

Rozpoznanie i leczenie dny moczanowej

Diagnosis and management of gout

lek. Monika Turska ¹, prof. dr hab. n. med. Jolanta Parada-Turska ²

¹ Doktorantka w Zakładzie Farmakologii, Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

Streszczenie: Dna moczanowa to zapalna choroba stawów, w przebiegu której kryształki moczanu jednosodowego odkładają się w stawach, tkankach i narządach. Może przebiegać w postaci napadowego zapalenia stawów, które ustępuje pod wpływem leczenia, ale z upływem czasu może przechodzić w formę przewlekłego, destrukcyjnego zapalenia stawów. Ostatnie dane epidemiologiczne wskazują, że dna moczanowa występuje coraz częściej i jest najczęstszą przyczyną zapalenia stawów w krajach wysoko rozwiniętych. Dna moczanowa to jedyna postać zapalenia stawów, która jest potencjalnie możliwa do wyleczenia przy zastosowaniu bezpiecznych, tanich i zazwyczaj dobrze tolerowanych leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Nadal jednak pozostaje chorobą źle rozpoznawaną i najczęściej suboptymalnie leczoną. W pracy przedstawiono aktualne zasady rozpoznawania i leczenia dny moczanowej, zarówno w jej ostrym, jak i przewlekłym okresie.

Słowa kluczowe: allopurinol, dna moczanowa, febuksostat, kolchicyna, kortykosteroidy, moczan jednosodowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Abstract: Gout is an inflammatory joints disease, which leads to accumulation of monosodium urate crystals in joints, tissues and organs. Acute gout attacks might occur as a result of the disease, which can be remedied with proper treatment. Still, in a longer run gout might become a chronic, destructive arthritis. Recent epidemiological data shows that gout becomes a more common issue and is the most frequent cause of inflammatory arthritis in the developed countries. On the other hand, gout is the only type of arthritis that has the potential to be cured with safe, inexpensive and well tolerated urate-lowering treatments. Nevertheless, it is still wrongly diagnosed and, as a result, suboptimally cured. This study summarizes current principles for recognizing and curing gout, both when it comes to sudden attacks and its more chronic form.

Keywords: allopurinol, gout, febuxostat, colchicine, corticosteroids, monosodium urate, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Wprowadzenie

Dna moczanowa jest zespołem objawów klinicznych będących następstwem odkładania się kryształów moczanu sodu w układzie kostno-stawowym, tkance podskórnej i układzie moczowym. Wytrącanie się kryształów moczanu jednosodowego w płynach

ustrojowych i tkankach ma ścisły związek z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy (hiperurykemia) i zachodzi, gdy stężenie kwasu moczowego wzrośnie powyżej granicy jego rozpuszczalności, tj. 6,8 mg/dl.

Dna moczanowa to najczęstsza postać zapalenia stawów występująca u osób dorosłych, szczególnie u mężczyzn po 40. r.ż. i u osób w wieku podeszłym [1]. W krajach wysoko rozwiniętych dna dotyczy około 1-2,5% populacji, a w ostatnich latach na całym świecie obserwuje się istotny wzrost liczby zachorowań [1,2,3]. Wiąże się to z wydłużeniem średniego okresu życia i wzrostem częstości występowania chorób wieku starszego (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, otyłość, upośledzenie funkcji nerek) oraz koniecznością stosowania leków, które podwyższają stężenie kwasu moczowego (m.in. tiazydowe leki moczopędne, diuretyki pętlowe, małe dawki kwasu acetylosalicylowego) [1,3]. Również w grupie kobiet częstość dny moczanowej wyraźnie rośnie z wiekiem, a szczególnie wzrost liczby zachorowań obserwuje się w okresie pomenopauzalnym. Wynika to z braku ochronnego, moczopędnego działania estrogenów, związanego z wygaśnięciem funkcji jajników.

■ **Obraz kliniczny dny moczanowej**

W przebiegu dny moczanowej można wyróżnić 4 okresy: okres bezobjawowej hiperurykემii, okres napadów ostrego zapalenia stawów, okres międzynapadowy oraz okres przewlekłego zapalenia stawów (przewlekłej artropatii dnawej). Pod pojęciem bezobjawowej hiperurykემii rozumiemy stan, gdy u pacjenta obserwujemy podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy powyżej 6 mg/dl, ale nie stwierdzamy objawów

klinicznych dny moczanowej. Okres ten może trwać kilka, a nawet kilkanaście lat.

■ **Rozpoznanie dny moczanowej**

Najbardziej charakterystycznym obrazem klinicznym dny moczanowej jest ostre zapalenie stawu. Objawami silnie sugerującymi ostre dnawe zapalenie stawów jest jego napadowy charakter, czyli nagłe pojawienie się bardzo silnego bólu, obrzęku i żywej tkliwości uciskowej stawu, zwłaszcza z zaczerwienieniem jego okolicy oraz znacznym ograniczeniem ruchomości i funkcji. Zapalenie rozwija się bardzo szybko, osiągając maksymalne natężenie w ciągu 6-12 godz. i może być poprzedzone objawami zwiastunowymi (złe samopoczucie, rozbicie, dreszcze). Dnawe zapalenie stawów pojawia się zazwyczaj w nocy lub wcześniej rano, ma charakter samoograniczający i wykazuje tendencję do nawrotów. Bez leczenia stan zapalny może utrzymywać się od kilku dni do kilku tygodni, po czym wygasa samoistnie bez leczenia. Leczony napad dny moczanowej zwykle trwa kilka dni.

Z klinicznego punktu widzenia bardzo istotna jest lokalizacja ostrego zapalenia stawów. Najczęściej procesem zapalnym zajęty jest pierwszy staw śródstopno-paliczkowy (MTP I), tzw. podagra (z gr. *pous agra* – stopa w siłach). Podagra to najczęstszy pierwszy objaw dny moczanowej u mężczyzn. Napad dny może dotyczyć również innych stawów, zazwyczaj kończyn dolnych, tj. stawów skokowych, kolanowych (gonagra), rzadziej zajęte są stawy kończyn górnych – ramienne (omagra), łokciowe lub stawy

Dna moczanowa to najczęstsza postać zapalenia stawów występująca u osób dorosłych, szczególnie u mężczyzn po 40. r.ż. i u osób w wieku podeszłym.

kręgosłupa (rachidagra). U kobiet często zajęte są stawy palców rąk (chiragra), a zmiany zapalne nakładają się na współistniejące guzki zwyrodnieniowe Boucharda i Heberdena. Rzadziej proces zapalny zajmuje równocześnie kilka stawów, co może stwarzać problemy diagnostyczne i konieczność różnicowania np. z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Jeśli dna moczanowa objawia się w sposób typowy tj. jako nawracające, jednostronne ostre zapalenie stawu MTP I z jego zaczerwienieniem, bólem i obrzękiem u mężczyzny po 40. r.ż. z towarzyszącym podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi, rozpoznanie jest łatwe, również dla lekarza pierwszego kontaktu. Natomiast jeśli objawy nie są tak charakterystyczne, rozpoznanie dny może sprawiać trudności, opóźniając diagnozę i co się z tym ściśle wiąże, prawidłowe leczenie. Należy pamiętać, że objawy kliniczne ostrego dnawego zapalenia stawu są objawami nieswoistymi. Podobny obraz kliniczny zapalenia stawów może występować w przebiegu tzw. dny rzekomej (chondrokalcykozy), reaktywnego

Należy pamiętać, że objawy kliniczne ostrego dnawego zapalenia stawu są objawami nieswoistymi.

i septycznego zapalenia stawów. Dna moczanowa i zakażenie mogą też współistnieć, dlatego zawsze w przypadku podejrzenia septycznego zapalenia stawu należy wykonać barwienie metodą Grama i posiew płynu stawowego.

Z uwagi na wiele kontrowersji i trudności w rozpoznawaniu i leczeniu dny moczanowej na przestrzeni lat pojawiały się zalecenia i rekomendacje dotyczące diagnozowania i terapii tej choroby, przedstawiane

przez dwa wiodące towarzystwa reumatologiczne – ACR (American College of Rheumatology) i EULAR (European League Against Rheumatism) [4,5,6].

W celu poprawienia skuteczności diagnostycznej dny moczanowej w 2015 r. ACR i EULAR przedstawiły wspólne stanowisko dotyczące kryteriów rozpoznania dny moczanowej [7]. Po raz pierwszy uwzględniono tu nowe możliwości diagnostyczne związane z technikami obrazowymi, takimi jak badanie ultrasonograficzne (USG) stawów i dwuwiazkowa tomografia komputerowa (DECT – *Dual-energy computed tomography*). Zgodnie z nowymi kryteriami w procesie diagnostycznym dny moczanowej pod uwagę bierzemy tylko tych chorych, którzy mieli co najmniej jeden epizod obrzęku, bólu lub tkliwości stawu obwodowego albo kaletki maziowej (jest to kryterium wstępne) [7,8]. Jeżeli w płynie stawowym pobranym z zajętego stawu lub z kaletki maziowej bądź w guzku dnawym stwierdzimy obecność kryształów moczanu sodu, możemy jednoznacznie rozpoznać dnę moczanową (kryterium potwierdzenia) i nie ma wówczas

potrzeby uwzględniania innych kryteriów dodatkowych [7,8]. Natomiast jeśli chory nie spełnia kryteriów potwierdzenia (brak możliwości uzyskania materiału do badania na obecność kryształów kwasu moczowego lub brak kryształów w badanym materiale), posługujemy się kryteriami dodatkowymi (klinicznymi, laboratoryjnymi, obrazowymi), uwzględniającymi system punktowy [7,8]. Do potwierdzenia rozpoznania dny moczanowej konieczne jest uzyskanie co najmniej

8 punktów (maksymalny wynik, który może uzyskać chory to 23 punkty). Aktualnie za bardzo istotne w rozpoznawaniu dny moczanowej uznaje się badania obrazowe. Coraz szerzej dostępne badanie USG stawów ukazuje nam charakterystyczne dla dny moczanowej zmiany, m.in. tzw. podwójny kontur chrząstki stawowej, odpowiadający gromadzeniu się złogów na jej powierzchni. Badanie DECT to nowa metoda służąca do rozpoznawania złogów moczanu sodu o charakterystycznym zielonym kolorze, zlokalizowanych wewnątrzstawowo i okołostawowo. Nadal duże znaczenie mają klasyczne zdjęcia radiologiczne stawów, które wykazują obecność złogów w tkankach okołostawowych oraz zmiany destrukcyjne stawów (zwiększenie szpary stawowej, torbiele, nadżerki, osteolizę). Należy podkreślić, iż według nowych kryteriów ACR/EULAR w dwóch kategoriach istnieje możliwość uzyskania punktów ujemnych – gdy w płynie stawowym lub kaletce maziowej nie stwierdzimy obecności kryształów moczanu sodu (-2 pkt.) i jeśli stężenie kwasu moczowego w surowicy jest niższe niż 4 mg/dl (-4 pkt) [7,8]. Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej według ACR/EULAR z 2015 r. przedstawiono w tab. 1.

Należy pamiętać, że nadal obowiązującym tzw. złotym standardem diagnostycznym dny moczanowej, który pozwala na ostateczne (pewne) rozpoznanie tej choroby, jest stwierdzenie obecności kryształów kwasu moczowego w płynie stawowym lub w guzku dnawym, co uwzględniają wszystkie dotychczasowe kryteria klasyfikacyjne [4,5,6,7]. Dlatego tak istotne jest uży-

Aktualnie za bardzo istotne w rozpoznawaniu dny moczanowej uznaje się badania obrazowe.

skanie próbek płynu stawowego z zapalenie zmienionych stawów, kaletki maziowej lub aspiratu z guzka dnawego i ich rutynowa ocena w kierunku kryształów moczanu sodu. Kryształy moczanu sodu są widoczne nawet w mikroskopie świetlnym, a badanie w mikroskopie spolaryzowanym służy do dokładnej, potwierdzającej ich obecność oceny. Stwierdzenie kryształów moczanu sodu w stawach, które nie wykazują cech zapalenia również pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania dny moczanowej w okresach międzynaopadowych [5]. Dlatego warto u każdego chorego z podejrzeniem dny moczanowej poszukiwać guzków dnawych, które najczęściej lokalizują się w miejscach gorzej ukrwionych i narażonych na ucisk, takich jak małżowiny uszne, okolice stawów łokciowych.

Należy pamiętać, że stwierdzenie hiperurykემii, czyli podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej 6 mg/dl nie jest równoznaczne z rozpoznaniem dny moczanowej. Hiperurykemia jest wprawdzie jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju dny moczanowej, a ryzyko zachorowania na dnę wzrasta wraz z jej narastaniem, jednakże wiele osób z hiperurykemią nie choruje na dnę moczanową. Dna moczanowa rozwija się tylko u około 10% pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego. Warto też podkreślić, że w okresie ostrego napadu dny moczanowej stężenie kwasu moczowego może być prawidłowe. Wielu lekarzy na podstawie tej obserwacji wyklucza rozpoznanie dnawego zapalenia stawów, co jest oczywiście błędne.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne dny moczanowej wg American College of Rheumatology i European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)

KRYTERIA	KATEGORIA	PUNKTY
Krok 1. (kryterium włączenia)	Co najmniej jeden epizod obrzęku, bólu lub tkliwości stawu obwodowego albo kaletki maziowej	
Krok 2. (kryterium potwierdzenia)	Obecność kryształów moczanu sodu w zajęтым stawie/kaletce maziowej (np. w płynie stawowym) lub w guzkach	
Krok 3. (kryteria dodatkowe)		
Kliniczne: Lokalizacja	<ul style="list-style-type: none"> staw skokowy lub stawy śródstopia (bez MTP I) staw MTP I 	<ul style="list-style-type: none"> 1 pkt. 2 pkt.
Objawy kliniczne napadu dny	<ul style="list-style-type: none"> zaczerwienienie nad zajęтым stawem trudny do zniesienia ból na dotyk lub ucisk zajętego stawu znacznie utrudnione chodzenie lub całkowite upośledzenie funkcji zajętego stawu 	<ul style="list-style-type: none"> 1 cecha – 1 pkt. 2 cechy – 2 pkt. 3 cechy – 3 pkt.
Przebieg napadu dny	<ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia maksymalnego bólu < 24 godz. ustąpienie objawów w ciągu ≤ 14 dni całkowite ustąpienie objawów między napadami 	<ul style="list-style-type: none"> jeden typowy napad – 1 pkt. nawracające typowe napady – 2 pkt.
Obecność guzków dnawych	<ul style="list-style-type: none"> białawy, podobny do kredy (prześwitujący przez skórę) lub drenujący guzek podskórny typowa lokalizacja: stawy, małżowiny uszne, kaletka łokciowa, opuszki palców, ścięgna (np. Achillesa) 	<ul style="list-style-type: none"> 4 pkt.
Laboratoryjne: Stężenie kwasu moczowego w surowicy (mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> < 4 4 – < 6 6 – < 8 8 – < 10 ≥ 10 	<ul style="list-style-type: none"> -4 pkt. 0 pkt. 2 pkt. 3 pkt. 4 pkt.
Kryształy moczanu sodu w płynie stawowym z zajętego (kiedykolwiek) stawu lub kaletki maziowej	Tak Nie	rozpoznanie potwierdzone -2 pkt.
Obrazowe: Złogi moczanu w zajęтым stawie lub kaletce maziowej	Objaw „podwójnego konturu” chrząstki stawowej (USG stawów) lub złogi moczanu w tkankach (DECT)	4 pkt.
Uszkodzenie stawów związane z dną moczanową	≥1 nadżerka na klasycznym RTG ręki lub stopy	4 pkt.

DECT – dwuwiązkowa tomografia komputerowa, MTP I – staw śródstopno-paliczkowy pierwszy.

Dna moczanowa często współistnieje z zespołem metabolicznym, dlatego konieczna jest ocena chorego pod kątem występowania jego składowych (otyłości, nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii, hiperlipidemii) [5,6]. U pacjentów z dną moczanową i/lub hiperurykemią zaleca się ocenę funkcji nerek i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [6]. Chorzy na dnę moczanową mają zwiększone ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i są obciążeni nieco większym ryzykiem zgonu z jej powodu [6].

■ Leczenie dny moczanowej

Optymalne leczenie dny moczanowej wymaga połączenia metod nefarmakologicznych i farmakologicznych [9,10]. Leczenie farmakologiczne obejmuje postępowanie w ostrym napadzie, okresie międzynapadowym i terapię dny przewlekłej.

Postępowanie nefarmakologiczne

W postępowaniu nefarmakologicznym niezwykle istotna jest edukacja pacjenta dotycząca patofizjologii dny moczanowej, przekazanie informacji o chorobach często towarzyszących dnie, sposobach zapobiegania ostrym napadom i możliwości skutecznego leczenia tej choroby dzięki uzyskaniu stałego (przez całe życie) niskiego, docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy [9,10]. Należy zalecić choremu prowadzenie zdrowego stylu życia obejmującego: redukcję masy ciała u osób z nadwagą/otyłością, zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu, przestrzeganie diety ubogopurynowej (unikanie spożywania dużych ilości mięsa, dziczyzny, sardynek, podrobów, owoców morza, zielonego groszku, kalafiorów, brokułów, szpinaku),

ograniczenie spożycia alkoholu (zwłaszcza piwa i spirytusu), słodkich napojów zawierających fruktozę oraz soku pomarańczowego i jabłkowego [9,10]. Nie zaleca się gwałtownego chudnięcia, ponieważ prowadzi do zakwaszenia organizmu i napadów dny. W diecie preferuje się warzywa jako źródło białka, regularne spożywanie odtłuszczonego mleka i/lub niskotłuszczowych jogurtów [9,10]. Zaleca się spożywanie wiśni zmniejszających stężenie kwasu moczowego [11].

Chorzy na dnę powinni unikać infekcji, wyziębienia organizmu i nadmiernego wysiłku fizycznego. Zastosowanie się chorego do tych zaleceń może prowadzić do istotnego obniżenia, a nawet normalizacji stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz zmniejszenia częstości napadów. Bardzo ważnym elementem postępowania jest właściwe leczenie współistniejących chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, otyłość, cukrzyca.

Bezobjawowa hiperurykemia w większości przypadków nie wymaga leczenia farmakologicznego. Wskazaniem do rozpoczęcia stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego jest hiperurykemia > 12 mg/dl (szczególnie, gdy współistnieją inne czynniki rozwoju dny i zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe), wydalanie kwasu moczowego przekraczające 1200 mg/dobę oraz zespół lizy guza nowotworowego.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie ostrego napadu

W ostrym napadzie dny moczanowej znaczną ulgę przynosi unieruchomienie zajętego stawu przez odpowiednie ułożenie kończyny (leżenie) oraz miejscowe okłady z lodu lub mrożonego żelu. Takie postępowanie pa-

cient może wdrożyć już w warunkach domowych i jest ono prostą, skuteczną i bezpieczną metodą dodatkową do leczenia farmakologicznego.

Ostry napad dny moczanowej można opłacać kolchiczną i/lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz glikokortykosteroidami (GKS) [6,9,10,12]. Bardzo istotne jest, aby leczenie rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu wstępnego rozpoznania, najlepiej w ciągu 24 godz. od wystąpienia objawów [10]. Jeśli chory ma wcześniej rozpoznaną dnę, powinien sam rozpocząć leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów ostrzegawczych oraz nie powinien przerywać dotychczas stosowanych leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Częste i ciężkie napady dny moczanowej są wskazaniem do stosowania leków biologicznych, działających antagonistycznie w stosunku do IL-1, takich jak anakinra, kanakinumab i ryloncept (w Polsce niedostępne) [10].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

W praktyce klinicznej NLPZ często są lekami „pierwszego wyboru” w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej. Najczęściej stosuje się doustne NLPZ, zarówno „klasyczne”, jak i selektywnie blokujące cyklooksigenazę-2 (koksyby) [6,9,12]. Wybór leku w większości przypadków wynika z własnego doświadczenia lekarza. Różne NLPZ wykazują porównywalną skuteczność w przerywaniu ostrego napadu dny moczanowej [6,9,12]. Mają też podobną skuteczność do kolchicyny w leczeniu ostrego dnawego zapalenia stawów. Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej mniejszej niż 3,0 g, natomiast dawki antyagregacyjne uznaje się za bezpieczne.

Bardzo istotne jest podanie NLPZ jak najwcześniej i w najwyższej zalecanej dawce terapeutycznej, co pozwala na uzyskanie szybkiego efektu klinicznego [9,10,12]. NLPZ w maksymalnej dawce stosujemy do czasu ustąpienia objawów zapalenia stawów, a następnie dawkę leku stopniowo zmniejszamy [6,12]. U osób w wieku starszym po 65. r.ż., przy braku przeciwwskazań (przewlekła choroba nerek, objawy niewydolności serca) należy raczej stosować NLPZ o krótszym okresie półtrwania, a unikać leków o przedłużonym czasie działania [13]. W celu zapobiegania powikłaniom ze strony przewodu pokarmowego konieczne jest dołączenie do NLPZ inhibitora pompy protonowej.

Paracetamol nie jest rekomendowany w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej, ale może być stosowany jako dodatkowy lek działający przeciwbólowo [12].

Kolchicyna

Podobnie jak NLPZ, kolchicyna jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w napadzie dny moczanowej trwającym nie dłużej niż 12 godz. [6,10,12]. Kolchicyna jest lekiem toksycznym i ma mały indeks terapeutyczny, ale jest lekiem skutecznym, gdyż jej dostatecznie wczesne podanie w odpowiedniej dawce często pozwala na przerwanie napadu w ciągu kilku godzin (zwykle do 24 godz.). Chory na dnę powinien stale mieć przy sobie kolchicynę.

Aktualnie zaleca się stosowanie małych dawek kolchicyny (do 2 mg dziennie), a proponowany schemat dawkowania to: dawka wstępna 1,0 mg (2 tabl.), po upływie 1 godz. 0,5 mg (1 tabl.), ewentualnie po 12 godz. kolejna dawka 0,5 mg

(1 tabl.), później 0,5 mg 3-krotnie w ciągu doby aż do ustąpienia napadu [6,10,12]. Kolchicyna nie jest zalecana, gdy napad trwa dłużej niż 36 godz. [12]. U ludzi starszych nie jest lekiem bezpiecznym, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz miopatii [13].

Glikokortykosteroidy

W praktyce klinicznej bardzo szybki efekt uzyskuje się po dostawowym wstrzyknięciu długo działających GKS, np. octanu metyloprednizolonu lub betametazonu, zwykle z wcześniejszą aspiracją płynu stawowego [10,12]. Postępowanie to stosujemy, gdy proces zapalny dotyczy 1 lub 2 dużych stawów (najczęściej kolanowego). Jest to też metoda z wyboru u chorych po przeszczepieniu narządów, leczonych cyklosporyną.

Gdy ostry napad dny nie poddaje się leczeniu NLPZ i/lub kolchicyną, a także u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia tymi lekami (przewlekła choroba nerek, przewlekła niewydolność serca, uszkodzenie wątroby, stosowanie doustnych antykoagulantów, cyklosporyny, klarytromycyny, zaawansowany wiek) lub przy zajęciu wielu stawów, bardzo dobry efekt uzyskuje się po zastosowaniu GKS doustnie, dożylnie lub domięśniowo. Zaleca się prednizon lub prednizolon doustnie w dawce wstępnej co najmniej 0,5 mg/kg mc/24 godz. (30-35 mg/d) przez 3-5 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez 7-10 dni aż do odstawienia leku [10,12].

Profilaktyka ostrych napadów

Gdy rozpoczynamy terapię lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego, a szczególnie, gdy zbyt szybko obniżamy jego stężenie, możemy obserwować zaostrzenia objawów dny moczanowej. Leki obniżające stężenie kwasu moczowego mogą bowiem uruchamiać zdeponowane w stawach złogi moczanu sodu i wywoływać ostry atak dny.

Aktualnie w profilaktyce napadów dny moczanowej rekomenduje się kolchicynę stosowaną w małych dawkach (0,5 mg 1 lub 2 razy dziennie co 12 godz.) [10]. Dobre efekty uzyskuje się też stosując NLPZ w małej dawce (np. naproksen 2 x 250 mg) [12]. U chorych z przeciwwskazaniami, złą tolerancją lub nieodpowiadających na terapię kolchicyną i NLPZ można zastosować małe dawki GKS doustnie (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub prednizolonu) [12]. Leczenie

nie profilaktyczne kontynuuje się po ostrym napadzie dny lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego przez co najmniej 6 miesięcy, a szczególnie zaleca się je, jeżeli nadal występują objawy aktyw-

ności dny moczanowej (napady, guzki, artropatia dna) [10]. Czas leczenia profilaktycznego możemy skrócić do 3 miesięcy od uzyskania docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy (≤ 6 mg/dl) u chorych bez guzków dnawych, natomiast do 6 miesięcy u chorych z guzkami [12].

W celu zapobiegania napadom choroby w miarę możliwości nie powinni przyjmować leków podwyższających stężenie kwasu moczowego, takich jak salicylany w małych dawkach, tiazydowe leki moczopęd-

Leczenie profilaktyczne kontynuuje się po ostrym napadzie dny lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego przez co najmniej 6 miesięcy.

ne, diuretyki pętlowe, sulfonamidy, cyklosporyna. Bardzo istotne jest utrzymywanie diurezy dobowej przekraczającej 1400 ml oraz przestrzeganie diety ubogopurynowej i z małą zawartością fruktozy.

Leczenie w okresie międzynapadowym i dny przewlekłej

W przebiegu dny przewlekłej możemy stosować leki obniżające stężenie kwasu moczowego o dwóch mechanizmach działania. Są to inhibitory oksydazy ksantynowej, które hamują przemianę puryn w kwas moczowy (allopurinol, febeksostat) i leki moczanopędne, zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem (benzbromaron, probenecyd).

Według zaktualizowanych rekomendacji EULAR z 2016 r. leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego należy rozważyć i przedyskutować z chorym już po pierwszym napadzie dny moczanowej [10]. Decyzję o leczeniu podejmujemy zawsze indywidualnie dla każdego chorego, biorąc pod uwagę jego stan, preferencje i współistniejące choroby [6,10,14]. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są powtarzające się napady (≥ 2 /rocznie), obecność guzków dnawych, przewlekła artropatia dnawa, zajęcie wielu stawów, zmiany radiologiczne (nadżerki), współistniejąca kamica moczanowa [10]. Wczesne rozpoczęcie leczenia zaleca się szczególnie u młodych chorych (< 40 r.ż.), z bardzo wysokim stężeniem kwasu moczowego (> 8 mg/dl) i/lub współistniejącym upośledzeniem funkcji nerek, nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną i niewydolnością serca.

Według rekomendacji amerykańskich zarówno allopurinol, jak i febeksostat są lekami pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłej postaci dny moczanowej.

Celem przewlekłego leczenia dny moczanowej jest osiągnięcie docelowego i stale utrzymującego się stężenia kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl, a nawet < 5 mg/dl (u chorych z guzkami dnawymi) [6,10,14]. Osiągnięcie niskich stężeń kwasu moczowego w surowicy umożliwia rozpad istniejących kryształów moczanu sodowego i zapobiega dalszemu tworzeniu złogów moczanowych. Nie należy jednak obniżać stężenia kwasu moczowego < 3 mg/dl [10] z uwagi na większe ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera i Parkinsona [15]. Kwas moczowy wykazuje bowiem silne właściwości antyoksydacyjne (stanowi ponad 60% potencjału antyoksydacyjnego organizmu człowieka) i działa neuroprotektynie [15].

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi u chorych z prawidłową funkcją nerek lekiem „pierwszego wyboru” w dnie przewlekłej jest allopurinol – ze względu na skuteczność, względne bezpieczeństwo, szeroki zakres dawki terapeutycznej i niskie koszty terapii [6, 10]. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji allopurinolu zaleca się febeksostat lub leki moczanopędne (dostępność tych ostatnich w Europie, a także w Polsce jest bardzo ograniczona) [6,10]. Według rekomendacji amerykańskich zarówno allopurinol, jak i febeksostat są lekami pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłej postaci dny moczanowej [14].

Stosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego wymaga bardzo umiejętnego dawkowania (zbyt szybkie „rozpuszczenie” kryształów może spowodować ich

przejście ze złogów znajdujących się w tkankach stawowych do jamy stawowej i wywołać napad). Dlatego bardzo ważne jest przestrzeganie kilku zasad ich stosowania:

1. Nie należy rozpoczynać leczenia bezpośrednio po napadzie, a odczekać 3-4 tygodnie po ustąpieniu objawów napadu dny.
2. Leczenie rozpocząć od małej dawki, którą stopniowo należy zwiększać co 2-4 tygodnie pod kontrolą stężenia kwasu moczowego (tzw. terapia step-up).
3. Nie przerywać leczenia i nie zmieniać dawki, jeżeli napad wystąpi u chorego przyjmującego lek w ustabilizowanej dawce.
4. Na początku leczenia i podczas zwiększania dawek regularnie monitorować stężenie kwasu moczowego (co 2-5 tygodni), a po osiągnięciu docelowego stężenia kwasu moczowego kontrole co 6 miesięcy.

Allopurinol

Allopurinol jest nieselektywnym purynowym inhibitorem oksydazy ksantynowej, a jego główną drogą eliminacji są nerki.

Leczenie dny moczanowej allopurinolem należy rozpocząć od dawki 100 mg/dobę, a następnie stopniowo ją zwiększać o 100 mg/dobę co 2-4 tygodnie do odpowiednio dużej dawki (najczęściej do 300 mg/dobę, a nawet do 600 mg/dobę) [6,10,14]. Dawki do 300 mg chory powinien przyjmować raz na dobę, po posiłku, a w przypadku większych dawek lub objawów nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego zaleca się dzielenie dawek [14]. Zalecana strategia stopniowego zwiększania dawek ma na celu zmniejszenie ryzyka wywołania napadu, jak również wystąpienia działań niepożądanych [14].

U chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. leczenie allopurinolem rozpoczynamy od dawki 50 mg/dobę [14]. U chorych z upośledzoną funkcją nerek konieczna jest modyfikacja dawki, jednakże w tej grupie chorych dawka leku może przekraczać 300 mg/dobę pod warunkiem prawidłowo przeprowadzonej edukacji chorego i bardzo uważnej obserwacji pod kątem pojawienia się działań niepożądanych [14].

Allopurinol w sposób zależny od dawki obniża stężenie kwasu moczowego w surowicy. Przy każdym podwyższeniu dawki o 100 mg dochodzi do obniżenia stężenia kwasu moczowego o 1 mg/dl. Ocenia się, że jednak u ponad połowy chorych monoterapia allopurinolem w dawce ≤ 300 mg/dobę zmniejsza stężenie kwasu moczowego poniżej oczekiwanej, docelowej wartości 5-6 mg/dl.

Podczas leczenia allopurinolem może wystąpić łagodna wysypka, objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego (brak łaknienia, nudności, biegunka), podwyższenie stężenia transaminaz, bóle głowy, a czasem ciężki, zagrażający życiu zespół nadwrażliwości na allopurinol (AHS – *allopurinol hypersensitivity syndrome* lub DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) albo zespół Stevensa-Johnsona.

Zespół nadwrażliwości na allopurinol występuje rzadko, a czynnikami ryzyka jego rozwoju jest m.in. upośledzona funkcja nerek, duże dawki allopurinolu stosowane codziennie, jednoczesne zażywanie tiazydowych leków moczopędnych. Obraz kliniczny obejmuje rumieniowo-guzkowe zmiany skórne, toksyczną nekrolizę naskórka i objawy systemowe, takie jak gorączka, zapalenie naczyń, upośledzenie funkcji wątroby, nerek i eozynofilia.

■ Febuksostat

Febuksostat to silny, selektywny niepurynowy inhibitor oksydazy ksantynowej, metabolizowany głównie w wątrobie, a wydalany z moczem i kałem. Jest lekiem bezpiecznym, jednocześnie bardziej skutecznym (szybciej i na dłużej) w porównaniu do allopurinolu obniżającym stężenie kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl [16,17,18]. Febuksostat jest wskazany u chorych z nietolerancją lub nieskutecznością allopurinolu, a szczególnie u chorych z dną guzkową, ponieważ powoduje zmniejszenie lub całkowitą reSORPCJĘ guzków dnawych [19]. Jest lekiem bardzo skutecznym u chorych ze znaczną hiperurykemią >10 mg/dl, np. w zespole rozpadu guza nowotworowego [17,18].

Zalecaną dawką febeksostatu jest 80 mg/dobę, którą w przypadku niepełnej odpowiedzi terapeutycznej zwiększamy po 2-4 tygodniach do 120 mg/dobę. Na początku leczenia febeksostatem istnieje ryzyko wywołania napadu (wynik skutecznego obniżania stężenia kwasu moczowego), dlatego zaleca się profilaktyczne stosowanie kolchicyny lub NLPZ w małej dawce przez 6 miesięcy leczenia febeksostatem [16]. Febuksostat jest polecany zwłaszcza u chorych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 2. i 3.) oraz podczas przewlekłego leczenia cyklosporyną. Nie ma konieczności dostosowywania dawki febeksostatu u chorych z łagodną i umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek (klirens kreatyniny > 30 ml/min), z łagodną niewydolnością wątroby oraz u ludzi starszych [16,18]. Do naj-

Febuksostat jest wskazany u chorych z nietolerancją lub nieskutecznością allopurinolu, a szczególnie u chorych z dną guzkową, ponieważ powoduje zmniejszenie lub całkowitą reSORPCJĘ guzków dnawych.

częstszych objawów niepożądanych należy zwiększenie stężenia aminotransferaz, rzadziej zmiany skórne, nudności i biegunki o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu [16]. Przeciwwskazaniami do leczenia febeksostatem są: ciężka niewydolność wątroby, przewlekła choroba nerek (stadium 4. lub 5., klirens kreatyniny < 30 ml/min) i równoczesne leczenie azatiopryną. Lek nie jest zalecany u chorych z chorobą niedokrwienną serca oraz ciężką niewydolnością serca.

Od kilku lat febeksostat jest dostępny w Polsce (preparat Adenuric, tabl. 80 mg i 120 mg). Jako lek refundowany na 30% można go przepisać w leczeniu przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów z dną moczanową, w której doszło już do odkładania się złogów moczanowych, gdy leczenie allopurinolem jest przeciwwskazane lub nie może być kontynuowane z powodu działań niepożądanych.

Leki moczanopędne

Leki moczanopędne, czyli urykozuryczne to leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem. Do leków moczanopędnych należą probenecyd, sulfinpyrazon i benzbromaron (w Polsce niezarejestrowane). Leki te mogą prowadzić do rozwoju kamicy nerkowej i są zalecane zwłaszcza w przypadku, gdy wydalanie kwasu moczowego z moczem jest zmniejszone (< 700 mg/dobę). Probenecyd i sulfinpyrazon można stosować jako alternatywne leki wobec allopurinolu u chorych z prawidłową czynno-

ścią nerek. Benzbromaron można stosować u chorych z łagodną lub umiarkowaną prze-wlekłą chorobą nerek.

Należy również pamiętać, że działanie moczanopędne wykazuje losartan oraz fenofibrat, dlatego w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub hipertriglicerydemii, które często towarzyszą dnie moczanowej, warto wziąć te leki pod uwagę.

Podsumowanie

Dna moczanowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zapalenia stawów u osób dorosłych, prowadzącą do upośledzenia funkcji układu ruchu i pogorszenia jakości życia chorych. Zarówno dna moczanowa, jak i towarzyszące jej choroby oraz zaburzenia metaboliczne zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe, przyczyniając się do wzrostu śmiertelności pacjentów.

Pomimo dużej częstości występowania tej choroby, często charakterystycznego obrazu klinicznego i dostępności skutecznych leków eliminujących kryształ moczanu sodu, dna nadal jest chorobą nie zawsze rozpoznawaną, a jeśli nawet prawidłowo rozpoznana, to zazwyczaj źle lub niedostatecznie leczoną. Dlatego bardzo istotne jest poznanie aktualnie obowiązujących algorytmów rozpoznawania tej choroby. Leczenie dny moczanowej powinno być kompleksowe i polegać na ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem i pacjentem. Terapia polega na zmianie nawyków żywieniowych i stylu życia, skutecznym przerywaniu napadów oraz umiejętnym stosowaniu leków obniżających stężenie kwasu moczowego (najczęściej allopurinolu i febukso-statu). © ®

Piśmiennictwo:

1. Wijnands JM, Viechtbauer W, Thevissen K, et al. Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression. *Eur J Epidemiol* 2015;30:19-33.
2. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1470-1476.
3. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout - a guide for the general and acute physicians. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:54-59.
4. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20:895-900.
5. Zhang W, Doherty M, Pascual E, 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;65:1301-1311.
6. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328-335.
7. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1789-1798.
8. Zimmermann-Górska I. Komentarz. W: Goncerz G., Tuchocka-Kaczmarek A.: Jak rozpoznawać dnę moczanową: omówienie nowych kryteriów klasyfikacyjnych American College of Rheumatology i European League Against Rheumatism 2015. *Med. Prakt.*, 2015;12: 81-84.
9. 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;65:1312-1324.
10. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42.
11. Zhang Y, Neogi T, Chen C et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum.* 2012;64:4004-4011.
12. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1447-1461.
13. Parada-Turska J, Bryczek M, Majdan M. Zapalenia stawów u osób starszych. (Arthritis in the elderly). *Lekarz.* 2010;14:21-28.
14. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1431-1446.
15. De Giorgi A, Fabbian F, Pala M, et al. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple". *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:640-646.
16. Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F, et al. International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol.* 2010;29:835-840.
17. 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.
18. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann 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.
19. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:188-194.

Oddano do publikacji: 10.04.2017, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
prof. dr hab. n. med. Jolanta Parada-Turska
jolantaturska@umlub.pl