

Квалитет лечења особа оболелих од гихта у односу на препоруке *EULAR*

Марија Радак-Перовић^{1,2}, Мирјана Златковић-Швенда²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за реуматологију, Београд, Србија;

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Постоји дванаест препорука за лечење особа оболелих од гихта које су засноване на доказима и мишљењу стручњака.

Циљ рада Циљ рада је био да се процени квалитет лечења особа оболелих од гихта на основу анализе примене четири кључне препоруке према мишљењу аутора.

Методе рада Ретроспективном студијом пресека обухваћено је 111 болесника с рецидивом гихта. Адхерентност за одабране препоруке изражена је односом броја болесника чије је лечење усклађено с препорукама и броја болесника код којих би дату препоруку требало применити. Препоруке се односе на: индикације за примену хипоурикемијске терапије (П1); режим профилаксе нових напада у првом месецу лечења (П2); терапијске циљеве (П3) и режим надгледања примене терапије (П4).

Резултати Од 111 испитаника с рецидивом гихта, код 25 болесника с тофусима, 87 с честим рецидивима гихта и 46 с хроничном уратном артропатијом или рендгенским променама постављена је индикација за примену алопуринола. Адхерентност за П1 била је 76% за болеснике с тофусима, 54% за болеснике с честим рецидивима гихта и 63% за болеснике с хроничном уратном артропатијом. Ниједан болесник који је лечен алопуринолом није добио препоруку за профилаксу рецидива. Концентрације мокраћне киселине мање од 360 $\mu\text{mol/l}$ забележене су код 13 болесника који су примали алопуринол, а адхерентност за П3 била је 26%. Ни код једног болесника који је лечен алопуринолом није вршено терапијско надгледање у складу с П4. Просечне концентрације мокраћне киселине код испитаника који су примали алопуринол нису се разликовале у односу на подгрупу испитаника који нису примали ову терапију: $471,3 \pm 164,4$ према $460,0 \pm 103,5 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,067$). Скоро сваки други болесник с рецидивом гихта лечен је алопуринолом (50/111).

Закључак Степен девијације у односу на кључне принципе правилног лечења болесника с гихтом је у опсегу од релативно високог (24%) до потпуног одступања (100%).

Кључне речи: гихт; терапијске препоруке; квалитет лечења; алопуринол

УВОД

Гихт је веома честа запаљењска реуматска болест и редак артритис чији је узрок познат, а његова преваленција је 1-2% [1-5]. Кристали мокраћне киселине настали у условима презасићености серума мокраћном киселином узрок су артритиса, а њихов налаз у пунктату синовијалне течности кључ је за постављање дијагнозе гихта. Горња граница растворљивости мокраћне киселине је променљива величина; при одређеној температури и киселости средине јесте 7 $\text{mg}\%$ (420 $\mu\text{mol/l}$). Пад температуре и повећање киселости средине смањују њену растворљивост, тако да је могућа кристализација мокраћне киселине при нижим концентрацијама у односу на оне које се означавају као презасићене. Кристали мокраћне киселине у синовијалној овојници покрећу каскаду биохемијских процеса који укључују многе цитокине и медијаторе запаљења, при чему је главни проинфламаторни цитокин интерлеукин 1 β .

Постоји дванаест јасних препорука за лечење особа оболелих од гихта које су засно-

ване на доказима и мишљењу стручњака [2]. Према нашем мишљењу, четири препоруке су кључ правилног збрињавања болесника. Овим препорукама описани су: индикације за примену хипоурикемијске терапије, принципи профилаксе напада гихта у првом месецу примене ове терапије, циљеви лечења и принципи терапијског надгледања (Табела 1). Алопуринол је лек првог избора за дугорочно сузбијање хиперурикемије. Урикозурички лекови пробенецид и сулфинпиразон могу бити алтернатива алопуринолу код болесника нормалне функције бубрега, али су контраиндиковани код болесника с уролитијазом. Бензбромарон се може користити код болесника с благом до умереном инсуфицијенцијом бубрега с малим хепатотоксичним ризиком.

Остале препоруке се односе на терапију акутног гихта и удружених болести. Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) чине прву линију системске терапије акутног гихта. Интраартикуларна инјекција депо-препарата гликокортикоида је ефикасан и безбедан приступ лечења болесника с акутним гихтом. Традиционалне

Correspondence to:

Marija RADAK-PEROVIĆ
Institut za reumatologiju
Resavska 69, 11000 Beograd
Srbija
marijaradak@yahoo.com

Табела 1. Одабране препоруке EULAR за терапију гихта [2]
Table 1. Selected EULAR recommendations for gout treatment [2]

Препорука 1 (П1) Recommendation 1 (R1)	Индикације за примену алопуринола Alopurinol therapy indications	1) Више од два напада годишње; 2) Тофуси; 3) Хронична уратна артропатија или рендгенски налаз ерозија 1) More than two attacks per year; 2) Tophi; 3) Chronic gout arthropathy or X-ray revealed erosions
Препорука 2 (П2) Recommendation 2 (R2)	Профилактика индукованих рецидива гихта у првом месецу примене терапије Prophylaxis of induced gouty relapses during the first month of therapy	0,5–1 mg колицина дневно или НСАИЛ уз гастропротекцију тамо где је индиковано 0.5–1 mg colchicine per day or NSAID with gastroprotection if indicated
Препорука 3 (П3) Recommendation 3 (R3)	Превенција кристализације и индукција растварања постојећих кристала Crystalization prevention and melting induction of present crystals	Одржавати концентрацију мокраћне киселине испод границе њене засићености (360 $\mu\text{mol/l}$) To maintain acidum uricum concentration under saturation level (360 $\mu\text{mol/L}$)
Препорука 4 (П4) Recommendation 4 (R4)	Дозирање алопуринола Alopurinol dosage	1) Почети са дозом од 100 mg дневно; 2) Повећавати дозу постепено за 100 mg на 2–4 седмице под условом да је функција бубрега нормална 1) Start at 100 mg/day; 2) Increase gradually, in 2-4 weeks intervals for 100 mg, only if normal renal function

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови
 NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug

високе дозе колицина су делотворне, али недовољно безбедне; мале дозе (нпр. 0,5 mg три пута дневно) безбедна су алтернатива, али засада нема довољно доказа за ефикасност овог режима. За лечење удружених болести, хипертензије и хиперлиппротеинемије, узимајући у обзир њихово умерено урикозуричко дејство, препоручују се селосартан и фенофибрат [2].

Напредовање гихта ка хроничној уратној артропатији с већим или мањим степеном инвалидности по правилу је последица неуважавања, односно непознавања основних стандарда лечења, као и неспремности болесника на дугорочну сарадњу [3, 4]. Терапијско-рефрактерни гихт, услед интолеранције на тренутно доступне лекове за сузбијање хиперурикемије или немогућности њихове примене у одговарајућој дози због придружених болести (нпр. инсуфицијенција бубрега), ређи је узрок неповољног тока и исхода болести [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се процени квалитет лечења особа оболелих од гихта на основу анализе примене четири кључна показатеља квалитета.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективном студијом пресека обухваћено је 111 болесника с рецидивом примарног гихта. Дијагноза гихта постављена је на основу критеријума Америчког колеџа за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) [6]. Болесници су лечени у Институту за реуматологију у Београду у периоду 2006–2010. године. Сви су били мушког пола, просечне старости од $56,2 \pm 11,7$ година и просечног трајања болести од $7,7 \pm 6,8$ година.

Адхерентност за одабране препоруке (Табела 1) изражена је односом броја болесника чије је лечење

усклађено с препорукама и броја болесника код којих је постављена индикација за примену дате препоруке.

РЕЗУЛТАТИ

Од 111 испитаника с гихтом, код 25 болесника (22,5%) с поткожним тофусима (трећа група), 87 болесника (78,4%) с честим рецидивима гихта (прва група) и 46 болесника (41,4%) с хроничном уратном артропатијом или рендгенским променама, међу којима се налазе и сви поменути болесници с тофусима (друга група), постављена је индикација за примену алопуринола (Табела 2).

Адхерентност за П1 је била различита: 76% за болеснике с тофусима, 63% за болеснике с хроничном уратном артропатијом и 54% за болеснике с честим рецидивима гихта (Табела 3).

Ниједан од 50 болесника који је лечен алопуринолом није испунио препоруку за профилаксу рецидива приликом увођења ове терапије; стога је адхерентност за П2 за све три групе испитаника била 0%.

Концентрације мокраћне киселине мање од 360 $\mu\text{mol/l}$ (170–351) забележене су код 13 болесника лечених алопуринолом (код 12/47 болесника прве групе,

Табела 2. Демографске одлике 111 болесника с гихтом и одлике болести

Table 2. Demographic and disease characteristics in 111 gouty patients

Обележје Variable	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$
Старост (године) Age (years)	32	83	56.2 ± 11.7
Трајање болести (године) Disease duration (years)	0.2	28.0	7.7 ± 6.8
Мокраћна киселина у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum acidum uricum ($\mu\text{mol/L}$)	170	880	465.2 ± 134.6
Креатинин у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	60	389	110.9 ± 42.9

Min – најмања вредност; Max – највећа вредност; \bar{X} – средња вредност; SD – стандардна девијација
 Min – minimum; Max – maximum; \bar{X} – mean value; SD – standard deviation

Табела 3. Адхерентност у односу на одабране терапијске препоруке**Table 3.** Adherence to selected treatment recommendations

Препоруке Recommendations	Индиковани болесници / Група болесника Patients eligible / Group of patients	Адхерентност* Adherence*
П1/Р1	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	47/87 54.02%
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	29/46 63.04%
	Болесници с тофусима Patients with tophi	19/25 76.00%
П2/Р2	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	0/47 0.00%
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	0/29 0.00%
	Болесници с тофусима Patients with tophi	0/19 0.00%
П3/Р3	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	12/47 25.53%
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	8/29 27.58%
	Болесници с тофусима Patients with tophi	5/19 26.31%
П4/Р4	Чести рецидиви гихта Frequent gouty flares	0/47 0.00%
	ХУА или РТГ ерозије CUA or X-ray erosions	0/29 0.00%

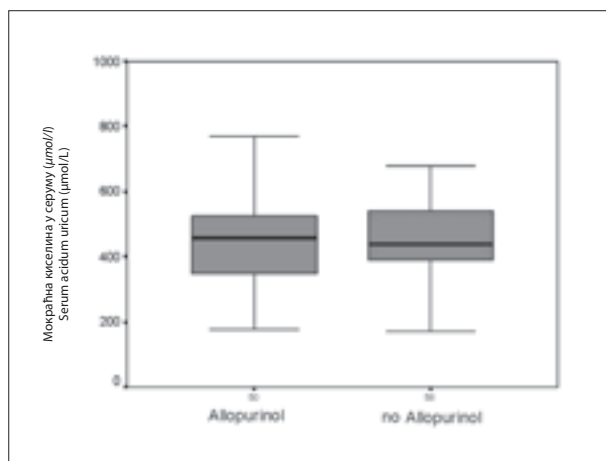
ХУА – хронична уратна артропатија

* Адхерентност за одабране препоруке изражена је односом броја болесника чије је лечење усклађено с препорукама и броја болесника индикованих за дату препоруку.

CUA – chronic gout arthropathy

* Adherence was defined as odds ratio between the number of pts adhered to a given recommendation treatment and the number of pts eligible for the same recommendation.

8/29 друге групе и 5/19 треће групе). Адхерентност за П3 била је 26%, међутим, не као резултат стратегије циљног лечења, јер се ни код једног болесника који је примао алопуринол није вршило надгледање у складу с П4. Адхерентност за П4 била је 0%.

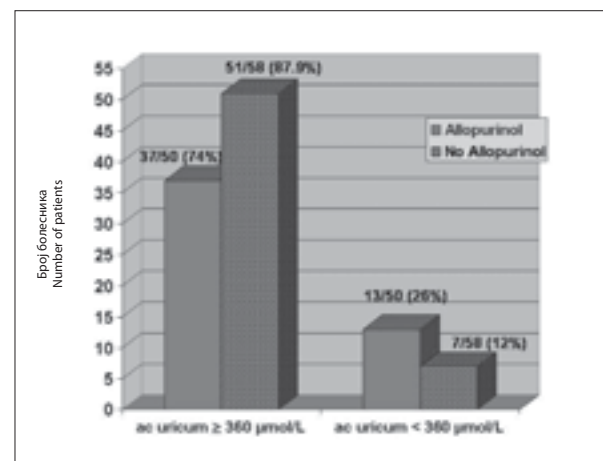
**Графикон 1.** Концентрација мокраћне киселине у серуму болесника лечених алопуринолом и болесника који нису примали ову терапију**Graph 1.** Serum uric acid concentrations in allopurinol users and non-users

Просечне концентрације мокраћне киселине код болесника који су лечени алопуринолом (Графикон 1) нису се разликовале у односу на подгрупу испитаника који нису примали ову терапију: $471,3 \pm 164,4$ према $460,0 \pm 103,5$ $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,067$). Примарни терапијски циљ (концентрације мокраћне киселине мање од 360 $\mu\text{mol/l}$) остварен је код 13 болесника лечених алопуринолом (26%) и седам од 58 болесника (12%) који нису примали овај лек. Ова разлика није била статистички значајна (Графикон 2). Рецидиви гихта код болесника који су примали алопуринол нису изузетак; скоро сваки други болесник (50/111) с рецидивом артритиса већ је био лечен алопуринолом.

ДИСКУСИЈА

Резултати нашег испитивања показују да је лечење особа оболелих од гихта недовољно, што је у складу с налазима других аутора [7, 8]. Овакви налази показују да су лечење болесника с гихтом и надгледање примене терапије и даље изазов за истраживаче. У нашој студији степен одступања у односу на одабране терапијске препоруке био је у опсегу од 24% до 100%. Ако би се ова процена лечења применила на укупан број болесника сваке године, тада би број особа које су на неодговарајући начин лечене био значајно већи. Последице које се одражавају на квалитет живота болесника и њихову функцијску и радну способност веома су тешке, као што показују и најновија испитивања [5, 9]. С обзиром на то да је приказано истраживање било ретроспективног типа, не може се са сигурношћу знати да ли је у том случају реч о неодговарајућим одлукама у вези с лечењем. Могуће је да болесници једноставно нису разумели или нису добро следили упутства.

Резултати нашег испитивања су показали да су концентрације мокраћне киселине у групи испитаника који су примали алопуринол биле парадоксално нешто више него у контролној групи испитаника. Овакав налаз се само делимично може довести у везу с тежи-

**Графикон 2.** Циљна вредност мокраћне киселине у серуму болесника лечених алопуринолом и болесника који нису примали ову терапију**Graph 2.** Target serum uric acid concentrations in allopurinol users and non-users

ном метаболичког поремећаја код ових болесника. Други разлог је неодговарајуће дозирање лека. Дневне дозе су у опсегу од 100 до 200 mg упркос неодговарајућем одржавању уратемије [10]. Највећи број болесника узима лек на интермитентан начин, обично током релапса обољења, иако ово нису лекови који сузбијају запаљењске процесе. Рецидиви артритиса код болесника на хроничној антихиперуратемијској терапији су у оваквим околностима пре правило него изузетак. Скоро сваки други болесник с рецидивом гихта већ је био лечен алопуринолом.

Изостанак профилаксе малим дозама НСАИЛ у фази започињања терапије алопуринолом такође је разлог за појаву рецидива. С обзиром да немамо података о постојању свих релевантних коморбидних стања, не можемо анализирати њихов утицај на доношење одлука у вези с лечењем. Мало је вероватно, ипак, да су сви болесници имали улкусну болест, која би ограничавала примену малих доза НСАИЛ у профилактичке сврхе. Знамо да су само четири болесника била у стадијуму инсуфицијенције бубрега (ниво креатинина у серуму већи од 200 $\mu\text{mol/l}$), која ограничава употребу алопуринола у потребним дозама и изискује примену других лекова за смањење хиперурикемије (фебуксо-стат; уриказа), који код нас, нажалост, нису доступни.

Рецидиви гихта код болесника који се лече алопуринолом угрожавају саму превентивну суштину ове терапије и свакако обесхрабрују болеснике за даљу примену лека. Прекиди лечења изазивају нове нападе и тако је *circulus vitiosus* коначно затворен.

Ризик за појаву рецидива гихта је сразмеран концентрацијама мокраћне киселине у серуму оболелих особа [11]. Ипак, код мањег броја болесника који се лече алопуринолом (13/50) рецидив се јавио при нормалним нивоима мокраћне киселине у серуму.

Пароксизам гихта код болесника с вишегодишњом асимптоматском хиперурикемијом и нормоуратемијска епизода гихта појаве су које подједнако збуњују и почетнике и искусне лекаре. Објашњење за ове појаве се тражи и донекле налази у урикозуричком ефекту проинфламаторних цитокина (*IL-1 β* и *IL-6* су кључни цитокини у гихту) [12]. Недавно је обзнањена улога урођеног имунског одговора у патогенези уричког артритиса, укључујући тзв. *Toll-like* рецепторе и криопирински пут [13]. Многи екзогени и ендогени пептидогликани и липополисахариди су лиганди за поменуте рецепторе и њихово пролазно присуство у зглобу синергијском активношћу с кристалима урата активира инфлазамом при концентрацијама мокраћне киселине и присутних кристала при којима то иначе није могуће. Овакав концепт нас учи да су напади гихта код болесника с уратном дијатезом могући и при нижим вредностима уратемије, под условом да постоји секундарни стимулус, али су ризици, тј. вероватноћа да се рецидив догоди, знатно мањи.

ЗАКЉУЧАК

Резултати рада показују да је степен одступања у односу на кључне принципе правилног лечења болесника с гихтом у опсегу од релативно високог (24%) до потпуног (100%).

Стална едукација како болесника, тако и здравствених радника који су укључени у лечење оболелих од гихта, израда водича добре клиничке праксе и проширење групе лекова за контролу хиперурикемије и гихта јесу мере које би могле побољшати квалитет лечења оболелих особа.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E, Wertheimer AI, Kong SX. A Literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Thera.* 2003; 25:1593-617.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR Evidence Based Recommendations for GOUT. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1312-24.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Saag KG. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD). *Rheumatology.* 2005; 44:1038-42.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:822-9.
- Becker MA, Schumacher RH, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol.* 2009; 36:1041-8.
- Walace SL. Preliminary criteria for the classification of the acute gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20:895-900.
- Neogi T, Hunter DJ, Chassan CE, Cunningham JA, Zhang JQ. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol.* 2006; 33:104-9.
- Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:937-43.
- Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub J, Khanna D, Sing JA, Sarkin A, et al. Perceptions of disease and health related quality of life among patients with gout. *Rheumatology.* 2009; 48:582-6.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:321-5.
- Jordan KM, Cameron JS, Sneith M, Zhang W, Doherty M, Seckl I, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:1372-4.
- Urano W, Yamanaka H, Tsuchihashi H, Nakajima Y, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29:1950-3.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Moukhtaroudi M, Bodar E, van der Ven J, Kullberg BJ, Netea MG, et al. Crystals of monosodium urate enhance lipopolysaccharide-induced release of IL-1 β by mononuclear cells through caspase 1-mediated process. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:273-8.

Quality of Treatment in Gouty Patients Considering EULAR Recommendations

Marija Radak-Perović^{1,2}, Mirjana Zlatković-Švenda²

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

SUMMARY

Introduction There are 12 recommendations for gout treatment, based on evidence and opinion of experts.

Objective To assess the quality of therapy in patients with gout analyzing adherence to four selected recommendations.

Methods Retrospective cross sectional study of 111 patients with gouty flare was conducted. Adherence to selected recommendation was defined as odds ratio between the number of patients whose therapy adhered to treatment recommendation and the number of patients eligible for the relevant recommendation. These recommendations refer to indications for allopurinol treatment (R1), prophylaxis of induced gouty flares in the first month of allopurinol treatment (R2), treatment goals (R3), and treatment monitoring regime (R4).

Results Out of 111 patients with gout, 25 with tophi, 87 with frequent gouty flares and 46 with CUA or X-ray erosions were indicated for allopurinol treatment. The adherence to R1 was

76% for tophi patients, 54% for patients with frequent gouty flares, and 63% for patients with CUA. None of the patients starting allopurinol was either recruited for gouty prophylaxis or monitored properly; adherence to R2 as well as to R4 was 0%. Target serum uric acid (SUC) rating below 360 $\mu\text{mol/L}$ was achieved in 13/50 patients treated with allopurinol, while the adherence to R3 was 26%. Therapeutic monitoring in accordance with P4 was not done in any of the patients on allopurinol. There were no differences in mean levels of the SUC between allopurinol users and non-users: 471.3 ± 164.4 vs. 460.0 ± 103.5 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.067$). Therefore, almost every second patient with gouty flares was on allopurinol therapy (50/111).

Conclusion The degree of deviation in relation to the key principles of correct treatment in patients with gout ranged from a relatively high (24%) to that of absolute digression (100%).

Keywords: gout; treatment recommendations; quality of therapy; allopurinol

Примљен • Received: 26/09/2011

Прихваћен • Accepted: 19/12/2011