

Ουρική αρθρίτιδα Νεότερα δεδομένα για την παθογένεια και θεραπεία

Α. ΤΣΑΝΑΚΤΣΗ¹
Σ-Ν.Κ. ΛΙΟΣΗΣ^{1,2}
Α.Π. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ^{1,2}

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ουρική νόσος είναι μια συχνή πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις και στους εξωαρθρικούς ιστούς. Η μεταβολική διαταραχή στην οποία οφείλεται η νόσος είναι η υπερουριχαιμία. Τα κλινικά στάδια της ουρικής νόσου είναι η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, η οξεία διαλείπουσα ουρική αρθρίτιδα, η χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα και η νεφρική νόσος (νεφρολιθίαση). Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι οι κρύσταλλοι του ουρικού μονονατρίου εντοπίζονται από το φλεγμονόσωμα με αποτέλεσμα την πυροδότηση του καταρράκτη της φλεγμονής και την ενεργοποίηση της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β). Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται τα νέα δεδομένα στην παθογένεια της ουρικής νόσου, αναφέρονται οι θεραπευτικοί περιορισμοί της αλλοπουρινόλης και των ουρικοζουρικών παραγόντων. Επιπλέον, παρατίθενται αποτελέσματα προσφάτων ερευνών και κλινικών μελετών, τα οποία αναφέρονται στη μελλοντική χορήγηση νέων παραγόντων, όπως το febuxostat, ένας νέος αναστολέας της ξανθινοοξειδάσης, το rasburicase, μία ανασυνδυασμένη ουρικάση, η οποία υδρολύει το ουρικό οξύ καθώς και το anakinra, η ανασυνδυασμένη μορφή του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1α (IL-1Ra).

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19 (2):118-128

Όροι ευρητηρίου: ουρική νόσος, υπερουριχαιμία, φλεγμονόσωμα, febuxostat, rasburicase, anakinra.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ουρική αρθρίτιδα είναι το φλεγμονώδες νόσημα που προκαλείται από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου σε

¹Ρευματολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακού Γεν. Νοσοκομείου Πατρών

²Ρευματολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Πατρών, Ρίο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ**Υπερπαραγωγή ουρικού οξέος**

- 1) Ιδιοπαθής
- 2) Ελλειψη HGPRT
 - * πλήρης-συνδρ. Lesch-Nyhan
 - * μερική-συνδρ. Kelley-Seegmiller
- 3) Υπερδραστηριότητα PRPP-συνθετάσης
- 4) Μυελουπερπλαστικά νοσήματα
- 5) Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα
- 6) Αιμόλυση
- 7) Πολυκυτταραιμία
- 8) Ψωρίαση
- 9) N. Paget
- 10) Ραβδομύλυση
- 11) Άσκηση
- 12) Οινόπνευμα
- 13) Παχυσαρκία
- 14) Δίαιτα πλούσια σε πουρίνες

Μειωμένη απέκκριση ουρικού οξέος

- 1) Ιδιοπαθής
- 2) Νεφρική ανεπάρκεια
- 3) Πολυκυστικός νεφρός
- 4) Άποιος διαβήτης
- 5) Υπέρταση
- 6) Σαρκοείδωση
- 7) Οξέωση (γαλακτική, διαβητική, κετοξέωση)
- 8) Υπερπαραθυρεοειδισμός
- 9) Υποθυρεοειδισμός
- 10) Σύνδρομο Down
- 11) Σύνδρομο Bartter
- 12) Φάρμακα

Υπερπαραγωγή ουρικού οξέος όσο και μειωμένη απέκκριση αυτού

- 1) Ανεπάρκεια αλδολάσης
- 2) Καταπληξία
- 3) Οινόπνευμα

αρθρώσεις και εξωαρθρικά. Αποτελεί μέρος του φάσματος της ουρικής νόσου, το οποίο περιλαμβάνει:

- 1) την ασυμπτωματική υπερουριχαιμία
- 2) την οξεία ουρική αρθρίτιδα
- 3) τη χρόνια τοφώδη ουρική αρθρίτιδα και
- 4) τη νεφρολιθίαση.

Κοινός παρονομαστής όλων των ανωτέρω εκδηλώσεων είναι κατά κανόνα η υπερουριχαιμία.

Η νόσος συσχετίζεται με παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και οι καρδιαγγειακές νόσοι^{1,2}. Είναι πιο συχνή στους Αφροαμερικανούς συγκριτικά με την Καυκάσια φυλή. Προσβάλλει κυρίως άνδρες ηλικίας 30-60 ετών, ενώ στις γυναίκες η συχνότητα της νόσου είναι μικρή αλλά αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται στην ανεπάρκεια των οι-

στρογόνων, τα οποία κατά την αναπαραγωγική ηλικία ενισχύουν την απέκκριση του ουρικού οξέος από τους νεφρούς.^{2,3} Βασικό βιοχημικό γνώρισμα της ουρικής νόσου, όπως αναφέρθηκε, είναι η αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος του ορού. Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των ενδογενών και εξωγενών βάσεων της πουρίνης, και τα επίπεδα στον ορό είναι φυσιολογικά στους άνδρες έως τα 7,0 mg/dl, ενώ στις γυναίκες έως τα 6,0 mg/dl. Τα 2/3 του ουρικού οξέος απεκκρίνονται από τους νεφρούς και το 1/3 από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Η υπερουριχαιμία είναι αποτέλεσμα είτε αυξημένης παραγωγής, είτε μειωμένης απέκκρισης, είτε συνδυασμού αυξημένης παραγωγής και μειωμένης απέκκρισης του ουρικού οξέος⁴. Τα αίτια της υπερουριχαιμίας φαίνονται στον Πίνακα 1. Ορισμένα φάρμακα (Πίνακας 2) αυξάνουν ή

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Φάρμακα που αυξάνουν το ουρικό οξύ

- 1) Θειαζίδες
- 2) Διουρητικά της αγκύλης
- 3) Σαλικυλικά σε μικρές δόσεις (κάτω από 2 gr/ημ.)
- 4) Ακεταζολαμίδη
- 5) Πυραζιναμίδη
- 6) Εθαμβουτόλη
- 7) Νικοτινικό οξύ

Φάρμακα που μειώνουν το ουρικό οξύ

- A) Αυξάνοντας την νεφρική απέκκριση:
 - 1) Προβενεσίδη
 - 2) Σουλφινπυραζόλη
 - 3) Φαινυλοβουταζόλη, οξυφαινυλοβουταζόλη
 - 4) Σαλικυλικά σε μεγάλες δόσεις (4-6gr/ημέρα)
- B) Μειώνοντας την παραγωγή:
 - 1) Αλλοπουρινόλη

μειώνουν τη στάθμη του ουρικού οξέος στον ορό. Η υπερπαραγωγή ουρικού οξέος εργαστηριακά διαπιστώνεται από ημερήσια απέκκριση περισσότερων από 600 mg ουρικού οξέος στα ούρα. Η ελάττωση της απέκκρισης του ουρικού οξέος είναι υπεύθυνη για περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων ουρικής αρθρίτιδας.

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ

Η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στον ορό ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στα περισσότερα παιδιά αυτή κυμαίνεται στα 3-4 mg/dl. Στους άρρενες παρατηρείται μια αύξηση που ξεκινά από τα εφηβικά χρόνια, ενώ στις γυναίκες παραμένει σταθερή μέχρι την εμμηνόπαυση. Υπερουριχαιμία θεωρείται η αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό σε επίπεδα πάνω από τα 6,8 mg/dl στους 37° C. Υψηλότερα επίπεδα τείνουν να υπερβαίνουν την ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί το ουρικό μονοάτριο εν διαλύσει στα υγρά του σώματος. Όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση του ουρικού μονοατρίου στον ορό τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να εκδηλωθεί ουρική νόσος, αλλά μόνο το 20% των ατόμων με υπερουριχαιμία θα εμφανίσει τελικά ουρική αρθρίτιδα. Η μεγάλη πλειοψηφία των ατόμων με υπερουριχαιμία (περίπου το 80%) δεν εμφανίζει ποτέ συμπτωματολογία ουρικής νόσου.

ΟΞΕΙΑ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Οι περισσότερες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας εμφανίζονται μετά από 20 έως 40 χρόνια συνεχούς υπερουριχαιμίας, ενώ η συνήθης ηλικία έναρξης είναι μεταξύ 40 και 60 ετών στους άνδρες και μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Στο 90% των περιπτώσεων οι πρώτες κρίσεις είναι μονοαρθρικές και τουλάχιστον οι μισές από αυτές αφορούν στην 1^η μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση, εκδήλωση γνωστή ως «ποδάγρα». Άλλες αρθρώσεις που προσβάλλονται κατά σειρά συχνότητας είναι: η ποδοκνημική, οι αρθρώσεις του ταρσού, της πτέρνας, του γόνατος, του καρπού, των δακτύλων και του αγκώνα. Σπάνια, προσβάλλονται οι ριζομελικές αρθρώσεις και ο αξονικός σκελετός. Η πρώτη προσβολή συμβαίνει με εκρηκτικό τρόπο και είναι ιδιαίτερα επώδυνη. Η προσβεβλημένη άρθρωση είναι ερυθρή, θερμή, διογκωμένη και εξαιρετικά επώδυνη. Συχνά συνυπάρχει πυρετική κίνηση η οποία στο 30% των περιπτώσεων μπορεί να φτάσει έως τους 38° C. Ύψιστης διαγνωστικής σημασίας είναι η παρακέντηση της προσβεβλημένης άρθρωσης, όταν αυτό είναι εφικτό, και η αναρρόφηση αρθρικού υγρού. Στο 95% των περιπτώσεων ανευρίσκονται κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου στο αρθρικό υγρό με τη βοήθεια του πολωμένου μικροσκοπίου (διπλοθλαστικοί βελονοειδείς κρύσταλλοι).

Τα συχνότερα αίτια που μπορεί να πυροδοτήσουν μία κρίση ουρικής αρθρίτιδας είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις, οι τραυματισμοί, η λήψη οιοπνεύματος και οι συστηματικές λοιμώξεις. Εάν δεν υπάρξει θεραπεία, η ένταση της προσβολής συνήθως κορυφώνεται μέσα σε 12-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και υποχωρεί μετά από 7-10 ημέρες. Το μεσοδιάστημα μεταξύ των επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας διαρκεί από μήνες έως και χρόνια για το 75-80 % των ασθενών, ενώ ένα 20% των ασθενών, μετά το πρώτο επεισόδιο δεν θα εμφανίσουν ποτέ δεύτερο. Από εκείνους που θα υποτροπιιάσουν, στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων (περισσότερο από 50%) εμφανίζεται υποτροπή της αρθρίτιδας μέσα σε ένα χρόνο από την αρχική κρίση.

ΧΡΟΝΙΑ ΤΟΦΩΔΗΣ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Εκδηλώνεται συνήθως μετά από 10 ή περισσότερα χρόνια και μετά από πολυάριθμα συνήθως επεισόδια οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Αν ο ασθενής με παραπάνω από 3-4 επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας το χρόνο μείνει χωρίς θεραπεία, εμφανίζονται εναποθέσεις ουρικού μονονατρίου (τόφοι) σε χόνδρους, τένοντες, ορογόνους θυλάκους, μαλακά μόρια και αρθρικούς υμένες. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη χρόνιας τοφώδους αρθρίτιδας είναι τόσο η μικρή ηλικία έναρξης της νόσου όσο και η μακροχρόνια μη θεραπευόμενη νόσος. Σημαντικό ρόλο επίσης παίζει η συχνότητα με την οποία εμφανίζονται τα επεισόδια οξείας ουρικής αρθρίτιδας καθώς και οι αρθρώσεις οι οποίες προσβάλλονται. Περιοχές στις οποίες συχνά σχηματίζονται τόφοι αποτελούν το έξω πτερύγιο και τα σημεία που δέχονται πιέσεις, όπως ο αχίλλειος τένοντας, ο προεπιγονατιδικός θύλακος και ο ωλεκρανικός θύλακος. Οι τόφοι αναπτύσσονται αθόρυβα και δεν προκαλούν δυσκαμψία και πόνο, είναι δυνατό να διαβρωθούν οπότε και εξέρχεται από το δέρμα μια ασπροκίτρινη ουσία που αποτελείται από καθαρό ουρικό μονονάτριο και μοιάζει με κιμωλία. Η ύπαρξη τόφων στην επιφάνεια των άκρων χειρών, και κυρίως των δακτύλων, μπορεί

να οδηγήσει σε καταστροφή των αρθρώσεων αυτών.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η υπερουριχαιμία προκαλεί δύο ιδιαίτερα νεφρικά σύνδρομα:

- Οξεία ουρική νεφροπάθεια, ως συνέπεια της κατακρήμνισης ουρικού οξέος μέσα στα νεφρικά σωληνάρια η οποία παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικές ή λεμφοϋπερπλαστικές νόσους και εκσεσημασμένη υπερουριχαιμία (ουρικό οξύ ορού >25 mg/dl), κατά κανόνα μετά από χημειοθεραπεία.
- Ουρολιθίαση από ουρικό οξύ. Ο κυριότερος παράγοντας που ευνοεί το σχηματισμό των λίθων από ουρικό οξύ είναι η μακροχρόνια απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων ουρικού οξέος στα ούρα.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η οξεία φλεγμονή της ουρικής αρθρίτιδας είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ των κρυστάλλων του ουρικού μονονατρίου και των πολυμορφοκυττάρων ουδετεροφίλων, και πραγματοποιείται μέσω ενεργοποίησης τόσο χυμικών όσο και κυτταρικών μηχανισμών φλεγμονής. Απαραίτητη προϋπόθεση της προσβολής είναι η καθίζηση του ουρικού μονονατρίου όταν η πυκνότητα του πλάσματος υπερβεί το όριο κορεσμού (6,8mg/dl στους 37°C), ή η κινητοποίηση προηγούμενα καθιζημένων ουρικών κρυστάλλων. Εντούτοις, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου πολύ υψηλές τιμές ουρικού οξέος ορού δε συνοδεύονται από καθίζηση, πιθανότατα λόγω ύπαρξης πρωτεϊνών με αυξημένη ικανότητα σύνδεσης του ουρικού ή ουσιών που αυξάνουν τη διαλυτότητα του ουρικού οξέος στο πλάσμα.

Οποιοσδήποτε παράγοντας αυξάνει ή ελαττώνει απότομα τα επίπεδα του ουρικού οξέος είναι δυνατό να προκαλέσει οξεία προσβολή. Οι κρύσταλλοι του ουρικού μονονατρίου ενεργοποιούν το συμπλήρωμα μέσω της κλασικής αλλά και της εναλλακτικής οδού. Δύο είναι οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί μέσω των

οποίων αλληλεπιδρούν οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου με τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, οι κρύσταλλοι διεγείρουν τα φαγοκύτταρα να παράγουν και να απελευθερώνουν μεσολαβητές της φλεγμονής. Η φαγοκυττάρωση των κρυστάλλων από τα ουδετερόφιλα προκαλεί απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων (όπως του λευκοτριενίου B4 και του κλάσματος C5a του συμπληρώματος), οι οποίοι συμβάλλουν στη συνάθροιση των πολυμορφοκυττάρων κατά την αρχική φάση της φλεγμονής. Στη συνέχεια τα ουδετερόφιλα αντικαθίστανται από μονοκύτταρα μακροφάγα. Οι κρύσταλλοι του ουρικού οξέος οδηγούν τα κύτταρα αυτά στην απελευθέρωση προσταγλαδινών (PGE2), λυσοσωμικών ενζύμων, του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNFα), της ιντερλευκίνης 1 και 6 (IL-1, IL-6).

Ο δεύτερος παθογενετικός μηχανισμός σχετίζεται με την ιδιαίτερη ικανότητα των ουρικών κρυστάλλων να αλληλεπιδρούν απευθείας με απορροφημένες πρωτεΐνες στην επιφάνεια του φαγοκυττάρου. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην ενεργοποίηση αρκετών μεμονωμένων οδών μεταβίβασης σημάτων όπως αυτής της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης G, της φωσφολιπάσης C και D, των τυροσινικών κινασών και άλλων. Αυτά τα βήματα είναι απαραίτητα για την παραγωγή της ιντερλευκίνης-8 (IL-8) από τα μονοκύτταρα, τα οποία έχουν ρόλο κλειδί στη συσσώρευση των ουδετεροφίλων. Η αλληλεπίδραση κρυστάλλων ουρικού και πολυμορφοκυττάρων επηρεάζεται από την παρουσία πρωτεϊνών, οι οποίες είτε την ενισχύουν (IgG), είτε την αναστέλλουν (απόπρωτεΐνη B). Η απόπρωτεΐνη B, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν ανευρίσκεται στο αρθρικό υγρό λόγω του μεγέθους του μορίου της, αλλά σε περίπτωση φλεγμονής μεγάλα μόρια, όπως οι λιποπρωτεΐνες, εισέρχονται στην άρθρωση, συνδέονται με τους ουρικούς κρυστάλλους και πιθανότατα συμβάλλουν στον τερματισμό της φλεγμονής, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων που προκαλούν οι κρύσταλλοι του ουρικού νατρίου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως οι κρύσταλλοι του ουρικού νατρίου μέσω του μορίου Myd88, το οποίο είναι μεσολαβητής στις οδούς των Toll Like Receptors (TLRs) και του υποδοχέα της IL-1 (IL-1R), ενεργοποιούν τον NF-kB και οδηγούν στην παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β, TNF-α και IL-6. Τα μονοκύτταρα-μακροφάγα παράγουν IL-1β μέσω των TLRs και του IL-1R. Η IL-1β με την σειρά της, επάγει την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες της άρθρωσης, όπως είναι η IL-6 και η IL-8 και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προσέλκυση των ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής.

Τελευταία γίνεται λόγος για ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ανευρίσκεται στα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα και ονομάζεται φλεγμονόσωμα, και το οποίο φέρει στην επιφάνειά του τους NALP υποδοχείς, οι οποίοι με την σειρά τους διακρίνονται σε τύπου 1, τύπου 2 και τύπου 3 (κρυσταλλοπύρρηνα). Οι μικροκρύσταλλοι του ουρικού νατρίου φαγοκυτταρώνονται από τα μονοκύτταρα-μακροφάγα. Όταν βρεθούν στον ενδοκυττάριο χώρο εντοπίζονται από τους NALP3 υποδοχείς του φλεγμονόσωματος με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της κασπάσης-1, που με τη σειρά της οδηγεί στην παραγωγή της προIL-1β και τη μετατροπή της σε IL-1β, καθώς και την παραγωγή της IL-18, οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή⁵⁻⁸.

Οι τόφοι αποτελούν αθροίσματα μονοϋδρικών κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου, τα οποία περιβάλλονται από γιγαντοκύτταρα. Σχηματίζονται τόσο σε αρθρικούς όσο και σε εξωαρθρικούς ιστούς, προκαλώντας αλλοιώσεις τόσο στο χόνδρο όσο και στο οστό. Στις αρθρώσεις επιφέρουν καταστροφή, πυροδοτώντας έτσι μία δευτεροπαθή εκφυλιστική διαδικασία.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας έχει ως στόχο τόσο την ταχεία ανακούφιση από τον πόνο και τη φλεγμονή κατά το επεισόδιο οξείας

προσβολής, όσο και την πρόληψη μελλοντικών προσβολών και επιπλοκών, όπως σχηματισμό τόφων ή νεφρολιθίαση.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη περιλαμβάνει τρεις συνιστώσες: τη δίαιτα, την αλλαγή του τρόπου ζωής (καθημερινή άσκηση, απώλεια βάρους κ.α) καθώς και την αποφυγή φαρμάκων που συμβάλλουν στην υπερουριχαιμία, εφόσον αυτό είναι δυνατόν, όπως θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης, χαμηλές δόσεις σαλικυλικών, κυκλοσπορίνη, νιασίνη, εθαμβουτόλη, πυραζιναμίδη.

Οι διατροφικές συνήθειες είναι σημαντικές και πρέπει να επικεντρώνονται στην αποφυγή των οιοπνευματωδών (γιατί αυξάνουν την παραγωγή ουρικού οξέως και παρεμποδίζουν την απέκκριση του) και το διαιτολόγιο φτωχό σε πουρίνες, αν και πρόσφατες μελέτες φαίνεται να το αμφισβητούν αυτό^{9,10}.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΚΡΙΣΗΣ

Δε στοχεύουν στην αιτιολογική αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας αλλά στη μη ειδική αντιμετώπιση της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης¹²⁻¹⁵.

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Αν και θεωρούνται η πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας, ωστόσο η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, γιατί προκαλούν συχνά παρενέργειες από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα (επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και άλλα). Μία σχετικά νέα κατηγορία ΜΣΑΦ, οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) θεωρούνται ως καλύτερα ανεκτοί από το γαστρεντερικό με τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες. Παρόλα αυτά, η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με συνοδά καρδιαγγειακά νοσήματα.

Τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται αρχικώς στις μέγιστες δόσεις τους και βαθμιαία

η δοσολογία να μειώνεται καθώς υποχωρούν τα συμπτώματα. Τα φάρμακα χορηγούνται έως και 48 ώρες μετά την παρέλευση των συμπτωμάτων.

Κολχικίνη

Η κολχικίνη παρεμποδίζει την παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων, που επάγονται από τους κρυστάλλους και την IL-6. Στο παρελθόν αποτελούσε φάρμακο πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Η χορήγηση της μάλιστα το πρώτο 48ωρο γινόταν στις μεγαλύτερες δυνατές δόσεις μέχρι την υποχώρηση του επεισοδίου ή την εμφάνιση γαστρεντερικών παρενεργειών. Εφόσον σήμερα επιλεγεί αυτός ο τρόπος χορήγησης, η δοσολογία δεν πρέπει να ξεπερνά τα 6 mg το 24ωρο. Γενικά η κολχικίνη χορηγείται σε δοσολογία 1mg δύο φορές την ημέρα έως ότου ο πόνος και η φλεγμονή να υποχωρήσουν.

Η χορήγηση 0,5 mg μία ή δύο φορές την ημέρα θεωρείται ως ικανοποιητική θεραπεία για προφύλαξη από μία έξαρση της ουρικής νόσου. Η κολχικίνη συχνά εμφανίζει παρενέργειες από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, κωλικοειδή άλγη, εμέτους και διάρροιες, που μπορεί να οδηγήσουν σε υποογκαιμία καθώς και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Υπέρβαση της δόσης της κολχικίνης μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του μυελού των οστών, νεφρική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, υποασβεστιαίμια, καρδιακή ανεπάρκεια, επιληπτικές κρίσεις και θάνατο.

Γλυκοκορτικοειδή και Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος Ορμόνη (ACTH)

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας (ιδίως στις περιπτώσεις όπου δεν μπορούν να χορηγηθούν τα ΜΣΑΦ και η κολχικίνη). Όταν η νόσος είναι πολυαρθρική ή προσβάλλει μεγάλες αρθρώσεις, όπως του γόνατος, η χορήγηση των κορτικοειδών θα πρέπει να γίνεται σε μεγάλες δόσεις (30-60 mg/ημέρα πρεδνιζόνης διαιρεμένα σε 2 δόσεις) με βαθμιαία μείωση της δοσολογίας σε διάστημα δύο εβδομάδων. Η

χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη γιατί προκαλούν υπεργλυκαιμία. Όσον αφορά στην ACTH, η ενδομυϊκή χορήγησή της κατά κανόνα συνοδεύεται από θεαματικά αποτελέσματα. Σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών ο πόνος υποχωρεί λίγες ώρες μετά την πρώτη έγχυση, χωρίς να χρειαστεί επανάληψη. Η ACTH χορηγείται σε ενδομυϊκή ένεση 40-80 IU (max 2-3 ενέσεις). Στην καθημερινή πράξη χρησιμοποιείται ημισυνθετικό ανάλογο της ανθρώπινης ACTH (τετρακοσακτίδη) σε δόση 1μg/im. Η έγχυση μπορεί να επαναληφθεί σε 12 έως 24 ώρες εφόσον το θεραπευτικό αποτέλεσμα της πρώτης έγχυσης δεν είναι ικανοποιητικό.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ

Ουρικοζουρικά Φάρμακα (Προβενεσίδη, Βενζοβρωμαρόνη, Λοζαρτάνη)

Η χρήση των ουρικοζουρικών φαρμάκων ενδείκνυται μόνο για ασθενείς που έχουν σπειραματική διήθηση > 50-60 ml/min, είναι διατεθειμένοι να πίνουν τουλάχιστον δύο λίτρα υγρών ημερησίως και να έχουν καλή διούρηση, ακόμα και τη νύχτα. Η προβενεσίδη είναι ο συχνότερα χορηγούμενος ουρικοζουρικός παράγοντας. Η αρχική δόση είναι 0,5 g/ημερησίως και μπορεί να φτάσει max σε 1g δύο φορές την ημέρα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξανθήματα, γαστρεντερικές διαταραχές και νεφρολιθίαση από άλατα ουρικού οξέος. Για την πρόληψη της νεφρολιθίασης είναι απαραίτητη η αλκαλοποίηση των ούρων (pH: 6,0-6,5) με χορήγηση κιτρικού καλίου (30-80 mEq/ημερησίως), το οποίο μπορεί να αυξήσει τη διαλυτότητα των ουρικών αλάτων.

Αλλοπουρινόλη

Η αλλοπουρινόλη είναι αναστολέας της ξανθινοοξειδάσης. Αναστέλλει την οξειδωση της υποξανθίνης σε ξανθίνη αλλά και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ, επομένως μειώνει την παραγωγή νέου ουρικού οξέος. Η δοσολογία της αλλοπουρινόλης κυμαίνεται από 100 mg/day (για ασθενείς με κά-

θαρση κρεατινίνης <30 ml/min) έως 800 mg/day (η μέγιστη συνιστώμενη δόση), ενώ η συνήθης δόση είναι 300mg/day per os. Η αλλοπουρινόλη προκαλεί απότομη ελάττωση των επιπέδων του ουρικού οξέος καθώς και αποσταθεροποίηση των μικροτόφων στον αρθρικό υμένα που έχει ως αποτέλεσμα τη μετακίνησή τους προς το αρθρικό υγρό και την πρόκληση έτσι επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας. Για το λόγο αυτόν, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με αλλοπουρινόλη σε κρίση ουρικής αρθρίτιδας. Εάν όμως ο ασθενής ελάμβανε ήδη αλλοπουρινόλη τότε δε διακόπτεται η χορήγησή της, αλλά χορηγείται σε συνδυασμό με κολχικίνη. Οι συχνότερες παρενέργειες της αλλοπουρινόλης είναι δυσπεπτικά ενοχλήματα, κεφαλαλγία, διάρροιες, ενώ στο 3-10% των ασθενών μπορεί να εμφανισθεί κνησμώδες εξάνθημα. Η σοβαρότερη όμως παρενέργεια του φαρμάκου, η οποία αν και σπάνια (2%) μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στο θάνατο (θνησιμότητα 20-30%), είναι το σύνδρομο υπερευαισθησίας, το οποίο εκδηλώνεται κλινικά με πυρετό, εξάνθημα, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, κοκκιωματώδη ηπατίτιδα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Febuxostat

Το Febuxostat είναι επίσης αναστολέας της ξανθινοοξειδάσης. Αναστέλλει την οξειδωση της υποξανθίνης σε ξανθίνη και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ. In vitro μελέτες έδειξαν ότι το febuxostat είναι αναστολέας τόσο της οξειδωμένης όσο και της ανηγμένης μορφής της ξανθινοοξειδάσης, σε αντίθεση με την αλλοπουρινόλη η οποία ασθενώς αναστέλλει την οξειδωμένη μορφή¹⁶. Μπορεί να χορηγηθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια από την αλλοπουρινόλη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, επειδή το πρώτο μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ η αλλοπουρινόλη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, και δεν έχουν αναφερθεί έως τώρα επεισόδια υπερευαισθησίας από τη χορήγησή του.

Στοιχεία που προκύπτουν από κλινικές μελέτες (φάση II και III) αποδεικνύουν ότι η χορήγηση febuxostat, per os σε δόσεις 80-120 mg/ημ., είναι

αποτελεσματική στους περισσότερους ασθενείς. Συγκεκριμένα μελέτη φάσης II διεξήχθη από τον Schumacher και συν.^{17,18} σε 153 ασθενείς (ηλικίας 23-80 ετών) με ουρική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες και έλαβαν αντίστοιχα tb febuxostat 40mg, 80mg, 120mg και placebo μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες. Οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτικά 14 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης και 14 ημέρες μετά το τέλος αυτής δισκία κολχικίνης 0,6mg δύο φορές την ημέρα. Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών που έπαιρνε τη βέλτιστη δόση των 120 mg/ημ. μείωσε στο 59% το ουρικό οξύ του ορού ενώ η ομάδα των 80 mg στο 44% και η ομάδα των 40 mg στο 37%, ενώ η ομάδα των ασθενών σε placebo μείωσαν τα επίπεδα του ουρικού οξέος μόνο κατά 2%.

Μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (φάση III) πραγματοποιήθηκε από τον Becher και συν.¹⁹ σε 758 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες και τους χορηγήθηκαν αντίστοιχα febuxostat 80mg/ημ., febuxostat 120mg/ημ. και αλλοπουρινόλη 300mg/ ημ. για 52 εβδομάδες, με αποτέλεσμα σε όλες τις ομάδες να παρατηρηθεί μείωση τόσο των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας όσο και της εμφάνισης τόφρων. Οι ασθενείς που ελάμβαναν febuxostat στα 120 mg/ημ. εμφάνισαν τη μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό από όλες τις ομάδες ασθενών. Φαίνεται λοιπόν να υπερτερεί σε σχέση με την αλλοπουρινόλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ομάδες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς που ελάμβαναν febuxostat εγκατέλειψαν τη θεραπεία, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστοί οι λόγοι. Το febuxostat ήταν τόσο αποτελεσματικό όσο και καλά ανεκτό στους ασθενείς που είχαν διακόψει την αλλοπουρινόλη. Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια τοξικότητας του φαρμάκου.

PEG-Uricase

Είναι ανασυνδυασμένη ουρική οξειδάση (κυρίως από χοίρο με ένα υδροξυ-τμήμα από μπουίνιο), η οποία παρασκευάζεται μέσω σύν-

δεσης με πολύ-αιθυλένο-γλυκόλη (pegylation)²⁰. Επάγει την οξειδωση του ουρικού οξέος στον ανενεργό μεταβολίτη του την αλλαντοίνη, η οποία αποβάλλεται με τα ούρα. Το φάρμακο αρχικά χορηγήθηκε σε χημειοθεραπευόμενους ασθενείς, με αλλεργία στην αλλοπουρινόλη και αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέως στον ορό τους, με εντυπωσιακά αποτελέσματα. Η δυνατότητα του φαρμάκου να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια χωρίς κίνδυνο τοξικότητας οδήγησε στη σκέψη να δοκιμασθεί το σκεύασμα σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα ενδοφλεβίως. Έως τώρα υπάρχουν δεδομένα μόνο από τρεις κλινικές μελέτες (δύο μελέτες φάσης I και μία φάσης II), τα μειονεκτήματα των οποίων είναι τόσο ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων όσο και η διάρκεια των μελετών.

Η πρώτη μελέτη φάσης I περιελάμβανε 13 ασθενείς, οι οποίοι είχαν επίπεδα ουρικού οξέος ορού >7 mg/dl καθώς και ένα τουλάχιστον επεισόδιο οξείας ουρικής αρθρίτιδας τους προηγούμενους 6 μήνες ή είχαν χρόνια ουρική αρθροπάθεια ή είχαν τόφους. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες που έλαβαν αντίστοιχα 4, 8, 12, 24 mg PEG-uricase υποδορίως. Σημειώθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις τόσο τοπικές (ερύθημα στο σημείο της έγχυσης) όσο και γενικευμένες 24-48 ώρες μετά την έγχυση. Αλλεργική αντίδραση αναφέρθηκε ακόμα και 9 ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Έτσι εγκαταλείφθηκε η ιδέα της υποδόριας έγχυσης.

Η δεύτερη μελέτη φάσης I πραγματοποιήθηκε σε 24 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 6 ομάδες των 4 ασθενών και έλαβαν αντίστοιχα 0,5 mg, 1mg, 2mg, 4mg, 8mg και 12mg PEG-uricase σε 50 ml normal saline i.v. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος μετρήθηκαν πριν την έγχυση καθώς και 21 ημέρες μετά από αυτήν. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στις ομάδες που έλαβαν την υψηλότερη δόση του φαρμάκου.

Μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική παράλληλη μελέτη φάσης II πραγματοποιήθηκε σε 41 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες και έλαβαν το φάρμακο ως εξής:

- α) 1^η ομάδα: 4 mg κάθε δύο εβδομάδες,
- β) 2^η ομάδα: 8 mg κάθε δύο εβδομάδες,
- γ) 3^η ομάδα: 8 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες και
- δ) 4^η ομάδα: 12 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη ήταν όμοια με αυτά των προηγούμενων μελετών (φάση I), ενώ κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή υπέρτασης, νεφρικής ανεπάρκειας, ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και έλλειψης G6PD. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για 12 εβδομάδες και τα επίπεδα του ουρικού οξέος μειώθηκαν αισθητά στους ασθενείς της 2^{ης} ομάδας, όπως ήταν αναμενόμενο, αφού ελάμβανε τη μεγαλύτερη δόση φαρμάκου. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν επεισόδια οξείας ουρικής αρθρίτιδας, όχι όμως σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι στις άλλες ομάδες φαρμάκων που μειώνουν το ουρικό οξύ του ορού. Μία νέα κλινική μελέτη (phase III) ξεκίνησε πρόσφατα και βρίσκεται σε εξέλιξη.

Rasburicase (Elitek)

Είναι ανασυνδυασμένη ουρική οξειδάση παραγόμενη από *Saccharomyces cerevisiae*. Όσον αφορά στο φάρμακο αυτό, οι μελέτες που έχουν ως τώρα πραγματοποιηθεί είναι πιλοτικές και αφορούν σε ασθενείς με αιματολογικές κυρίως κακοήθειες ή νεφρική ανεπάρκεια. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν περισσότερες από οκτώ μελέτες σε ασθενείς με αιματολογικές κυρίως κακοήθειες και σύνδρομο λύσης όγκου, η μεγαλύτερη εκ των οποίων πραγματοποιήθηκε στη Νότια Αμερική και συμμετείχαν 1069 ασθενείς (682 παιδιά και 387 ενήλικες).

Ενδεικτικά αναφέρουμε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο νεφρολογικό κέντρο της Ρώμης, όπου μελετήθηκαν 43 ασθενείς, εκ των οποίων οι 23 ήταν γυναίκες και οι 20 άνδρες, και όλοι έπασχαν από νεφρική ανεπάρκεια με συνολικό υπερουριχαιμία. Χορηγήθηκε Rasburicase σε δόση 0,02 mg/kg/day στα εξής σχήματα:

- α) για 3 ημέρες στους ασθενείς με ουρικό οξύ ορού 8-10 mg/dl,

- β) για 5 ημέρες στους ασθενείς με ουρικό οξύ ορού 10-15 mg/dl

- γ) για 7 ημέρες στους ασθενείς με ουρικό οξύ ορού >15mg/dl.

Τα επίπεδα του ουρικού οξέος μετρήθηκαν σε δύο στιγμιότυπα, το πρώτο 48 ώρες και το δεύτερο 7 ημέρες μετά το τέλος της αγωγής. Η μείωση του ουρικού οξέος ήταν αισθητή τόσο στις 48 ώρες (2,47 mg/dl για τους άνδρες και 2,77 mg/dl για τις γυναίκες) όσο και στις 7 ημέρες (4,45 mg/dl για τους άνδρες και 5,75 mg/dl για τις γυναίκες)²¹⁻²³.

Στη Γαλλία πραγματοποιήθηκε μια μικρή μελέτη σε 10 ασθενείς με συμπτωματική ουρική αρθρίτιδα, όπου οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε 6 μηνιαίες εγχύσεις i.v. σε δόση 0,2 mg/kg/μηνιαίως, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε 5 ημερήσιες i.v. εγχύσεις σε δόση 0,2 mg/kg/μηνιαίως. Στην πρώτη ομάδα τα επίπεδα του ουρικού οξέος μειώθηκαν περίπου κατά το 50% (612 micromol/lt 341 micromol/lit) και σε δύο ασθενείς μειώθηκε αισθητά το μέγεθος των τόφων τους. Αντίθετα, στη δεύτερη ομάδα όχι μόνο δε μειώθηκαν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό αλλά παρατηρήθηκε και μία μικρή άνοδος τους (511 micromol/lit 572 micromol/lit). Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν οι συγγραφείς είναι ότι η μηνιαία χορήγηση του παραπάνω φαρμάκου είναι πιθανώς μια καλή θεραπεία για τους ασθενείς εκείνους που δεν ανέχονται τις υπόλοιπες θεραπείες.

ANAKINRA

Είναι ανασυνδυασμένη μορφή του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1α (IL-1Ra). Το anakinra έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής, γι'αυτό και χορηγείται καθημερινά υποδορίως.

Πρόσφατα λοιπόν χορηγήθηκε πιλοτικά σε 10 ασθενείς, οι οποίοι είχαν όλοι ιστορικό είτε τοφώδους αρθρίτιδας είτε επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας. Κατά την ένταξη, οι ασθενείς είχαν οξεία ουρική αρθρίτιδα και όλοι πληρούσαν τα κριτήρια κατά ACR. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν αγωγή με ΜΣΑΦ, κολκικίνη, αλ-

λοπουρινόλη ή κορτικοειδή. Με την έναρξη του anakinra οι ασθενείς διέκοψαν τα ΜΣΑΦ ή την κολχικίνη, εκτός από εκείνους που ελάμβαναν μικρές δόσεις κορτικοειδών τα οποία και συνέχισαν. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 100 mg anakinra υποδορίως για τρεις ημέρες.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από ένα μήνα μετά το τέλος της αγωγής. Σε όλους τους ασθενείς τα συμπτώματα της νόσου υποχώρησαν μέσα στις πρώτες 48 ώρες από την αρχική έγχυση. Όλοι οι ασθενείς είχαν >50% ύφεση του πόνου, ενώ 3 από αυτούς είχαν πλήρη ύφεση. Δεν καταγράφηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση anakinra ενισχύει την άποψη για τον πιθανό ρόλο της IL-1α στην παθοφυσιολογία της ουρικής αρθρίτιδας²⁴.

ABSTRACT

Gout: novel aspects in pathogenesis and management

Tsanaktsi A.¹, Liossis S-N.C.^{1,2}, Andonopoulos A.P.^{1,2}
¹Department of Rheumatology, Patras University Hospital

²Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Patras Medical School, 26504 Rion, Greece

Gout is a common disease, associated with the deposition of monosodium urate (MSU) crystals in joints and periarticular tissues. The metabolic disorder underlying gout is hyperuricemia. The clinical stages of gout include asymptomatic hyperuricemia, acute intermittent gouty arthritis, chronic tophaceous gout and nephrolithiasis. In this review we discuss new insights into the pathogenesis of clinical gout. Recently reported studies showed that MSU crystals are detected by the cryopyrin inflammasome which then initiates the inflammatory cascade by activating interleukin-1 β . We also briefly discuss the therapeutic limitations of allopurinol and uricosurics. Moreover, we expand on the results of recent studies and trials evaluating the potential administration of novel and investi-

gational agents, such as febuxostat, a promising new xanthine oxidase inhibitor, rasburicase, a recombinant uricase hydrolyzing uric acid and other agents such as anakinra, the recombinant human interleukin-1 β receptor antagonist.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(2):118-128

Key words: *gout, hyperuricemia, inflammasome, febuxostat, rasburicase*

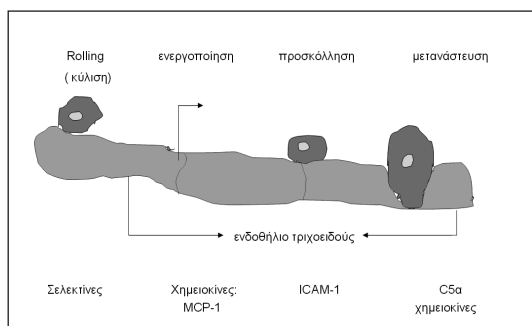
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choi HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:341-5
2. Falasca G.F. Metabolic disease: gout. Elsevier 2006;24:498-508
3. Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ* 2006;332:1315-9.
4. Pillinger MH, Rosenthal P. and Abeles AM. Hyperuricemia and Gout: new insights into Pathogenesis and Treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65:215-21
5. Martinon F., Petrilli V., Mayor An., Tardivel A. & Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-241
6. Petrilli V., Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout- Elsevier, *Joint Bone Spine* 2007;74:571-576
7. Church LD, Cook GP and MF McDermott. Primer : inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders.- *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008;4:34-42.
8. Joost P.H. Drenth and Jos WM van der Meer. The Inflammasome- A Linebecker of Innate Defense- *ENGL J MED* 2006;355:730-2
9. Keith MP, Gilliland WR. Update in the Management of gout. *Am J Med* 2007;120: 221-4
10. Terkeltaub R. Gout in 2006: the perfect storm. *Bulletin of NYU Hospital for Joint Diseases* 2006;64:82-6
11. Chen L.X., Schumacher H.R. Gout: can we create an evidence-based systemic approach to diagnosis and management. Elsevier 2006;20:673-684.
12. Stamp L.K., O'Donnell J.L. and Chapman P.T. Emerging therapies in the long-term management of hyperuricaemia and gout. *Internal Medicine Journal* 2007;37:258-66

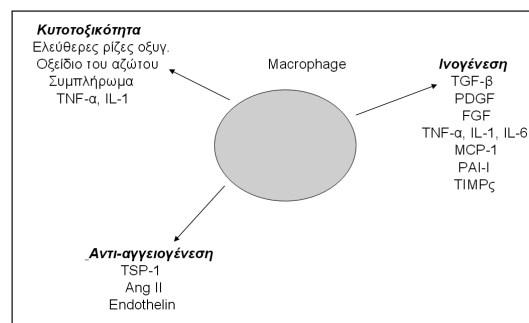
11. Pascual E, Sivera F. Therapeutic advances in gout. Curr Opin Rheumatol 2007;19:122-7
- Martinon F., Glimcher LH. Gout: new insights into an old disease. J Clin Invest 2006; 16:2073-5
12. Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. Arthritis Research & Therapy 2006;8:S3
13. Moreland LW. Febuxostat. Treatment for Hyperuricemia and Gout? N Eng J Med 2005; 353:2505-7
14. Schumacher HR Jr. Febuxostat: a non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. Expert Opin Investig Drugs 2005;14:893-903
15. Becher MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis Rheum 2005;52:916-23
16. Becher MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N ENG J MED 2005
17. Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruic F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. Adv. Diag. Deliv. Rev. 2008(3);60:59-68.
18. Richette P., Bardin Th. Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol. Rheumatology 2006;2:338-342
19. Cammalleri L., Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. Int J Med. Sci. 2007;4:83-93
20. Is rasburicase an effective alternative to allopurinol for management of hyperuricemia in renal failure patients? A double blind-randomized study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007;11:179-84
21. So A., De Smedt Th., Revaz S., Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibitor by anakinra in acute gout. Arthritis Research & Therapy 2007;9:R28

ΠΑΡΟΡΑΜΑΤΑ

Στο τεύχος (1) του 2008 του περιοδικού, στην εργασία με τίτλο «Ο ρόλος των μακροφάγων στις νεφρίτιδες» της κ. Β Ράικου, υπάρχουν τυπογραφικά λάθη στα Σχήματα 1 και 2. Τα σωστά σχήματα παρατίθενται στη συνέχεια.



Σχήμα 1. Μηχανισμός μετανάστευσης λευκοκυττάρων από το περιφερικό αίμα στους φλεγμαίνοντες ιστούς.



Σχήμα 2. Προϊόντα έκκρισης από ενεργοποιημένα μακροφάγα. (Η ονοματολογία των μορίων εξηγείται στο κείμενο).