

Dna moczanowa – „choroba królów”

Gout – “disease of kings”

Sylvia Elert-Kopeć, Anna Krefta, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz

Streszczenie. Dna moczanowa jest zespołem objawów klinicznych będących konsekwencją odkładania się kryształów moczanu sodu w płynie stawowym, tkankach i narządach. Proces ten jest wynikiem długotrwałej hiperurykemii, którą definiuje się jako zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy >6 lub 7 mg/dl. Dna moczanowa jest jedną z najczęstszych chorób zapalnych stawów, występującą u 1–2% osób w krajach zachodnich. Nieleczona prowadzi do niepełnosprawności i gorszej jakości życia chorego. Złotym standardem w diagnostyce dny moczanowej jest badanie z użyciem mikroskopu spolaryzowanego, potwierdzające obecność charakterystycznych kryształów kwasu moczowego np. w płynie stawowym lub w aspiracie ze złożu z guzka dnawego. U pacjentów z prawidłową funkcją nerek lekiem pierwszego rzutu zmniejszającym stężenie kwasu moczowego w surowicy pozostaje allopurinol. W przypadku jego nietolerancji lub przeciwwskazań do jego stosowania rekomendowany jest nowszy inhibitor oksydazy ksantynowej, febeksostat. Lek ten w przeciwieństwie do allopurinolu nie wymaga redukcji dawki w umiarkowanej niewydolności nerek. W artykule przedstawiono przypadek 64-letniego mężczyzny hospitalizowanego w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii z powodu nawracającego bólu i obrzęku stawów obwodowych.

Słowa kluczowe: dna moczanowa, guzek dnawy, hiperurykemia

Abstract. Gout is a disease caused by accumulation of excess monosodium urate crystals in joint fluid, tissues and organs. This process is a result of long-standing hyperuricemia, defined as an abnormally high level of uric acid in the serum >6 or 7 mg/dl. Gout is one of the most common forms of inflammatory arthritis. It affects about 1 to 2% of adults of the western population. If untreated, it results in disability and poorer life quality. Confirming the presence of typical monosodium urate crystals in the joint fluid or tophus under polarized light microscopy, has been the gold standard for the diagnosis of gout. In patients with normal kidney function, allopurinol is still recommended for first-line urate-lowering therapy (ULT). In case of intolerance or presence of contraindications to allopurinol, a newer xanthine oxidase inhibitor – febuxostat, is recommended. In contrast to allopurinol it does not require reduction of dose in patients with moderate kidney failure. The article presents a 64-year-old man hospitalized in the Department of Internal Diseases and Rheumatology due to recurrent pain and swelling of peripheral joints.

Key words: gout, tophus, hyperuricemia

Nadesłano: 13.03.2017. Przyjęto do druku: 2.10.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (4): 383–388
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Sylvia Elert-Kopeć
Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: sylwiaelert@op.pl

Wstęp

Dna moczanowa jest chorobą znaną już od czasów starożytnych. Nazywana była „chorobą królów”, ponieważ jej występowanie wiązano z wystawnym stylem życia, na który mogli pozwolić sobie tylko najbogatsi. W przeciwieństwie do ubogich warstw społeczeństwa, dieta arystokracji oparta była głównie na spożywaniu dużych ilości czerwonego mięsa, tłustych potraw i napojów alkoholowych. Na dnę cierpieli m.in. Aleksander Wielki, Zygmunt III Waza czy Stanisław August Poniatowski. W ostatnich latach wyraźnie zwiększa się częstość

zachorowania na dnę moczanową [1,2]. Ma to związek z wydłużeniem przewidywanej długości życia, zmianą sposobu odżywiania oraz częstszym występowaniem chorób przewlekłych, tj. przewlekłej choroby nerek, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia. Do istotnych czynników ryzyka zaliczamy: otyłość, nadużywanie alkoholu, zwiększoną konsumpcję mięsa, owoców morza, bogate we fruktozę posiłki i napoje oraz przyjmowanie leków, głównie diuretyków, zwłaszcza tiazydowych, cyklosporyny czy kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach [3-6]. Typowy napad dny zaczyna się przeważnie nagle, bez

związanym. Zażęty staw jest zaczerwieniony, obrzęknięty, ze zwiększonym uciepleniem i bardzo bolesny. Największe nasilenie dolegliwości cechuje pierwszą dobę napadu. Najczęściej zajęte są stawy: śródstopno-paliczkowy (MTP) – u około 75% chorych, pozostałe stawy stopy, w tym staw skokowy – u około 50%, kolano – u około 30%, oraz stawy palców rąk – u około 25% [7]. Pierwszy nieleczoney napad dny ustępuje samoistnie w ciągu 2 tygodni. Terapia dny moczanowej polega na leczeniu ostrego napadu, postępowaniu w okresie między-napadowym, którego celem jest zapobieganie kolejnym napadom, oraz na leczeniu dny przewlekłej (guzkowej). W leczeniu stosuje się metody nefarmakologiczne i farmakologiczne. Postępowanie nefarmakologiczne polega głównie na edukacji pacjenta dotyczącej modyfikacji diety, zmiany stylu życia, w tym zwiększeniu aktywności fizycznej, i leczeniu chorób współtowarzyszących. Z kolei postępowanie farmakologiczne związane jest ze stosowaniem leków przeciwzapalnych oraz leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Celem terapii jest zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do 6 mg/dl (360 μ mol/l) [8].

Opis przypadku

W 2014 roku do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego został przyjęty 64-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i chorobą niedokrwienną serca (numer historii choroby: 2014–66358). Powodem przyjęcia pacjenta do kliniki był nawracający ból oraz obrzęki stawów obwodowych. W zebranych wywiadzie ustalono, że pierwsze objawy pojawiły się w 1998 roku pod postacią nagłego bólu i obrzęku prawego stawu skokowego oraz stawu śródstopno-paliczkowego palca I stopy prawej, z zaczerwieniem otaczającej skóry i jej zwiększonym uciepleniem. Objawy ustąpiły samoistnie po około 2 tygodniach. Podobne napady występowały 3–4 razy w roku, zajmując naprzemiennie stawy: śródstopno-paliczkowe palca I obu stóp, prawy staw skokowy, a następnie stawy kolanowe i drobne stawy rąk. Jak pacjent sam zauważył, ataki najczęściej pojawiały się po obfitych posiłkach połączonych ze spożywaniem wysokoprocentowego alkoholu lub po intensywnym wysiłku fizycznym (pacjent w ciągu roku brał udział w licznych maratonach). Przez kilka lat w leczeniu stosowano leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), uzyskując przejściową poprawę stanu klinicznego.

W 2009 roku z powodu gorączki do 38°C i nawracających objawów stawowych był hospitalizowany na jednym z krajowych oddziałów reumatologii. W badaniach laboratoryjnych z tego okresu stwierdzono znacznie zwiększone wskaźniki stanu zapalnego (OB 60 mm/h,



Rycina 1. Masywny guzek dnawy prawego stawu łokciowego
Figure 1. Massive tophus of right elbow

CRP 10 mg/dl), leukocytozę (WBC $15 \times 10^9/l$), zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy (12 mg/dl), zwiększoną wartość kreatyniny w surowicy (1,6 mg/dl) i zmniejszoną wartość eGFR (46 ml/min/1,73 m²). Posiew płynu stawowego z prawego stawu kolanowego i prawego stawu skokowego wykluczył septyczne zapalenie stawów. Do leczenia włączono kolchicynę, obserwując stopniowe zanikanie dolegliwości stawowych. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego rozpoznano dnę moczanową z zajęciem wielu stawów oraz przewlekłą chorobą nerek, najprawdopodobniej spowodowaną długotrwałym stosowaniem leków z grupy NLPZ.

W dniu przyjęcia do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM pacjent był w stanie ogólnym dobrym, bez gorączki. Leczony przewlekłe: furosemidem w dawce 80 mg/d, miluritą w dawce 400 mg/d, gliklazidem w dawce 60 mg/d, bisoprololem w dawce 2,5 mg/d, a w czasie napadu dny moczanowej kolchicyną, maks. 2 mg/d. W badaniu przedmiotowym z istotnych odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono nadwagę (BMI 26,1 kg/m²), tkliwość i obrzęki pojedynczych stawów śród-ręczno-paliczkowych (MCP) oraz międzypaliczkowych bliższych (PIP) obu rąk, tkliwość i obrzęk prawego stawu kolanowego, masywny guzek dnawy w okolicy kaletki łokciowej prawej (ryc. 1.), a także liczne guzki dnawe



Rycina 2. A. Guzki dnawe ręki lewej. **B.** Masywny guzek dnawy II stawu śródręczno-palczkowego ręki prawej.
Figure 2. A. Gouty tophi of left hand. **B.** Massive tophus of II metacarpophalangeal joint of right hand.



Rycina 3. Zmiany o charakterze dny w kościach rąk i stóp z zajęciem stawów śródstopno-palczkowych, nadgarstków, niektórych stawów śródręczno-palczkowych i międzypalczkowych rąk. Pogrubienie tkanek miękkich okołostawowych ze zwapnieniami – guzki dnawe; liczne geody i nadżerki kostne; zanik kostny.
Figure 3. Gouty bone lesions in hands and feet affecting especially metatarsophalangeal joints, wrist joints, some metacarpophalangeal joints and interphalangeal joints of hands. The periarticular soft tissue swelling with calcification – tophi, numerous geodes and bone erosions; lytic bone lesions.

w okolicy drobnych stawów rąk i stóp (ryc. 2.). Dodatkowo w czasie hospitalizacji odnotowano znacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (do 180/110 mm Hg). W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracały: przyspieszone OB (83 mm/h), zwiększone stężenia CRP (8,6 mg/dl), kwasu moczowego w surowicy (10 mg/dl), mocznika (74 mg/dl), kreatyniny (2,2 mg/dl), triglicerydów (300 mg/dl) przy prawidłowym stężeniu cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL, oraz zmniejszona wartość eGFR (32 ml/min/1,73 m²). Badanie USG stawów rąk

i stóp uwidoczniło cechy aktywnego zapalenia stawów, liczne nadżerki w nasadach stawów oraz hiperechogeniczne złogi dające cień akustyczny. W RTG rąk i stóp opisano: zmiany o charakterze dny w kościach rąk i stóp z zajęciem stawów śródstopno-palczkowych, nadgarstków, niektórych stawów śródręczno-palczkowych i międzypalczkowych rąk z licznymi geodami i nadżerkami kostnymi, masywne złogi w częściach miękkich okołostawowych – guzki dnawe, a także radiograficzne cechy zaniku kostnego. Zmiany najbardziej wyrażone były na poziomie stawu

śródręczno-palczkowego 2 palca i międzypalczkowego bliższego 3 palca ręki prawej (ryc. 3.). Dzięki uprzejmości Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii WIM u pacjenta wykonano badanie z użyciem mikroskopu kontrastowo-fazowego, które potwierdziło obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym z prawego stawu kolanowego oraz w złogu z guzka kaletki łokciowej prawej. U chorego rozpoznano zapalenie stawów w przebiegu dny przewlekłej. Włączono prednizon w dawce 10 mg/d z zaleceniem jej stopniowej redukcji, na stałe zalecono stosowanie kolchicyny w dawce 0,5 mg/d. Ze względu na nieprawidłowe parametry funkcji nerek i zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi allopurinol zastąpiono febuksostatem we wstępnej dawce 80 mg/d, zmodyfikowano leczenie hipotensyjne – dokonano redukcji dawki furosemidu do 40 mg/d, włączono amlodypinę w dawce 5 mg/d i lizynopryl w dawce 5 mg/d. Z powodu hipertriglicerydemii zastosowano fenofibrat, poza tym zalecono dietę z ograniczeniem puryn, cukrów prostych i zakazem spożywania alkoholu wysokoprocentowego. Pacjent otrzymał również skierowanie do Kliniki Ortopedii w celu chirurgicznego usunięcia masywnego guzka dnaowego prawej kaletki. W czasie kolejnych wizyt kontrolnych odbywających się w odstępach 6-miesięcznych zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do 6,5 mg/dl, redukcję liczby guzków dnawych, a także zmniejszenie częstości występowania napadów dny moczanowej do jednego w roku. Ponieważ nie osiągnięto zamierzonego stężenia kwasu moczowego w surowicy (<5 mg/dl), zdecydowano o zwiększeniu dawki febuksostatu do 120 mg/d.

Omówienie

Kryteria rozpoznania i leczenia dny moczanowej były wielokrotnie modyfikowane [9,10]. W 2016 roku Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (EULAR) opublikowała aktualizację wytycznych dotyczących rozpoznania i leczenia dny moczanowej. Złotym standardem w diagnostyce jest stwierdzenie obecności kryształów moczanu monosodowego w płynie stawowym (pobrany z stawu objętego zapaleniem), w treści kaletki maziowej lub w złogach tworzących guzki dnawe z użyciem spolaryzowanego mikroskopu świetlnego [11]. Pozwala to na pewne rozpoznanie dny moczanowej.

Jeśli nie ma możliwości wykonania takiego badania, należy zastosować kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR z 2015 roku, obejmujące kryteria kliniczne, laboratoryjne i obrazowe [12]. Klasyfikacja opiera się na punktacji zależnej od występowania lub braku objawów oraz na wynikach badań laboratoryjnych w poszczególnych kategoriach (tab. 1.). Maksymalna liczba punktów wynosi 23, czyli tyle, ile uzyskał nasz chory, przy czym rozpoznanie dny jest możliwe już przy sumie ≥ 8 punktów.

Leczenie dny dzieli się na postępowanie w ostrym napadzie, w okresie międzynaпадowym, a także na terapię dny przewlekłej (guzkowej). Lekami z wyboru stosowanymi w czasie ostrego napadu są: kolchicyna (do 2 mg/d) i/lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w maksymalnych zalecanych dawkach terapeutycznych. Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach, powoduje on bowiem zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. W przypadku przeciwwskazań do stosowania ww. leków i/lub ich nieskuteczności zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w postaci doustnej (30–35 mg/d w przeliczeniu na prednizon) albo w iniekcjach dostawowych lub domięśniowych. U pacjentów z częstymi i ciężkimi napadami dny, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania kolchicyny, NLPZ i GKS, należy rozważyć podanie leku będącego inhibitorem IL-1, tj. anakinry [13]. W okresie międzynaпадowym oraz w dniu przewlekłej celem postępowania jest zapobieganie kolejnym napadom. Terapię zmniejszającą stężenie kwasu moczowego w surowicy stosuje się w przypadku częstych zaostrzeń (≥ 2 /rok), obecności guzków dnawych, przewlekłego zapalenia stawów i współistnienia kamicy nerkowej. W tym przypadku ze względu na skuteczność, mały koszt i bezpieczeństwo lekiem pierwszego rzutu jest allopurinol w dawce początkowej 100 mg/d, zwiększanej o 100 mg co 2–4 tygodnie (dawka maks. 600 mg/d). Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy do 6 mg/dl ($360 \mu\text{mol/l}$), a w przypadku dny o ciężkim przebiegu, jak u naszego pacjenta (tj. z obecnymi guzkami, przewlekłą artropatią i częstymi nawrotami choroby), <5 mg/dl ($300 \mu\text{mol/l}$). Takie stężenie kwasu moczowego w surowicy powinno być utrzymywane przez co najmniej kilka lat [8].

Niektóre badania sugerują, że kwas moczowy ma działanie protekcyjne w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona [14,15], dlatego nie zaleca się, by przez długi czas jego stężenie w surowicy było mniejsze niż 3 mg/dl.

W przypadku, gdy allopurinol nie przynosi spodziewanej poprawy, jego nietolerancji lub przeciwwskazań do jego stosowania, np. w niewydolności nerek, która wystąpiła również u naszego chorego, lekiem alternatywnym jest febuksostat w dawce 80 mg lub 120 mg.

Febuksostat jest niepurynowym, selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej. W porównaniu z allopurinolem, w przypadku którego główną drogą eliminacji z organizmu stanowią nerki, około 50% febuksostatu wydalane jest z moczem, przez co lek ten może być stosowany w niewydolności nerek [16–18].

Do leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego w surowicy zaliczamy również benzobromaron (50–100 mg/d) i probenecyd (500–1000 mg/d), których działanie polega na zwiększeniu wydalania kwasu moczowego z moczem. Niestety w Polsce leki te są trudno dostępne, poza tym istnieją pewne ograniczenia w ich stosowaniu,

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej ACR/EULAR 2015 [20]
Table 1. Gout classification criteria ACR/EULAR 2015

kryterium wprowadzające	przynajmniej jeden epizod napadu bólu, obrzęku, zwiększonego ucieplenia stawu obwodowego	jeśli tak ↓
rozpoznanie dny	stwierdzenie kryształów kwasu moczowego w płynie stawowym, aspiratu z kaletki, guzka	jeśli tak, zakończ (ustalone rozpoznanie), jeśli nie – patrz: niżej ↓
kryteria uwzględnione, jeśli nie jest spełnione powyższe	kategorie	punkty
charakterystyka zajęcia stawów podczas wystąpienia objawów/napadu	staw/stawy lub kaletka inna niż staw skokowy, śródstopie, MTP 1 (lub ich zajęcie jako proces wielostawowy)	0
	staw skokowy, śródstopie (jako proces nielicznostawowy bez zapalenia MTP 1)	1
	MTP 1 (jednostawowo lub proces nielicznostawowy)	2
charakterystyka napadu 1. zaczerwienienie zajętego stawu 2. ból przy dotyku, ucisku zajętego stawu 3. duże utrudnienie w chodzeniu i niemożność poruszania zajętym stawem	brak charakterystycznego obrazu napadu	0
	jeden charakterystyczny	1
	dwa charakterystyczne	2
	trzy charakterystyczne	3
typowy przebieg czasowy epizodów napadów dny, czyli pojawienie się ≥ 2 napadów niezależnie od stosowanego leczenia przeciwwzapalnego: 1. czas trwania maksymalnego bólu < 24 h 2. ustąpienie objawów w ciągu ≤ 14 dni 3. całkowite ustąpienie (do poziomu wyjściowego) pomiędzy napadami	bez typowego napadu	0
	jeden typowy napad	1
	nawracające typowe napady	2
potwierdzenie obecności guzków dnawych (<i>tophi</i>)	nieobecne	0
	obecne	4
stężenie kwasu moczowego w surowicy	4 mg% ($< 240 \mu\text{mol/l}$)	-4
	4–6 mg% ($240\text{--}360 \mu\text{mol/l}$)	0
	od 6 do < 8 mg% (od 360 do $< 480 \mu\text{mol/l}$)	2
	od 8 do < 10 mg% (od 480 do $< 600 \mu\text{mol/l}$)	3
	≥ 10 mg% ($\geq 600 \mu\text{mol/l}$)	4
badanie płynu stawowego	nie wykonano	-2
	nie stwierdzono kryształów kwasu moczowego	
potwierdzenie obecności złogów kwasu moczowego objawowego stawu a. w badaniu USG (podwójny kontur) i/lub b. w badaniu DECT	nie stwierdzono lub nie wykonano badań	0
	stwierdzono obecność złogów kwasu moczowego	4
potwierdzenie w badaniu obrazowym destrukcji stawów powiązanej z dną RTG rąk i/lub stóp – przynajmniej jedna nadżerka	nie stwierdzono lub nie wykonano badań	0
	zmiany obecne	4

Kryteria rozpoznania dny są spełnione wówczas, gdy suma punktów wyniesie ≥ 8 . Maksymalna liczba punktów to 23.

tj. wiek > 60 lat czy kamica nerkowa. W częstych nawrotach napadów dny dopuszczalne jest przewlekłe stosowanie kolchicyny w dawce 0,5–1 mg/d, a w przypadku przeciwwskazań do jej stosowania NLPZ lub GKS w małych dawkach.

U pacjentów cierpiących na dnę moczanową należy pamiętać o leczeniu chorób współtowarzyszących.

W miarę możliwości diuretyki pętlowe czy tiazydowe należy zastąpić diuretykami tiazydopodobnymi (np. indapamidem) lub oszczędzającymi potas (np. amiloridem, tiamteranem). Silne właściwości urykozryczne wykazują również leki stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego, tj. losartan czy blokery kanałów wapniowych [19], a także fenofibrat stosowany w hiperlipidemii.

Podsumowanie

Należy pamiętać, że dna moczanowa jest przewlekłą chorobą stawów, która nieleczona może prowadzić do nieodwracalnych zmian w stawach obwodowych, będących przyczyną przewlekłego bólu i niepełnosprawności. W prezentowanym przypadku wprowadzenie do terapii m.in. na stałe małej dawki kolchicyny, a także zastąpienie allopurynolu febuxostatem ze względu na niewydolność nerek, spowodowało u chorego znaczną poprawę stanu klinicznego. Przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz modyfikacja dotychczasowego leczenia doprowadziły do znacznego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, redukcji liczby napadów dny i zanikania guzków dnawych.

Podziękowania

Badanie mikroskopowe zostało wykonane dzięki uprzejmości lek. Magdaleny Wiśniewskiej z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii WIM.

Piśmiennictwo

1. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: 223
2. Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, 2015; 11: 649–662
3. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 742–748
4. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, 2004; 363: 1277–1281
5. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1093–1103
6. Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study. *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 3271–3278
7. Majdan M. Zapalenie stawów wywołane przez kryształki. In: Puszczewicz M, ed. Wielka interna – reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 317–328
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 29–42
9. Zimmermann-Górska I. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach wywołanych przez kryształki. *Reumatologia*, 2012; 50: 177–180
10. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 328–335
11. Pascual E, Sivera F, Andrés M. Synovial fluid analysis for crystals. *Curr Opin Rheumatol*, 2011; 23: 161–169
12. Tuhina N, Jansen TL, Dalbeth N, et al. Gout classification criteria: an American College of rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 1789–1798
13. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*, 2013; 15: R123
14. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 2007; 166: 561–567
15. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006; 21: 344–348
16. Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, Mulford DJ. Metabolism and excretion of [14C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*, 2011; 51: 189–201
17. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: R63
18. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology*, 2015; 96: 90–98
19. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*, 2012; 344: d8190
20. Maślińska M. Dna moczanowa i choroba wywołana przez kryształki dwuwodnego pirofosforanu wapnia. *Reumatologia*, 2016; 1: 105–109