Reumatologia 2010; 48, 6: 425–428

Dna moczanowa – aktualne spojrzenie na diagnostykę i leczenie

Gout: the current look at diagnostics and treatment

Ewa Gińdzieńska-Sieśkiewicz, Stanisław Sierakowski, Izabela Domysławska, Agnieszka Sulik

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Słowa kluczowe: dna moczanowa, zespół metaboliczny, leczenie.

Key words: gout, metabolic syndrome, treatment.

Streszczenie

W pracy przedstawiono najnowsze doniesienia na temat współistnienia dny moczanowej oraz bezobjawowej hiperurykemii z zespołem metabolicznym. Biorąc pod uwagę wyniki najnowszych badań, celowe wydaje się wczesne leczenie hiperurykemii bezobjawowej, zwłaszcza u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Summary

Treatment and management in asymptomatic hyperuricemia especially in patients with the metabolic syndrome is presented. Early treatment of hyperuricemia in the case of hypertension and high cardiovascular risk seems to be necessary.

Wstęp

Dna moczanowa jest spowodowana krystalizacją moczanu sodu w tkankach (stawy, nerki, skóra) i jest ściśle związana ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej 6,5 mg/dl (390 mmol/l). Na całym świecie liczba chorych na dnę moczanową szybko się zwiększa. W krajach wysoko rozwiniętych w ostatniej dekadzie wzrost zachorowalności wynosi ponad 200%. Obecnie wiadomo już, że dna moczanowa jest ściśle związana z otyłością i cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Około 50% chorych na dnę ma jednocześnie objawy zespołu metabolicznego. Dna występuje u ok. 2% osób dorosłych i jest najczęstszą przyczyną zapalenia stawów u mężczyzn.

Hiperurykemia – czy należy ją leczyć?

Powszechnie wiadomo, że hiperurykemia nie jest jednoznaczna z dną. Do rozwoju dny prowadzi odkładanie się kryształów moczanu sodowego w tkankach. Powikłania hiperurykemii wynikają z właściwości fizycznych kwasu moczowego, który w większym stężeniu wytrąca się w płynach ustrojowych. Wytrącanie moczanów w niższej temperaturze (ok. 30°C) występuje już w stężeniu 4 mg/dl, dlatego igiełki kryształów moczanu jednosodowego odkładają się w tkankach słabo unaczynionych (ścięgna, więzadła) i nieunaczynionych (chrząstka), np. w małżowinach usznych, w pobliżu stawów obwodowych. Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia izolowanej hiperurykemii, natomiast liczba chorych z hiperurykemią stale się zwiększa. Według obowiązujących wytycznych EULAR (2006 r.) dotyczących leczenia i rozpoznawania dny moczanowej, izolowaną hiperurykemię należy jedynie obserwować, ocenić czynniki ryzyka i zmodyfikować styl życia. Według tych zasad leczenie hiperurykemii powinno się rozpoczynać, gdy stężenie kwasu moczowego wynosi w surowicy > 12 mg/dl (713,8 µmol/l) lub jego wydalanie dobowe przekracza 1100 mg. Wyjątek stanowią zespół rozpadu guza nowotworowego i choroby limfoproliferacyjne. Leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w osoczu jest natomiast

Adres do korespondencji:

dr med. Ewa Gińdzieńska-Sieśkiewicz, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, e-mail: ewajsieskiewicz@op.pl

wskazane u chorych: z nawracającymi napadami dny, z artropatią, guzkami dnawymi lub zmianami radiologicznymi spowodowanymi dną [1]. Wydaje się jednak, że przy obecnym stanie wiedzy na temat niekorzystnego wpływu hiperurykemii na ryzyko rozwoju wielu chorób, zwłaszcza skojarzonych z zespołem metabolicznym, należy podejmować leczenie dużo wcześniej, nie czekając na bardzo duże stężenie kwasu moczowego oraz na typowy atak dny.

Hiperurykemia a zespół metaboliczny

W wielu publikacjach podnosi się problem hiperurykemii i otyłości. Wykazano, że u pacjentów ze zwiększonym obwodem pasa istnieje większe ryzyko wystąpienia hiperurykemii [2]. Większą skłonność do hiperurykemii mają głównie pacjenci z tzw. otyłością trzewną [3]. Podkreśla się, że czynnikiem regulującym współistnienie otyłości z hiperurykemią, poza uwarunkowaniami dietetycznymi, jest leptyna [4].

Wykazano także zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u chorych z hiperurykemią. Yoo i wsp. u 4000 przebadanych mężczyzn z hiperurykemią stwierdzili zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [5]. Już w latach 60. ubiegłego stulecia zaobserwowano, że hiperinsulinemia oraz insulinooporność zmniejszają klirens nerkowy kwasu moczowego. Wykazano również, że stężenie kwasu moczowego w surowicy może być zwiększone w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy, jeszcze długo przed rozwojem jawnej cukrzycy typu 2 [6, 7]. W jawnej rozwiniętej cukrzycy stężenie kwasu moczowego może się znormalizować, a nawet zmniejszyć, ponieważ hiperglikemia działa urykozurycznie, upośledzając reabsorpcję kwasu moczowego [8]. Hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia są również czynnikami ryzyka rozwoju dny moczanowej, zwłaszcza u chorych po 50. roku życia [9, 10].

W czasie ostatnich kilkudziesięciu lat w badaniach klinicznych i epidemiologicznych jednoznacznie potwierdzono związek hiperurykemii z występowaniem zawału serca, udaru mózgu oraz wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej, zwłaszcza w przypadkach ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego.

Częstość występowania hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym wynosi wg różnych autorów od 3% do 54% i w większości doniesień kilkakrotnie przewyższa analogiczne wartości w populacji ogólnej, które wynoszą 0,5–14% [11]. Hiperurykemia jest ściśle związana z nadciśnieniem tętniczym i odwrotnie. W prospektywnych badaniach prowadzonych z udziałem dużej populacji w ramach *Framingham Study* wykazano, że stężenie kwasu moczowego w surowicy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego [12]. W badaniu RISK przeprowadzonym w populacji polskiej stwierdzono, że ok. 15% chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym ma hiperurykemię, natomiast zwiększenie stężenia kwasu moczowego jest markerem progresji niewydolności nerek u tych chorych [13]. Czynnikami odpowiedzialnymi za zmniejszenie klirensu nerkowego kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym są zmiany hemodynamiczne w nerkach, zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, nasilenie przeciwtransportu litowo-sodowego, wzrost reabsorpcji zwrotnej sodu oraz insulinooporność [14].

Sama hiperurykemia może również wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego przez zwiększenie okołokłębuszkowej produkcji reniny, obniżenie neuronalnej syntetazy tlenku azotu (NO) w plamce gęstej, zwiększoną aktywność układu współczulnego, zapalenie naczyń nerkowych poprzez stymulację jądrowych czynników transkrypcyjnych, uwalnianie cytokin prozapalnych, arteriolopatię przedkłębuszkową oraz zapalenie i włóknienie cewkowo-śródmiąższowe [15].

Istnieją przesłanki, że zmniejszenie stężenia kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi. Według wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) 2007 i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2008 r. celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych przez obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za prawidłowe oraz poprzez leczenie pozahipotensyjne. Leczenie pozahipotensyjne to modyfikacja czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego, do których zaliczana jest również hiperurykemia [16].

Hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia także stanowią czynniki ryzyka rozwoju dny moczanowej, zwłaszcza u chorych po 50. roku życia [17]. Hiperurykemia zwiększa agregację płytek i jest czynnikiem miażdżycorodnym. Podkreśla się również bezpośredni negatywny wpływ hiperurykemii na wytwarzanie tlenku azotu w obrębie śródbłonka naczyniowego [15]. Na podstawie wyników badania *First National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES I) Freedman i wsp. udowodnili, że każdy wzrost wartości kwasu moczowego o 60 μmol/l jest związany ze zwiększeniem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej u kobiet o 48% [18].

Leczenie hiperurykemii

Wobec tak oczywistych przesłanek, że izolowane duże stężenie kwasu moczowego w surowicy jeszcze przed wywołaniem ataku typowej dny jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego, należy każdego chorego z hiperurykemią obserwować

pod tym kątem i odpowiednio wcześnie zastosować leczenie prowadzące do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego. Pierwszym i oczywistym krokiem do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy powinna być dieta ubogopurynowa. Wydaje się, że zalecenie EULAR mówiące o tym, że w bezobjawowej hiperurykemii stosowanie allopurynolu nie jest wskazane, powinno być zweryfikowane i u chorych z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą izolowaną hiperurykemią należy wprowadzić leczenie allopurynolem (wg rekomendacji EULAR podstawowy lek zmniejszający stężenie kwasu moczowego w surowicy) [1]. W przeprowadzonych badaniach wykazano normalizację wartości ciśnienia tętniczego już po 4 tygodniach leczenia allopurynolem w dawce 200 mg/dobę u chorych z hiperurykemią wynoszącą > 6 mg/dl i nadciśnieniem tętniczym [19].

Zgodnie z wytycznymi EULAR w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza z towarzyszącą hiperlipidemią, należy rozważyć zastosowanie losartanu i fenofibratu. Oba leki wykazują umiarkowane działanie moczanopędne. Losartan zmniejsza stężenie kwasu moczowego już po 4 godzinach po podaniu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą hiperurykemią [20]. Poza fenofibratem również atorwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia kwasu moczowego – badanie *GREak Atorvastatin and Coronary Heart Disease* (GREACE) [21]. Należy unikać podawania leków moczopędnych, które są najczęstszą przyczyną wywołania napadu dny moczanowej u osób starszych. Wykazano, że w leczonym nadciśnieniu tętniczym hiperurykemia sięga 30–50%, a w nieleczonym 3–38% (wpływ leków moczopędnych) [13].

Allopurynol jest odpowiednim lekiem do długofalowego zmniejszania stężenia kwasu moczowego w surowicy. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki (100 mg/dobę) i zwiększać ją o 100 mg co 2–4 tygodnie, do dawki maksymalnej 800 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Dawkę leku należy zawsze dostosować do klirensu kreatyniny oraz do innych leków stosowanych przez chorego. W przypadku stwierdzenia objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem allopurynolu można zastosować inne inhibitory oksydazy ksantynowej, lek moczanopędny lub przeprowadzić odczulanie (wyłącznie w przypadku łagodnych zmian skórnych) [1, 22]. Allopurynol może wywoływać skutki niepożądane, zwykle łagodne, w postaci zmian skórnych (2%), ale także rzadki, lecz potencjalnie zagrażający życiu, zespół nadwrażliwości na allopurynol (*allopurinol hypersensitivity syndrome* – AHS), na który składają się: rumieniowa złuszczająca osutka skórna, gorączka, zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie nerek, eozynofilia (inna nazwa tego zespołu to *drug rash with eosynophilia and systemic symptoms* – DRESS). Zespół nadwrażliwości na allopurynol występuje często u chorych przyjmujących tiazydowe leki moczopędne. Za działania niepożądane odpowiedzialny jest metabolit leku – oksypurynol [23]. W wielu badaniach wykazano, że allopurynol przez zahamowanie aktywności oksydazy ksantynowej ma działanie antyoksydacyjne, kardioprotekcyjne, poprawia funkcje śródbłonka naczyniowego oraz wydolność mięśnia sercowego, zmniejsza częstość występowania incydentów wieńcowych [24]. Obecnie uważa się, że nie ma konieczności kontynuowania do końca życia chorego raz wprowadzonego leczenia allopurynolem.

Leki moczanopędne – probenecyd i sulfinpyrazon – nie są w Polsce zarejestrowane. Można je stosować u chorych z prawidłową czynnością nerek, ale są one względnie przeciwwskazane u chorych z kamicą nerkową. Benzbromaron również nie jest zarejestrowany w Polsce, może być stosowany indywidualnie u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Z uwagi na możliwość uruchomienia złogów moczanu sodu podczas pierwszych miesięcy leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego, napadom dny można zapobiec dzięki stosowaniu kolchicyny (0,5–1 mg/dobę) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z uwzględnieniem gastroprotekcji [1, 22].

Nowym lekiem zmniejszającym hiperurykemię jest febuksostat (Adenuric) – selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej, metabolizowany w wątrobie, podawany doustnie w dawkach 80–120 mg/dobę. Dawka 40 mg febuksostatu odpowiada dawce 200–300 mg allopurynolu. Wskazania do terapii tym preparatem to leczenie przewlekłej hiperurykemii w przebiegu dny guzkowej i/lub dnawego zapalenia stawów obecnie lub w wywiadzie. W dnie moczanowej zalecany jest w dawce 80 mg raz na dobę, wraz z profilaktyką napadów dny (kolchicyna w małej dawce przez 6 miesięcy), ponieważ jest on lekiem, który często wywołuje napad dny. Lek ten nie jest zalecany w zastoinowej niewydolności krążenia oraz u pacjentów z chorobą wieńcową, natomiast może być stosowany w łagodnej niewydolności nerek oraz w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji allopurynolu. W badaniach klinicznych (APEX, FACT III fazy) lepiej, szybciej i na dłużej zmniejsza stężenie kwasu moczowego w surowicy. Polecany jest zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek oraz podczas przewlekłego leczenia cyklosporyną. Jest on skuteczny zwłaszcza u osób ze znaczną hiperurykemią (> 10 mg/dl), np. w zespole rozpadu guza nowotworowego. Do najczęstszych objawów niepożądanych należy zwiększenie stężenia aminotransferaz [25, 26].

W fazie badań klinicznych pozostają preparaty rekombinowanej urykazy, np. peglotykaza (Krystexxa), która jest pegylowaną urykazą. Przeprowadzono dotychczas 3 badania kliniczne u chorych z ciężkim przebiegiem dny moczanowej w postaci guzkowej. Lek jest stosowany

dożylnie w dawce 8 mg *i.v.* co 2 lub 4 tygodnie. Powoduje on zmniejszenie hiperurykemii. Leczenie tym preparatem jest jednak kosztowne, immunogenne i powoduje wiele reakcji niepożądanych, w tym zaostrzenia dny podczas terapii (do 80%), hemolizę i hemoglobinurię [27–29].

Po przeprowadzonej analizie piśmiennictwa bezsporna wydaje się konieczność przeprowadzenia długofalowych badań klinicznych u chorych z bezobjawową hiperurykemią, zwłaszcza u osób z cechami zespołu metabolicznego. Konieczne są też dalsze badania wpływu leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego u chorych z bezobjawową hiperurykemią, jeszcze przed wystąpieniem bezobjawowej dny moczanowej, ale ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, dyslipidemią, otyłością oraz chorobą wieńcową. Każdego pacjenta z dną moczanową należy diagnozować w kierunku zespołu metabolicznego.

Piśmiennictwo

1. Zhang W, Doherty M, Bardin J, 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65: 1312-1324 (także: Medycyna Praktyczna 2007/6; wydanie specjalne, 39-48).
2. Freig DI, Nakagawa T, Karumanachii SA, et al. Nephron Number, Uric Acid and Renal Microvascular Disease in The Patogenesis of Essential Hypertension. Kidney Int 2004; 66: 281-287.
3. Lee J, Sparrow D, Vokonas S, et al. Uric acid and Coronary Heart Disease Risk: evidence for a Role of Uric acid in the Obesity-Insulin resistance Syndrome. Am J Epidemiol 1995; 142: 3-8.
4. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. Jpn Heart J 2003; 44: 527-536.
5. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J 2005; 69: 929-933.
6. Herman JB, Keyman A. Hyperglycemia and uric acid. Isr J Med Sci 1969; 13: 507-511.
7. Herman JB, Medalie JH, Groen JJ. diabetes prevalence and serum uric acid. Observations among 10000 men in survey of ishaemic heart disease in Israel. Diabetes 1967; 16: 858-868.
8. Padova J, Patchefsky A, Onesti G. The effect of glucose loads on renal uric acid excretion in diabetic patients. Metabolism 1964; 13: 507-511.
9. Fox H, John D, Dwosh I, et al. Hyperuricemia and Hypertriglyceridemia: Metabolic Basis for the Association. Metabolism 1985; 34: 8-16.
10. Gibson T, Graham R. Gout and hyperlipidaemia. Ann Rheum Dis 1974; 33: 298-303.
11. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Engl J Med 1966; 275: 457-463.
12. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension 2005; 45: 28-33.
13. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Związek hyperurykemii z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK. Arterial Hypertension 2008; 12: 190-199.
14. Cannella AC, Mikuls TR. Understanding treatments for gout. Am J Manag Care 2005; 11: S451-S458.
15. Toma I, Kang J, Meer E, et al. Uric acid triggers rennin release via a macula densa-dependent pathway. Presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; November 2007; San Francisco, CA. F-PO240.
16. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Losartan, allopurynol – czy są dowody, że hiperurykemia może stać się kolejnym celem terapii w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym? Arterial Hypertension 2009; 13: 219-238.
17. Gibson T, Kilbourn K, Horner I. Mechanism and treatment of hypertriglyceridemia in gout. Ann Rheum Dis 1979; 38: 31-43.
18. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. Am J Epidemiol 1995; 141: 637-644.
19. Kanbay M, Ozkara A, Selcky Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearence, and proteinuria in patients with normal renal functions. Int Urol Nephrol 2007; 39: 1227-1233.
20. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al. Pilot study of uricosuric effect of DuP-, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 333-335.
21. Athyros VG, Mikhaiilidis DP, Liberopoulos EN, et al. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 118-127.
22. Zimmermann-Górska I. Aktualne możliwości leczenia chorych na dnę moczanową. Reumatologia 2009; 47: 75-81.
23. Markel A. Allopurinol – induced DRESS Syndrome. IMAJ 2005; 7: 656-660.
24. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. Circulation 2006; 114: 2508-2516.
25. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005; 353: 2450-2461.
26. Shumacher HR Jr, Becker MA, Wortman RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59: 1540-1548.
27. Sundy JS, Baraf HS, Becker MA, et al. Efficacy and safety of intravenous (IV) Pegloticase (PGL) in subjects with treatment failure gout (TFG): Phase 3 results from GOUT1 and GOUT2. Arthritis Rheum 2008; 58 (Suppl): S400-S401.
28. Gigiel E, Hrycaj P. Nowe leki w leczeniu dny moczanowej. Reumatologia 2009; 47: 344-347.
29. Terkeletaub R. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. Arthritis Res Ther 2009; 11: 236 (doi:10.1186/ar2738).