

Dna moczanowa

Tuhina Neogi, MD, PhD

Section of Clinical Epidemiology Research and Training Unit, Boston University School of Medicine i Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health

– oba ośrodki w Bostonie, USA

Gout

N Engl J Med 2011;364:443-52

Tłum. dr n. med. Ewa Magdalena Koźmińska

Artykuł rozpoczyna się opisem przypadku, ilustrującym powszechnie znane zagadnienie kliniczne. Następnie zaprezentowano dane z piśmiennictwa na porównanie różnych metod postępowania, uzupełnione przeglądem oficjalnych wytycznych (jeśli takie istnieją). Na zakończenie autorzy przedstawiają własne zalecenia kliniczne.

54-letni mężczyzna, u którego na podstawie analizy złogów pobranych ze stawów potwierdzono rozpoznanie dny moczanowej, przebył w ciągu roku cztery napady tej choroby. Przyjmował allopuryinol w dawce 300 mg/24 h, a mimo to stężenie moczanów w surowicy wynosiło 7,2 mg/dl (428 μ mol/l). Mężczyzna był umiarkowanie otyły i z powodu nadciśnienia tętniczego przyjmował hydrochlorotiazyd. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,0 mg/dl (88 μ mol/l). Jak należy postąpić w tym przypadku?

Problem kliniczny

Objawy i częstość występowania

Dna moczanowa jest rodzajem zapalenia stawów rozwijającym się w następstwie odkładania kryształów moczanu jednosodowego w płynie stawowym i innych tkankach. W przebiegu dny stwierdza się hiperurykemię, za którą uznaje się stężenie moczanów w surowicy wynoszące 6,8 mg/dl (404 μ mol/l) lub więcej. Jest to wartość graniczna rozpuszczalności moczanów w fizjologicznych warunkach temperatury i pH.¹ W organizmie ludzkim nie występuje oksydaza moczanowa, nie może zatem dojść do konwersji moczanu do rozpuszczalnej alantoiny, końcowego produktu przemiany puryn. Hiperurykemia jest spowodowana nadmiernym wytwarzaniem moczanów lub częściej ich niedostatecznym wydalaniem z moczem. Jest ona koniecznym, lecz nie jedynym warunkiem powstania dny moczanowej. W jednym z badań kohortowych zaledwie u 22% osób, u których stężenie moczanów w surowicy przekraczało 9,0 mg/dl (535 μ g/l), w ciągu 5 lat rozwinęła się dna.²

W przebiegu dny moczanowej wyróżnia się dwie fazy kliniczne. Pierwszą cechuje okresowe występowanie napadów ostrych objawów, zwykle ustępujących samoistnie w ciągu 7-10 dni. Między napadami chorzy nie odczuwają dolegliwości. Niewłaściwie zwalczana hiperurykemia może prowadzić do wystąpienia drugiej fazy choroby, ujawniającej się jako przewlekła postać

guzkowa dny. W tej fazie obserwuje się napady dolegliwości ze strony wielu stawów, występowanie objawów między napadami oraz odkładanie się kryształów moczanów (tzw. guzków dna-wych) w tkankach miękkich i stawach. Częstość występowania guzkowej postaci dny jest zmienna, ale w jednym z badań wykryto guzki u trzech czwartych pacjentów, którzy chorowali na dnę moczanową od co najmniej 20 lat i nie byli przez ten czas leczeni.³ Napady dolegliwości często nawracają. W jednym z badań u dwóch trzecich chorych na dnę, którzy przebyli co najmniej jeden napad dolegliwości w ostatnim roku, napady powtórzały się.⁴

Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych dna moczanowa występuje u 6,1 mln dorosłych.⁵ Częstość rozpoznawania choroby wzrasta z wiekiem populacji i jest większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet w stosunku 3-4/1.⁵⁻⁷ W grupie pacjentów w podeszłym wieku ta różnica zmniejsza się, co jest częściowo spowodowane tym, że u kobiet zmniejsza się produkcja estrogenów, które sprzyjają wydalaniu kwasu moczowego z moczem. Częstsze rozpoznawanie dny moczanowej jest prawdopodobnie następstwem starzenia się populacji, zwiększania się liczby osób otyłych i zmiany sposobu odżywiania.^{6,7}

Czynniki ryzyka

Hiperurykemia sprzyja przyjmowanie tiazydowych leków moczopędnych, cyklosporyny A oraz kwasu acetylosalicylowego w dawkach <1 g/24 h, natomiast w dawkach \geq 3 g/24 h kwas acetylosalicylowy zwiększa wydalanie moczanów z moczem. Czynniki stwarzającymi ryzyko hiperurykemia i rozwoju dny moczanowej są: insulinooporność, zespół metaboliczny, otyłość, upośledzona wydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca oraz przeszczepienie narządu.^{8,9} Nasilający wydalanie moczanów z moczem wpływ glikozurii w przebiegu cukrzycy może zmniejszać ryzyko dny.¹⁰ Przyczyną rozwoju dny mogą być rzadko występujące wrodzone wady me-

taboliczne związane z nieprawidłowościami chromosomu X.⁸ Podczas badań asocjacyjnych całego genomu wykryto towarzyszące dnie wspólne polimorfizmy w kilku genach odpowiedzialnych za transport moczanów w nerkach, m.in. w *SCL2A9*, *ABCG2*, *SCL17A3* i *SLC22A12*.^{11,12} Ryzyko wystąpienia dny zwiększa się u osób spożywających produkty o dużej zawartości puryn (zwłaszcza mięso i owoce morza), nadużywających etanolu (zwłaszcza piwa i destylowanych wyrobów alkoholowych), napojów gazowanych i fruktozy,¹³⁻¹⁶ natomiast zmniejsza się u osób pijących dużo kawy, spożywających dużo nabiału i produktów bogatych w witaminę C (zmniejszając one stężenie moczanów).^{15,17,18}

Nawroty napadów dny mogą być wyzwalane przez zażycie leku moczopędnego, wypicie alkoholu, pobyt w szpitalu oraz operację.^{19,20} Leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia moczanów i ograniczenie ryzyka wystąpienia napadów dny w przyszłości może początkowo wyzwalać takie napady, przede wszystkim z powodu uwalniania zasobów moczanów w organizmie.^{21,22}

Strategie postępowania i dowody naukowe

Standardowe postępowanie diagnostyczne polega na pobraniu płynu stawowego lub aspiracji materiału z guzka dnawego i uwidocznieniu dwójłomnych jednosodowych kryształów moczanowych podczas badania w mikroskopie ze światłem spolaryzowanym. Kryształy są wykrywane w trakcie napadów choroby, a niekiedy również między nimi, zwłaszcza w zmienionych zapalnie stawach u chorych z hiperurykemią.²³ W praktyce kryształów nie bada się jednak rutynowo.¹⁵ Napad dny przebiega czasem bez nadmiaru moczanów w surowicy, oznaczanie ich stężenia nie ułatwia zatem rozpoznania. Na typowy obraz silnie przemawiający za rozpoznaniem dny składają się: nagłe wystąpienie silnego bólu (w ciągu doby), rumień, świąd w okolicy charakterystycznych stawów – np. stawu śródstopno-paliczkowego palucha (podagra). W populacji, w której ogólna częstość występowania dny moczanowej wynosi 0,5%, prawdopodobieństwo, że pacjent z takimi objawami i hiperurykemią choruje na dnę wynosi 82%.²³

Dnę o ostrym przebiegu należy różnicować z innymi zapaleniami stawów rozwijającymi się z powodu odkładania w nich kryształów (np. dwuwodnych pirofosforanów wapnia) oraz z bezpośrednim zakażeniem stawu. Podejrzenie zakażenia jest wskazaniem do nakłucia stawu i oceny pobranego płynu pod mikroskopem po zabarwieniu preparatu metodą Grama oraz do badania bakteriologicznego, nawet jeśli wykryto kryształy moczanu jednosodowego. U osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u kobiet, choroba zajmuje czasem wiele stawów i jest mylona z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a guzki dnawe są błędnie uznawane za guzki reumatoidalne. Skupiska guzków dnawych można uwiocznąć na zdjęciach przeglądowych lub za pomocą innych metod obrazowania. Po rozpoznaniu dny moczanowej należy ustalić, czy u pacjenta występują wymagające interwencji modyfikowalne czynniki ryzyka (np. dieta) lub choroby współistniejące (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).

Metody leczenia

Dna o ostrym przebiegu

U chorych z ostrym napadem dny moczanowej głównym celem leczenia jest złagodzenie bólu i niesprawności spowodowanych ostrym stanem zapalnym. Stosuje się w tym celu niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kolchicynę, glikokortykosteroidy, ewentualnie również hormon adrenokortykotropowy [niedostępny w Polsce – przyp. red.].²⁴ Decydując o wyborze leku, sposobie dawkowania i czasie przyjmowania, należy uwzględnić nasilenie dny i współistnienie chorób wykluczających bezpieczne stosowanie niektórych schematów. Postępowanie uzupełniające obejmuje unieruchomienie zajętego stawu i zimne okłady.²⁵

Jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ostrym napadem dny stosuje się NLPZ i kolchicynę (tab. 1).²⁴ Podawaną doustnie kolchicynę stosuje się od dawna, ale Food and Drug Administration (FDA) zaaprobowała ją do stosowania w ostrych napadach dny moczanowej dopiero w 2009 r. Podczas badania z randomizacją kolchicynę podawano doustnie w dawce 1,2 mg zaraz po wystąpieniu ostrych dolegliwości i w dawce 0,6 mg po godzinie. Stwierdzono, że takie postępowanie wiąże się z większym prawdopodobieństwem złagodzenia bólu o co najmniej 50% po 24 h w porównaniu z placebo (odpowiednio 37,8% i 15,5%).²⁶ Skuteczność tego schematu była podobna do skuteczności schematu wysokodawkowego (1,2 mg, a następnie 0,6 mg/h przez 6 h), powodował on natomiast mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. W badaniu nie oceniano leczenia podejmowanego po pierwszych 24 h.

Nie wiadomo, jaka jest względna skuteczność kolchicyny w porównaniu z NLPZ. W bezpośrednich porównaniach skuteczność różnych NLPZ w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej była podobna, natomiast w badaniach z randomizacją tenoksylam okazał się skuteczniejszy niż placebo.^{24,27}

Gdy pacjent źle toleruje NLPZ lub kolchicynę lub gdy te leki są przeciwwskazane, można zastosować glikokortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy. Jest jednak niewiele dowodów na skuteczność tych leków podawanych do jam stawowych lub domięśniowo, nie oceniano ich bowiem w badaniach z randomizacją, ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo (tab. 1).^{24,27-29} W przypadku napadowego bólu pojedynczego stawu stosuje się zwykle glikokortykosteroid podawany do jamy stawowej. W dwóch badaniach prowadzonych z randomizacją i grupą kontrolną oceniano skuteczność 5-dniowego leczenia prednizolonem podawanym doustnie. W jednym badaniu prednizolon w dawce 30 mg/24 h porównywano z indometacyną w standardowych dawkach, w drugim badaniu prednizolon w dawce 35 mg/24 h porównywano z naproksenem w standardowych dawkach. Skuteczność prednizolonu odpowiadała skuteczności indometacyny i naproksenu.^{30,31}

W ostrym napadzie dny dawkowanie i czas trwania leczenia muszą być wystarczające, by pokonać silną reakcję zapalną. Wyniki krótkotrwałego leczenia mającego na celu złagodzenie bólu oceniano wprawdzie w badaniach z randomizacją, doświad-

Tabela 1. Metody farmakologicznego leczenia pacjentów z ostrym napadem dny moczanowej

Lek	Przykłady schematów dawkowania stosowanych w badaniach klinicznych z randomizacją	Schematy alternatywne powodujące całkowite ustąpienie napadu*	Środki ostrożności
Niesteroidowe leki przeciwzapalne†			Należy unikać ich podawania pacjentom z niewydolnością nerek lub wątroby, chorobami przebiegającymi z krwawieniem, przewlekłą niewydolnością serca lub nadwrażliwością; leczeniu towarzyszy zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego; u pacjentów zagrożonych powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego można je podawać wraz z inhibitorem pompy protonowej.
Naprosen	500 mg doustnie dwa razy na dobę przez 5 dni	375-500 mg doustnie dwa razy na dobę przez 3 dni, potem 250-375 mg doustnie dwa razy na dobę przez 4-7 dni, do ustąpienia napadu	
Indometacyna	50 mg doustnie trzy razy na dobę przez 2 dni, potem 25 mg doustnie trzy razy na dobę przez 3 dni	50 mg doustnie trzy razy na dobę przez 3 dni, potem 25 mg doustnie trzy razy na dobę przez 4-7 dni, do ustąpienia napadu	
Kolchicina	1,2 mg doustnie po wystąpieniu pierwszych objawów napadu dny, po godzinie 0,6 mg doustnie	Rozważyć kontynuację stosowania kolchicyny po kolejnych 12-24 h od zastosowania pierwszej dawki (np. 0,6 mg kolchicyny dwa razy na dobę, niesteroidowy lek przeciwzapalny lub glikokortykosteroid doustnie, do ustąpienia napadu)	U osób w podeszłym wieku, z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby oraz objawami ze strony przewodu pokarmowego należy unikać jej stosowania (lub podawać małe dawki); dostosować dawkę (i unikać u chorych z uszkodzeniem nerek lub wątroby), jeśli jest stosowana wraz z glikoproteina P lub inhibitorami CYP3A4 (np. cyklosporyną, klarytromycyną, niektórymi lekami przeciwretrowirusowymi lub przeciwgrzybiczymi, niektórymi antagonistami kanału wapniowego, a także z sokiem grejfrutowym); unikać w leczeniu pacjentów z napadem dny i z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, którzy wcześniej przyjmowali kolchicynę profilaktycznie; monitorować pod kątem objawów ze strony przewodu pokarmowego, toksycznego działania na mięśnie oraz nieprawidłowego składu krwi (szczegóły dostępne na stronie www.fda.gov).
Doustne glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon)‡	Prednizolon 30-35 mg na dobę przez 5 dni	Prednizon 30-60 mg/24 h przez 2 dni (w zależności od nasilenia napadu), potem zmniejszanie dawki o 5-10 mg co 2 dni (w zależności od dawki początkowej) w ciągu 10 dni	Należy zachować ostrożność u chorych z hiperglikemią lub przewlekłą niewydolnością serca; można stosować u pacjentów z umiarkowanym lub poważnym upośledzeniem czynności nerek.

* U osób chorujących od wielu lat lub z ciężkim napadem dny może być konieczne dłuższe leczenie.

† Nie opublikowano wyników badań oceniających skuteczność celekoksybu, jedynego wybiórczego inhibitora cyklooksygenazy 2 dostępnego w Stanach Zjednoczonych, u pacjentów z napadem dny moczanowej.

‡ Dane przemawiające za wstrzykiwaniem glikokortykosteroidów do jamy stawowej są wprawdzie niewystarczające, metoda ta może być jednak cenną alternatywą w napadach choroby ograniczonych do zajęcia jednego lub dwóch stawów, z których planuje się pobranie treści do badania, i przy braku cech zakażenia.

czenie kliniczne wskazuje jednak, że aby objawy ustąpiły, terapia powinna trwać 7-10 dni. W pierwszych dniach zaleca się zwykle przyjmowanie leków przeciwzapalnych w dużych dawkach, zmniejszanych w miarę ustępowania objawów.³² Podczas leczenia przeciwbólowego nie należy przerywać przyjmowania leków zmniejszających stężenie moczanów. Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem dny moczanowej wymagają jak najszybszego rozpoczęcia leczenia po ujawnieniu się dolegliwości typowych dla napadu, dlatego należy zalecić im stałe noszenie leków przy sobie.

Udowodniono, że napady dny moczanowej są wywoływane aktywacją inflamasomu NLRP3 przez kryształy moczanu, co powoduje uwalnianie interleukiny 1 β (IL-1 β)³³ (ryc. 1). Oceniano zatem przydatność antagonistów interleukiny 1 w leczeniu chorych, u których nie można zastosować innych metod.³⁴ W badaniu klinicznym z randomizacją w pełni ludzkie przeciwciała monoklonalne przeciw IL-1 β , kanakinumab, silniej łagodziło ból w przebiegu ostrego napadu dny niż acetonid triamcynolonu stosowany domięśniowo w dawce 40 mg. Działanie to pojawiało się po 72 h podawania badanego leku.³⁵ W dwóch niewielkich pilotażowych badaniach przeprowadzonych bez grupy kontrolnej objawy ostrej i przewlekłej dny moczanowej łagodziły odpowiednio anakinra [antagonista receptorów dla IL-1 – przyp. red.] i ryloncept [białko fuzyjne będące antagonistą IL-1 – przyp. red.]. Natomiast w badaniu z randomizacją ryloncept nie zwalczał bólu równie silnie jak indometacyna.^{34,36,37} Ocena rzeczywistej roli tych leków wymaga zgromadzenia większej liczby danych.

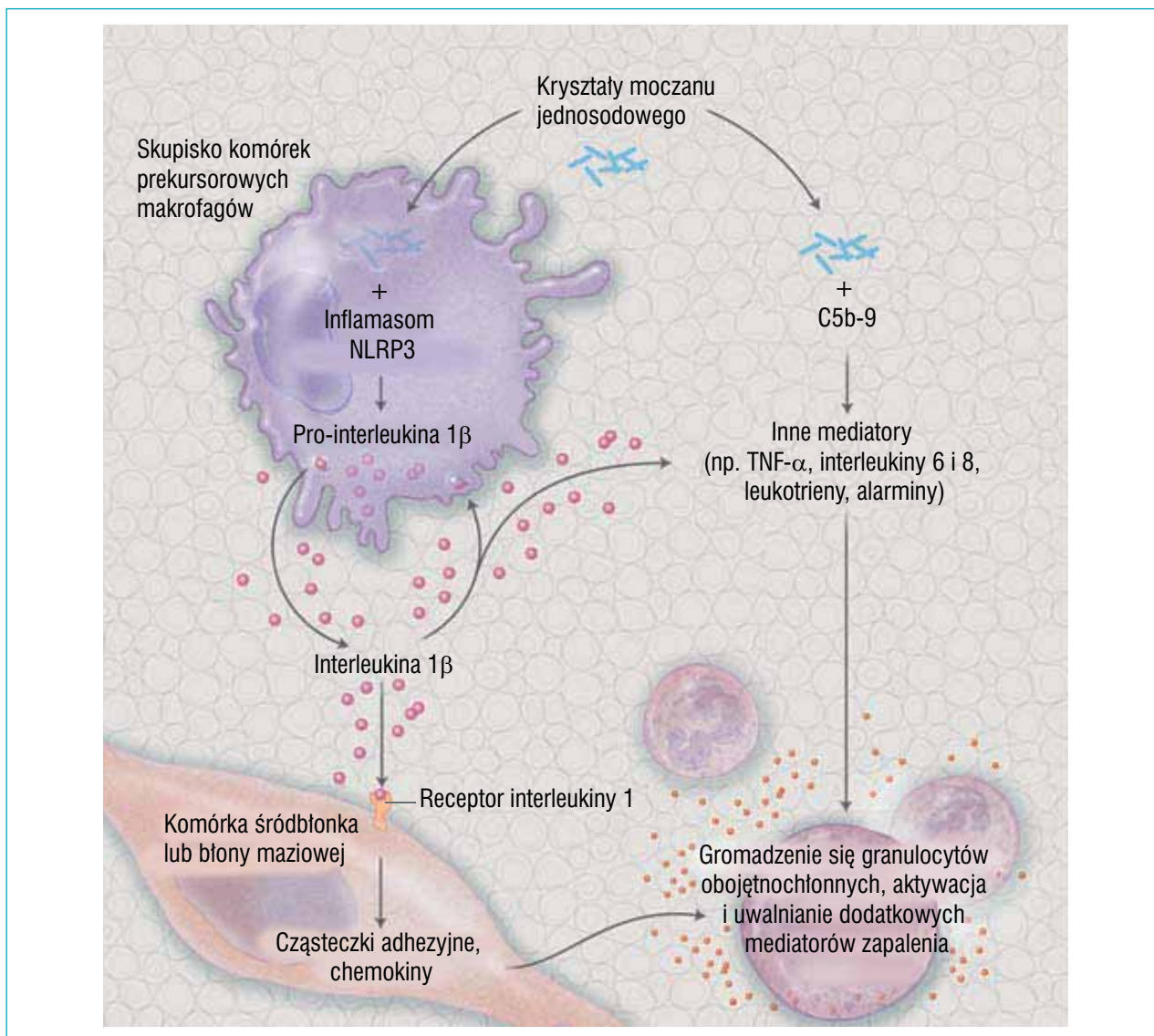
Hiperurykemia

Leczenie farmakologiczne

W celu zapobiegania ostrym napadom choroby i powstawaniu guzków dnawych dąży się do zmniejszenia stężenia moczanów w surowicy. Dna nie rozwija się jednak u wszystkich pacjentów z hiperurykemią, a leczenie zmniejszające stężenie moczanów nie jest pozbawione ryzyka. Na podstawie przyjętego wspólnego stanowiska i dowodów naukowych zaleca się rozpoczynanie leczenia u tych chorych z hiperurykemią, u których wystąpiły co najmniej dwa napady dny w ciągu roku lub u których wykryto guzki dnawe (klinicznie lub radiologicznie).³⁸ Należy przy tym uwzględnić częstość występowania napadów dny, choroby współistniejące (w tym kamicę nerkową) oraz preferencje pacjenta.²⁴ Leczenie zmniejszającego stężenie moczanów nie można rozpoczynać w trakcie napadu dny, lecz dopiero po 2-4 tygodniach od ustąpienia ostrych objawów. Dawka początkowa powinna być niewielka, po czym zwiększa się ją w kolejnych tygodniach lub miesiącach, starannie monitorując stężenie moczanów, czynność nerek i występowanie działań niepożądanych. Gdy jest to konieczne, dawkę należy skorygować tak, by utrzymać stężenie moczanów w surowicy <6 mg/dl (357 μ mol/l), ponieważ zmniejsza się wówczas ryzyko napadu choroby i powstawania guzków dnawych.^{22,39,40} Nie wiadomo, czy ograniczenie dopuszczalnego stężenia moczanów w surowicy do 5 mg/dl (297 μ mol/l) wiąże się z lepszą kontrolą choroby.^{41,42} Zasadniczo terapia powinna być kontynuowana bezterminowo.

Zarejestrowano trzy klasy leków zmniejszających stężenie moczanów: inhibitory oksydazy ksantynowej, leki urykozuryczne oraz pochodne oksydazy moczanowej (urykazy) (tab. 2 i ryc. 2). Inhibitory oksydazy ksantynowej hamują syntezę kwasu moczowego. Można je stosować niezależnie od występowania nadmiaru moczanów. Z leków z tej grupy najczęściej przepisywany jest allopuryinol, skutecznie zmniejszający częstość występowania napadów dny i powstawania guzków dnawych, zwłaszcza u pacjentów, u których osiągnięto pożądane stężenie moczanów.^{22,39} Profil działań niepożądanych allopuryinolu jest u większości chorych akceptowalny, u 2% pojawia się łagodna wysypka.^{22,39,43} Ciężka nadwrażliwość na allopuryinol zdarza się znacznie rzadziej, ale może zagrażać życiu. U pacjentów, u których działanie allopuryinolu wywołuje nieznaczne odczyny skórne, można próbować odczulania, ale nie wiadomo, czy jest ono bezpieczne u pacjentów z silniejszymi reakcjami.⁴⁴ Większość pacjentów przyjmuje allopuryinol w dawce 300 mg/24 h, która często jednak nie umożliwia osiągnięcia pożądanego stężenia moczanów. U chorych z prawidłową czynnością nerek dopuszczalne jest zwiększenie dawki dobowej do 800 mg. U chorych z upośledzoną czynnością nerek dawkę tę zwykle się zmniejsza, ponieważ są oni bardziej narażeni na wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek. Podczas badań nie wykazano jednak, aby istniała zależność pomiędzy dawką leku a ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości, natomiast zmniejszając dawkę, można spowodować, że działanie terapeutyczne będzie suboptymalne.⁴³

W 2009 r. FDA zatwierdziła do leczenia hiperurykემii u chorych na dnę moczanową inny inhibitor oksydazy ksantynowej, febuksostat [dostępny w UE od 2008 r. – przyp. red.]. W trakcie badania trwającego 52 tygodnie zastosowanie febuksostatu w dawkach 80 mg/24 h i 120 mg/24 h wiązało się z odpowiednio 2,5 i 3 razy większym prawdopodobieństwem zmniejszenia stężenia moczanów w surowicy do wartości <6 mg/ml niż stosowanie allopuryinolu w dawce 300 mg/24 h.²² W ciągu pierwszych 8 tygodni badania częstość występowania napadów dny była większa wśród chorych otrzymujących febuksostat w dawce 120 mg niż wśród chorych otrzymujących go w dawce 80 mg lub leczonych allopuryinolem w dawce 300 mg. Nie stwierdzono natomiast innych różnic między trzema grupami uczestników tego badania. W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (uznano za nią wartości klirensu kreatyniny wynoszące 30-89 ml/min) febuksostat podawany w dawkach 80 mg/24 h i 40 mg/24 h był skuteczniejszy niż allopuryinol w dawce 300 mg (lub 200 mg u chorych z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek) w zmniejszaniu stężenia moczanów w surowicy do wartości <6 mg/dl.³⁹ Stosowanie febuksostatu w badanych dawkach nie zwiększało ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia ani nadwrażliwości w większym stopniu niż stosowanie allopuryinolu, ale moc badania nie była wystarczająca dla takich porównań. Lepsze poznanie zagrożeń i korzyści wynikających z leczenia febuksostatem wymaga długotrwałej obserwacji w warunkach po dopuszczeniu



Rycina 1. Mechanizm rozwoju zapalenia w przebiegu dny moczanowej

W ostrej dnie kryształy moczanu jednosodowego ulegające fagocytozie aktywują inflamasom NLRP3. Powoduje to wydzielanie interleukiny 1 β , która sprzyja dalszemu wytwarzaniu zarówno tej interleukiny, jak i innych mediatorów zapalenia, a także dalsze uaktywnienie komórek wyściełających błonę maziową oraz fagocytów. Kryształy moczanu jednosodowego pobudzają też wiele innych cytokin zapalnych (np. czynnik martwicy nowotworów α [TNF- α], interleukiny 6 i 8, leukotrieny oraz alarminy) w mechanizmach częściowo zależnych, a częściowo niezależnych od interleukiny 1. W modelach doświadczalnych dny moczanowej wykazano znaczenie aktywacji końcowego etapu szlaku dopełniacza (kompleks atakujący błonę C5b-9) indukowanej przez kryształy moczanu jednosodowego. Wiązanie interleukiny 1 β z jej receptorem zapoczątkowuje szlak przekazywania sygnału, powodujący zmianę ekspresji cząsteczek adhezyjnych i chemokin, a także inne zdarzenia występujące w przebiegu zapalenia. Ostatecznie zmiany te prowadzą do rekrutacji granulocytów obojętnochłonnych, decydujących o nasileniu odpowiedzi zapalnej w przebiegu dny moczanowej. W przewlekłej dnie, z zapaleniem błon maziowych o niewielkim nasileniu i często nawracających lub nieustępujących rzutach choroby, opisane zmiany zapalne prawdopodobnie utrzymują się stale z powodu ciągłego uwalniania się mediatorów stanu zapalnego, w tym interleukiny 1 β , w obecności kryształów moczanu jednosodowego.

leku do obrotu (*postmarketing surveillance*). Nie wiadomo, jaka jest jego skuteczność w porównaniu z allopurynolem stosowanym w większych dawkach, nieznane jest również bezpieczeństwo stosowania tego leku u chorych z nadwrażliwością na allopuryinol.

Leki urykozuryczne (w tym probenecyd, sulfinpyrazon i benzbromaron [leki niedostępne w Polsce – przyp. red.]) hamują wchłanianie zwrotne moczanów w cewkach nerkowych. Można

je stosować u chorych wydalających moczan w niedostatecznych ilościach (90% chorych na dnę moczanową), są jednak rzadziej wykorzystywane niż inhibitory oksydazy ksantynowej, a u chorych na kamicę nerkową ich podawanie jest przeciwwskazane. Benzbromaron (nieдоступny w Stanach Zjednoczonych) można stosować u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek, jest on jednak hepatotoksycz-

Tabela 2. Metody farmakologicznego leczenia pacjentów z hiperurykemią w przebiegu dny moczanowej*		
Lek	Przykład schematu dawkowania	Uwarunkowania i środki ostrożności
Leczenie zmniejszające stężenie moczanów		Celem jest utrzymanie stężenia moczanów w surowicy <6 mg/dl; pacjenci wymagają stałego monitorowania i mogą wymagać dostosowania dawki leku. Uzupełnienie rozpoczynanego postępowania zapobiegającego występowaniu napadów dny.
Inhibitory oksydazy ksantynowej		Stosowane u pacjentów, u których dochodzi do nadmiernego wytwarzania lub niedostatecznego wydalania moczanów. Należy ich unikać u pacjentów przyjmujących azatioprynę lub 6-merkaptopurynę (lub starannie monitorować pacjentów podczas terapii), ponieważ są metabolizowane przez oksydazę ksantynową.
Allopurynol	Dawka początkowa: 50-100 mg/24 h doustnie; potem zwiększanie dawki co 2-4 tygodnie do osiągnięcia docelowego stężenia moczanów w surowicy; dawkę ustala się na podstawie klirensu kreatyniny; średnia dawka to 300 mg/24 h, ale wielu chorych wymaga większych dawek	Należy zachować ostrożność u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek (opierać się na klirensie kreatyniny). Maksymalna dawka może wynosić nawet 800 mg/24 h, ale niewiele jest danych o skutkach stosowania dawek przekraczających 300 mg/24 h. Łagodna wysypka występuje u około 2% pacjentów, a ryzyko jej pojawienia się może zwiększyć jednoczesne leczenie ampicylina, amoksycylina, mocropędnymi lekami tiazowymi lub inhibitorami ACE. Nadwrażliwość na allopurynol zdarza się rzadko, zaledwie u 0,1% chorych, ale może spowodować zgon (odsetek zgonów 20%). Jeśli nie osiągnięto docelowego stężenia moczanów w surowicy, należy rozważyć zwiększenie dawki ponad sugerowaną w wytycznych dla chorych z upośledzeniem czynności nerek (obowiązuje staranne monitorowanie) lub zastosowanie metody alternatywnej (np. leczenia febeksostatem). Allopurynol może nasilać przeciwwskazepowe działanie warfaryny.
Febuksostat	Dawka początkowa: 40 mg/24 h doustnie; jeśli to konieczne, po 2-4 tygodniach można ją zwiększyć do 80 mg/24 h doustnie, by osiągnąć docelowe stężenie moczanów w surowicy†	Lek drugiego rzutu u pacjentów, u których stosowanie allopurynolu lub leków urykozurycznych jest przeciwwskazane lub okazało się nieskuteczne. U pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek lub wątroby nie jest wprawdzie wymagane dostosowywanie dawki leku, ale dane umożliwiającego jego podawanie pacjentom z klirensem kreatyniny <30 ml/min lub ciężką niewydolnością wątroby są niewystarczające. Stosowanie go z teofiliną jest obecnie przeciwwskazane. Febuksostat jest droższy od allopurynolu.
Lek urykozuryczny (probenecyd)‡	Dawka początkowa: 250 mg/24 h doustnie; aby osiągnąć docelowe stężenie moczanów w surowicy, jest możliwe zwiększanie dawki o 500 mg co miesiąc do maksymalnie 2-3 g/24 h (w 2 dawkach podzielonych) u pacjentów z prawidłową czynnością nerek	Należy unikać stosowania tego leku u osób z przebyłą kamicą nerkową i chorych z klirensem kreatyniny <30 ml/min. Konieczne jest właściwe nawodnienie pacjenta, by zmniejszyć zagrożenie powstawania złogów w nerkach. Lek zwiększa stężenie penicylin w surowicy. Należy ocenić wydzielenie kwasu moczowego przez nerki u chorych, których krwi chorowali na dnę, którzy zaczęli chorować przed 25. r.ż. lub chorowali na kamicę nerkową, ponieważ można wytonić pacjentów z nadmiernym wytwarzaniem moczanów, u których powinno się unikać tej metody leczenia z uwagi na duże zagrożenie kamicą nerkową.

	<p>Stosowana u dorosłych z przewlekłą dną oporną na leczenie konwencjonalne (np. brak normalizacji stężenia moczanów w surowicy, niedostateczne opanowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych u pacjentów leczonych inhibitorem oksydazy ksantynowej podawanym w największej dopuszczalnej dawce lub inne przeciwwskazania). Ryzyko reakcji w miejscu podania wlewu (26% v. 5% w grupie placebo), nawet po premedykacji, szczególnie u pacjentów niereagujących na leczenie (ze stężeniem moczanów w surowicy > 6 mg/dl, zwłaszcza w dwóch kolejnych oznaczeniach) oraz u pacjentów z przeciwciałami przeciw peglotykazie. U 5% pacjentów dochodzi do reakcji anafilaaktycznej (v. 0% w grupie placebo). Brakuje danych dotyczących ponownego podejmowania leczenia po przerwie trwającej dłużej niż 4 tygodnie. Nie należy podawać leku pacjentom z niedoborem G6PD, trzeba zachować ostrożność u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (dostępne dane są niewystarczające; w badaniach klinicznych obserwowano przypadki zaostrzenia niewydolności). Koszt leczenia jest większy niż koszt innych metod.</p>
<p>Urykaza (peglotykaza)</p>	<p>W dawce 8 mg we wlewie dożylnym co 2 tygodnie; wymaga premedykacji lekiem przeciwhistaminowym i glikokortykosteroidami; ≥7 dni przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować terapię zapobiegającą napadom dny</p>
<p>Zapobieganie napadom dny moczanowej na początku leczenia zmniejszającego stężenie moczanów</p>	<p>Celem leczenia jest ograniczenie ryzyka wystąpienia napadu choroby na początku terapii zmierzającej do zmniejszenia stężenia moczanów. Napad dny moczanowej może być spowodowany nagłym uwalnianiem zasobów moczanów w organizmie. Nie określono dokładnie czasu leczenia, ale powinno ono trwać co najmniej 6 miesięcy lub do zaniku guzków dnawych.</p>
<p>Kolchicyna</p>	<p>0,6 mg doustnie raz lub dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji</p>
<p>NLPZ</p>	<p>Naproxsen 250 mg dwa razy na dobę</p>

Przeciwwskazania przedstawiono w tabeli 1; należy uwzględnić zwłaszcza zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku z długotrwałym le-czeniem.

Przeciwwskazania przedstawiono w tabeli 1; należy uwzględnić zwłaszcza zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku z długotrwałym le-czeniem. Lek nie przeszedł formalnych badań, ale był używany w celach profilaktycznych w badaniach oceniających leczenie zmniejszające stężenie moczanów.

* ACE – enzym konwertujący angiotensynę; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

† Febuksostat w dawce 120 mg jest dostępny w Europie.

‡ Benzbromaron i sulfipyrazon są dostępne w niewielu krajach, nie są dostępne w Stanach Zjednoczonych.

ny. Pozostałe dwa leki są praktycznie nieskuteczne u chorych z upośledzeniem czynności nerek. W dwóch otwartych badaniach z randomizacją skuteczność benzbromaronu w zmniejszeniu stężenia moczanów w surowicy do wartości ≤ 5 mg/dl była taka sama jak skuteczność allopurynolu (podawanego w dawce wynoszącej aż 600 mg/24 h) i większa niż skuteczność probenecydu (wśród chorych, u których nie osiągnięto docelowego stężenia moczanów podczas leczenia allopurynolem w dawce 300 mg).^{41,45}

Oksydaza moczanowa, czyli urykaza, uczestniczy w konwersji kwasu moczowego do rozpuszczalnej alantoiny. Peglotykaza, pegylovana zmodyfikowana rekombinowana urykaza świnińska, została w 2010 r. zarejestrowana przez FDA do leczenia chorych na przewlekłą dnę moczanową oporną na leczenie konwencjonalne [w Polsce niedostępna – przyp. red.]. Decyzję o rejestracji oparto na danych pochodzących z trwającego pół roku badania z randomizacją prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Stwierdzono w nim, że lek zmniejsza stężenie moczanów i nasilenie guzków dnaowych. Peglotykaza wymaga jednak podawania we wlewie dożylnym, który często wywołuje odczyny.⁴⁶ Rasburykaza, zarejestrowana do stosowania w celu zapobiegania zespołowi ostrego rozpadu guza, nie powinna być stosowana u chorych na dnę ze względu na immunogenność i krótki okres półtrwania.

Styl życia, odżywianie i metody uzupełniające

Z badań obserwacyjnych wynika, że metody nefarmakologiczne, takie jak unikanie picia alkoholu i wprowadzenie zmian w diecie, mogą zmniejszyć stężenie moczanów w surowicy, nie wystarczają jednak do opanowania rozwiniętej dny moczanowej.²⁴ W jednym z badań z randomizacją, którego uczestnicy nie chorowali na dnę moczanową, stężenie moczanów w surowicy u osób przyjmujących przez 2 miesiące witaminę C w dawce 500 mg/24 h było o 0,5 mg/dl (30 μ mol/l) mniejsze niż u osób przyjmujących placebo.⁴⁷ Podczas niewielkiego badania z randomizacją, z udziałem zdrowych ochotników, prowadzonego metodą ze skrzyżowaniem grup (*crossover*), picie mleka zmniejszyło stężenie moczanów w surowicy o około 10% w ciągu 3 h.⁴⁸ Nie wiadomo, czy te metody przyniosłyby podobne skutki u chorych na dnę lub gdyby były stosowane przez dłuższy czas. U pacjentów z dną moczanową ze współistnieniem nadciśnienia tętniczego lub hipertriglicerydemii można rozważać zastosowanie odpowiednio losartanu i fenofibratu, które również działają urykozurycznie.⁴⁹ Nie wiadomo jednak, czy takie postępowanie zmniejsza częstość występowania napadów dny.

Zapobieganie napadom choroby w trakcie rozpoczęcia leczenia zmniejszającego stężenie moczanów

Gwałtownemu zmniejszeniu stężenia moczanów towarzyszy występowanie napadów choroby, a ryzyko to jest tym większe, im skuteczniejszy jest lek,^{22,46} dlatego zaleca się równoległe podawanie leków zapobiegających zaostreniu przebiegu dny (tab. 2).²⁴ W badaniu z udziałem pacjentów z prawidłową czynnością ne-

rek rozpoczynających terapię allopurynolem podawanie kolchicyny (w dawce 0,6 mg dwa razy na dobę przez średnio 5,2 miesiąca) skutkowało znaczącym zmniejszeniem prawdopodobieństwa napadów dny oraz złagodzeniem ich przebiegu w porównaniu z placebo.²¹ U wielu pacjentów wystąpiła jednak biegunka, co wymusiło przejście na jednorazowe podawanie kolchicyny w ciągu doby. Zaleca się profilaktyczne stosowanie kolchicyny w dawce 0,6 mg podawanej raz lub dwa razy na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz w razie ryzyka wystąpienia interakcji z innymi lekami lub nietolerancji dawkę należy dopasować indywidualnie. W profilaktyce stosuje się również NLPZ, ale ich przydatność potwierdzono w nielicznych badaniach.²⁴ U pacjentów, u których nie wykryto guzków dnaowych, postępowanie profilaktyczne powinno trwać pół roku. Nie wiadomo, jak długo należy je kontynuować u pacjentów, u których występują guzki, być może do czasu ich ustąpienia.

Zagadnienia wymagające wyjaśnienia

Zgromadzono niewiele danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leczenia skojarzonego u chorych na dnę moczanową (np. łączenia inhibitora oksydazy ksantynowej z lekiem urykozurycznym lub stosowania kilku leków u pacjentów z ostrym napadem dny). Konieczne jest przeprowadzenie badań oceniających bezpieczeństwo i efektywność pod względem kosztów nowych leków, w tym badanych obecnie inhibitorów transportera 1 moczanów i fosforylasy nukleozydów purynowych, a także antagonistów interleukiny 1. Wstępne dane wskazują na skuteczność antagonistów interleukiny 1, kanakinumabu i rylonaceptu, w zapobieganiu napadom choroby.³⁴

Czynniki ryzyka napadów dny moczanowej mogą się różnić od czynników sprzyjających wystąpieniu pierwszego napadu. Trzeba wyjaśnić, czy czynniki na długo zmniejszające stężenie moczanów w surowicy u osób, które nie chorują na dnę, mogą wywierać podobny wpływ po krótkotrwałym lub jednorazowym zastosowaniu u chorych na dnę.

Nie wiadomo, do jakich wartości można bezpiecznie zmniejszyć stężenie moczanów w surowicy. Dane pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują na związek między niskim stężeniem moczanów a zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona,⁵⁰ nie wiadomo jednak, czy takie stężenie jest przyczyną, czy skutkiem choroby. Nie ustalono również optymalnego czasu trwania leczenia zmniejszającego stężenie moczanów i obecnie zaleca się terapię na czas nieokreślony. W badaniu przeprowadzonym w grupie 89 pacjentów długotrwale przyjmujących leki zmniejszające stężenie moczanów (<7 mg/dl) przerwanie leczenia skutkowało wydłużeniem okresu, w którym objawy choroby, obejmujące napady dny i występowanie guzków dnaowych, nie pojawiały się (3-4 lata).⁵¹ Konieczne są jednak dalsze badania.

Ostatnio zakwestionowano pogląd, zgodnie z którym bezobjawowa hiperurykemia nie jest stanem chorobowym. Wyniki badań doświadczalnych wskazują, że moczniki mogą odgrywać ro-

łę w przebudowie naczyń krwionośnych i powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Nie wiadomo jednak, czy rzeczywiście mogą się przyczynić do rozwoju chorób układu krążenia.⁹

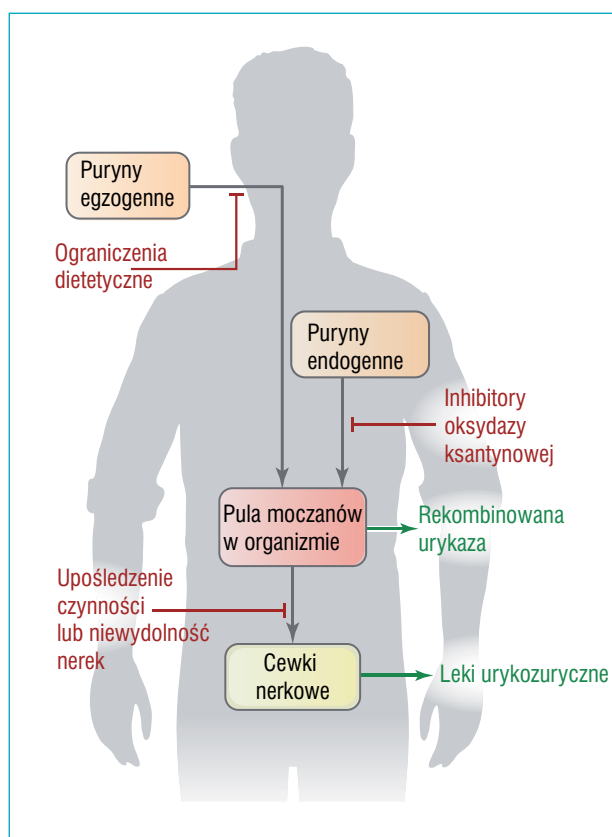
Wytyczne

Wytyczne postępowania u pacjentów z dną moczanową opracowuje obecnie American College of Rheumatology. European League against Rheumatism i British Society for Rheumatology opublikowały wytyczne oceny pacjentów chorych na dnę moczanową i postępowania w tej chorobie, opracowane na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań oraz wspólnego stanowiska zespołu ekspertów.^{23,24,42} Przedstawione w artykule zalecenia są w dużej mierze zgodne z tymi wytycznymi.

Podsumowanie i zalecenia

U pacjentów z podejrzeniem dny moczanowej rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem płynu stawowego lub treści zaaspirowanej z guzka dnawego w kierunku kryształów moczanu jednosodowego. Postępowanie trzeba dostosować do stopnia zaawansowania dny i do współistniejących chorób. U opisanego na wstępie pacjenta z rozpoznaniem dny potwierdzonym badaniem kryształów moczanów napady dny powracały wielokrotnie, a stężenie moczanów w surowicy przekraczało 6 mg/dl mimo leczenia allopurynolem w dawce 300 mg/24 h. Czynność nerek jest prawidłowa, wskazane jest więc zwiększenie dawki allopurynołu (np. o 100 mg co 2-4 tygodnie, do osiągnięcia docelowego stężenia moczanów) i równoczesne monitorowanie czynności nerek, stężenia moczanów w surowicy i ewentualnych działań niepożądanych. Podczas zwiększania dawki allopurynołu uzasadnione jest profilaktyczne stosowanie kolchicyny (w dawce 0,6 mg raz lub dwa razy na dobę). Jeśli nie uda się osiągnąć docelowego stężenia moczanów w surowicy lub przyjmowanie dużych dawek allopurynołu spowoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, można będzie zastosować febuxostat lub leki urykozuryczne, ponieważ czynność nerek jest prawidłowa.

Pacjent musi być świadomy, że nadmierne spożycie alkoholu, mięsa, owoców morza, a także napojów słodzonych cukrem może zwiększać stężenie moczanów w surowicy. Należy mu zalecić odpowiednie nawodnienie i zmniejszenie masy ciała. Należy rozpoznawać towarzyszące dnie czynniki ryzyka chorób układu krążenia, omówić je z pacjentem i modyfikować. Przyjmowanie hydrochlorotiazdydu może zwiększyć stężenie moczanów, jednak nie uważam za konieczne zmian w leczeniu, jeśli pozwala ono utrzymać właściwe wartości ciśnienia tętniczego. Zaleciłabym pacjentowi stałe stosowanie leku moczopędnego, ponieważ przyjmowanie go okresowo sprzyja występowaniu napadów choroby. Można rozważyć dołączenie losartanu z powodu nadciśnienia tętniczego. W trakcie napadów dny moczanowej pacjent powinien kontynuować leczenie zmniejszające stężenie moczanów i dodatkowo przyjmować kolchicynę.



□ Rycina 2. Strategie postępowania u pacjentów z hiperurykemią

Hiperurykemię można zwalczać różnymi metodami. Ograniczenie spożycia egzogennych puryn dzięki zmianie diety i stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej, w celu zahamowania przemiany endogennych puryn, prowadzi do zmniejszenia puli moczanów w organizmie. Zmodyfikowane urykazy również zmniejszają tę pulę, przekształcając kwas moczowy do rozpuszczalnej alantoiny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek pulę moczanów można zmniejszyć, stosując substancje o działaniu urykozurycznym. Natomiast u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek zmniejszenie wydalania moczanów przez nerki zwiększa całkowite zasoby moczanów w organizmie.

Konieczna jest dalsza obserwacja, mająca na celu utrzymywanie właściwego stężenia moczanów w surowicy i rozpoznawanie działań niepożądanych leczenia.

Adres do korespondencji: dr Tuhina Neogi, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, 650 Albany St., Suite X-200, Boston, MA 02118, USA. E-mail: tneogi@bu.edu.

Oświadczenie

Dr Neogi zgłasza przewodniczenie zespołowi ekspertów opracowującemu American College of Rheumatology Gout Treatment Guidelines. Nie zgłasza żadnych innych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorkę są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

Autorka dziękuje dr Saralynn Allaire, dr. Hyon Choiowi i dr. Yuqing Zhangowi za przeczytanie szkicu artykułu, a dr. Robertowi Terkeltaubowi za przeanalizowanie pierwszej wersji ryciny 1.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:5:443-52. Translated and reprinted in its entirety by permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright 2011 © Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

Piśmiennictwo:

- Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum* 1972;15:189-92.
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-6.
- Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum* 1973;16:431-45.
- Neogi T, Hunter DJ, Chaisson CE, et al. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol* 2006;33:104-9.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
- Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol* 2002;29:2403-6.
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582-7.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143:499-516.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21. [Erratum. *N Engl J Med* 2010;362:2235.]
- Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2090-4.
- DeGhan A, Kottgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 2008;372:1953-61.
- Taniguchi A, Urano W, Yamanaka M, et al. A common mutation in an organic anion transporter gene, SLC22A12, is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum* 2005;52:2576-7.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277-81.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010;304:2270-8.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:309-12.
- Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009;169:502-7.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2049-55.
- Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol* 2006;33:1341-5. [Erratum. *J Rheumatol* 2006;33:1714.]
- Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med* 2006; 119(9):800.e13-800.e18.
- Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429-32.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
- Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:331-4.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
- Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout – a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1422-31.
- Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 1988;31:803-5.
- Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005521.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60.
- Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/ paracetamol and oral indomethacin/ paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-7.
- Mandell BF, Edwards NL, Sundry JS, et al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: a roundtable discussion. *Cleve Clin J Med* 2010;77:Suppl 2:S2-S25.
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
- Neogi T. Interleukin-1 antagonism in acute gout: is targeting a single cytokine the answer? *Arthritis Rheum* 2010;62:2845-9.
- 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;62:3064-76.
- So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
- Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor riloncept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613-7.
- Mikuls TR, MacLean CH, Olivier J, et al. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum* 2004;50:937-43.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
- Perez-Ruiz F, Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum* 2007;57:1324-8.
- Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:892-7.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372-4.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol* 2006;33:1646-50.
- Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, et al. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231-8.
- Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of uratelowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009;68:51-6.
- Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2882-91.
- Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1843-7.
- Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1677-82.
- Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003;62:572-5.
- Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:1-7.
- Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, et al. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of longterm urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2006;55:786-90.



Komentarz:
dr hab. med.
Mariusz Puszczewicz
Katedra i Klinika Reumatologii
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny, Poznań

Upodłoża dny moczanowej leżą zaburzenia metaboliczne i spożywanie nadmiernej ilości produktów zawierających puryny (np. czerwone mięso, owoce morza, jajka, podroby). Od wieków wiadomo, że dna moczanowa, nazywana wcześniej podagrą, jest chorobą królów i ludzi zamożnych. Po drugiej wojnie światowej rzadko stwierdzano przypadki tej choroby, a było to efektem biedy. Lata późniejsze zapewniły łatwy dostęp do żywności, a co za tym idzie zwiększyło się spożycie pokarmów bogatych w puryny, których podaż często przekracza potrzeby organizmu. Obecnie choroba ta stanowi poważny problem nie tylko medyczny, ale i społeczny. Jest przyczyną wielodniowych nieobecności w pracy, prowadzi do rozwoju dodatkowych chorób (np. kamicy nerkowej, miażdżycy, zapalenia naczyń żylnych), czego skutkiem jest niezdolność do pracy zawodowej.

Pacjenci z objawami dny moczanowej trafiają do lekarzy różnych specjalności: kardiologów, nefrologów, ortopedów i oczywiście reumatologów. Dna moczanowa jest chorobą metaboliczną, ale jej leczeniem zajmują się głównie reumatolodzy, a nie lekarze interniści, ze względu na nasilone w jej przebiegu dolegliwości ze strony stawów, czyli napady dny moczanowej. Jako reumatolog często rozpoznaję dnę moczanową lub potwierdzam takie rozpoznanie. Zwykle pacjent kierowany jest do mnie przez lekarza ortopedę, który nie widząc przyczyn ortopedycznych zapalenia stawu, decyduje się na konsultację reumatologiczną. Typowy pacjent chory na dnę moczanową jest młody, otyły i dodatkowo często choruje na cukrzycę, kamicy nerkową i nadciśnienie tętnicze. Przestrzeganie zaleconej diety zwykle przynosi bardzo dobre efekty terapeutyczne. W przypadku gdy pacjent nie stosuje się do zaleceń żywieniowych lub zmiana diety nie przyniosła poprawy, należy zastosować leczenie farmakologiczne polegające na

wdrożeniu leków obniżających stężenie kwasu moczowego oraz małych dawek kolchicyny.

Przedstawiony artykuł w sposób wyczerpujący analizuje zagadnienie dny moczanowej, począwszy od objawów klinicznych, a skończywszy na metodach leczenia, także tych najnowszych (np. febuksostat). Autorka szczegółowo omawia stosowanie kolchicyny u chorych na dnę moczanową. Warto jednak zauważyć, że w Polsce kolchicina jest dostępna w postaci tabletek w dawce 0,5 mg, a nie jak w USA 0,6 mg. Sposób jej stosowania w naszym kraju jest nieco odmienny. W Europie, w tym także w Polsce, stosuje się kolchicynę według następującego schematu: pierwszego dnia 4×1 mg co 2-3 godziny aż do ustąpienia napadu lub wystąpienia objawów niepożądanych, przy czym zwykle zachodzi potrzeba zastosowania 3 mg/24 h.¹ W następnych dniach dawkę należy stopniowo zmniejszać aż do uzyskania dawki podtrzymującej, tj. 1-0,5 mg/24 h. W okresie przewlekłym choroby stosuje się kolchicynę w dawce 0,5 mg/24 h i allopurinol w dawce 100-300 mg/24 h oraz oczywiście dietę niskopurynową, która jest podstawą leczenia.

Najczęściej spotykanym błędem terapeutycznym jest leczenie przez lekarzy rozpoczęcia leczenia allopurinolem w ostrym napadzie dny moczanowej, podczas gdy lek ten może nasilać napad choroby. W trakcie napadu powinno się go zastąpić kolchicyną w podanych wyżej dawkach. Lekarze zalecają też często o wskazówkach dietetycznych. Najczęściej zalecenia ograniczają się do pouczenia chorego, aby nie pił alkoholu i nie przejadał się, co nie jest do końca słuszne. Wielu chorych na dnę moczanową nie spożywa alkoholu pod żadną postacią, a wmawianie im, że to alkohol jest przyczyną dolegliwości, powoduje u nich frustrację. Jeśli natomiast pacjent rzeczywiście nadużywa alkoholu, to przez zakwaszenie organizmu i jego odwodnienie może to prowadzić do krystalizacji moczanów w obrębie jamy stawowej i w konsekwencji do napadu dny moczanowej.

W przedstawionej pracy omówiono współczesne metody leczenia dny moczanowej, które zyskują wielu zwolenników, a liczne obecnie publikacje dotyczące tych metod wskazują, że są one nader skuteczne.²

Piśmiennictwo:

1. Watts R, Clunie G, Hall F, et al. Oxford desk reference Rheumatology. Oxford University Press, 2009;384-387.
2. Goldfarb D, MacDonald PA, Hunt B, et al. Febuxostat in Gout: Serum Urate Response in Uric Acid Overproducers and Underexcretors. J Rheumatol July 2011 38(7):1385-1389; published online before print May 15, 2011, doi:10.3899/jrheum.101156.