Pharmacotherapy 2

Gout

Dr Enaam M. Al Momany
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

الجامعة الهاشمية
The Hashemite University

Gout

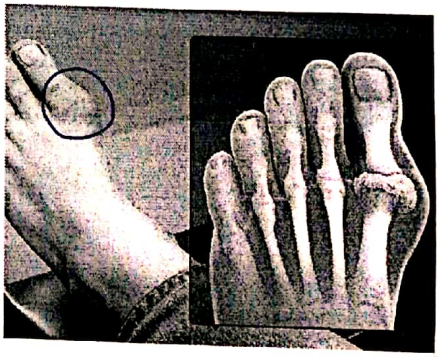
General Principles

1 ✓ Hippocrates described it as arthritis of the rich' due to the association with certain foods & alcohol.

2 ✓ Gout is caused by deposition of monosodium urate crystals in joints and soft tissues following chronic hyperuricaemia.

3 ✓ Chronic hyperuricaemia is associated with disorders of purine metabolism due to under excretion or over production of uric acid.

4 ✓ Gout usually presents as a monoarthritis in the first metatarsophalangeal joint (big toe) of the foot and is often referred to as podagra (from the Greek 'seizing the foot').



Gout ...

ال end Product من ال Purin metabolism هو uric acid بزيد بالدم.

- هو mono articular arthrities يعني one Joint
ليس مش دايمًا فيه كثير تداخل. أحيانًا يكون عنا الشي اسمه ATYPical Gout يكون بأكثر من مفصل و يشبه ال RA

سلايد - 2 - :

1✓ * ليه هاد المرض ارتبط باسم داء الملوك ؟
* لانه مرتبط بالبروتينات الموجودة بالحمة ، واللحمة عادةً سعرها مرتفع ، هي وال Sea food ، الأكل البحري غني بالبروتينات (Purins) وغالي ، كمان الكحول الاشي ال fine زي ال wine والانواع التانية مش ال beer بتكون غالية كثير فسموه ال arthritis of the rich

2✓ - بدنا نحكي شغلة مبدأية :- ال mono sodium urate crystal ⟹ سموها هيك لانه احنا حكينا انه الأغذية الغنية بال Purins بصيرلها أيض بالجسم وال end Product الها هو uric acid هو waste Product المفروض يطلع بال urin ، الناس يلي تاكل أشياء غنية بالبروتين (Purin) ، هدول الناس بصير عندهم uric acid بدمهم ، وال uric acid مرتبط بال sodium ليش ؟ لانه extracellular ion هو ليش نوع ال crystal يلي بتصير هي

Subject   Date   No.

هو monosodium crystal يعني ال Na

extracellular وال uric acid بيضه extracellular

بال circulation مع الصوديوم يلي تركيزه بالدم من

135 - 145 meq/Liter فتكون monosodium urate crystal

* السؤال يلي بدنا نسأله على هاي الجملة انه

هي بتدلنا على process كيميائية بتصير

شو هي ؟

- هلأ صار عندي ال hyperurecimia ارتفع ال

uric acid بال blood ، برتفع بالدم لدرجة انه

التركيز تبعه يوصل لل saturation ، هلأ ال uric acid حالته

هيك هو waste product بطلع بال urin يعني بذوب

بالمي يعني هو ما فيه مشكلة فيه لحالة كـ material

من ليش بصير ليش بصيرله crystal deposition وبصير اشي

صلب ؟ لأنه بوصل لل saturation ، ال solubility اله

limited ، كيف الشط على البحر الميت عشانه

بكون فيه كثير املاح ، كيف لما تعملوا شاي ،

نفس الشي ال uric بذوب لحد معين ، حده

كأنه 380 M/l بعد هيك ببلش يترسب يصيرله

Deposition على شكل crystals مع الصوديوم

* هلأ عنا enzyme اسمه Peglotic ase ، هو

دواء العمل عن طريق ربط enzyme اسمه urecase

بال Polyethylene glycol وصار دواء مناخده

parentral مش oral .

* ال urecase موجود عند الحيوانات الأخرى بس مش

موجود عنا ال urecase وظيفته يحول ال uric acid

Subject Date No.

إذا Alanotine هاد ما يصيره Deposition حتى لو ارتفع.
uric acid → urecase → Alantoine
↓
more water soluble

* الانسان كـ كائن ما عنده هاد ال enzyme
فبس يوصل حده يصير عنا منا ال crystals
uric acid

* ال hyperuricemia كلها ما بتعمل gout ،
ال gout بكون فيه crystals موجودة بال
Joints ، ونوع ال crystals هو monosodium
urate crystals

ال Purin من وين بيجينا؟ ✓3
① exogenous من الأكل
② endogenous ← اكثريا تاعتنا بس تتكسر

* معناها ليش بصير عندي hyperuricemia
إما بنه عندي مشكلة بال excretion ①
أو / بالإضافة
Production ②
(cover) ← exo / endo or both

Subject Date No.

* ال causes متكون ← 1°
← 2°

eg A* حدا عنده مشكلة ال hyperuricemia انه بياكل seafood كتير ، ممكن لو عمل control على اكله بخف ،

b* ركن حدا بياخد أدوية بترفع ال uric acid زي ← Thiazide ، Aspirin (بجرعات معينة)
لو شلنا الدواء الأمور بتصير control

eg (b + A) معمول 2° causes

* ال 1° حدا بتولد عنده انزيم ناقص ، احد الانزيمات يلي تحول الغذ للبروتين فيها مشكلة .

* ال Podagra مصطلح يطلق لما يكون الشي فيه acute inflammation ، زي الصورة بتتوقع انه يكون فيه وجع أو Pain فيه Swelling ، warmth ، redness
منطقة منتفخة حامية بتوجع

* في الشي ثاني بال gout يكون هو chronic هو tophi
يعني mass الشي طالع بس مش inflamed و هو الشي
الي chronic

N O T E B O O K

1 ✓ Monosodium urate crystals preferentially form in cartilage and fibrous tissues where they are protected from contact with inflammatory mediators.

Gout ال مراحل ٣ والواحد منها حاس باسم Silent وهاي مرحلة متقدمة

✓2 The deposition of crystals may continue for months or years without causing symptoms; it is only when the crystals are shed into the joint space that inflammatory reaction occurs precipitating an acute attack of gout.

المريض يكون عايش عادي ومستقر

✓3 The shedding of crystals can be triggered by a number of factors including direct trauma, dehydration, acidosis or rapid weight loss.

4✓ The most appropriate time to measure serum urate for monitoring purposes is when the attack has completely resolved.

✓ Although the attack is extremely painful, it is usually self-limiting resolving spontaneously in 1–2 weeks. → أسبوع - ٥ أيام بتروح لحالها

فش داعي نعمل اشي تاني

✓ Inappropriate management of gout can result in chronic tophaceous gout with polyarticular, destructive low-grade joint inflammation, joint deformity and tophi.

Subject Date No.

سلايد - 3 :

V1 واحد مش منتبه للـ hyperuricemia لأنه ما اله أعراض تجاوز level الـ solubility تكون عنده crystals تجمعت بالـ Joints مخبية حالها ما شافها جهاز المناعة، ما عملت triggering للـ immune response ما فيه inflammation بالمنطقة، شوي شوي ع بعمل triggering للـ inflammation ؟؟ بصير immune response يهاجم الـ crystals ؟ بكون المريض ماشي بتخبط ايده ولا اصبع رجله بالطاولة الـ crystal بصيرلها shedding بتتكسر، أشياء صغيرة منها بتطلع للـ synovium space بتصير ظاهرة لجهاز المناعة، بصير immune response تجاهها وبصير عنا inflammation

V2 انه ممكن يستمر الـ deposition فترات طويلة قبل ما المريض يعرف ويتشخص بالـ gout.

V4 لحد الآن احنا ما حكينا عن Sodium uric acid level

- هل فيه Target انا بدي اوصله ؟
- نعم، مش رح نحكي عنه هلأ بنحكي عنه بعدين بس نوصل الـ Algorithm، لما بدنا نأخذ الـ serum level مشان نعرف اذا فيه hyperuricemia ولا لأ هو عادة بعد ما تخلص الـ acute attack مش During الـ attack

NOTEBOOK

Subject Date No.

5✓ المريض كثير بتوجع لدرجة ما بتحمل هوا ولا ورقة تيجي عليه

* برأيكم بنعطي TT بال acute gout attack ولا لأ؟ لازم نعطي TT لانه كثير بوجع وبكون العلاج مسكن أو colcheicine أو corticosteroid بنعطيهم لا، for their anti inflammatory action المشكلة هنا هي بال inflammation بدهم يعملوا anti inflammatory ، هم رح يعملوا anti- Pain relief as anti-inflammatory

6✓ chronic tophaceous ⇐ يلي هي chronic stage ال Podagra بتكون acute ، لما المفصل يكون أحمر منتفخ بوجع، أما ال tophaceous هو عبارة عن visible او Palatable masses موجودة بال soft tissue أو ال cartilage أو around the joint وبكون لونها يا yellowish أو whitish ، اذا هي يا بتحس يا بتنشاف وما بتكون inflamed ولا painful ولكن ممكن تكون تغير inflamed و painfull ولكن هي عادةً لا. واذا صارت ممكن تعمل Destruction للJoint بجزء ال structure تبعه فبالنهاية رح تأثر على ال function فممكن تؤدي ل deformitis ، وهاد اذا الواحد ما نسيطر على الوضع

✓ Risk factors:

1. • Hyperuricaemia is one of the main risk factors - occurs in about 15–20% of the population

2. • Genetics: Common primary gout in men often shows a strong familial predisposition (the genetic basis for this is not fully understood).

3. • Renal disease: Gout is frequently associated with kidney disease, each being a risk factor for the other.

4. • Co-morbidities

5. • Studies have shown obesity, weight gain and hypertension all to be independent risk factors for the development of gout.

Box 54.1 Risk factors for gout

Genetics
Renal disease
Co-morbidities, for example, obesity, dyslipidaemia, glucose intolerance, hypertension
Diet
Alcohol consumption
Medication

6. • Diet: Gout has often been associated with a rich lifestyle and excesses in diet (red meat, seafood, but not a diet high in purine-rich vegetables).

大容

Subject Date No.

سلايد - 4 :-

2. نلاحظ انه حكوا 1° يعني فيه 1° وفيه 2°
وهو هاد المرض أكثر بال men من ال women بنسبة
(3.6 : 1)
men women

لكن بعد ال menoPausal (انقطاع الطمث) بترتفع
ال incidence انه يصير عند ال women ← gout
لانه ال estrogen هو uricase يعني بطلع ال uric acid بال urin .
urin

- بعد ال menoPausal تقل ال estrogen فبتزيد نسبة
ال gout .

3. ال Renal disease شو علاقته بال gout ؟
* علاقته bidirictional يعني ال renal disease
بعمل gout ، وال gout بعمل renal disease
أو خلينا نحكي انه ال Renal disease هو Risk
لل gout , والعكس صحيح .
* كيف بكون ال renal disease هو Risk for
gout ؟
← عن طريق ال under excretion لل uric acid
فيصير hyperuricemia بسبب ال renal disease
وبالنهاية بيؤدي الى زيادة ال uric acid فوق
مستوى ال saturation ، بصير deposition وبصير
gout

Subject Date No.

* طب كيف ال gout ممكن يكون ال Risk factor
e Renal Disease

* ال uric acid مرتبط بتكوين ال crystal ممكن
يعمل uric acid stones بصير deposition بال interstasial
ال kidney tubules

* مفاجأة يلي عنده kidney disease متوقع يصير عنده gout
والعكس صحيح، يعني المريض عادةً بكون عنده both
بكونوا assosiated مع بعض

* ال gout كمان بكون assosiated مع ال CVD
يلي هي نقطة 4. ⇐ comorbidity، عادةً موجودين
مع بعض ، dyslipidemia، metabolic syndrome، poor
glycemic controle، Hypertension، Polycystic ovary
syndrome، وال Diabetes يلي هي metabolic syndrome

5. بالجدول، فيها كل ال Risk factor بس غيرها
عند ال comorbidities زيادة dyslipidemia وال
glucose intolerance

6. لاحظوا بالدراسات. انه ال Purin High in Animal food ~~cotton~~
مع associated أكثر مع ال gout من ال High
Purin Vegetable food زي العدس الحمص الفطر
فإذا بدنا ننصح مريض gout نركز على الأشياء الحيوانية
مش النباتية. خفف منها.

N O T E B O O K

- Alcohol: Increased daily consumption of alcohol is associated with a higher risk of gout. Alcohol also raises lactic acid levels in blood, which inhibits uric acid excretion. → يعني زي 2 mechanisms
- Medication: A number of drugs are associated with increased uric acid levels - Table 109-2.
- Radiotherapy and chemotherapy in patients with neoplastic disorders can cause hyperuricaemia because of increased cell breakdown. → هدول أحد ال Risk factor ال gout لانهم بعملوا Destruction للخلايا

Table 54.1 Causes of primary and secondary gout

Primary gout	Secondary gout
1. Idiopathic	1. Increased uric acid production
2. Rare enzyme deficiencies:	A. Lymphoproliferative/ Myeloproliferative
A – Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency (HPRT)	B. Chronic haemolytic anaemias Secondary polycythemia Severe exfoliative psoriasis Gaucher's disease Cytotoxic drugs Glucose-6 phosphate deficiency High purine diet overproduction
B – Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase super-activity Ribose-5-phosphate AMP-deaminase deficiency	2. Reduced uric acid secretion Renal failure Hypertension Drugs (diuretics, aspirin, ciclosporin) Lead nephropathy Alcohol Down's Syndrome Myxoedema Beryllium poisoning

TABLE 109-2 Drugs Capable of Inducing Hyperuricemia and Gout

1. Diuretics	2. Ethanol	3. Ethambutol
4. Nicotinic acid	5. Pyrazinamide	6. Cytotoxic drugs
7. Salicylates (<2 g/day)	8. Levodopa	Cyclosporine

TABLE 109-3 Clinical Manifestations of Gout

Classic acute gout ("podagra")	Monoarticular arthritis Frequently attacks the first metatarsophalangeal joint, although other joints of the lower extremities are also frequently involved Affected joint is swollen, erythematous, and tender
Interval gout	Asymptomatic period between attacks
Tophaceous gout	Deposits of monosodium urate crystals in soft tissues Complications include soft tissue damage, deformity, joint destruction, and nerve compression syndromes such as carpal tunnel syndrome
Atypical gout	Polyarthritis affecting any joint, upper or lower extremity May be confused with rheumatoid arthritis or osteoarthritis
Gouty nephropathy	Nephrolithiasis Acute and chronic kidney disease

Subject Date No.

سلايد - 6 :

بيغذي 3 من أصابع

اليد بمرض ال carpal tunel اذا صار ضغط عليها

ممكن يؤدي إلى خدرانه منا هذه ال 3 أصابع

فإذا tophi عملت ضغط على هاد ال nerve

بصير ال carpal tunnel syndrom، بعملوله surgery

بسيطة. كخففوا الضغط عنه وبخفف الأعراض والألم

* بالنسبة لجدول ⇐ (109-3)، عند ال ATypical

gout، عادةً ال gout بصير بال lower extrimety

لكن ممكن يطلع على ال other joints، وبال ATypical

عادي يؤثر على أي joint.

* عند ال gouty nephropathy ممكن المريض يجيني

عنده acute أو chronic ⇐ kidney disease بغض

النظر هو يعرف عن حاله أو لأ، بجوز يعرف عن حاله بس مش

كثير مهتم أو ال mangment مش كثير مربوطة مش كاملة

وبجوز ما يعرف عن حاله.

Nephrolithiasis ⇒ urate stones يعني في عنده

بال kidney وتؤدي إلى Acute أو chronic

تؤدي ل obstruction ⇒ obstructional kidney Disease

يؤدي ل Acute or chronic kidney Disease هذا ال

clinical manifestation of gout

N O T E B O O K

Presentation and diagnosis

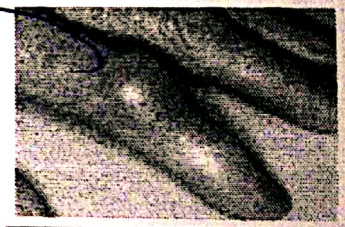
1. ✓ An acute attack of gout has a rapid onset, with pain being maximal at 6–24 h of onset and spontaneously resolving within several days or weeks.

2. ✓ The first attack usually affects a single joint in the lower limbs in 85–90% of cases, most commonly the first metatarsophalangeal joint (big toe). Next most frequent joints: mid-tarsi, ankles, knees and arms.

Tests of Diagnosis بال وتذكروها

3. ✓ The affected joint is hot, red and swollen with shiny overlying skin (Even the touch of a sheet on the affected joint is too painful for the patient to bear.

منفوخة ملتهبة ← بتلمع



4. ✓ The patient may also have a fever, leucocytosis, raised ESR.

5. ✓ The attack may also be preceded by prodromal symptoms as anorexia, nausea or change in mood. ← attack مراحل فيه ناس تتنبأ انه راح يجيها

من أعراضها الي علاقة بال Gout وبتصير كمان مع مرضى ال epilipsy

Subject Date No.

سلايد 7 :-

1) حكينا ه self limiting خلال اسبوع اسبوعين بتعالج وبروح ، وال Pain بكونه Sever من البداية بيلين من ال Peak ويهدى بالتدريج بخف .

عشان هيك بس نحكي عن ال Algorithim رح يكون أحد ال Recommendations انه اعطي as Soon as Possible ← anti-inflammatory agent ال maximum efficacy حاولوا ما تتأخروا عنه

وبس

1 ✓ The gold standard for the diagnosis of gout is the demonstration of urate crystals in synovial fluid or in a tophus.

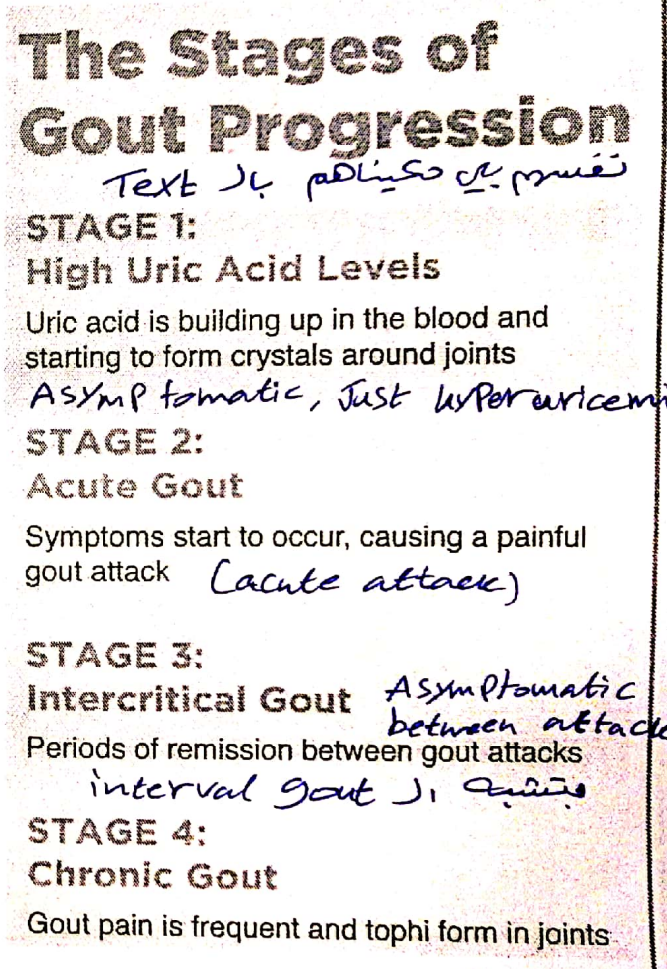
2 ✓ Gout & septic arthritis may co-exist & in order to exclude septic arthritis synovial fluid is sent for Gram staining and culture.

3 ✓ The course of gout follows a number of stages; initially, the patient may be asymptomatic with a raised serum uric acid level.

4 ✓ Some patients may only ever experience 1 attack, but often a 2nd attack occurs within 6–12 months.

5 ✓ Subsequent attacks tend to be of longer duration, affect more than one joint and may spread to the upper limbs. → الوضع يصير يتقدم، بتتحول لمفاصل جديدة، الشدة بتزيد. ← Progressive

6 ✓ Untreated disease can result in chronic tophaceous gout, with persistent low-grade inflammation in a number of joints resulting in joint damage and deformity.



سلايد - 8 :

- ال VI التبهوا انو ماحكينا ال uric acid level ال VI
حتى لو hyperuricemia انت ما بتقدر اذا عنده
urate crystal ولا لأ . ال hyperuricemia لا تعني انه
ال crystal تكونت هي risk factor مع ولكنها لا تدل .
- مثل بال peptic ulcer ال vs ال gold standred
هو endoscopy ← Direct visualisation فش مجال
هون بدي آخذ sample من ال Joint يلي ملتهب
وأشوف تحت الميكروسكوب اذا فيه sodium urate
crystals . هاد gout مافيها شك ميزتها . عرفتها .
* وطبعًا هاي شغلة مش سهلة لانو عم نحكي عن
Acute gout attack بكون الألم صعب لدرجة لو تنفخ
عليها بتوجع ، كيف بدك تحط بال needle بال Joint
مشعب منوب ، ممكن اعمل تخدير موضعي مثلًا ممكن
لكن لازم المريض يوافق لانو كثير الوجع بكون

Subject Date No.

V2 ممكن هاد ال Joint الملتهب يكون التهاب
septic بكتيري micro organsim causes the
inflammation of the Joint

* ال septic arthritis الها علاقة مضاعفات خطيرة
ممكن سبب الالتهاب أكثر من سبب مش بس
septic مش بس micro organsim يكون كمان
monosodium crystal ، ممكن سبب الالتهاب بس بكتيريا
أو M.O وممكن بس gout ، ممكن both معاً ،
سوى اذا عملنا ال gold standard ، أشوف مش
بس ال monosodium crystal أعمل gram stain
و culture لانه نفس ال presentation ، انا شو بده
يدلني أشوف البكتيريا ال stain وال culture وهيك
انا بقدر اعمل exclude لل septic arthritis
لانه اذا طلع both بدنا نعالج both هيك وهيك
بال Anti-biotic

V3 فيه crystals لسا عم بتجمع وتتكون وهيك
Asymptomatic

V4 بعض الناس ال attack بتجي معهم مرة
واحدة بحياتهم وبس عادةً ال first attack
بتجيها كمان سنة another attack
عادةً بكون ال attack التانية بتجي لانه الأولى ما
الفعل عليها ~~mangments~~ gap
controle

*مش ضروري اي اللي بنشوفه هيك يكون gout بس هنا شكلاً

ال presentation الها بتشابه شي (warts أو ...)

Tophi deposition can occur anywhere in the body, but they are commonly seen on the helix of the ear, within and around the toe or finger joints, on the elbow, around the knees or on the Achilles tendons.

كله حكيناه

CLINICAL PRESENTATION Acute Gouty Arthritis

General

- Gout classically presents as an acute inflammatory monoarthritis. The first metatarsophalangeal joint is often involved ("podagra"), but any joint of the lower extremity can be affected and occasionally gout will present as a monoarthritis of the wrist or finger. The spectrum of gout also includes nephrolithiasis, gouty nephropathy, and aggregated deposits of sodium urate (tophi) in cartilage, tendons, synovial membranes, and elsewhere.

Signs and Symptoms

- Fever, intense pain, erythema, warmth, swelling, and inflammation of involved joints.

Laboratory Tests

- Elevated serum uric acid concentrations; leukocytosis.

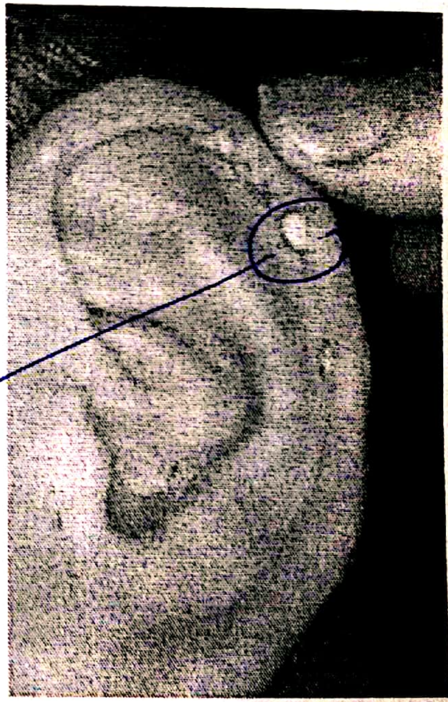
ال ESR ممكن يكون عالي كمان

Other Diagnostic Tests

- Observation of MSU crystals in synovial fluid or a tophus.
- For patients with long-standing gout, radiographs may show asymmetric swelling within a joint or subcortical cysts without erosions.

صورة يشوفوا ال tophi

investigation منه كثير يعملوها و بدوروا أكثر



tophi.