

8. Murphy S, Smith D, Smith M et al. The impact of momentary pain and fatigue on physical activity in women with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2008 June 15, 59(6):849-856.doi:10.1002/art.23710
9. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis; report of a task force- of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Clinical Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59:936-44.
10. Prevalence and impact of arthritis among women-United States 1989-1991.MMWR *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:329-34.
11. Reumatologie clinică. Babiuc C. *Red. Chișinău*, 2010. p.275-293.
12. Rubin J.M. Musculoskeletal power Doppler. *Eur Radiol* 1999, 9:403406.
13. Scott D, Smith C, Lohmander S, Chard J. Musculoskeletal Disorders. Osteoarthritis. *Clinical Evidence. The Intenational Source of the Best Available Evidence for Effective Health Care*. 2003; 10:1402-1430
14. Waakefield R. J., D'Agostino M.A. Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Sauders an imprint of Elsevier* 2010; 50-178.

TRATAMENTUL GUTEI

(revista literaturii)

**Larisa Rotaru^{1,2}, Liliana Groppa^{1,2}, Svetlana Agachi¹,
Ala Pascari-Negrescu¹, Lealea Chiaburu¹, Maria Potînga¹**

¹Clinica Medicală nr.5, Disciplina Reumatologie și Nefrologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

²Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,

Summary

Treatment of gout

Just as in the case of other diseases, in gout the primary and/or secondary prophylaxis may be suggested as well as the treatment of the disease in its acute phase and the basic one. The fact to be mentioned is that no other rheumatic disease has a better adjusted and perfect treatment than gout. Thus, the practical objectives in treating a case of gout are: the rapid suppression of an acute attack, dissipation of tophaceous deposits, etc.

Rezumat

Ca și în cadrul altor afecțiuni, și în cel al gutei, se poate vorbi de o profilaxie primară sau secundară, despre tratamentul fazei acute al bolii și de cel de fond. Este demn de menționat faptul că nici o altă boala reumatică nu are un tratament medicamentos atât de bine pus la punct precum guta. Așadar, în fața unui caz de gută obiectivele practice ale tratamentului sunt: suprimarea promptă a atacului acut; profilaxia următoarelor atacuri; dizolvarea depozitelor tofacee ș.a

1. Tratamentul profilactic

a. Profilaxia primară a gutei vine în discuție încazul constatării unor hiperuricemii asimptomatice. Problema tratării acestora presupune evaluarea riscului de îmbolnăvire în cazul dat, care ține de factorii genetici și de valorile hiperuricemiei. Această chestiune poate avea corespondent în cea privind tratamentul hipercolesterolemiei înainte ca aceasta să fi determinat boala arterială. Tratamentul medicamentos cronic în aceste circumstanțe presupune expunerea la riscul de efecte adverse. Hotărârea privind instituirea lui la hiperuricemicii asimptomatici va fi luată doar la cei cu risc crescut de îmbolnăvire.

Tratamentul dietetic. Dieta complet lipsită de purine, greu acceptată de cei mai mulți bolnavi, reduce uricemia cu doar 1-1,2 mg/dl. Recomandările dietetice trebuie să se refere la aportul redus de purine în alimentație. Tradițional acesta privește consumul de carne, în special de vânat și de viscere, dar nu trebuie omis faptul că ciocolata, cacao și anumite specii de pești reprezintă o sursă importantă de purine alimentare. Consumul de băuturi alcoolice trebuie descurajat ferm.

- Alimente foarte bogate în purine (150-1000 mg/100 g): drojdie (570-990), momițe (vișel) (496), icre de hering (484), extracte de carne (236-256), herring (172), barbun (168), midi (154).
- Alimente bogate în purine (75-150 mg/100 g): bacon (slănină), ficat, rinichi, curcan, găscă, fazan, potârniche, porumbel, pulpă de berbec, vișel, vânat (cerb, căprioară), moluște, cod, macrou, somon, păstrăv, anșoa (anchiois).
- Alimente cu conținut mediu de purine (15-75 mg/100 g): porc, vită, pui, șuncă, iepure, cotlet de oaie, limbă, creier, măruntaie, bulion de carne, pateu de ficat, creveți, crabi, homari, țipari, biban, plătică, icre, stridii, ciuperci, spanac, fasole, mazăre, linte, sparanghel.
- Alimente sărace în purine sau fără purine (0-15 mg/100 g): băuturi (cafea, ceai, cacao, sucuri), unt și grăsimi, pâine, cereale, făinoase, ouă, lapte și produse lactate, inclusiv brânzeturi, fructe vegetale (altele decât cele menționate), nuci și alune, zahăr și dulciuri.

b. Profilaxia secundară. Se referă la prevenirea unor atacuri următoare după ce diagnosticul de gută a fost declarat. Așa cum am menționat, ea va fi aplicată în urma unei analize judicioase, care va lua în considerație valorile uricemiei și bolile de bază; în principiu, profilaxia secundară nu se face după primul atac de gută.

2. Tratamentul atacului de gută

Tratamentul atacului de gută are ca obiectiv întreruperea lanțului de fenomene care determină inflamația, implicit a durerii și impotenței funcționale. Activitatea pacientului trebuie limitată, articulația sau articulațiile suferinde fiind puse în repaus; se fac aplicații locale reci, eventual cu gheață; efectul favorabil al acestora este logic și are dovezi aduse de un studiu recent efectuat pe 19 pacienți (Schlessinger et al., 2002).

Activitatea pacientului trebuie limitată, articulația sau articulațiile suferir și fiind puse în repaus; se fac aplicații locale reci, eventual cu gheață; efect, favorabil al acestora este logic și are dovezi aduse de un studiu recent efect, a pe 19 pacienți (Schlessinger et al., 2002).

Terapia medicamentoasă trebuie începută cât mai repede posibil; această atitudine creează premisele scurtării duratei atacului acut.

Colchicina

Doza inițială este de 1 mg, apoi se administrează din 2 în 2 ore 0,5 mg până la obținerea efectului, fără a se depăși doza de 4 mg / 24 h. Doza poate fi de 1 mg la 4 ore și poate fi adaptată în funcție de toleranța individuală. Adaptarea dozei trebuie făcută în special din cauza unor efecte adverse digestive marcate (diaree, grețuri, vărsături). Dacă în prima zi doza totală este de 3-4 mg ulterior aceasta poate fi scăzută. În trecut se recomandau chiar doze de până la 6 mg/24 h (Mangini, 1979; Campano-German și Holmes, 1986). În Europa se utilizează doar administrarea orală; în S.U.A. calea intravenoasă este folosită pentru obținerea unui efect mai prompt și evitarea efectului iritativ digestiv. Se administrează 1-2 mg i.v. lent ca doză inițială, cu posibilitatea de repetare. Deși doar în foarte rare cazuri, colchicina i.v. este marcată de efecte toxice severe, chiar letale, datorită posibilității de apariție a agranulocitozei și trombocitopeniei (Roberts et al., 1987), a insuficienței renale, a necrozei hepatice și convulsiilor (Fam, 2002). Pe măsură ce efectul terapeutic se instalează, doza de colchicină se reduce treptat până la 1 mg/24 h; această doză este menținută pentru câteva zile până la stingerea completă a procesului inflamator, sau este continuată în scop profilactic dacă la pacientul în cauză există tendința la recurențe frecvente a atacurilor gutoase. Chiar și dacă nu se întâmplă așa, colchicina în doze mici este recomandată și pentru prevenirea atacurilor de gută la persoanele la care s-a instituit terapia

hipouricemiantă (uricofrenatoare sau uricozurice), având în vedere că variațiile bruște ale uricemiei în ambele sensuri, (atât creșteri, cât și scăderi) pot precipita inflamația acută.

Efectul colchicinei asupra atacului de gută este spectacular, el putându-se instala în ore. Alteori sunt necesare 2-3 zile pentru dispariția inflamației acute. Mecanismul de acțiune rezidă în principal în faptul că alcaloidul blochează indirect fagocitoza cristalelor de urat monosodic de către polimorfonucieare prin diminuarea mobilității lor în urma afectării microtubulilor din citoskeleton (Phelps, 1966; Mikulikova și Trnavsky, 1980; Malawista și Bodel, 1986).

În condițiile respectării dozei maxime zilnice de 4 mg medicamentul este destul de bine tolerat. Este recomandabil, totuși, ca în prima zi doza să fie doar de 3 mg, putând fi crescută în cea de a doua după ce se cunoaște starea funcțională hepatică și renală.

Efectul advers cel mai obișnuit pe termen scurt este diareea determinată de iritația intestinală; ea survine la 12-48 de ore de la inițierea terapiei, când - de regulă - sunt prezente și efectele terapeutice. Conținutul de pudră de opiu și de fenobarbital din Colchimax poate determina un anumit grad de somnolență la unii bolnavi.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

AINS reprezintă o alternativă valabilă pentru tratamentul atacului de gută, deși nu sunt atât de specifice pentru această boală. Ele sunt preferate de unii autori în fața colchicinei (Cohen și Emmerson, 1994). Recurgerea la AINS se poate face în lipsa răspunsului la colchicină sau din cauza toleranței lor, în general, mai bune. Lipsa efectului colchicinei se poate constata mai ales dacă inițierea administrării ei s-a făcut cu întârziere. Pe de altă parte, mulți pacienți preferă AINS din cauza simptomelor digestive greu de tolerat cauzate de colchicină. Se recomandă ca instituirea curei de AINS să se facă, de asemenea, cât mai timpuriu în timpul crizei de gută. În principiu, se prescriu dozajele recomandate pentru fiecare substanță pe durata inflamației acute apoi medicamentul poate fi abandonat. Utilizarea AINS este și ea limitată de riscul reacțiilor adverse, în primul rând al celor digestive: gastrita acută (eventual hemoragică), ulcerul gastric și duodenal. Prezența acestora în antecedentele bolnavilor contraindică prescrierea AINS neselective.

Clasificarea AINS după selectivitatea către COX

Selectivitatea marcată către COX-1	Acid acetilsalicilic Indometacin Ketoprofen Piroxicam
Selectivitatea moderată către COX-1	Diclofenac Ibuprofen Naproxen
Inhibiție aproximativ echivalentă către COX-1 și COX-2	Lornoxicam
Selectivitatea moderată către COX-2	Etodolac Meloxicam Nimesulid
Selectivitatea marcată către COX-2	Celecoxib Rofecoxib

- ⌚ Indometacină – 100-150 mg/24ore
- ⌚ Diclofenac 150 mg/24ore
- ⌚ Nimesulid 200 mg/24ore
- ⌚ Piroxicam 40 mg/24ore
- ⌚ Meloxicam 15 mg/24ore
- ⌚ Tenoxicam 20 mg/24ore
- ⌚ Lornoxicam 16 mg/24ore

Corticosteroizii

Corticosteroizii pot reprezenta o alternativă pentru terapia atacului de gută. Prednisonul se poate utiliza în doză de atac de 40-60 mg în intenția unei cure scurte. Mai recent se utilizează doar 20-30 mg prednison, în special la cei cu contraindicații la colchicină sau AINS (Groff et al., 1990). Deși rezultatele sunt bune, nu rareori la întreruprea corticoterapiei se asistă la o recidivă a atacului. În aceste condiții unii bolnavi reiau din proprie inițiativă tratamentul, existând pericolul unei corticoterapii de durată, care are efecte nefaste la gutoși (Kuntz, 1995).

1. Afectată 1-2 articulații – se recomandă administrarea i/articulară

- Triamcinolon – 40 mg în articulații mari, 5-20 mg în articulații mici
- Betametazone – 1,5-6 mg

N.B.! Pe parcursul un an maximal se permite 2-3 injecții i/articular în aceeași articulație.

2. Afectări multiple articulare – se recomandă administrare sistemică:

- Prednizolonă – 40-60 mg per os în 1 zi, după care treptat de scăzut doza până la anularea preparatului
- Triamcinolon – 60 mg i/m
- Metilprednizolon – 50-150mg i/v

După necesitatea de repetat peste 24 ore.

Gorticoterapia, deși la fel de eficace ca celelalte tratamente, rămâne formal contraindicată în atacul acut de gută, reprezentând deci o terapie de rezervă pentru cazurile cu asociații morbide multiple sau cu contraindicații la alte medicamente (Wise și Agudelo, 1998).

Tratamentul hipouricemiant

Medicația menită să scadă uricemia poate fi considerată ca „terapie de fond” în cazul gutei. Acidul uric aflat în exces în organismul uman nu poate fi eliminat pe cale metabolică, întrucât țesuturile nu conțin uricază; ca atare, el expune la pericolul de gută, de complicații renale sau la nivelul altor organe.

Principii generale de tratament cu preparate care reduc hiperuricemia:

1. Se administrează timp îndelungat (cu anii). Sânt posibile pauze scurte (câte 2-4 săptămâni) în perioadele cu nivel normal de acid uric în sânge și urină.
2. Este necesar de a lua în considerație tipul de dereglare a metabolismului purinic (metabolic, renal, mixt). Dacă tipul nu este stabilit – se recomandă aplicarea uricoinhibitoarelor, dar nu uricozuricele.
3. Este necesar de a menține diureza în 24 ore de circa 2 l (consumarea a 2,5 l de lichid pe zi), se vor indica preparate care măresc pH-ul urinei (hidrocarbonat de natriu, uralit, magurlit, soluran)
4. Este indicat în primele zile de tratament de a efectua profilaxia crizelor articulare cu Colchicină (1mg/24 ore) sau AINS.
5. Pacienților cu gută hiperexcretorie este necesar de a indica preparate uricozurice, iar în hiperproducerea acidului uric – antagoniști de sinteză a purinelor.
6. La persoanele cu excreție normală a acidului uric guta poate să se dezvolte în rezultatul asocierii hiperproducției și a hipoexcreției uraților.
7. În aceste cazuri sânt recomandate preparatele uricozurice, dacă excreția diurnă a acidului uric este mai mică de 450 mg (2,7 mmol), și a inhibitoarelor, dacă excreția este de 450 mg (2,7 mmol) și mai mult.

Medicamente hipouricemiante

- **Uricodepresive** – preparate inhibitorii sintezei. Reduc sinteza acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei.

- Allopurinol
- Febuxostat
- **Uricozurice** – măresc excreția acidului uric prin reducerea reabsorbției uraților și creșterea secreției lor în rinichi.
 - Probenecid
 - Sulfinpyrazona
 - Benziodarona
 - Benzbromarona
 - Fenofibratul
 - Losartan
- **Uricolitice** – uratoxidaza – sub influență uratoxidazei în organismul uman se atestă degradarea acidului uric.
- Uricaza
- Rasburicaza

Eficacitatea terapiei hipouricemiantă se stabilește prin:

1. Normalizarea nivelului acidului uric în ser
2. Descreșterea frecvenței acceselor acute de gută
3. Atenuarea recidivelor acceselor renale
4. Stoparea progresării insuficienței renale
5. Micșorarea sau dispariția tofusurilor

3. Prevenirea recurenței atacurilor de gută

Terapia hipouricemiantă în sine vizează, implicit, pe lângă scăderea producerii de acid uric și a depozitelor acestuia din organism, prevenirea și reducerea frecvenței atacurilor de gută. Există o multitudine de factori implicați în declanșarea atacurilor de gută: suprasolicitarea fizică, traumatismele fizice minore sau majore (inclusiv intervențiile chirurgicale), infecțiile acute, hemoragiile masive, diverse medicamente, traumele psihice și chiar tulburările emoționale. Alimentația bogată combinată cu ingestia de băuturi alcoolice, grăsimile în exces sau, din contră postul, pot cauza atacul de gută (Yu, 1982). Totuși, într-un studiu retrospectiv efectuat pe mulți pacienți reiese că 66% ale pacienților nu pot identifica vreo cauză declanșatoare a primului lor atac de gută, iar 24% nu au putut incrimina vreun factor pentru cel de al doilea.

O serie de factori dintre cei enumerați mai sus pot fi însă controlați, eliminați sau atenuați. Un regim alimentar echilibrat, fără excese în nici un sens, evitarea băuturilor alcoolice și menținerea unei stări ponderale normale ar reprezenta un deziderat realizabil la ora actuală; din păcate însă, stilul de viață al oamenilor este destul de greu de influențat. Se poate evita sau limita uzul unor medicamente (e.g.: tuberculostatice, diuretice, ș.a.), se pot evita eforturile excesive, iar înaintea intervențiilor chirurgicale se poate face profilaxia cu coichicină, la cei cunoscuți ca având hiperuricemie și gută.

Instituirea tratamentului profilactic cu coichicină sau AÎNS la debutul terapiei hipouricemiantă și menținerea lui este logic necesară până la obținerea normouricemiei stabile (Dornum și Ryan, 2000). Această atitudine este utilă, având în vedere faptul că mulți bolnavi pot prezenta la începutul terapiei, în special în primele luni, atacuri chiar mai frecvente de gută. În plus, având în vedere că mulți bolnavi nu recunosc vreun factor declanșator, iar cei care prezintă încă depozite tofacee în preajma articulațiilor vor avea „sursa” pentru noi atacuri acute, pericolul de noi atacuri poate persista chiar ani de zile, în ciuda unor măsuri adecvate privind modul de viață.

Bibliografie

1. Arromdee E, Michet C. J, Crowson C. S, et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? // *Journal of Rheumatology*. 2002; 29: 2403-06
2. Boloşiu Horaţiu D. Teme alese de Reumatologie.// Edit. Med. Universitară «Iuliu Haţieganu», Cluj-Napoca, 2003
3. Choi H. K, Mount D. B, Reginato A. M. Pathogenesis of Gout. // *Ann Intern Med*. 2005; 143: 499-516
4. Deseatnicova E. Aspectele clinico-evolutive ale gutei în RM. // *Anale ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”*, Ediţia VI, 2005, vol. III A, p.164-169
5. Ene-Stroescu D; Gorbien MJ. Gouty arthritis. A primer on late-onset gout. // *Geriatrics*. 2005; 60[7]:24-31
6. Fam AG. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. // *Drugs Aging*. 1998; 13: 229-243
7. Groppa L, Cepoi V, et.al. Caracteristice clinico-evolutive ale gutei. // *Anale ştiinţifice al USMF “Nicolae Testemiţanu”*. 2001; III:70-73
8. Guzel R, Sarpel T, Kozanoglu E, Paydas S. Chronic Tophaceous gout in a premenopausal patients with familial nephropathy. // *Ann Rheum Dis*. 2001; 65[8]:481
9. Harrold LR, Yood RA, Mikuls T, et.al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. // *Ann Rheum Dis*. 2006; 65[10]:1368-72
10. Ion Parasca. Artropatii microcristaline // Cluj-Napoca, 2004. p. 250.
11. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen // *J Rheumatol* 2000;27:1045–50.
12. McCarthy, G. New drugs for crystal deposition diseases // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2006. V. 18. P. 170.
13. Mikuls TR, Farrar JT, et.al Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. // *Ann Rheum Dis*. 2005; 64[2]:267-72
14. Pascual Gomez E. Diagnosis of gout. // *Med Clin*. 2004; 123[20]:798
15. Păun Radu. *Medicina Internă, Reumatologie*, Editura Medicală, Bucureşti 1999
16. Schumacher Ralph H, MD Pathophysiology of Hyperuricemia: The Role of Uric Acid in Gout. 2005; www.medscape.com
17. Suarez-Otero R, J. Jaimes-Hernandez, Garcial Lopez J. Prevalence of hyperuricemia and its relation with other alterations in family relatives of patients attending to a hospital in Mexico. // *Ann Rheum Dis*. 2004; 65[Suppl III]:496
18. Underwood M. *Clinical Evidence Concise*. // *BMJ*. 2003
19. Vazuquez Mellado J, Alvarado V, Lino L, Burgos R. Prevalence of asymptomatic hyperuricemia and methabolic syndrome in first grade relatives from gout patients. // *Ann Rheum Dis*. 2005; 64[Suppl III]:499
20. Wingrove CS WC, Stevenson JC. The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women. // *Metabolism*. 1998; 47:435-438
21. Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly. // *Clin Geriatr Med*. 2005; 21[3]:491-511
22. Zaka R, Williams CJ. New developments in the epidemiology and genetics of gout. // *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8[3]:215-23
23. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J,
24. Jacobs J, Leeb B, Liot F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A,
25. Piment J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing
26. Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics [ESCISIT]. // *Ann Rheum Dis*. 2006; 65[10]:1301-11
27. Балкаров, И. М. Подагрический артрит // *Врач*. 1999. № 5. С. 32-35.