

Leczenie dny moczanowej u pacjentów po przeszczepieniu narządu

Treatment of gout in patients after organ transplantation

Bożena Jaszczuk, Małgorzata Wiśłowska

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

Słowa kluczowe: dna moczanowa, hiperurykemia, kwas moczowy, transplantacja.

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, transplantation.

Streszczenie

Występowanie dny moczanowej u pacjentów poddanych przeszczepowi narządu stanowi istotny problem, sprawiający niejednokrotnie trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Hiperurykemia występuje u 5–84%, a dna u 1,7–28% pacjentów po przeszczepieniu narządu mięsistego. U biorców narządów obok powszechnie występujących w populacji czynników ryzyka istnieją czynniki charakterystyczne dla tej grupy, takie jak: stosowanie diuretyków, leków immunosupresyjnych oraz, bardzo często współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub nerki przeszczepionej. Częstość występowania napadów dny zależy w dużej mierze od stosowanego u chorego leczenia immunosupresyjnego. Najwięcej napadów dny występuje podczas stosowania cyklosporyny. Leczenie dnawego zapalenia stawów u pacjentów po przeszczepieniu sprawia często wiele trudności z powodu istotnych interakcji lekowych oraz współistnienia niewydolności nerek. Najlepszy profil bezpieczeństwa w tym zakresie wykazuje mykofenolan mofetylu. Istotny w zmniejszeniu ryzyka napadów dny jest również właściwy dobór leków hipotensyjnych.

Summary

The occurrence of gout in patients undergoing organ transplantation is an important problem, often causing diagnostic and therapeutic difficulties. Hyperuricemia occurs in 5–84% and gout in 1.7–28% of patients after solid organ transplantation. In organ recipients in addition to risk factors commonly occurring in the general population there are also specific risk factors for this group such as use of diuretics or immunosuppressants and very often co-existing deterioration of renal function or function impairment in a transplanted kidney. The incidence of gout attacks depends to a large extent on the immunosuppressive treatment applied in a patient and most cases occur during the use of cyclosporine. Treatment of gouty arthritis in patients after transplantation often causes many difficulties due to significant drug interactions and the coexistence of renal failure. Mycophenolate mofetil has the best safety profile in this area. Not to be neglected is also the right choice of antihypertensive drugs.

Wstęp

Dna moczanowa jest definiowana jako zespół objawów, będących następstwem odkładania się kryształów moczanu sodu w tkankach miękkich i narządach. Wiodącym objawem jest ostre zapalenie stawów wywołane krystalizacją i fagocytozą kryształów moczanu sodu w płynie stawowym.

Występowanie dny moczanowej jest ściśle związane z hiperurykemią [stężenie kwasu moczowego w surowicy powyżej 6,5 mg/dl (390 mmol/l)], chociaż nie są to terminy tożsame.

Kwas moczowy wytwarzany w wątrobie jest końcowym produktem przemiany puryn dostarczanych do orga-

nizmu w diecie oraz pochodzących z obumierających, endogennych tkanek. Przemiana ta katalizowana jest przez enzym oksydazę ksantynową. Kwas moczowy jest substancją słabo rozpuszczalną. W organizmie większości ssaków (oprócz małp człekokształtnych) występuje enzym urykaza, która przekształca kwas moczowy w dobrze rozpuszczalną alantoinę. W organizmie człowieka nie ma tego enzymu [1]. Kwas moczowy musi więc być wydalany w formie słabo rozpuszczalnej. Odbywa się to przede wszystkim przez nerki. Niewielka ilość wydalana jest przez przewód pokarmowy, w którym występuje degradacja kwasu moczowego przez bakterie jelitowe [2].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Bożena Jaszczuk, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny MSW, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 16 64, faks +48 22 508 16 66, e-mail: bozena.jaszczuk@wp.pl

Praca wpłynęła: 22.01.2013 r.

W nerkach kwas moczowy podlega filtracji kłębuszkowej. W cewce proksymalnej ok. 98–100% ulega reabsorpcji. Około 50% jest następnie wydzielane, żeby ponownie ulec reabsorpcji w końcowym odcinku cewki bliższej; 8–12% prze-filtrowanego kwasu moczowego jest wydalone z moczem. Na transport anionu kwasu moczowego mają wpływ różne białka: URAT1 (*urate/organic anion exchange*), GLUT9 (*glucose transporter 9*) oraz MRP4 (*multidrug resistance-associated protein 4*) [3]. Ustalono zależności pomiędzy tymi substancjami a niektórymi lekami. Aktywność pierwszego z nich może być modyfikowana przez: probenecyd, fenylbutazon, sulfinyprazon, losartan, benzbromaron oraz diuretyki, na drugi zaś mają wpływ probenecyd i benzbromaron [4].

Około 10–15% przypadków hiperurykemii wynika z nadmiernego wytwarzania kwasu moczowego, natomiast 85–90% jest następstwem jego upośledzonego wydalania [5, 6].

Czynniki ryzyka

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju dny jest hiperurykemia. Największe stężenie kwasu moczowego mają pacjenci z zaawansowaną niewydolnością nerek. Jednak u nich paradoksalnie objawy dny występują rzadko. Ta obserwacja doprowadziła do wysunięcia hipotezy o ochronnym wpływie mocznicy w odniesieniu do stawów [7].

Sytuacja zmienia się po przeszczepieniu narządu. Do ogólnie znanych czynników ryzyka, które u biorców nerki

występują z dużą częstością (tab. I), dochodzą czynniki specyficzne tylko dla tej grupy (tab. II).

Podobnie jak u chorych niepoddanych transplantacji, po przeszczepieniu narządu dna występuje częściej u mężczyzn, u osób z większą masą ciała oraz w starszym wieku [8].

Występowanie hiperurykemii w okresie przedtransplantacyjnym zwiększa ryzyko rozwoju dny po przeszczepieniu narządu. Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy u biorców nerki i serca może być spowodowane stosowaniem diuretyków, zmniejszoną filtracją kłębuszkową oraz nieprawidłową funkcją nerki [9].

Stosowanie cyklosporyny prowadzi do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego kwasu moczowego. Wpływa również na jego transport i aktywne wydzielanie w kanałkach nerkowych. Takrolimus wykazuje podobny mechanizm działania, prowadzący do hiperurykemii, jednak stosowanie tego leku wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia dny w okresie po transplantacji w porównaniu z cyklosporyną. Dokładne mechanizmy powodujące te różnice są niejasne. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego indukuje też wzmożony rozpad tkanek związane z zakażeniami oportunistycznymi i ich leczeniem (np. stosowaniem leków przeciwprątkowych) [8, 9].

Hiperurykemia po przeszczepieniu narządu jest zjawiskiem powszechnym. Występuje z częstością 5–84% po przeszczepieniu nerki, 47–86% po przeszczepieniu wątroby. Kliniczne objawy dny występują natomiast u niewielkiego odsetka pacjentów, u których stwierdzono zwiększone

Tabela I. Czynniki ryzyka rozwoju dny moczowej [5]

Table I. Risk factors for the development of gout [5]

Czynniki ryzyka
1. Hiperurykemia
2. Predyspozycje genetyczne (białko SLC 2A9)
3. Zespół metaboliczny
4. Leki (diuretyki, małe dawki kwasu acetylosalicylowego, cyklosporyna, etambutol, pirazyamid)
5. Nadwaga
6. Nadciśnienie tętnicze
7. Nadużywanie alkoholu (zwłaszcza piwa)
8. Dieta bogata w mięso i owoce morza
9. Stan po transplantacji narządów
10. Płeć męska
11. Zaawansowany wiek
12. Okres pomenopauzalny

Tabela II. Czynniki ryzyka rozwoju dny moczowej u biorców nerki

Table II. Risk factors for the development of gout in renal transplant recipients

Czynniki ryzyka u biorców nerki
Leki:
cyklosporyna
takrolimus
diuretyki pętłowe i tiazydowe
małe dawki kwasu acetylosalicylowego
Zmniejszone przesączanie kłębuszkowe
Zaburzenia funkcji cewek
Zmniejszenie efektywnej objętości krwi krążącej:
utrata płynów w czasie operacji
niewydolność krążenia
przemieszczenie do przestrzeni trzeciej
Zakażenia i związane z nimi leczenie

stężenie kwasu moczowego. W przytoczonych badaniach odpowiednio: 7,6–23% oraz 2,6–6% [8, 10, 11].

Jawna dna moczanowa występuje najczęściej u biorców przeszczepu serca, w następnej kolejności – nerek, trzustki, wątroby. Brak jest danych w piśmiennictwie o częstości występowania dny po przeszczepieniu płuc i szpiku kostnego [8–11].

Wystąpienie dny przed transplantacją prawie trzykrotnie zwiększa ryzyko ujawnienia się jej w okresie po przeszczepie [12]. Choroba może przebiegać z zajęciem niewielu stawów, najczęściej pierwszego stawu śródstopno-palczkowego (MTP I). Forma wielostawowa z tworzeniem złogów (*tophi*) może się rozwinąć po 3–5 latach od pierwszego napadu, w porównaniu z występowaniem po 10 latach w dnie pierwotnej [9]. Często jest zajęcie nietypowych miejsc, np. stawów krzyżowo-biodrowych, kręgosłupa, stawów ręki, przyczepów żeber do mostka, co stwarza trudności diagnostyczne [9, 13–15].

Występowanie hiperurykემii i dny moczanowej

Częstość występowania napadów dny u biorców w dużej mierze zależy od stosowanego u chorego leczenia immunosupresyjnego. W badaniu Noordzij i wsp. z 1991 r. wykazano o 24% większą częstość występowania dnawego zapalenia stawów u chorych leczonych cyklosporyną w porównaniu z chorymi otrzymującymi azatioprynę. Klirens kwasu moczowego w grupie otrzymującej cyklosporynę był istotnie niższy. Zjawisko to nie uległo odwróceniu po zmianie leczenia na azatioprynę po 18 miesiącach [16]. Zmniejszenie wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR) związane ze stosowaniem cyklosporyny prowadzi do nadmiernej retencji kwasu moczowego, a w następstwie do hiperurykემii.

W innym badaniu retrospektywnym przeanalizowano grupę 129 biorców leczonych cyklosporyną z prednizonem oraz 168 leczonych azatiopryną z prednizonem. W grupie osób przyjmujących cyklosporynę hiperurykemia występowała u 84% chorych, a tylko u 30% w grupie stosujących azatioprynę. Objawy dny wystąpiły u 7 osób przyjmujących cyklosporynę, natomiast w grupie chorych stosujących azatioprynę u nikogo nie stwierdzono objawów dnawego zapalenia stawów [17].

W kolejnym badaniu potwierdzono większą częstość występowania nowych przypadków dny w grupie leczonej cyklosporyną (wystąpiła w 7,6% przypadków w czasie 3-letniej obserwacji) w porównaniu z grupą leczonej nowszym inhibitorem kalcyneuryny – takrolimusem, w której nie odnotowano takich przypadków [8].

Częstość występowania nowych przypadków dny w większości badań zwiększała się wraz z czasem po trans-

plantacji. W badaniu Abbott i wsp. [8] najwięcej przypadków było stwierdzanych w trzecim roku po przeszczepieniu nerki.

Leczenie dny moczanowej u biorców narządu

Leczenie dny moczanowej obejmuje: leczenie niefarmakologiczne, leczenie ostrych napadów dny, leczenie zapobiegające kolejnym napadom, zmniejszające stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz leczenie zaburzeń towarzyszących.

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje: edukację pacjenta, zmianę stylu życia – przede wszystkim przestrzeganie diety. Takie postępowanie może istotnie zmniejszyć stężenie kwasu moczowego i zdecydowanie częstość napadów. Rekomendacje w tym zakresie nie różnią się dla biorców narządów w porównaniu z zaleceniami dla populacji ogólnej [18].

W leczeniu dny moczanowej u biorców narządów należy brać pod uwagę przeciwwskazania do powszechnie stosowanych leków w terapii dny, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kolchicyna, allopuryinol, jak również możliwość wystąpienia groźnych interakcji z lekami immunosupresyjnymi, stosowanymi przeciw odrzuceniu narządu.

Leczenie ostrego napadu dny

Według rekomendacji EULAR z 2006 r. w populacji ogólnej lekiem z wyboru w leczeniu ostrego napadu dny jest kolchicyna [19]. Stosowanie tego leku ma jednak pewne ograniczenia u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i kolchicyny powoduje zmniejszenie klirensu kolchicyny. Wymagane jest zmniejszenie dawki kolchicyny o 60%. Autorzy amerykańscy [20, 21] dopuszczają dawkę kolchicyny 0,15–0,6 mg/dobę, podawaną raz dziennie, z wyjątkiem stanu zaawansowanej niewydolności nerek, kiedy stosowanie kolchicyny jest przeciwwskazane. Następną dawkę może zostać podana po trzech dobach. Należy pamiętać, że nawet tak małe dawki kolchicyny podawanej jednocześnie z cyklosporyną mogą stwarzać niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych kolchicyny, w tym neurotoksyczności w postaci groźnej mononeuropatii [20, 21].

Inną grupą leków zalecaną w przerywaniu ostrego napadu dny w populacji ogólnej są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Prowadzą one do hamowania syntezy prostaglandyn w nerkach, co w konsekwencji może powodować znaczne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej u biorców narządów. Stosowanie NLPZ z cyklosporyną może nasilać jej działanie nefrotoksyczne i neurotoksyczne. W piśmiennictwie zgodne są opinie, że stosowanie NLPZ

po przeszczepieniu narządu powinno być zdecydowanie ograniczone [9].

Zalecaną metodą leczenia ostrego napadu dny, szczególnie przy zajęciu jednego lub niewielu stawów, jest dostawowe stosowanie glikokortykosteroidów, wymaga to jednak wykluczenia septycznego zapalenia stawów. U wszystkich pacjentów, jeśli to możliwe, należy dążyć do pobrania płynu stawowego w celu diagnostycznym. Inną, równie skuteczną drogą podawania glikokortykosteroidów jest droga doustna. Dopuszcza się czasowe zwiększenie dawki prednizonu do 20–30 mg/dobę, należy jednak pamiętać o powszechnie znanych, poważnych działaniach niepożądanych tych leków. Trzeba podkreślić, że nagłe odstawienie glikokortykosteroidów może powodować „efekt odbicia” (*rebound attacks*). Dawka glikokortykosteroidów powinna być zredukowana do wyjściowej w ciągu 10–14 dni od chwili ustąpienia napadu. Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność glikokortykosteroidów w zapobieganiu kolejnym napadom dny [9, 19].

Leczenie dny przewlekłej

W przypadku nawracających napadów dny, w przewlekłej postaci choroby, w artropatii dnawej oraz u osób z guzkami dnawymi wskazane jest leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Postępowanie takie ma zapobiec krystalizacji moczanów sodu w tkankach i umożliwić ich rozpuszczenie. W tym celu stosuje się dwie grupy leków: hamujące wytwarzanie kwasu moczowego oraz zwiększające jego wydalanie (urykozuryczne).

Zmniejszenie wytwarzania kwasu moczowego można osiągnąć przez zahamowanie działania oksydazy ksantynowej. Najpopularniejszym lekiem z tej grupy jest allopuryinol, drugim, niedawno dopuszczonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA), środkiem zmniejszającym stężenie kwasu moczowego jest febuksostat. Obu preparatów nie należy stosować u pacjentów leczonych azatiopryną. Aktywny metabolit azatiopryny – 6-metylmerkaptopuryna (6-MMP) – ulega przemianie do nieaktywnego kwasu tiomoczowego przy udziale oksydazy ksantynowej, która pośredniczy w przemianie 6-merkaptopuryny (6-MP). Jednoczesne zastosowanie inhibitora oksydazy ksantynowej powoduje akumulację 6-MP i nasilenie jej toksycznego działania na szpik kostny [22].

Jeśli zachodzi konieczność stosowania inhibitora oksydazy ksantynowej łącznie z azatiopryną, dawkę azatiopryny należy zmniejszyć o połowę oraz uważnie monitorować liczbę krwinek białych. Zaleca się wówczas zamianę azatiopryny na mykofenolan mofetylu, który nie wykazuje niekorzystnych interakcji z inhibitorami oksydazy ksantynowej.

Allopuryinol może być stosowany u biorców nerki, jeżeli występuje objawowa dna (izolowana hiperurykemia nie jest wskazaniem do jego stosowania), pod warunkiem że przeszczepiona nerka jest wydolna lub upośledzenie jej funkcji występuje w stopniu łagodnym bądź umiarkowanym. Początkowa dawka allopuryinolu powinna wynosić 50 mg, zwiększenie dawki należy rozważać co 3–4 tygodnie, kontrolując stężenia kreatyniny i kwasu moczowego. Docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy powinno wynosić poniżej 6 mg/dl, choć należy podkreślić, że u pacjentów z przeszczepioną nerką taki wynik jest trudny do osiągnięcia [23]. Febuksostat nie wymaga tak restrykcyjnego dostosowywania dawek, jeżeli klirens kreatyniny wynosi powyżej 30 ml/min.

Do leków urykozurycznych (zwiększających wydalanie kwasu moczowego) należą probenecyd i sulfinpyrazon. Warunkiem koniecznym do ich stosowania jest prawidłowa funkcja nerek, a przeciwwskazaniem – kamica nerkowa, ponieważ zwiększone wydalanie kwasu moczowego predysponuje do jego krystalizacji oraz odkładania złogów w nerkach. Sulfinpyrazon zmniejsza stężenie cyklosporyny w surowicy, co zwiększa ryzyko odrzucenia narządu, dlatego należy ściśle monitorować jej stężenie podczas jednoczesnego stosowania z sulfinpyrazonem [24].

Innym lekiem urykozurycznym jest benzbromaron, który może być stosowany w niewydolności nerek. W badaniu przeprowadzonym w 1999 r. przez Perez-Ruiz i wsp. potwierdzono jego większą skuteczność w porównaniu z allopurynolem w zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego nawet u pacjentów z klirensem kreatyniny 20 ml/min. Zalecane dawki benzbromaronu to 50–200 mg/dobę [25].

Urykaza jest enzymem, który katalizuje przekształcenie źle rozpuszczalnego kwasu moczowego w znacznie lepiej rozpuszczalną alantoinę. Zastosowanie formy pegylowanej urykazy – peglotykazy (*pegloticase*) jest skuteczne zarówno w redukcji liczby napadów, jak i zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego [26, 27]. Na razie nie ma danych o zastosowaniu tego leku u biorcy narządu.

Perspektywy leczenia

Celem terapeutycznym w dnawym zapaleniu stawów jest hamowanie wydzielania interleukiny 1. Pierwszym lekiem z tej grupy była anakinra, opracowana z myślą o leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, która okazała się w tej chorobie mało skuteczna. Lek ten ma potwierdzoną skuteczność w leczeniu dny. Jednak po zastosowaniu anakinry u biorcy nerki wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci neutropenii oraz gwałtownego pogorszenia funkcji graftu wymagającego zastosowania hemodializy [28].

Zastosowanie w leczeniu dny mają także rilonacept i cenakinumab. Potwierdzono ich działanie w dnie z obec-

nością guzków [29, 30]. Leki te nie były dotychczas badane u biorców narządu.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na dnę

Ważnym zagadnieniem w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządu jest kontrola ciśnienia tętniczego. Dobrym wyborem w leczeniu nadciśnienia tętniczego u biorców narządów, szczególnie predysponowanych do rozwoju dny, jest zastosowanie antagonisty receptora angiotensyny II – losartanu [31, 32]. Udowodniony jest urykozuryczny efekt losartanu, prawdopodobnie poprzez hamowanie reabsorpcji kwasu moczowego w kanalikach nerkowych, nie można jednak tego odnosić do całej grupy leków. W odróżnieniu od losartanu, którego działanie zwiększające wydalanie kwasu moczowego udowodniono w kilku badaniach klinicznych, nie potwierdzono takiego działania w odniesieniu do kandesartanu, ibesartanu oraz w przypadku inhibitora enzymu konwertującego – enalaprilu [33–36].

W leczeniu nadciśnienia należy unikać diuretyków [37]. Zarówno diuretyki pętlowe, jak i tiazydowe zwiększają stężenie kwasu moczowego w mechanizmie zwiększania reabsorpcji i hamowania sekrecji w kanaliku proksymalnym. Efekt jest zależny od dawki leku [31].

Wnioski

- Dna u chorych po przeszczepie narządu występuje z większą częstością niż w populacji ogólnej.
- Po przeszczepieniu nerki dochodzi do upośledzenia wydalania kwasu moczowego, co prowadzi do hiperurykemii.
- Dna moczanowa występuje najczęściej u pacjentów przyjmujących cyklosporynę, rzadko u leczonych mykofenolanem mofetylu.
- Leczenie dny moczanowej powinno obejmować: leczenie niefarmakologiczne, leczenie ostrych napadów dny, leczenie zapobiegające kolejnym napadom, zmniejszające stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz leczenie zaburzeń towarzyszących.
- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i kolchicyny wymaga zmniejszenia dawki kolchicyny do 0,16–0,6 mg/dobę. W zaawansowanej niewydolności nerek kolchicyna jest przeciwwskazana.
- Powinno się unikać podawania NLPZ.
- Zalecaną metodą leczenia ostrego napadu dny jest podawanie glikokortykosteroidów, szczególnie dostawowo.
- W nawracających napadach dny, w artropatii dnawej oraz u osób z guzkami dawnymi wskazane jest leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy.

- Leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego w surowicy (allopuryinol, febuksostat) należy stosować w nawracających napadach dny, w artropatii dnawej oraz u osób z guzkami dnawymi. Dawkę allopuryinolu należy dobierać bardzo restrykcyjnie z uwagi na interakcje z innymi lekami. Febuksostat nie wymaga tak uważnego dostosowywania dawki.
- Jeżeli funkcja nerek jest prawidłowa, można rozważyć podanie leków urykozurycznych, takich jak probenecid i sulfinpyrazon, oraz benzbromaronu, który może być stosowany również w niewydolności nerek.
- W leczeniu nadciśnienia należy unikać diuretyków. Wskazane jest natomiast stosowanie losartanu.
- Najbezpieczniejszym lekiem immunosupresyjnym u pacjentów po przeszczepieniu narządu ze skłonnością do dny wydaje się mykofenolan mofetylu.

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Griebisch A, Zöllner N. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41: 443-449.
2. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One* 2012; 7: 30456.
3. Kahn AM, Weinman EJ. Urate transport in the proximal tubule: in vivo and vesicle studies. *Am J Physiol* 1985; 249: 789-798.
4. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-452.
5. Majdan M. Dna moczanowa. W: Wielka Interna. Reumatologia. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune, Warszawa 2010; 317-328.
6. Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout and Hyperuricemia. Grune and Stratton, New York 1976.
7. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, et al. Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 347-351.
8. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, et al. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation* 2005, 80: 1383-1391.
9. Schwab P, Lipton S, Kerr GS. Rheumatologic sequelae and challenges in organ transplantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 329-340.
10. Shibolet O, Elinav E, Ilan Y, et al. Reduced incidence of hyperuricemia, gout, and renal failure following liver transplantation in comparison to heart transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation* 2004; 77: 1576-1580.
11. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1689-1691.
12. Wluka AE, Ryan PF, Miller AM, et al. Post-cardiac transplantation gout: incidence of therapeutic complications. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 951-956.

13. Cohen M, Cohen E. Enthesopathy and atypical gouty arthritis following renal transplantation: a case controlled study. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 86-90.
14. Peeters P, Sennesael J. Low-back pain caused by spinal tophus – a complication of gout in a kidney transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3245-3247.
15. Chang PC, Seeger LL, Motamedi K, Chan JB. Tophaceous gout of the first costochondral junction in a heart transplant patient. *Skeletal Radiol* 2006; 35: 684-686.
16. Noordzij TC, Leunissen KM, Van Hooff JP. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use. *Transplantation* 1991; 52: 64-67.
17. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989; 321: 287-292.
18. Zimmermann-Górska I. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach wywołanych przez kryształki. *Reumatologia* 2012; 50: 177-180.
19. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. 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: 1312-1324.
20. Simkin PA, Gardner GC. Colchicine use in cyclosporine treated transplant recipients: how little is too much? *J Rheumatol* 2000; 27: 1334-1337.
21. Eleftheriou G, Bacis G, Fiocchi R, Sebastiano R. Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 827-830.
22. Gutkowski K, Hartleb M. Zastosowanie azatiopryny i 6-merkaptopuryny w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Przeegl Gastroenterol* 2009; 4: 225-230.
23. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol* 2006; 33: 1646-1650.
24. <http://medicinenet.com/sulfinpyrazone-oral/article.htm>.
25. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 49-55.
26. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011; 306: 711-720.
27. American College of Rheumatology Hotline: Pegloticase and concomitant urate-lowering therapies. http://www.rheumatology.org/publications/hotline/2012_01_18_pegloticase.a
28. Direz G, Noël N, Guyot C, et al. Efficacy but side effects of anakinra therapy for chronic refractory gout in a renal transplant recipient with preterminal chronic renal failure. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 28-34.
29. So A, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3064-3076.
30. Schumacher HR, Sundy JS, Terkeltaub RL, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 876-884.
31. Hueskes BA, Roovers EA, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 879-889.
32. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-117.
33. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Losartan Trial Investigators. Clin Ther* 2000; 22: 1186-1203.
34. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1343-1351.
35. Würzner G, Gerster JC, Chioloro A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855-1860.
36. Dang A, Zhang Y, Liu G, et al. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 45-50.
37. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 12: 344:d8190.