystals. Gut microbiota also plays an important role, so dietary interventions and faecal microbiota transplantation are being investigated as new therapeutic strategies. The treat-to-target (T2T) approach is a recently established approach to improve the management of gout, aiming to achieve a target serum urate level below 6 mg/dL. All these innovations represent progress in the treatment of gouty arthritis.

Key words: gouty arthritis, acute attack of gout, chronic gout, intestinal microbiota, treat-to-target

1. UVOD

Urični artritis je najčešća kristalna artropatija. Glavno obilježje bolesti je hiperuricemija s naknadnim taloženjem kristala mononatrijevog urata (MSU) u sinovijalnoj membrani, sinovijalnoj tekućini, hrskavici, kostima i bubrezima. Kristali se mogu taložiti i u periartikularnim mekim tkivima, što dovodi do nastanka tofa koji su obilježje kroničnog uričnog artritisa. (1) Bolest je obilježena akutnim bolnim napadom koji može proći spontano unutar nekoliko dana, s asimptomatskim razdobljima između napadaja. Obično zahvaća prvi metatarzofalangealni zglob, ali mogu biti zahvaćeni i veliki zglobovi poput koljena, zapešća i gležnja, što dovodi do sustavne akutne upale (2).

2. EPIDEMIOLOGIJA

Urični artritis je najčešći upalni artritis s prevalencijom oko 2-4% diljem svijeta. Najčešće se javlja kod muškaraca starijih od 40 godina, a posebno kod onih s pratećim komorbiditetima kao što su pretilost, hipertenzija, koronarna bolest srca, dijabetes ili metabolički sindrom. (2). Incidencija je 2 do 6 puta veća u muškaraca nego u žena. (1) Iako se češće javlja kod muškaraca nego kod žena, razlike postaju manje izražene u starijim dobnim skupinama. (3) Čimbenici rizika za giht su muški spol, dob, kronična bubrežna bolest (KBB), dehidracija (uključujući upotrebu diuretika), hiperuricemija od brze izmjene stanica (na primjer kod hemolize ili kemoterapije) i pretjerana konzumacija purina. (19) Prevalencija i incidencija uričnog artritisa jasno rastu diljem svijeta. Podaci prikupljeni iz različitih istraživanja pokazuju da se prevalencija gihta kreće od manje od 1% do 6,8%, dok se incidencija kreće od 0,58 do 2,89 na 1000 osoba-godina s Novim Zelandom, Australijom i SAD-om s najvišim dobno standardiziranim procjenama prevalencije uričnog artritisa. (13)

3. PATOFIZIOLOGIJA

3.1. Produkcija i ekskrecija urata

Adenin i gvanin su purinske nukleotidne baze koje su u obliku nukleozida (adenozin, gvanozin) bitne za stvaranje DNA i RNA. Kao trifosfati (npr. ATP), pomažu u prijenosu i korištenju stanične energije, a kao komponente koenzima imaju značajnu ulogu u neurotransmisiji. Enzimskim reakcijama u organizmu purini se pretvaraju u mokraćnu kiselinu. Adenozin monofosfat (AMP) i gvanozin monofosfat (GMP) metaboliziraju se pomoću nukleotidaza u adenozin i gvanozin. Pomoću adenozin deaminaze adenozin se metabolizira u inozin, koji se dalje metabolizira pomoću purin nukleozid fosforilaze (PNP) u hipoksantin. Zatim ksantin oksidaza metabolizira hipoksantin u ksantin, a zatim u urate. Gvanozin se pomoću PNP metabolizira u gvanin, a zatim ga gvanin deaminaza metabolizira u ksantin, nakon čega ga ksantin oksidaza metabolizira u urate. Urat je krajnji proizvod, koji nije topiv u vodi i zahtijeva aktivno izlučivanje. Otprilike dvije trećine urata izlučuje se bubrezima, a ostatak gastrointestinalnim traktom. Hiperuricemija je rezultat ili prekomjerne proizvodnje urata ili bubrežnog i/ili gastrointestinalnog nedovoljnog izlučivanja ili oboje. Otprilike 1/3 tjelesnih zaliha urata potječe iz prehrane, dok je doprinos endogene proizvodnje oko 2/3. Kada razina urata u serumu prijeđe 6,8 mg/dL, može doći do kristalizacije, što u konačnici dovodi do kliničkih manifestacija uričnog artritisa. (4)

3.2. Upalni odgovor

Ključni događaj je aktivacija leukocita MSU kristalima, što je pokretač upalne reakcije. Upala se može podijeliti u dvije faze: u prvoj fazi posreduju endogeni i egzogeni faktori, dok u drugoj fazi glavnu ulogu igraju MSU kristali. Toll-like receptori (TLR) osiguravaju pojačanu ekspresiju inflamasijskih komponenti i prekursora IL-1 β i IL-18. Egzogeni faktori iz prehrane uključuju dugolančane zasićene masne kiseline (palmitat). Prva faza je neophodna, ali ne može pokrenuti skup inflamasijski i aktivaciju bez doprinosa druge faze posredovane MSU kristalima. Kristali su aktivatori NLRP3 inflamasijski. NLRP3 inflamasijski je veliki multiproteinski kompleks koji igra bitnu ulogu u procesiranju prekursora IL-1 β i IL-18 u njihove aktivne oblike. Tijekom napada gihta, fagocitoza MSU

kristala izaziva daljnju regrutaciju leukocita i oslobađanje ostalih upalnih medijatora. Neutrofili se regrutiraju u upaljena tkiva uz pomoć kemokina i citokina te drugih medijatora (prostaglandini, leukotrieni, metaloproteinaze). Osim toga, mehanizam neovisan o inflamasiomu također može aktivirati IL-1 β kod gihta. (2)

3.3. Rezolucija upale

Maskiranje MSU kristala i onemogućavanje dostupnosti urata u cirkulaciji pomaže u uklanjanju početnog okidača napadaja gihta. Negativni regulatori inflamasioma i TLR signalizacije, te protuupalni citokini poput IL-10 i IL-37 sudjeluju u prestanku upale. TGF- β 1 pojačava gašenje upalnih funkcija u makrofagima i neutrofilima, dok molekule kao što su lipoproteini ApoE i ApoB pridonose samoograničenju bolesti. Egzogene tvari koje su unesene hranom također mogu pomoći u razrješenju upale. Mogu imati imunološka, upalna ili regulatorna svojstva. Poznato je da biljni polifenoli sprječavaju hiperuricemiju, dok kratkolančane masne kiseline, poput butirata, mogu potisnuti proizvodnju IL-1 β . Proces pod nazivom NEToza je zanimljivi mehanizam samoregulacije kod gihta. Kristali MSU potiču izvanstanično formiranje zamki neutrofila (NET), koje sadrže dekondeziranu jezgru DNA koja je obložena enzimima staničnih zrnaca. Ovaj proces je ovisan o IL-1 β te ima upalne i protuupalne učinke. Iako NEToza pomaže u uklanjanju kristala iz tkiva te na taj način ograničava upalni odgovor, također je povezana s nastankom tofa i kroničnom evolucijom bolesti. (2)

4. GENETSKI FAKTORI

Povišena razina mokraćne kiseline i upala koja je izazvana kristalima MSU dovode do taloženja kristala u zglobovima. No, sama prisutnost povišene razine mokraćne kiseline nije dovoljna za razvoj gihta, potrebni su i genetski faktori. (2)

Genetske studije koje su uspoređivale osobe sa simptomatskim gihtom i asimptomatskom hiperuricemijom identificirale su neke genetske varijante povezane sa simptomatskim gihtom. Japanska studija povezanosti genoma (GWAS) identificirala je tri lokusa povezana s gihtom; CNTN5, MIR302F i ZNF724. U studiji u kojoj su

sudjelovali Han Kinezi identificirana su tri lokusa povezana s gihtom: 17q23.2, 9p24.2 i 11p15.5. U analizi UK Biobank identificirano je 13 lokusa povezanih s gihtom (ABCG2, SLC2A9, SLC22A11, GCKR, MEPE, PPM1 K-DT, LOC105377323 i ADH1B). Sve varijante su u uratnim transporterima i metaboličkim genima, ali nijedna nije locirana u upalnim genima. Smatra se da je moguće da neke genetske varijante mogu imati pleiotropne učinke, potencijalno na upalni odgovor na taložene MSU kristale. Također je moguće da te varijante povećavaju doživotnu izloženost povišenim razinama urata u serumu, te su stoga povezane s razvojem MSU kristala, taloženjem i simptomatskim gihtom. (5)

5. KLINIČKA OBILJEŽJA

Definirana su četiri klinička stadija bolesti: asimptomatska hiperuricemija, akutni napad gihta, interkritički period i kronična faza. (6)

5.1. ASIMPTOMATSKA HIPERURICEMIJA

Hiperuricemija je definirana kao produljeno patofiziološko povećanje urata u serumu. Granična koncentracija je često definirana kao $>6,0$ mg/dL (>360 $\mu\text{mol/L}$) za žene i $>7,0$ mg/dL (>420 $\mu\text{mol/L}$) za muškarce. Povišena razina urata može biti uzrokovana ili povećanom jetrenom biosintezom ili smanjenim izlučivanjem urata putem bubrega ili crijeva.(14) Većina pacijenata s asimptomatskom hiperuricemijom nikada ne razvije giht. Rizik od akutnog napada gihta povećava se s razinom urata u serumu. Ova faza završava s prvim napadom gihta. (6)

5.2. AKUTNI NAPAD GIHTA

Akutni napadaji se često javljaju noću i obično zahvaćaju distalne zglobove. Zglobovi s prethodnom traumom i degenerativnim promjenama imaju predispoziciju za razvoj gihta. (19) Akutne napadaje gihta karakterizira brz

početak te jaka i iznenadna bol. (7) 90% prvih napada gihta je monoartikularno. Zahvaćenost prvog metatarzofalangealnog zgloba (MTP), koja se naziva "podagra", se javlja u samo 50% slučajeva. U akutnom napadu gihta može biti zahvaćen bilo koji periferni zglob, kao i aksijalni skelet. Osim prvog MTP-a, postoji sklonost prema prvom interfalangealnom zglobu (palac stopala), ostalim MTP-ima, zglobovima koljena, gležnja i srednjeg dijela stopala, laktovima, ručnim zglobovima i šakama. Manje uobičajena mjesta bolesti uključuju rame, kuk, sakroilijakalni zglob i kralježnicu. (1). Poliartikularni napadaji se češće javljaju kod pacijenata s dugotrajnom neliječenom bolešću i nakon dramatičnih oscilacija u razini serumskih urata. (7)

5.3. INTERKRITIČKI PERIOD

Nakon prestanka akutnog napada bolesnik prelazi u interkritični stadij. Kod nekih pacijenata je prisutan stadij nepotpune remisije uz prisutnu stalnu bol. Iako se čini da je bolest neaktivna, hiperuricemija perzistira, a subklinička upala može biti prisutna u zglobovima. (6)

5.4. KRONIČNA FAZA

Kronični giht je danas manje uobičajena pojava zbog rane dijagnoze i liječenja. U kroničnoj fazi bolesti dolazi do progresivnog oštećenja hrskavice i kostiju zbog aktivacije osteoklasta. Kronična faza bolesti je obilježena nastankom tofa. Tofi su zapravo mješavina kristala mononatrijevog monohidrata u matrici amorfnih krhotina koje se sastoje od urata, proteinskih naslaga i lipida s reakcijom okolnog tkiva. Javljaju se kod oko 40% pacijenata. Javljaju se kasnije u tijeku bolesti, obično nakon 10 godina. (1) Pojavljuju se kao kredasti potkožni čvorovi ispod kože s povećanom vaskularnošću. (Slika 1.) Iako neki pacijenti mogu imati tofe kao početni simptom, kronični tofazni giht obično se razvija deset ili više godina nakon akutnog napada. Međutim, mikrotofi su dokumentirani u ranoj fazi bolesti u bolesnika s hiperuricemijom. Obično se javljaju u vezivnom tkivu i zglobnoj

hrskavici. Tofi mogu biti intraartikularni, periartikularni ili izvanzglobni, a najčešća mjesta su prsti šaka i stopala, koljena te burza olekranona. (6)



Slika 1. Tofi koji prekrivaju proksimalne interfalangealne i distalne interfalangealne zglobove prstiju u 46-godišnjeg pacijenta. (15)

6. DIJAGNOSTIKA

6.1. Laboratorijska dijagnostika

Krvni testovi mogu pokazati povišenu brzinu sedimentacije eritrocita ili povišene razine C-reaktivnog proteina (CRP) tijekom napadaja gihta. Tijekom napadaja gihta razine urata u serumu mogu biti povišene, ali također mogu biti niske ili normalne. Povišena razina urata u serumu može ukazivati na giht, ali nije dovoljna za postavljanje dijagnoze. Analiza aspirirane sinovijalne tekućine može potvrditi dijagnozu gihta. Sinovijalna tekućina kod gihta tipično je upalne prirode s brojem bijelih krvnih stanica od najmanje 2000 po mm^3 . U sinovijalnoj tekućini su prisutni MSU kristali koji se mogu detektirati ispitivanjem sinovijalne tekućine pomoću kompenzirane polarizirane svjetlosne mikroskopije. MSU kristali su negativno dvolomni i igličastog su oblika. (8) Zlatni standard za dijagnozu gihta je artrocenteza s identifikacijom kristala u sinovijalnoj tekućini. Međutim, snimanje se sve više koristi za potvrdu dijagnoze zbog svoje neinvazivnosti. (13)

6.2. Slikovna dijagnostika

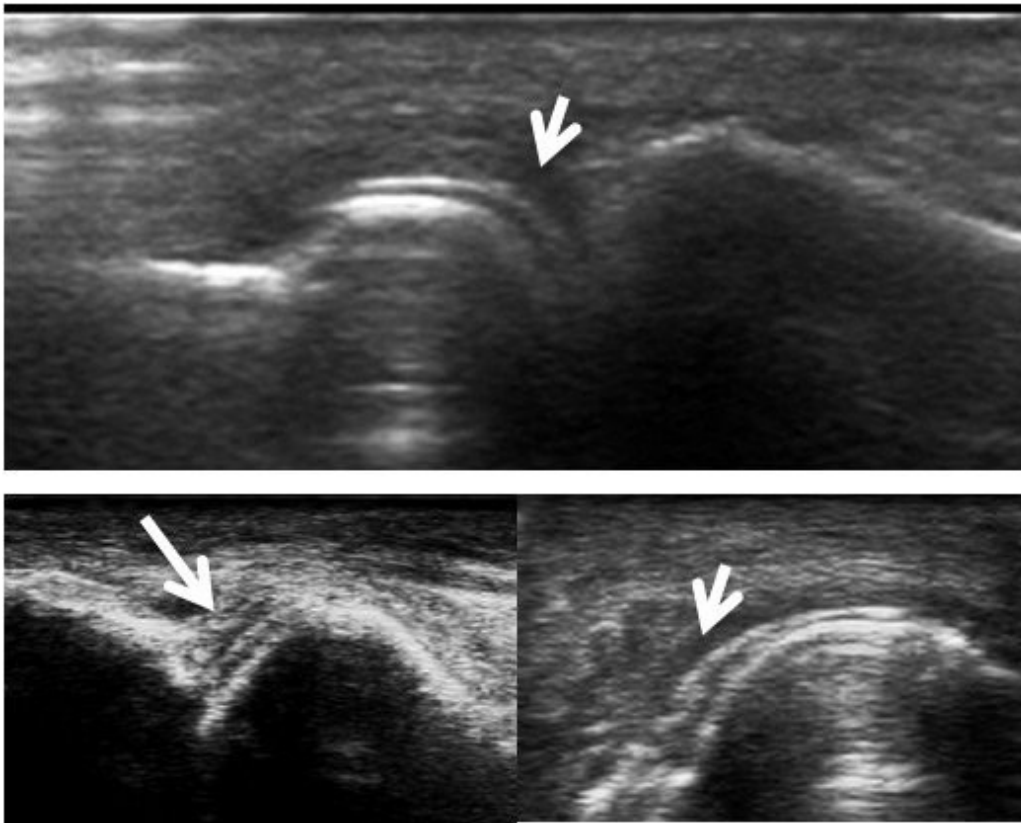
6.2.1. Radiografija (RTG)

Radiografski nalazi u ranoj fazi bolesti su nespecifični. Glavne značajke u ranoj fazi su asimetrična oteklina mekog tkiva oko zahvaćenog zgloba, normalna mineralizacija periartikularne kosti, za razliku od reumatoidnog artritisa (RA), periostitis, kao rezultat periartikularne upale te rijetko periartikularne erozije. (1) Erozijske mogu biti vidljive tek 5-10 godina nakon početnog akutnog napadaja gihta. Klasični radiografski nalazi u kroničnoj fazi gihta uključuju rubne i jukst-artikularne erozije s rubovima koji vise i sklerotičnim rubovima. Erozijske mogu biti i unutarzglobne. (8) Za razliku od RA, giht obično dovodi do nesimetričnih i većih erozija i raspodjelom erozija koja nije tipična za RA. (1) Tofi se na radiografskim nalazima prikazuju kao gusti noduli mekog tkiva u periartikularnim mekim tkivima ili unutar burza sa ili bez amorfnih kalcifikacija. Tofi mogu biti radiografski nevidljivi ako su manji od 5-10 mm. (8) Pseudotumor gihta je značajka kroničnog gihta koja se prikazuje radiografski. To su litičke, ekspanzivne cistične lezije koje su rezultat unutarkoštanog taloženja MSU kristala, s predilekcijom za superolateralni dio patele. Kada je velik, pseudotumor se može zamijeniti za maligni tumor, infarkt ili ehondromu. (1)

6.2.2. Ultrazvuk

Dijagnostički ultrazvuk (UZ), uz korištenje visokofrekventnih linearnih sondi (12 MHz i više), pruža korisne informacije u evaluaciji gihta. UZ može biti koristan za dijagnozu gihta, usmjeravati aspiraciju zgloba ili biopsiju mekog tkiva te pratiti odgovor na terapiju. Prednosti ultrazvuka su te da ima visoku prostornu rezoluciju, multiplanaran je, ne koristi ionizirajuće zračenje te je relativno jeftin i prenosiv, a nedostaci su ti da UZ ovisi o operateru, ima strmiju krivulju učenja i ograničen je na površnije zglobove. (8) Rani znakovi gihta vidljivi na ultrazvuku

su izljev u zahvaćenom zglobu koji je anehogen u ranoj fazi bolesti, nakon toga se mogu pojaviti hiperehogena žarišta, koja predstavljaju MSU kristale veličine manje od 1 mm (znak "zvjezdanog neba"). Veći MSU agregati, koji se nazivaju mikro-tofi, mogu rezultirati pojavom "snježne oluje". (1) Ova ehogena žarišta mogu predstavljati zglobna tijela, a UZ ne može razlikovati MSU kristale od kalcifikata, u tome može biti koristan kompjutorska tomografija dvostruke energije (DECT). Kristali MSU se talože na površinskom sloju hijaline hrskavice, stvarajući nepravilnu hiperehogeno liniju preko anehogene hrskavice. Ova hiperehogena linija paralelna je s hiperehogenom linijom subhondralne kosti, odvojena anehogenom hrskavicom, stvarajući "dvostruki konturni znak". (Slika 2.) Osjetljivost dvostrukog konturnog znaka u bolesnika s gihtom se kreće od 25–95%. Kod kroničnog gihta, erozije mogu biti vidljive na UZ. Erozijske i tofi kod gihta mogu se vidjeti ultrazvukom, ali UZ može podcijeniti opseg erozija u usporedbi s magnetskom rezonancijom (MR). (8)



Slika 2. Znak "dvostruke konture" kod uričnog artritisa (bijeke strelice): dorzalni prikaz nekoliko metatarzo-falangealnih zglobova slikan izvan akutnog izbijanja gihta. (10)

6.2.3. Kompjuterizirana tomografija (CT): Konvencionalna i dvostruka energija (DECT)

CT ima visoku prostornu rezoluciju, multiplanaran je i može vizualizirati duboke strukture. Nedostaci su visoka cijena, upotreba ionizirajućeg zračenja i nedostatak prenosivosti. Konvencionalni CT je dostupniji od DECT-a. Konvencionalni CT može se koristiti za otkrivanje erozija i tofa kod kroničnog gihta. (8) DECT procjenjuje i identificira razlike specifične za materijal u atenuaciji i omogućuje klasifikaciju kemijskog sastava skeniranih tkiva, te na taj način omogućava specifičnu karakterizaciju i odvajanje naslaga gihta od okolnog tkiva. Prednosti DECT-a u dijagnozi u ranoj fazi gihta su ta da omogućuje otkrivanje čak i malih MSU naslaga, te može pokazati naslage gihta čak I kod bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom te stoga omogućuje raniju dijagnozu. DECT ima usporedivu osjetljivost za otkrivanje kristala s ultrazvukom, s time da DECT ima prednost na određenim mjestima gdje pristup ultrazvuku može biti loš, to jest nedostupan. (1) Subklinička bolest također se može otkriti DECT-om, često unutar zglobova i tetiva. DECT je i osjetljiv (78-100%) i specifičan (89-100%) u identificiranju MSU depozita. DECT je koristan u bolesnika s atipičnom kliničkom slikom i neobičnim mjestom upale. Pokazalo je da je DECT točniji u dijagnostici gihta od ultrazvuka u zglobovima gornjih udova, za što se smatra da je posljedica složene anatomije i manje veličine zglobova gornjih udova u usporedbi sa zglobovima donjih udova. DECT može biti vrlo koristan kada je aspiracija zgloba ili neizvediva ili nije dijagnostička. (8)

6.2.4. Magnetska rezonancija (MR)

MR ima visok kontrast i prostornu rezoluciju, što omogućuje detaljnu procjenu koštane srži, periartikularnih mekih tkiva i zglobne hrskavice, bez potrebe za upotrebom ionizirajućeg zračenja. Nedostaci su mu dugotrajno vrijeme pregleda, visoka cijena, ograničena dostupnost, nedostatak prenosivosti, te moguća klaustrofobija kod pacijenata. Unatoč navedenim ograničenjima, MR je koristan u

procjeni gihta u dubokim područjima koja nisu lako dostupna kliničkim ili ultrazvučnim pregledima. Pomoću MR-a moguće je detektirati edem koštane srži i mekih tkiva, kao i izljev u zglobovima te sinovitis. Taloženje MSU kristala na površinama hrskavice nije vidljivo na MR-u, ali su zato vidljive erozije sa specifičnim promjenama. MR također može prikazati opseg tofa i njihovu strukturu. (8)

6.2.5. Nuklearna medicina

Nuklearna medicina nije preferirana dijagnostička metoda, no zbog učestalosti uričnog artritisa, mogu se naći studije u kojima je istražena ova metoda. Istraživanja pokazuju da se na scintigrafiji kosti giht može manifestirati kao unos radiotraceru u artikularni i periartikularni prostor te u meko tkivo. Također se pokazalo da su urični tofi umjereno hipermetabolični na fluorodeoksiglukoznoj pozitronskoj emisijskoj tomografiji CT (FDG PET CT). (8)

7. LIJEČENJE

7.1. Terapija za snižavanje urata

Temelj liječenja uričnog artritisa je smanjenje urata pomoću ULT-a, koji uključuje inhibitore ksantin oksidaze (XOI) (alopurinol i febuksostat), urikozurike (probenecid, lesinurad) i rekombinantnoj urikazi nalik svinjskoj(peglotikaza). (10)

7.1.1. Indikacije za ULT

Smjernice za giht Američkog koledža reumatologije (ACR) iz 2020. godine snažno preporučuju započinjanje ULT-a u bolesnika s jednim ili više klinički vidljivih tofa, radiografskim oštećenjem koje odražava koštanu eroziju ili dva ili

više napadaja gihta godišnje. ULT je također uvjetno preporučen za bolesnike s više od jednog napadaja gihta godišnje i za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću stadija 3 (CKD), serumskom razinom urata iznad 9 mg/dl ili pacijentima s bubrežnim kamencima. Alopurinol se snažno preporučuje kao lijek prve linije za sve bolesnike, osim ako ne postoje kontraindikacije. Započinjanje ULT tijekom izbijanja gihta uvjetno se preporučuje smjernicama za giht 2020 ACR, odražavajući potrebu za zajedničkim odlučivanjem. Ove preporuke se oslanjaju na ažurirane smjernice iz 2012. godine, uzimajući u obzir novija istraživanja koja nisu pokazala povećan rizik od pogoršanja simptoma. (10)

7.1.2. Inhibitori ksantin oksidaze (XOI)

Inhibitori ksantin oksidaze djeluju tako što blokiraju proizvodnju urata i smanjuju hiperuricemiju. Uz produljenu upotrebu, odgovarajuće dozirani XOI mogu spriječiti taloženje urata i razriješiti već taložene kristale, uključujući tofe. Smjernice ACR 2012 preporučuju ili alopurinol ili febuksostat, kao lijek prvog izbora za snižavanje urata. Moguća zabrinutost oko srčanog rizika s febuksostatom navela je FDA da prvo preporuči liječenje alopurinolom, a febuksostat samo ako se alopurinol ne podnosi ili nije dovoljno učinkovit. ACR smjernice iz 2020. slijede ovu preporuku. (7)

7.1.2.1. Alopurinol

Alopurinol je najstariji dostupan i najčešće korišten inhibitor ksantin oksidaze. Kao analozi purina, alopurinol i njegov aktivniji metabolit oksipurinol kompetitivno inhibiraju ksantin oksidazu. Alopurinol je jeftin i učinkovit lijek, ali je često doziran u premalim dozama. Mnogi kliničari vjeruju da je "standardna" doza alopurinola 300 mg premala. Zapravo, srednja doza alopurinola potrebna za postizanje ciljne razine urata od <6,0 mg/dL bliža je 400 mg. Maksimalna doza alopurinola koju je odobrila FDA je 800 mg. Alopurinol treba započeti s niskom dozom (50-100 mg, 50 mg u slučaju bolesti bubrega) i polagano titrirati (npr. povećavati za 100 mg svakih nekoliko tjedana) do željenog ciljnog urata (obično <6 mg/dL). (7)

Sindrom preosjetljivosti na alopurinol

Sindrom preosjetljivosti na alopurinol, poznat kao AHS, je rijetka ali vrlo fatalna nuspojava ovog lijeka. Važno je započeti terapiju alopurinolom s oprezom, počevši s dozom od 100 mg/dan za bolesnike s normalnom ili blago oštećenom funkcijom bubrega (do stupnja 3 KBB), ili s 50 mg/dan za one s težim oštećenjem bubrega. Smanjenje početne doze također smanjuje rizik od nuspojava. Drugi važan faktor rizika za AHS je prisutnost alela HLA-B58:01, povezanog s povećanom vjerojatnošću razvoja ovog sindroma. Preporučuje se testiranje alela HLA-B58:01 kod pacijenata iz određenih populacija (bolesnici iz jugoistočne Azije i Afroamerikanci), dok se u slučaju nedostupnosti testiranja preporučuje početak terapije s niskom dozom i postupnim povećanjem uz praćenje pacijenta. (10)

7.1.2.2. Febuksostat

Febuksostat je nepurinski XO1. FDA je odobrila febuksostat za snižavanje urata u bolesnika s gihtom s normalnom funkcijom bubrega ili blagom do umjerenom (do stadija 3) KBB-om. Nedavno je faza 4 CARES (kardiovaskularna sigurnost febuksostata i alopurinola kod sudionika s gihtom i kardiovaskularnim komorbiditetima [ClinicalTrials.gov: NCT01101035]) izazvala je zabrinutost oko sigurnosti febuksostata. Točnije, CARES pacijenti s kardiovaskularnim bolestima koji su uzimali febuksostat imali su veću vjerojatnost da će doživjeti srčanu smrt i smrtnost od svih uzroka nego oni koji su uzimali alopurinol. Na temelju ovih rezultata, FDA je nedavno izdala upozorenje crne kutije za febuksostat. Međutim, nekoliko je autora izrazilo zabrinutost da ograničenja u dizajnu studije i rezultatima čine rezultate CARES-a teškima za tumačenje, uključujući veliku stopu odustajanja, nedosljednu upotrebu aspirina kao sekundarne profilakse, nepovećanje stope infarkta miokarda i nedostatak neliječene kontrolne skupine. Štoviše, druge studije, uglavnom retrospektivne, nisu uspjele ponoviti ovu povezanost. (7)

7.1.3. Urikozurici

Urikozurici su lijekovi koji inhibiraju bubrežne transportere uključujući URAT-1, blokirajući reapsorpciju mokraćne kiseline iz proksimalnog tubula i potičući na taj način izlučivanje urata. (8)

7.1.3.1. Probenecid

ACR smjernice preporučuju da se probenecid razmotri ako je upotreba XO1 ili kontraindicirana ili nije uspjela, ili kao dodatak terapiji XO1 ako je potrebno. Probenecid je umjereno učinkovit u snižavanju urata u serumu, ali je nezgodan za upotrebu u usporedbi s XO1 jer se obično uzima dva puta dnevno uz snažnu hidraciju. Uporaba probenecida izaziva zabrinutost zbog povećanog rizika od bubrežnih kamenaca budući da povećava izlučivanje mokraćne kiseline kroz bubrege. ACR smjernice preporučuju da se ne koristi kod osoba s poviješću bubrežnih kamenaca bilo koje vrste. Budući da funkcija probenecida djelomično ovisi o njegovoj sposobnosti da blokira resorpciju filtriranog urata, njegova je učinkovitost ograničena u uvjetima glomerularne filtracije (GFR) ispod 50 ml/min. (7)

7.1.3.2. Lesinurad

Lesinurad je snažniji inhibitor URAT1 od probenecida. Lesinurad može djelovati u uvjetima GFR-a nižeg od 30 ml/min, međutim indiciran je samo pri GFR-u od 50 ili više. Iako je lesinurad dovoljno snažan da djeluje kao samostalni lijek, u kliničkim ispitivanjima njegova uporaba kao pojedinačnog lijeka bila je povezana s povećanjem kreatinina, najčešće prolaznim. Prema tome, lesinurad je odobren od strane FDA samo u kombinaciji s XO1. (7)

7.1.4. Urikaze

U životinjskom svijetu hiperuricemija se javlja gotovo isključivo kod ljudi i primata kod kojih je inaktiviran gen urikaze. U nedostatku urikaze, urati se nakupljaju i

mogu stvarati kristale. Dvije rekombinantne urikaze trenutno su dostupne kao enzimski nadomjesna terapija za brzu razgradnju urata i dramatično smanjenje razine urata u serumu. (7)

7.1.4.1. Rasburikaza

Rasburikaza, rekombinantni gljivični enzim, koristi se za brzo snižavanje urata u sindromu lize tumora, ali se općenito ne koristi kod uričnog artritisa zbog svoje imunogenosti. (7)

7.1.4.2. Peglotikaza

Peglotikaza je formulirana posebno za giht s namjerom višekratne primjene. Rekombinantni enzim koji potječe iz gena sisavaca koji nisu ljudi, peglotikaza urikaza kombinirana je s višestrukim nitima polietilen glikola (PEG) namijenjenih smanjenju njegove imunogenosti. FDA je odobrila peglotikazu za giht otporan na liječenje. Primjenjuje se intravenski svaka dva tjedna. U kliničkoj uporabi, peglotikaza djeluje brzo (unutar 24 sata) na snižavanje urata u serumu na gotovo nemjerljive razine. S višemjesečnim liječenjem, peglotikaza iscrpljuje ukupne tjelesne zalihe urata, smanjuje ili zaustavlja napade i rješava tofe kod većine pacijenata, te može značajno poboljšati kvalitetu života. (7) Izazov u korištenju peglotikaze je razvoj protutijela protiv lijeka s posljedičnim rizikom za reakcije na infuziju i anafilaksiju. Porast razine urata u serumu između infuzija peglotikaze iznad 6 mg/dL signalizira rizik od reakcije na infuziju ili anafilaksije. Prospektivno kliničko ispitivanje uključilo je 14 pacijenata koji su liječeni metotreksatom od 15 mg tjedno 4 tjedna prije i tijekom liječenja peglotikazom i izvijestilo je da je 79% pacijenata održalo terapijski odgovor nakon 6 mjeseci. Mikofenolat mofetil (MMF) također se pokazao učinkovitim u ublažavanju imunogenosti peglotikaze: nakon 12 tjedana, serumski urat ispod 6 mg/dL postignut je kod 86% sudionika u MMF grupi u usporedbi s 40% u placebo; održavanje urata u serumu ispod 6 mg/dL u 24 tjedna postignuto je u 68% naspram 30% u MMF odnosno placebo kupinama. (10)

7.2. Liječenje napadaja gihta

Smjernice ACR snažno preporučuju nesteroidne protuupalne lijekove, kolhicin ili glukokortikoide kao prvu liniju terapije za liječenje napadaja gihta u odnosu na terapiju inhibitorima IL-1. (8)

7.2.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

Nesteroidni protuupalni lijekovi učinkoviti su u liječenju akutnih napadaja gihta. Nema jasnih dokaza koji bi podržali prednost jednog NSAIL-a nad drugim, pa se odabir temelji na individualnom odgovoru pacijenta i brizi o specifičnim nuspojavama. Bez obzira na odabrani NSAIL, liječenje napadaja gihta obično zahtijeva veće doze (npr. 500 mg naproksena dvaput dnevno ili 400 mg celekoksiba dvaput dnevno). Liječenje treba nastaviti kroz najkraći mogući period potreban za potpunu kontrolu napada (obično 3-5 dana). Kod pacijenata s drugim zdravstvenim problemima može se razmotriti postupno smanjenje doze, ali preuranjenim prekidom liječenja može doći do ponovnog pogoršanja. (7)

7.2.2. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su alternativa za bolesnike koji ne podnose NSAID ili kolhicin. Bolesnicima sa šećernom bolešću mogu se dati za kratkotrajnu primjenu uz odgovarajuće praćenje hiperglikemije. (17) Glukokortikoidi su snažni protuupalni lijekovi čija je učinkovitost u liječenju napadaja gihta dobro poznata. Istraživanja pokazuju da su glukokortikoidi i nesteroidni protuupalni lijekovi otprilike jednako učinkoviti u tretiranju akutnih napadaja gihta. Prema smjernicama ACR iz 2012., preporučuje se početna doza od 0,5 mg/kg prednizona ili ekvivalentnog lijeka kao početna doza. (7) Ponovni napadaji su česti nakon prekida terapije za akutni giht. Kako bi se smanjio rizik od ponovnog pogoršanja, preporuča se preventivno liječenje i započinjanje postupnog liječenja glukokortikoidima tijekom 10 do 14 dana nakon povlačenja simptoma. (17)

7.2.3. Kolhicin

Kolhicin je uključen u protuupalni mehanizam povezan s upalom jer djeluje na polimerizaciju mikrotubula. On stvara kompleks tubulin-kolhicin vezanjem na α - i β -tubulin, sprječavajući tako stvaranje mikrotubula u neutrofilima i imunološkim stanicama. Ovaj proces ometa adheziju neutrofila i njihovo regrutiranje na upaljena tkiva. Također, kolhicin ometa sastavljanje NLRP3, što rezultira smanjenim oslobađanjem IL-1 β . (2) Preporučena doza kolhicina za akutni napad gihta je trenutno 1,2 mg, s dodatnom dozom od 0,6 mg jedan sat kasnije. Važno je koristiti kolhicin s oprezom i prilagoditi dozu kod pacijenata s KBB. Također treba razmotriti prilagodbu doze kod pacijenata koji istovremeno koriste lijekove koji dijele isti put razgradnje s kolhicinom kroz CYP3A4. To uključuje nekoliko statina (osobito atorvastatin), klaritromicin (ali ne i azitromicin), diltiazem i verapamil, i druge. Ove interakcije mogu biti posebno važne kod dugotrajne primjene i u slučaju kronične bubrežne bolesti. (7) Kolhicin nema analgetska svojstva i može biti manje učinkovit u liječenju akutnih napadaja ako se daje nakon 72 do 96 sati nakon pojave simptoma. Uobičajene nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i proljev. Kolhicin treba koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega. (17)

7.2.4. Inhibitori IL-1

Druga linija terapije predviđa upotrebu inhibitora IL-1 koji uključuju izravne inhibitore IL-1 β (kanakinumab i gevokizumab), selektivni inhibitor IL-1 receptora (anakinra) i dimerni trap fuzijski protein (rilonacept). (2) Terapija usmjerena na ILb ima nekoliko prednosti, uključujući dobru podnošljivost i nema vjerojatnih nuspojava na gastrointestinalni, bubrežni ili metabolički učinak; stoga lijekovi poput anakinre mogu biti osobito prikladni u bolesnika s višestrukim popratim bolestima. Iako je cijena ovih lijekova visoka, akutno liječenje je kratko, tako da cijena može biti manje previsoka nego što se u početku čini, osobito ako se zbog toga skрати trajanje hospitalizacije. Zabrinutost oko infekcije, relevantna kada se ti lijekovi koriste kronično, nije opravdana za kratkotrajnu upotrebu. Canakinumab je odobren u Europi za akutni giht, ali ga je FDA odbila zbog zabrinutosti oko

dugog poluživota (26 dana) lijeka. Suprotno tome, anakinra ima kratko vrijeme poluraspada (6 sati) i primjenjuje se svakodnevno tijekom 3 do 5 dana kako bi se riješio pogoršanje. Iako proizvođač anakinre nije tražio odobrenje FDA za indikaciju gihta, lijek je učinkovit i često ga koriste mnogi reumatolozi, osobito u hospitaliziranih pacijenata s komorbiditetima. (7)

7.3. Životne navike i prehrana

Prehrana je dugo smatrana faktorom rizika koji se može kontrolirati kod gihta, posebno kroz smanjenje unosa hrane bogate purinima i alkohola, što može povećati razinu urata u krvi. Fruktaza potiče proizvodnju urata, dok pretilost može samostalno povećati rizik od hiperuricemije. Ipak, promjene u prehrani obično neće dovesti do normalizacije razine urata kod većine pacijenata bez upotrebe lijekova, s obzirom na genetsku predispoziciju za nisku učinkovitost izlučivanja urata putem bubrega i crijeva. U skladu s tim, iako bi liječnici trebali poticati zdrave i podnošljive modifikacije prehrane, trebali bi paziti da ne uvedu nepodnošljiva ograničenja u prehrani ili da ne učine da se pacijent osjeća potpuno odgovornim za ono što je uglavnom genetska bolest. (7) Kod pacijenata se uvjetno preporučuje ograničen unos alkohola, purina i visokofruktoznog kukuruznog sirupa bez obzira na aktivnost bolesti. Pacijentima s gihtom koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu/pretilost, uvjetno se preporuča korištenje programa za mršavljenje. Uvjetno se ne preporučuje dodavanje suplemenata vitamina C bolesnicima s gihtom, bez obzira na aktivnost bolesti. (11)

7.4. Novosti u liječenju uričnog artritisa

7.4.1. Nove terapije koje moduliraju upalne putove

Nedavno su predloženi novi tretmani za modulaciju i blokiranje upalnih putova koji su uključeni u patogenezu gihta. Osim kolhicina, čiji je mehanizam inhibicije NLRP3 već spomenut, treba razmotriti i druge molekule koje mogu

sprejčiti sklapanje NLRP3. Dapansutril, novi spoj β -sulfonil nitrila, oralno je aktivna mala molekula koja selektivno inhibira NLRP3 u neutrofilima i makrofagima izvedenim iz ljudskih monocita. Otvoreno kliničko ispitivanje faze IIa (EU Clinical Trials Register, EudraCT 2016-000943-14) dokazalo je učinkovitost ove molekule u smanjenju bolova u zglobovima kod ispitanika s gihtom i dobro se podnosila u smislu sigurnosti. Druga nedavna studija dokazala je da beta-karoten (provitamin A) potiskuje aktivaciju upale NLRP3 induciranu kristalima MSU u modelu miša. Dokazano je da oralna primjena β -karotena kod miševa smanjuje upalu i smanjuje izlučivanje IL-1 β iz stanica ljudske sinovijalne tekućine izoliranih od pacijenata s gihtom, pokazujući njegovu inhibitornu učinkovitost u ljudskom gihtu. Drugi novi prirodni peptidi pojavljuju se kao mogući tretmani protiv gihta, kao što je peptid-3 dobiven iz riže (RDP3), dobiven iz vodenog ekstrakta oljuštenih plodova *Oryza sativa* u Kini. Mnogi drugi flavonoidi su objavljeno je da ima protuupalni učinak na mišje modificirane gihtnog artritisa, inhibirajući oba stadija upalnog procesa NLRP3. Polifenoli (tj. flavonoidi, stilbenoidi i fenoli), triterpenoidi, izotiocijanati i karotenoidi igraju ključnu ulogu u mnogim upalnim stanjima uključujući urični artritis. Stoga bi različite fitokemikalije mogle predstavljati prikladan farmakološki pristup ili, barem, komplementarno liječenje uz standardnu terapiju za liječenje perzistentnog upalnog gihta. (2)

7.4.2. Crijevna mikrobiota

Crijevna mikrobiota je kompleksan ekosustav mikroorganizama koji nastanjuju ljudska crijeva. Budući da crijeva igraju važnu ulogu u eliminaciji mokraćne kiseline, crijevna mikrobiota ima značajnu ulogu u tretmanu uričnog artritisa i hiperuricemije. Neravnoteža u crijevnoj mikrobioti povezana je s povećanom proizvodnjom mokraćne kiseline i upalom. Modulacija crijevnih mikrobiota putem promjena prehrane ili primjenom probiotika predstavlja potencijalnu terapijsku strategiju za urični artritis. (12) Pokus na miševima s hiperuricemijom je otkrio da je fisetin poništio promjene u *Bacteroides* i *Firmicutes* kod miševa s hiperuricemijom, sugerirajući da je fisetin smanjio razinu mokraćne kiseline u serumu modulirajući hiperuricemijom izazvane promjene u crijevnoj mikrobioti.

Osim toga, fisetin bi mogao poboljšati funkciju bubrega kod miševa s KBB-om izazvanih hiperuricemijom reguliranjem metabolizma triptofana posredovanog crijevnom mikrobiotom. (21) Istraživanja su pokazala da prebiotička vlakna i probiotici povećavaju brojnost korisnih bakterija u crijevima i smanjuju brojnost patogenih bakterija. (12) Prebiotici su supstrati koje domaćinovi mikroorganizmi selektivno koriste sa zdravstvenim dobitima. Mogu imati ulogu u liječenju hiperuricemije i gihta mijenjajući strukturu crijevne mikrobiote (16) Osim prehrambenih intervencija, transplantacija fekalne mikrobiote (FMT) istražena je kao potencijalni tretman za urični artritis. (12) FMT je prijenos fekalnog mikrobnog sadržaja iz zdrave osobe u gastrointestinalni trakt bolesne osobe. Budući da je neravnoteža crijevne mikrobiote usko povezana s gihtom, FMT bi mogao postati novi smjer u liječenju gihta. (20) Preliminarna pilot studija od Xie i sur. koja je istraživala primjenu FMT-a kod pacijenata s akutnim i kroničnim uričnim artritisom pokazala je ohrabrujuće nalaze. Studija je otkrila značajno smanjenje razine mokraćne kiseline u serumu uz poboljšanje simptoma uričnog artritisa. Također je FMT pridonijela poboljšanju narušene funkcije crijevne barijere u pacijenata s uričnim artritisom. (22) Ovi početni rezultati zahtijevaju daljnje istraživanje u većim kliničkim ispitivanjima kako bi se potvrdio terapijski potencijal FMT-a kao potencijalne intervencije u liječenju hiperuricemije i gihta. (12)

7.4.3. Treat to target liječenje (Strategija liječenja do cilja) (T2T)

Treat-to-target (T2T) model liječenja za urični artritis je nedavno uspostavljen pristup kojim bi se poboljšalo liječenje. Često se navodi da je liječenje uričnog artritisa suboptimalno sa značajnim razlikama između ciljeva liječenja i svakodnevne kliničke prakse. (18) Titracija ULT-a snažno se preporuča za postizanje ciljne razine urata u serumu ispod 6 mg/dL u skladu s ACR smjernicama za giht iz 2020. godine. To je podržano podacima iz brojnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) koji pokazuju kliničke dobrobiti. U RCT-ima s peglotikazom, zabilježeno je značajno smanjenje izbočina i tofusa nakon 6 mjeseci. U RCT-ima s febuksostatom u ranoj fazi gihta, značajno

smanjenje napadaja gihta primijećeno je tek nakon 6 mjeseci. U britanskom RCT-u, pacijenti koji su bili randomizirani na T2T intervenciju pod vodstvom medicinske sestre imali su veću vjerojatnost postizanja serumskog urata ispod 6 mg/dL, manju učestalost pogoršanja i veće smanjenje tofusa nakon 2 godine. Druga istraživanja također podržavaju pristup T2T, uključujući T2T programe vođene u ljekarnama koji su bili učinkovitiji od uobičajene skrbi za pacijente koji su postigli ciljane razine urata. (10)

8. ZAKLJUČAK

Nove mogućnosti u liječenju uričnog artritisa obuhvaćaju nove terapije koje moduliraju upalne putove. U njih spadaju molekule koje inhibiraju NLRP3 inflamazom, dapansutril i beta-karoten, te prirodni peptidi poput RDP3. Nova istraživanja su pokazala važnost crijevne mikrobiote za koju se pokazalo da igra važnu ulogu u liječenju uričnog artritisa. Prehrambene intervencije, prebiotici i probiotici te transplantacija fekalne mikrobiote mogu biti korisni u modulaciji crijevne mikrobiote. Strategija liječenja do cilja (T2T) također je jedna od novijih mogućnosti u liječenju uričnog artritisa, sa titracijom ULT-a kao ključnim načinom liječenja. Sve ove nove mogućnosti u liječenju uričnog artritisa otvaraju put personaliziranoj i učinkovitoj terapiji.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prim.dr.sc. Ivi Žagar što mi je pristala biti mentorica te mi je svojim savjetima pomogla u pisanju ovog rada. Zahvaljujem se svojim roditeljima, sestrama Luciji i Niki i bakama i djedovima na podršci koju su mi pružali tokom cijelog obrazovanja. Također zahvaljujem ostatku obitelji koji su mi bili podrška. Zahvaljujem se i svim svojim prijateljima koje sam stekla tijekom ovih 6 godina fakultetskog obrazovanja na pruženoj potpori i svim uspomenama koje sam stekla s njima.

10. POPIS LITERATURE

1. Sudot-Szopińska I, Afonso PD, Jacobson JA, Teh J. Imaging of gout: findings and pitfalls. A pictorial review *Acta Reumatol Port* 2020 Jan-Mar;45(1):20-25.
2. Galozzi P, Bindoli S, Doria A, Oliviero F, Sfriso P. Autoinflammatory features in gouty arthritis *J Clin Med*. 2021 Apr 26;10(9):1880.
3. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3S):S11-S16.
4. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Dec;35(4):101723.
5. Sivera F, Andres M, Dalbeth N. A glance into the future of gout *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Jul 28;14:1759720X221114098.
6. A. Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, Widrich J. Gout. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.2022 Dec 27.
7. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3S):S24-S30
8. D. Weaver JS, Vina ER, Munk PL, Klauser AS, Elifritz JM, Taljanovic MS. Gouty arthropathy: Review of clinical manifestations and treatment, with emphasis on imaging *J Clin Med*. 2021 Dec 29;11(1):166.
9. Zufferey P, Tamborini G, Gabay C, Krebs A, Kyburz D, Michel B, Moser U, Villiger PM, So A, Ziswiler HR. Recommendations for the use of ultrasound in rheumatoid arthritis: literature review and SONAR score experience *Swiss Med Wkly*. 2013 Dec 20;143:w13861.
10. Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar 1;34(2):118-124.
11. Tharmarajah H, Di Carlo M. Management of gout *Aust Fam Physician*. 2016 Jan 45(9):618.
12. Li C, Wu C, Li F, Xu W, Zhang X, Huang Y, Xia D. Targeting Neutrophil Extracellular Traps in Gouty Arthritis : Insights into Pathogenesis and Therapeutic Potential *J Inflamm Res*. 2024 Mar 19;17:1735-1763
13. Punzi L, Galozzi P, Luisetto R, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout: One year in review 2023 *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Jan;42(1):1-9.
14. Eckenstaler R, Benndorf RA. The Role of ABCG2 in the Pathogenesis of Primary Hyperuricemia and Gout — An Update *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 22;22(13):6678.
15. Mandell BF. Finger nodules: Tip of the gouty iceberg *Cleveland Clinic Journal of Medicine* June 2023, 90 (6) 337-339

16. Wang Z, Li Y, Liao W, Huang J, Liu Y, Li Z, Tang J. Gut microbiota remodeling: A promising therapeutic strategy to confront hyperuricemia and gout. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug 10;12:935723.
17. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician.* 2014 Dec 15;90(12):831-6.
18. Teh CL, Cheong YK, Wan SA, Ling GR. Treat-to-target (T2T) of serum urate (SUA) in gout: a clinical audit in real-world gout patients. *Reumatismo.* 2019 Oct 24;71(3):154-159.
19. Kwok TSH, Xu VYY, Lake SL. Gout. *CMAJ.* 2021 Feb 1;193(5):E171.
20. Tong S, Zhang P, Cheng Q, Chen M, Chen X, Wang Z, Lu X, Wu H. The role of gut microbiota in gout: Is gut microbiota a potential target for gout treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 1051682.
21. Ren Q, Cheng L, Guo F, Tao S, Zhang C, Ma L, Ping F. Fisetin improves hyperuricemia-induced chronic kidney disease via regulating gut microbiota-mediated tryptophan metabolism and aryl hydrocarbon receptor activation. *J Agric Food Chem.* 2021 Sep 22;69(37):10932-10942.
22. Xie WR, Yang XY, Deng ZH, Zheng YM, Zhang R, Wu LH, Cai JY, Kong LP, Xia HHX, He XX. Effects of washed microbiota transplantation on serum uric acid levels, symptoms, and intestinal barrier function in patients with acute and recurrent gout: a pilot study. *Dig Dis.* 2022;40(5):684–690.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22.11.1999. u Varaždinu gdje sam pohađala 6. osnovnu školu Varaždin i Prvu gimnaziju Varaždin, opći smjer. Tijekom osnovnoškolog i srednjoškolog obrazovanja redovito sudjelujem na školsim i županijskim natjecanjima iz geografije. 2018. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom.