

Podagra

Piia Tuvik¹

Eesti Arst 2014;
93(6):330–338

Saabunud toimetusse
06.05.2014.
Avaldamiseks vastu võetud
30.05.2104
Avaldatud internetis:
30.06.2014

¹ PERHi sisehaiguste kliiniku
reumatoloogia üksus

Kirjavahetajaautor:
Piia Tuvik
piia.tuvik@regionaalhaigla.ee

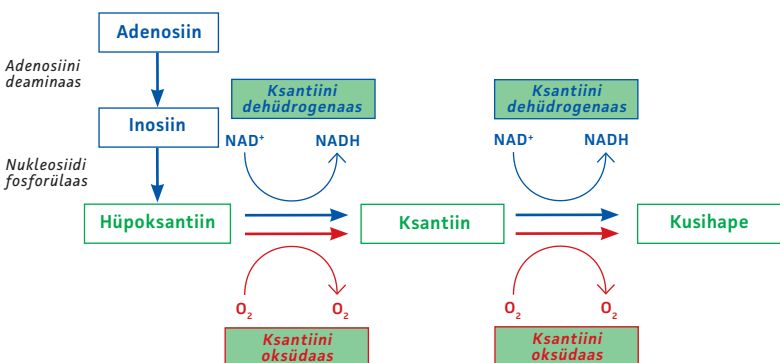
Võtmesõnad:
podagra, epidemioloogia,
riskitegurid, diagnoosimine,
ravi

Podagra on sagedasim põletikuline liigesehaigus meestel ja vanemaealistel naistel. See haigus kuulub kristallartropaatiate rühma, kuna põletik liigeses tekib sidekoelistesse struktuuridesse ladestunud uraatkristallide ümber. Kristallid tekivad puriinide metabolismi häire – hüperurikeemia – tõttu. Podagra kulus eristatakse haiguse ägedaid episoodide ehk atakke ja kroonilist liigesepõletikku, mis viib liigeste destruktsioonini. Lisaks on ravimata podagra ja hüperurikeemia seotud toofuste ehk podagrasõlmede tekkega. Haigus on seotud neerupuudulikkuse ning südamehaigustega ja ka suurenenud suremusega (1, 2). Enamik podagrahaigeid saab ravi perearstide juures, reumatoloogi vastuvõtule suunatakse podagrahaiged keerulisema haiguspildi korral.

HAIGUSE PATOGEENES

Kusihape on puriinide metabolismi lõpp-produkt (vt joonis 1). Evolutsiooni käigus on inimesel geenimutatsioonide tõttu kaduma läinud ensüüm urikaas, mis lagundab kusihapet allantoiniks. Kusihape kuulub füsioloogilistes tingimustes kehavedelike koostisesse ja tal on mitmeid funktsioone. On arvatud, et kusihape toimib ka virgats-ainena, ning sellega seoses spekulieritud, et ajalooliselt on podagrat põdenud sagedamini targad ja võimu omavad mehed (3).

30% kusihapest saadakse toiduga, ülejäänud toodetakse organismis rakkude lammutamisel või puriinide taastootmise teel. 30% kusihappeest väljutatakse organismist soole ja 70% neerude kaudu, kusjuures neerude proksimaalsetes torukestes reabsorbeeritakse 90% kusihapest (4). Kui kehavedelikes lahustunud olekus kusihappe kontsentratsioon ületab saturatsioonipunkti (408 µmol/l), hakkavad moodustuma uraatkristallid. Kristallide moodustumist soodustavad organismi hüdratatsiooni



Joonis 1. Kusihappe moodustumine: puriini metabolisme rada.

tase, kehatemperatuur, pH, liigesevedelikus olevate kationide hulk ja kõhre laguproduktide olemasolu. Kristallide deponeerumisel kudedesse tekib kohe proinflammatoorne stimulatsioon. Kristall kaetakse IgG-ga, mis stimuleerib põletikku, vallanduvad kemo-kiinid jt põletikus osalevad ained. Samal ajal aktiveeruvad lokaalsed põletikuvastased tegurid, näiteks apolipoproteiin B, ja sellega võib seletada, miks osal inimestel ei teki kristallide olemasolu korral põletikku ja miks podagraatak vaibub ka iseeneslikult (5). Kusihappe kristallid on nõelteravad, kolmnurkse kujuga (vt foto 1).

EPIDEMIOLOOGIA

Arenenud maades on podagra levimus keskmiselt 1–2%. Viimastel aastakümnetel on podagra levimus tõusuteel. Näiteks oli Suurbritannia ja Põhja-Iirimaa Ühendatud Kuningriigis (ÜK) 1975. aastal 2,6 juhtu 1000 isiku kohta, aga 1999. a 13,9 juhtu 1000 isiku

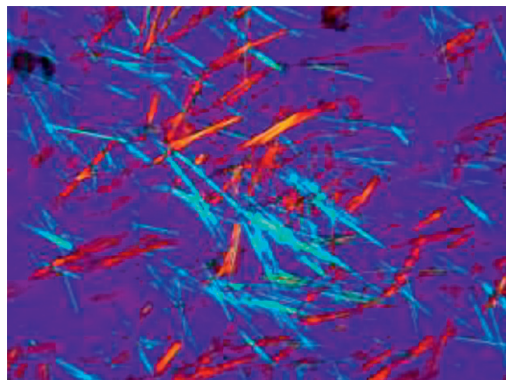


Foto 1. Uraatkristallid polariseerivas mikroskoobis nõelterava kujuga.

kohta. Podagra levimus suureneb vanuserühmas üle 65 aasta ja meestel vanuses üle 75 aasta levimus kahekordistub, ulatudes ÜKs 7,3%-ni. Lisaks podagra suurenenud esinemissagedusele on enam ka hüperurikeemiat. Podagra on muutunud pigem krooniliseks haiguseks, mida iseloomustab podagrasõlmede moodustumine (ld *tophus*, eesti keeles kasutatakse ka sõna toofus – uraatkristallide sõlmjas kogumik sidekoelistes struktuurides) ja ka ülajäsemete haaratus (6). Podagra esineb põhiliselt vanemaealistel meestel, enne 45. eluaastat avaldub haigus harva. Epidemioloogilistes uuringutes näidatakse haigestumuse meeste-naiste suhet 4–3 : 1 (vt joonis 2) (7). Haigestumise ja levimuse suurenemise põhjusteks on muutused elustiilis, mille tõttu omakorda sagenevad sellised podagra riskitegurid nagu ülekaal, metaboolne sündroom, kõrge vererõhk ja alkoholi tarbimine. Ka rahvastiku vananemine on oluline riskitegur, kuna sageneb kroonilise neeruhaiguse ja osteoartriooni esinemine, diureetikumide, neerutoksiliste ravimite kasutamine (6).

Hüperurikeemia on väga sage seisund, rahvastiku-uuringutes on selle levimus 15–20%. Hüperurikeemia on podagra kõige olulisem riskitegur, kuigi hüperurikeemiaga isikutest kujuneb podagra väga väiksel osal – ainult 5–20%-l (8). Campion kaasautoritega on näidanud, et meeste kohordis, kus oli kusi-happe tase > 540 µmol/l, oli aastane haigestumus 4,9% (5 aasta kumulatiivne haigestumus 22%) ja võrdlusena kohortides, kus seerumi kusi-happe näit oli 430–534 µmol/l ja < 420 µmol/l, oli aastane haigestumus vastavalt 0,5% ja 0,1% (8).

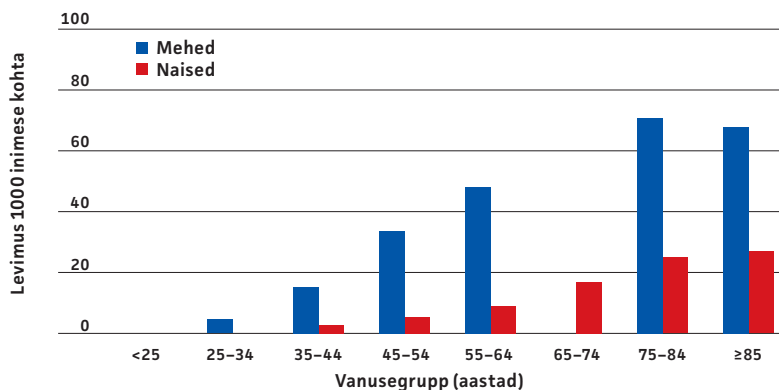
RISKITEGURID

Podagra tekkes ja kulus mängivad rolli mitmed riskitegurid ja nende omavahelised koostoimed (vt tabel 1).

Pärilikkus

Ajalooliselt on arvatud, et podagra on monogeenne haigus, mis pärandatakse vanemalt lapsele. On leitud, et ühel neljast podagrahaigest esineb haigus perekonnaliini pidi. Esineb 2 X-kromosoomiga seotud retsessiivse geneetilise mutatsiooniga podagravarianti ja 2 autosoom-dominantset sündroomi. Need haruldased haigused kujunevad lapse- ja noorukieas, kulgedes neerukahjustuse, hüperurikeemia ja podagra.

Viimastel aastatel on selgunud, et neeru-puudulikkuseta tekkiva hüperurikeemia



Joonis 2. Podagra levimuse suurenemine vanusega Ühendkuningriigi andmete alusel (kohaldatud BMJ Publishing Groupi loal) (7).

põhjuseks võivad olla defektid geenides, mis kodeerivad uraate transportvalke. GWASi (*genom wide association studies*) tulemusel on leitud mitmeid nukleotiidide polümorfisme uraate transportvalkudes, mistõttu nende funktsioon on muutunud kas aktiivsemaks või loiumaks. Uraadi homöostaasi eest vastutav interaktiivne transportijate rühm paikneb neerude proksimaalsete tuubulite apikaalses osas, koosnedes mitmest komponendist, mida kodeerib vähemalt 14 geeni. Neist üksiku nukleotiidi polümorfismi ja hüperurikeemia ning podagra tekkega on seotud 3 geeni: SCLA22A12, SCL2A9, ABCG2. Esimene kirjeldatud oluline uraadi homöostaasi teadaolev transportija on SCLA22A12 poolt kodeeritud URAT1, mis on urikoosuuriliste ja antiuuriliste ravimite sihtmärk. SCL2A9 kodeerib fruktoosi transportija GLUT9. ABCG2 kodeerib transportijat, mis kannab kusi-happesarnaseid puriini nukleosiidide analooge. Geenidefektide kliiniline mõju on parimal juhul mõõdukas.

Geenidefekte on uuritud mitmetel rahvusrühmadel. Näiteks uuriti 69 hispaania podagrahaiget ja nende sugulast, kellest 23%-l leiti 6 erinevat mutatsiooni. Hiljutine metaanalüüs näitas üle 21 000 eurooplase SCLA22A12 geeni ja hüperurikeemia seost, enam väljendunud seos on afroameeriklastel. SCL2A9 geeniga on näiteks Horvaatias leitud

Tabel 1. Podagra riskitegurid

Mitte-muudetavad riskitegurid	Muudetavad riskitegurid
Vanus	Hüperurikeemia
Meessugu	Puriinirikas toit
Rass	Alkohol
Geneetilised tegurid	Rasvumine
Krooniline neeruhaigus	Teatud ravimid: diureetikumid jt

seos 5%-l. ABCG2 geeni polümorfism esineb euroopiidel 10%-l ja asiaatidel 30%-l. Olgugi et hiljuti avastatud geneetilised defektid on podagra tekke seisukohast olulised, on olulisemad mittegeneetilised riskitegurid ja hüperurikeemia (67%-l juhtudest) (9).

Sugu, vanus ja osteoartroos

Meestel esineb igas vanuserühmas podagrat sagedamini kui naistel. Meestel on loomupäraselt kusihappe kontsentratsioon organismis suurem. Rolli mängib ka see, et östrogeenidel on urikoosuuriline toime. Noortel naistel on podagra üliharv, kuid pärast menopausi üsna sage haigus. Vananemine on oluline riskitegur mõlemast soost isikutel. Podagra teket soodustavad mitmed tegurid, mis viivad kusihappe kontsentratsiooni suurenemiseni: neerufunktsiooni halvenemine, diureetikumide tarvitamine, kristallide moodustumist soodustada võivad sidekoe ealised muutused ja liigeste osteoartrootiline kahjustus (6).

Toitumisharjumused

Ajalooost on teada, et podagra on kuningate haigus, kuna kõrges seisuses mehed said endale lubada rikkalikku lihatoitu ja rohkesti alkoholi. Rahvastiku-uuringutes on aga alles äsja näidatud, et podagra suhteline riskitegur on rohke punase liha söömine – lisaportsjon liha päevas suurendab esmase ataki suhtelist riski 1,21 korda (95% usaldusvahemik (uv) 1,04–1,41). Rohke mereandide tarbimine on seotud väiksema, kuid siiski olulise riskitõusuga. Samas leiti, et puriinirikkad aedviljad podagrariski ei suurenda ja väherasvane toit on seotud riski vähenemisega (10). Huvitavad andmed on mittealkohoolsete jookide kohta. Suhkrustatud jookide tarbimine soodustab podagra avaldumist ja fruktoosi sisaldavad joogid suurendavad kusihappe kontsentratsiooni organismis (11). Kusihapet vähendavad C-vitamiin, kirsside ja kohvi regulaarne tarbimine. Ühes 7 aastat kestnud prospektiivses uuringus jälgiti 29 000 hea tervisega meesjooksjat. Haigestumus podagrasse oli väiksem füüsiliselt aktiivsetel väikse kehamassiindeksiga meestel, kes tarbisid vähe alkoholi ja liha ning sõid rohkesti puuvilju (12). Ka ajaloole toetudes võib öelda, et elustiili muutus vähendab podagrariski. Näiteks haigestus podagrasse rikas ja elunautiv kaupmees, aga kui ta kaotas oma vara, elas ta edasi vaeselt ja vabanes podagrast. Kui ta varandus taas kogunes, taastus ka haigus. Kui rikkale podagrahaigele

mõisteti kuriteo tõttu vanglakaristus, siis seal ta podagra taandus (13).

Alkohol

Mida suurem on joodud päevane alkoholikogus, seda suurem on risk haigestuda podagrasse. Alkoholi toime on mitmene: õlu sisaldab puriin guanosiini, alkohol üldiselt tõstab veres laktaasi taset, ms takistab kusihappe ekskretsiooni; etanool lammutub estriks, mis aktiveerib adensiidi degratsiooni ja kusihappe teket. Veini kohta on mitmed vastukäivad uuringud, milles on leitud, et veini tarbimine võib provotseerida ataki vallandumist või et veinijoomisel ei ole üldse seost podagra tekkega (14).

Ravimid

Paljud ravimid kas suurendavad või vähendavad kusihappe taset. Kõige levinum mõjutatav riskitegur on nii tiasiid- kui ka lingudiureetikumide tarvitamine, nende toime on seotud kusihappe transportijate ja ravimite koostoimega (15). Aspiriinil on kahene efekt. Väiksed annused takistavad kusihappe väljutamist ja suurtel (> 3000 mg) on urikoosuuriline toime. Aspiriin annuses 75 mg päevas suurendab vähesel määral, kuid oluliselt kusihappe taset organismis. Indiviidi tasemel on aspiriinravi tühiseks riskiteguriks ja südamehaigustesse suremuse riski olulise vähendajana ei soovitata aspiriinravi podagrahaigetel katkestada (16, 17). Tsüklsporiin on sõltumatu riskitegur neerusiirikuga haigetel podagra tekkes ja koos teiste riskiteguritega (ülekaal ja hüpertensioon) võib põhjustada väga raske kuluga polüartikulaarse ning kiiresti tekkivate ja väga suurte toofustega podagra (18).

Neeruhaigus

Podagra on sageli seotud neeruhaigusega, mõlemad seisundid on teineteise riskitegurid. Primaarse neeruhaiguse korral võib tekkida hüperurikeemia, podagra tõttu võib tekkida sekundaarne neerukahjustus, mille aluseks on neeru interstiitsiumisse ja tuubulitesse sadestuvad kristallid ning moodustunud mikrotoofused. Mitmed uuringud on näidanud, et hüperurikeemia kiirendab neerukahjustuse süvenemist (19).

Kusihappe suur sisaldus uriinis loob soodsa aluse neerukivitõve tekkeks. Hapeline uriin soodustab kusihappe kämpude moodustumist, kuid põhiliselt tekivad kaltsiumpürofosfaatkiivid, harvem uraatkivid (20).

Metaboolne sündroom

Hüperurikeemia on osa metaboosist sündroomist koos hüpertensiooni, ülekaalu, düslipideemia ja insuliiniresistentsusega. Koreas on leitud, et podagrahaigetel on metaboolset sündroomi 44%-l ja tervetel 5%-l, USAs 64%-l ja 25%-l (21, 22).

PODAGRA KLIINILINE AVALDUMINE JA LOOMULIK KULG

Äge liigesepõletik ehk atakk algab tavaliselt varahommikul ja areneb mõne tunniga. Liiges on kuumav, punetav, ülivalus, esineb ekstreemne turse liigese ümber ja ümbritsevates pehmetes kudedes, liigese kasutamine ei ole võimalik. Esmaselt haaratud liiges on 60%-l juhtudest suurvarba põhiliiges, kuid võib sageli haarata ka teisi jala- ja sõrmeliigeseid (vt foto 2). Liigesepõletikuga võib kaasneda palavik ja külmavärinad, üldine halb enesetunne.

Atakki võib provotseerida

- trauma;
- teised põletikuga kulgevad haigused;
- muutused organismi homöostaasis, näiteks atsidoos alkoholi tarbimise ja/või veekaotuse järel;
- alajahtumine;
- halb ümbritsevate kudede verevarustus.

Atakk võib taanduda iseeneslikult paari päeva kuni kahe nädala jooksul.

Krooniline sümptomaatiline podagra ägedate või krooniliste haiguse tunnustega. Atakid võivad korduda erineva sagedusega: 1 kord 5 aasta järel või 3 või enam korda aastas. Viimasel juhul on tegemist kroonilise podagra. Krooniline podagra võib kulgeda kas erineva intensiivsusega atakkide jadana või lisandub atakkidele toofuste ladestumine (vt foto 3, 4). Atakid võivad kesta pikemalt ja esineda võib ka mono-, oligo- või polüartriit suurtes või väikestes liigestes. Krooniline podagra on sõltumatu riskitegur südamehaiguste tüsistuste tekkeks (23).

PILTDIAGNOSTIKA

Kujunduuringud annavad infot haiguse arengu staadiumi (liigese struktuuri muutused), kusihappe kristallide ladestumise ulatuse (deponeerumise asukoht ja suurus) ja kroonilise põletiku olemasolu kohta. Lisaks on võimalik kujunduuringute abil hinnata raviefekti.

Röntgeniülesvõtetel on liigestes võimalik hinnata põletikust tekitatud kahjustusi, mis on tekkinud kroonilise podagra haigetel 15 haigusaasta jooksul. Varased muutused liigeses



Foto 2. Krooniline podagra: podagra atakk V proksimaalses interfalangeaalliigeses 70 aasta vanusel naisel.



Foto 3. Hiiglaslik nahaalne toofus II varba välisküljel, I metatarsofalangeaalliigese deformeerumine.



Foto 4. Hulgitoofused sõrmede naha all.

röntgeniülesvõtetel ei visualiseeru. Tüüpilised podagra röntgentunnused on n-ö stantsitud servadega erosioonid luudes, mis viitavad luusiseste podagrasõlmede olemasolule; perioostaalsed luukasvised ja luusisene ossifikatsioon, liigesepilu kitsenemine (vt foto 5).

Kompuutertomograafia (KT) võimaldab visualiseerida väiksemadki toofused ja seeläbi eristada uraatkristallide kogumikke teistest nahaalustest sõlmedest. Selleks kasutatakse kahe energiaga KT-uuringut, mis töötati välja neerukivide komposiituuringuks ja

võimaldab värvuse alusel eraldada ja ära tunda kusi-happe kristalle ja kaltsiumit (vt foto 6). MRT võimaldab mittespetsiifiliselt hinnata erosioonide ja toofuste olemasolu ning leida sünooviumi (liigesekapsli sisekihi) põletikulised muutused (krooniline sünoviit).

Ultraheli (UH) on reumatoloogilises liigesediagnostikas üha olulisem, kasutatakse andureid sagedusega 7,5 ja 14 MHz. UH füüsikalised omadused võimaldavad identifitseerida kristalle pehmetes kudedes. Kristallid peegeldavad UH-lainet intensiivsemalt kui ümbritsevad koed. Podagrale on iseloomulikud järgmised UH-mustrid:

- uraatkristallide ladestumisel tekib kõhre pinnale luujoonega paralleelne topeltkontuur (vt foto 7),
- hüperehhogeensed pilvjad alad liigesõõnes;

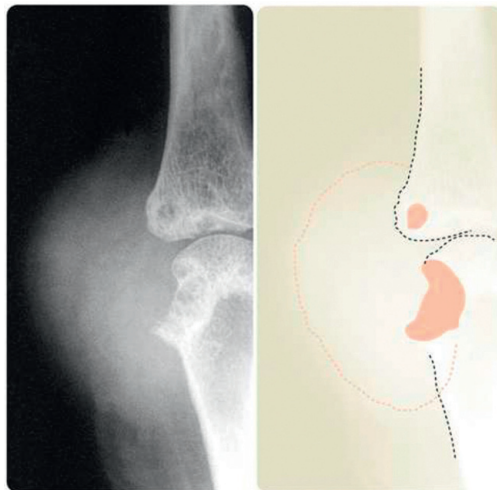


Foto 5. Röntgeniülesvõte I metatarsofalangeaalliigesest. Stantsitud servadega erosioon.

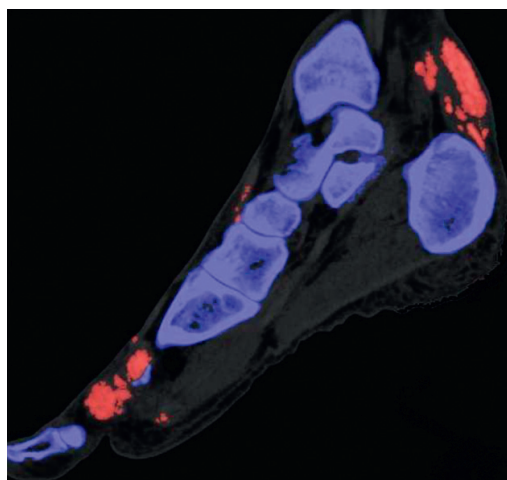


Foto 6. Kahe energiaga KT-ülesvõte labajalast külgmiselt ja hüppeliiges otsevaates: uraatladestused on värvuselt punased.

- erosioonidele on iseloomulikud luukontuuri katkemised vaadatuna kahel teljel.

Doppleri UH (*power-doppler* (PD)) uuringu abil on võimalik eristada sünooviumi inaktiivset ja põletikulist seisundit. UH-uuring on erosioonide sedastamisel 3 korda tundlikum kujunduuring kui röntgeniülesvõte ning tal on oluline koht podagra varases diagnostikas. Nii on UH-uuringul leitud sümptomiteta hüperurikeemiahaigetel 34%-l väikesed liigesesisesed toofused ja PDga 23%-l sünooviumi krooniline põletik. PD-signaali on olemas aktiivse põletiku korral ning tõhusa ravi tulemusel see kaob ning seega on PD-uuring kasulik podagra sünoviidi jälgimisel (24).

PODAGRA DIAGNOOSIMINE

Podagra diagnoos põhineb haiguse kliinilisel pildil, vereanalüüsi andmetel ja iseloomulikul radioloogilisel leiul. Oluline on haigusjuhu põhjalik diferentsiaaldiagnostiline analüüs. Korrektse diagnoosi koostamiseks on loodud

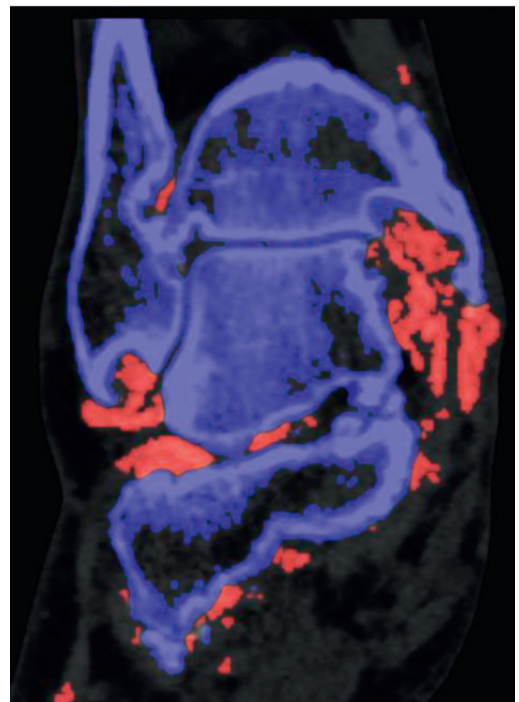
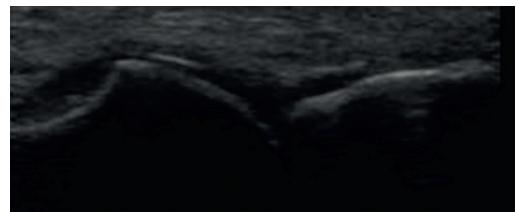


Foto 7. Ultraheliuuringu leid I metatarsofalangeaalliigesest: topeltkontuur metatarsaalluu pähiku piirkonnas.

tõenduspõhised diagnoosimise kriteeriumid. Praegu on Euroopas kasutusel EULARi (*The European League Against Rheumatism*) 2006. aastal avaldatud diagnoosimise soovitused (vt tabel 2).

On loodud mitmeid riigispetsiifilisi diagnoosikriteeriume, millest üheks perearstile käepärasemateks peetakse Hollandi kriteeriume (esitatud tabelis 3) (26).

RAVI

Podagra ravis eristatakse kaht ravisuunda haiguse staadiumist lähtudes: äge liigesepõletik ja kroonilise kuluga podagrasõlmedega haigus. Podagra ravisuunid on EULAR koostanud 2006. aastal (27) ja ACR (*American College of Rheumatology*) 2012. aastal (17, 28).

Ägeda ataki ravis kasutatakse põletikuvastaseid ravimeid, nii mittesteroidseid põletikuvastaseid vahendeid (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) kui ka glükokortikosteroide (GKS) ning samuti valuvastast alkaloidi kolhitsiini. Viimane on sügiskrookuse mugula alkaloid, mida on kasutatud podagra ravis juba vaaraode aegadest saadik. Esmane ravimi valik sõltub ataki tüübist. Atakk tuleks tüpiseerida valu tugevuse, valu ja põletiku kestuse ning ulatuse järgi (vt tabel 4).

Ravi peaks alustama 24 tunni jooksul alates vaevuste algusest, ravima peab vaevuste täieliku taandumiseni. Kui ravi lõpetamise järel vaevused tekivad taas, tuleb ravi uuesti alustada. Seetõttu on oluline patsiendile antud õpetus ja koolitamine, et ta teaks, kuidas algava ataki korral käituda ja seda ravida. Sõltuvalt ataki tüübist kasutatakse mono- või kombineeritud ravi. Monoterapia valikul ei ole ACR oma ravijuhendis eelistanud ühte ravimirühma teisele: valik sõltub kaasuvatest haigustest ja võimalikest kõrvaltoimetest.

NSAIDide puhul kasutatakse maksimaalset lubatud doosi. Kõik Ravimiametis registreeritud traditsioonilised NSAIDid võivad toimida efektiivselt, kuid kliinilistes uurin-gutes on efektiivsus tõestatud naprokseenil, sulindakil ja indometatsiinil. Väiksema riskiga mao-sooletraktile on koksiibid, mille hulgast on näidustatud podagra ravimiseks etorikoksiib ja tselekoksiib, kuigi viimast peab kasutama doosis 800 mg päevas. Kolhitsiin on küll tõhus ravim, kuid nõuab ravian-nuse tiitrimist ning on ülimalt toksiline ja paljudel tekib kõrvaltoimena kõhulahtisus ning oksendamine. Eestis kolhitsiini Ravimiametis registreeritud ei ole.

Tabel 2. Podagra diagnoosimise EULARi tõenduspõhised kriteeriumid (25)

Kliiniline leid	Soovituse tugevus	95% uv
Ägeda liigesepõletiku ehk ataki sümptomid tekivad 6–12 tunni jooksul. Kristallindutseeritud artriidile on iseloomulik ülitugev valu, laialdane turse ja punetus, kuid need tunnused ei ole spetsiifilised podagrale.	88	80–96
Kliiniliselt on võimalik diagnoosida podagrat tema tüüpilise kroonilise kulu korral (korduvad podagraatakid ja hüperurikeemia), kuid see pole täielikult kindel ilma kristallide sedastamiseta.	95	91–98
Kindel podagra diagnoos püstitatakse uraatkristallide leidmisel liigeseõone või toofuste punktaadist.	96	93–100
Esmase artriidi korral on liigesevedeliku uurimisel vajalik rutiinselt teha uraatkristallide analüüs.	90	83–97
Sümptomiteta liigeste punktaadist leitud uraatkristallid kinnitavad atakkidevahelist podagra diagnoosi.	84	78–91
Podagra ja sepsis võivad esineda koos, seetõttu on septilise artriidi kahtluse korral isegi uraatkristallide leidmisel alati oluline uurida liigesevedelikku mikroobide suhtes.	93	87–99
Hüperurikeemia on podagra kõige olulisem riskitegur, kuid seerumi kusihappe tase ei kinnita ega eita podagra diagnoosi. Paljudel hüperurikeemiaga isikutel ei arene podagrat ja atakkide korral võib seerumi kusihappe tase olla normis.	95	92–99
Neerude kusihappe ekskretsioon peaks olema määratud patsientidel, kel on perekondlikult varane haiguse anamnees ja haiguse algus enne 25. eluaastat või neerukivitõbi.	72	62–81
Liigeste röntgenoloogiline uurimine võib olla oluline diferentsiaaldiagnostiliselt ja näitab iseloomulikke muutusi kroonilise podagra korral, kuid ei kinnita diagnoosi varase podagra ja ataki korral.	86	79–94
Tuleb hinnata podagra ja kaasuvate haiguste riskitegureid, sh metaboolne sündroom (kehakaal, hüperglükeemia, hüperlipideemia, hüpertensioon).	93	88–98

Tabel 3. Hollandi diagnoosikriteeriumites välja toodud skaala podagra diagnoosimiseks perearstile (26)

Skoor	Tunnus
2	Meessugu
2	Eelmine atakk, mida patsient on kirjeldanud
0,5	Artriidi teke ühe päeva jooksul
1	Liigesepunetus
2,5	I metatarsofalangeaalliigese tabatus
1,5	Hüpertensioon või rohkem kui 1 südamehaigus
3,5	Kusihappesisaldus seerumis 5,88 mg/dl (353 µmol/l)
13	Toofuste olemasolu
Skoori summa	
< 4 välistab podagra	
> 8 kindel podagra	
4–8 vajalik sünoviaalvedeliku analüüs	

Tabel 4. Atakki iseloomustavad tegurid

Tegur	Iseloomustus		
Valu tugevus visuaal-analoogskaalal (VAS, <i>visual analog scale</i>)	< 4	5–6	7
	kerge valu	mõõdukas valu	tõsine valu
Ataki kestus	Varane	Väljakujunenud	Hiline
	kestnud 12 tundi	kestnud 12–36 tundi	kestnud > 36 tunni
Liigeste haaratus ehk ataki ulatus	1 või mõned väikesed liigesed	1–2 suurt liigest	Polüartikulaarne

GKS on eelistatult kasutusel liigese-sisese süstena, doos sõltub liigese suurusest ja monoartriit peaks selle ravi tulemusel vaibuma 48 tunniga. ACRi ravijuhendi kohaselt on näidustatud suukaudne ning veenisine ravi, kuid EULARi ravijuhendis ei ole seda soovitatud esmase monoravina, vaid tingimustel, kui NSAID ja kolhitsiin on vastunäidustatud (neerupuudulikkus, südamehaigus, maksakahjustus), ning polüartikulaarsetel ja tõsistel oligoartikulaarsetel juhtudel. Atakiravimeid soovitatakse kombineerida, kui esmane ravirežiim ei ole küllalt efektiivne (valu ei leevendu 24 tunni jooksul 20% võrra visuaal-analoogskaala (VASi järgi või > 50% üle 24 tunni jooksul). Näiteks võib süstida liigestesse GKS-i ja lisada raviskeemi ka suukaudne NSAID või kolhitsiin või GKS. Kombineeritakse ka kolhitsiini NSAIDi või GKSiga. Suukaudse NSAIDi ja GKS-i kombineerimist ei kasutata. Kui podagraatiki tekkimisel on patsient haiglas ja kui ravimite suukaudne tarvitamine ei ole võimalik, manustatakse GKS lihase-, liigese- või veenisisesi.

Viimase kümne aasta jooksul on lisandunud mitmeid podagraatiki ravimeid, mis on oma tõhusust näidanud ravimiuuringutes või näidustusevälisel kasutamisel, kuid mida ei ole ravimiametid registreerinud. Tegemist on nn bioloogiliste ravimitega, mis on suunatud inhibeerima interleukiini 1 (IL-1). Viimasel on kristallindutseeritud põletiku kujunemises oluline lüli. On leitud,

et IL-1 inhibiitorid on efektiivsed nii ataki ravis kui ka ataki ennetuses antihüperurikeemilise ravi alustamise korral. Kanakinumaab, IL-1β-vastane monoklonaalne antikeha, vähendas ägenemiste hulka 50% võrra 6 kuu jooksul ja vähendas tunduvalt enam valu kui võrdlusravim triamtsinoloon 72 tunni jooksul. Rilonatsept, IL-α ja IL-1β inhibiitor, vähendas 50% võrra haiguse ägenemisi 16 nädala jooksul allopurinool-ravi alustamise järel. Avatud uuringutes oli anakinra efektiivne ataki ravis patsientidel, kel oli ilmnenud standardravi kasutamisel kõrvaltoimed või kui standardravi oli vastu näidustatud (29).

Kroonilise podagra puhuse hüperurikeemia ravi

Antihüperurikeemiline ravi. Artiklis ei ole käsitletud asümptomaatilise hüperurikeemia ravi, olgugi et laiad epidemioloogilised uuringud on näidanud, et hüperurikeemia võib olla seotud südamehaiguste, neeruhaiguste ja metaboolsete häirete tekke ja arenguga, sest need on tihti ka podagra korral kaasuvad haigused. Antihüperurikeemiline ravi on näidustatud kroonilise podagra ravis (17, 27).

Antihüperurikeemilise ravi eesmärk on soodustada uraatkristallide lagunemist ja ära hoida uute kristallide moodustumine. Eesmärk on saavutatav, kui raviga hoitakse seerumi kusihappe tase < 360 μmol/l. Tegemist on väärtusega, mis on väiksem kusihappe saturatsioonitasemest (17, 27). On näidatud, et kusihappe taseme < 360 μmol/l juures kaovad uraatkristallid liigesevedelikust 12 kuuga (30) ja kuna podagra on tõeline kristallartropaatia, kus põletik tekib vastusena ladestunud kristallidele, on kristallide lahustumine järel podagra „välja ravitud“. Siiski peab podagra riskiteguri – hüperurikeemia – vastane ravi jätkuma eluaeg.

Mittefarmakoloogiline ravi. Mittefarmakoloogilistest ravivõtetest on olulised elustiili muutused, kui need osutuvad vajalikuks. Lisaks on tähtsad podagrahaigele mõeldud toitumissoovitused, mille otsene eesmärk on atakkide vähendamine ja kusihappe taseme alandamine, kuid ka hea tervise saavutamine ning kaasuvate haiguste ja/või nende raskusastme vähendamine. Mitmes uuringus, kus on jälgitud dieedi ja liikumise toimet hüperurikeemiale, on saadud tulemuseks kusihappe sisalduse vähenemine 10–18% (31). Toitumise ja elustiili soovitused on lühidalt toodud tabelis 5 ja 6.

Antihüperurikeemilise ravi eesmärk on viia kusihappe tase seerumis väärtuseni < 360 mmol/l.

Tabel 5. Üldised toitumissoovitused podagrahaigetele

VÄLTIDA	PIIRATA	SOOVITATAV
Suure puriinisaldusega toiduained (nt maks, puljong, sardellid, harknääre)	Toiduaine kogust päevas: loomaliha, lambaliha, sealih; mereannid (sardiinid, merekarbid jm)	Vähese rasvasisaldusega või rasvatu toit
Limonaadid ja karastusjoogid, mis on magustatud fruktoosiga	Magusad mahlad; suhkur, magustatud karastusjoogid ja magustoidud; lauasool	Juur- ja aedviljad
Alkoholi liigtarbimine (> 2 dringi päevas meestel ja > 1 dringi päevas naistel)	Alkohol (peamiselt õlu, kuid ka piiritusjoogid, vein)	
Alkoholi tarbimine ataki ajal või ravimata podagra korral		

Tabel 6. Üldised elustiilisoovitused podagrahaigetele

Kaalu vähendamine ülekaalu korral
Liikumine
Suitsetamisest loobumine
Vedelikku piisav tarbimine

Farmakoloogiline ravi hõlmab 3 erineva sihtpunktiga ravimirühma: urikostaatilised ained (ksantiini oksüdaasi inhibiitorid allopurinool, febüksostaat), mis takistavad puriinide lammutumist kusihappeni; urikoosuurilised ained (probenetsiid, bensbromaroon), mis soodustavad kusihappe väljutumist. Sarnase toimega on antihüpertensiivne ravim losartaan ja hüperlipideemia ravim fenofibraat ning urikolüütilised ained: ravimid, mis toimivad kui ensüüm urikaas ja lammutavad kusihapet (peglotikaas).

Määratavat ravimit valides tuleb teada neerukahjustuse ulatust, kuna urikoosuuriliste ravimite valik ja allopurinooli doseerimine sõltub kreatiniini kliirensist. Samuti on osa ravimeid vastunäidustatud maksakahjustuse olemasolu korral. ACRi 2012. aasta ravisoovituste alusel on esmavaliku ravimiks allopurinool või febüksostaat. Olemasolevate uuringute alusel ei eelistata juhendis üht ravimit teisele (28). Eestis kompenseeritakse esmavaliku ravimina allopurinooli, millele tekkinud kõrvaltoimete korral on teiseks valikuks febüksostaat. Urikoosuurilisi aineid võib kasutada teise valiku ravimitena, kui allopurinooli või febüksostaadi suhtes tekkisid kõrvaltoimed või osutub ksantiini oksüdaasi inhibiitori toime väheefektiivseks, siis kombineeritakse mõlemat ravirühma lühiaegselt. Üldiselt kasutatakse kogu Euroopas urikoosuurilisi aineid üha vähem. Probenetsiid on vastunäidustatud, kui kreatiniini kliirens on alla 50 ml/min, bensbromaroon on maksatoksiline. Eestis selle rühma ravimid puuduvad. Peglotikaas on podagra ravina näidustatud vaid USAs alates 2010 aastast.

Kusihappe taset veres langetavat ravi alustatakse tavaliselt haiguse atakkidevahelises ehk põletikuvabas faasis, kuid võib alustada ka ataki ajal, kui on juba käimas põletikuvastane ravi, mida tuleb jätkata pikemalt uue ataki profülaktikana. Haiguse ägenedes ei ole vaja ravi katkestada. Samas võib antihüperurikeemilise ravi alustamine põhjustada uue ataki. Seetõttu on nii EULARi kui ka ACRi ravisoovitustes antud juhtnõor koos antihüperurikeemilise ravi alustamisega lisada raviskeemi 3–6 kuuks profülaktiliselt NSAID või väikeses annuses GKS (17, 27, 28).

KOKKUVÕTTEKS

Podagra esinemissagedus on rahvastiku vananemise ja elustiili muutuste tõttu oluliselt kasvanud. Kuigi teadmised podagra

patofüsioloogiast ja riskiteguritest on oluliselt paranenud, kasutusel on mitmed visualiseerivaid uuringud varase podagra diagnoosimiseks ja lisandunud on mitmeid ravimeid ning soovituslikke ravipõhimõtteid, ei ole podagrast veel saanud järjepidevalt ja tõhusalt ravitud haigus.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artikliga.

Artiklis esitatud fotode avaldamiseks on autor saanud loa asjaomastelt isikutelt.

SUMMARY

Gout

Piia Tuvik¹

Gout is one of the most prevalent rheumatic diseases, its prevalence is estimated at 1-2%. Gout is an inflammatory arthritic condition occurring when monosodium urate crystals deposit on the articular cartilage of joints, on tendons, and in the surrounding tissues. Urate is the end product of purine metabolism and is physiologically present in body fluids. Crystals of urate precipitate when serum urate level exceeds the saturation point (hyperuricaemia), which may be due to increased production or inefficient renal excretion of uric acid.

There is epidemiological evidence that the prevalence of gout has increased in Western countries during the past few decades. For instance, in the UK, the prevalence of gout rose from 2.6 per 1000 patients in 1975 to 1.9 cases per 1000 in 1999. The prevalence increases with age, and men are more frequently affected than women. The changing epidemiology is probably related to changes in the prevalence of risk factors for developing hyperuricaemia, which include excessive alcohol consumption, a protein-rich diet, obesity, diuretic therapy, and impaired renal function.

Recent findings confirm previous suggestions that gout may have some genetic basis. A frequent cause of hyperuricaemia, which may have a genetic component, is primary impaired renal clearance of uric acid. Approximately 90% of urate filtered by the kidneys is reabsorbed, and this process is mediated by specific transporters, which are genetically encoded. The most important transporter,

¹ North Estonia Medical Centre, Internal Medicine Clinic, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Piia Tuvik
piia.tuvik@regionaalhaigla.ee

Keywords:
Gout, epidemiology, risk factors, diagnosis, treatment

urate transporter-1(URAT1), is encoded by the SLC22A12 gene, and mutations of this gene, inducing overactivity of URAT1, have been linked to primary gout. Despite the evidence demonstrating the importance of genetic factors in the development of gout, much is yet to be elucidated, in particular, the interaction between genetic predisposition and environmental triggers. Gout diagnosis is based on EULAR (European League Against Rheumatism) evidence based recommendations.

To affirm the diagnosis of gout, it is necessary to exclude other conditions that mimic gout. A diagnosis can be assumed when a patient presents with a typical history of recurrent sudden attacks of monoarticular, painful arthritis, particularly at the MTP joint, but a definitive diagnosis of gout is made by detection of uric acid crystals in a sample of joint fluid or tophi aspirates. Imaging techniques are useful to evaluate the extent of crystal deposition and associated structural joint damage, and to monitor the response to urate lowering therapy. Plain radiographs can show joint changes only in patients with advanced or chronic gout, but ultrasound, CT and MRT are more sensitive and can detect tophi and other features, which may be missed with conventional imaging.

EULAR 2006 and ACR 2012 (American College of Rheumatology) evidence based treatment recommendations for gout divide treatment options in two directions. Acute flare treatment is aimed at relieving intense pain and reducing inflammation, and non-steroidal anti-inflammatory drugs at the highest approved doses are the most frequently used agents. Urate lowering therapy is necessary in order to maintain serum uric acid level below the saturation point for monosodium urate. The nonpharmacological measures include moderation of the intake of animal proteins, alcohol (beer and spirits), and losing weight, if appropriate. Currently approved urate-lowering drugs for gout include xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat), uricosuric agents (probenecid, benzbromarone) and uricolytic agents (pegloticase). Urate lowering therapy should be prescribed for long term.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
2. Kim SY, De Vera MA, Choi HK. Gout and mortality. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S115-9.

3. Sofaer JA, Emery AE. Genes for super-intelligence? *J Med Genet* 1981;18:410-3.
4. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
5. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:400.
6. Doherty M. New insights into epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009;48:112-8.
7. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR jr, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.
8. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risk and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-6.
9. George RL, Keenan RT. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:309.
10. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
11. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:309-12.
12. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1480-7.
13. Grassi W. History of gout. Italy: Bandecci & Vivaldi, Pontadera; 2012.
14. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277-81.
15. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1989;3:457-61.
16. Caspi D, Lubart E, Graff E, Habot B, Yaron M, Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:103-8.
17. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I. Systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012;64:10:1431-46.
18. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005;80:1383-91.
19. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-97.
20. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168:1307-14.
21. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2005;20:1029-33.
22. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:109-15.
23. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:118-24.
24. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, Miguel E, Schlesinger N. Gout. Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther* 2009;11:232.
25. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for International clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
26. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:1120-6.
27. Zhang W, Doherty M, Bardin T, 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.
28. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part II. Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:10:1447-61.
29. So A, Busso N. Update on gout 2012. *Joint Bone Spine* 2012;79:539-43.
30. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001;28:577-80.
31. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:192-202.