

# Leczenie bólu w dnie moczanowej

## W SKRÓCIE

Dna moczanowa jest dziś najczęstszą postacią zapalenia stawów u mężczyzn. Na przestrzeni ostatnich 20 lat częstość jej występowania gwałtownie wzrosła. Lekarze wszystkich specjalności w swojej praktyce mogą mieć do czynienia z pacjentem z ostrym napadem dny moczanowej. Nieleczona dna moczanowa i hiperurykemia mogą prowadzić do uszkodzenia stawów i znacznego upośledzenia ich funkcji. Na szczęście choroby te można łatwo leczyć i zapobiegać ich odległym powikłaniom. Najnowsze odkrycia dotyczące roli układu odpornościowego w ostrym napadzie dny moczanowej stworzyły nowe możliwości terapeutyczne.

W artykule przedstawiono epidemiologię i patofizjologię zapalenia stawów w dnie moczanowej, metody leczenia bólu (uwzględniając najnowsze osiągnięcia) oraz chorób leżących u podłoża dny moczanowej.

## Wprowadzenie

Ostre dnawe zapalenie stawów jest jedną z najczęstszych postaci zapalenia stawów. Choroba jest spowodowana odkładaniem się kryształów moczanów jednosodowych w stawach i wokół nich. Objawy zapalenia pojawiają się zwykle po kilkudziesięciu latach trwania bezobjawowej hiperurykemii, chociaż długość okresu bezobjawowego różni się znacznie w zależności od stopnia podwyższenia stężenia kwasu moczowego w surowicy, a także innych mniej poznanych czynników. Przykładowo, u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięsznego, u których konieczne było zastosowanie cyklosporyny, hiperurykemia może trwać zaledwie 6-12 miesięcy przed wystąpieniem pierwszego napadu dny moczanowej.<sup>1</sup>

Hiperurykemia jest definiowana jako stężenie kwasu moczowego  $\geq 6,8$  mg/dl. Poniżej tego stężenia w temp. 37°C przy fizjologicznym pH mocznicy nie ulegają krystalizacji i występują w płynach ustrojowych w postaci rozpuszczonej.

## Epidemiologia

Na dnę moczanową chorują głównie mężczyźni, a wzrost zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Po 60. r.ż. z równą częstością występuje ona u obu płci, a po 80. r.ż. częściej chorują kobiety.

Na przestrzeni minionych 40 lat częstość występowania dny moczanowej w większości krajów zachodnich wzrosła o 200-300% i obecnie choroba ta jest najczęstszą postacią zapalenia stawów u mężczyzn.<sup>2</sup> Ten znaczny wzrost zachorowalności jest skutkiem działania wielu czynników. Po pierwsze, rośnie średnia wieku pacjentów z dną moczanową w Stanach Zjednoczonych, a największe jej rozpowszechnienie obserwuje się wśród osób po 65. r.ż. Po drugie, w krajach zachodnich obserwuje się większy niż kiedykolwiek odsetek osób otyłych, a otyłość przyczynia się do występowania hiperurykemii i dny moczanowej. Badania oparte na wynikach trzeciej edycji programu National Health and Nutrition Examination Survey wykazują, że istnieje bezpośredni związek pomiędzy zespołem metabolicznym a ryzykiem zachorowania na dnę moczanową.<sup>4</sup> Wykazano też silną korelację pomiędzy spożyciem słodkich napojów zawierających fruktozę, które są najczęściej spożywanymi napojami w Stanach Zjednoczonych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperurykemii i dny moczanowej.<sup>5</sup>

## Objawy kliniczne

Wyróżnia się trzy klasyczne stadia dnawego zapalenia stawów: opisaną powyżej bezobjawową hi-

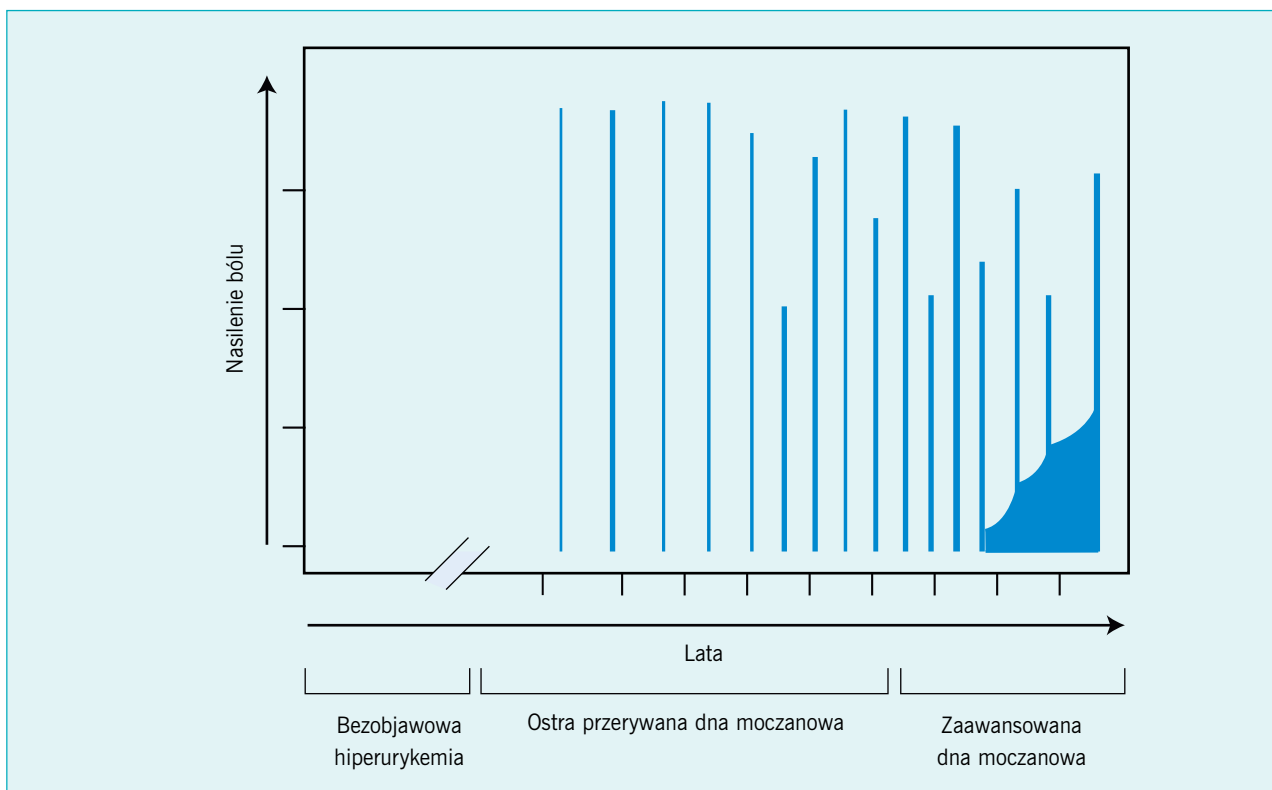
Brian S. Kirby, MD, Joan C. McTigue, PA, N. Lawrence Edwards, MD

Pain Management in Gout

Current Pain and Headache Reports 2008;12:418-422

Tłum. lek. Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz

Program edukacyjny koordynowany przez prof. dr. hab. med. Witolda Tlustochowicza



**Rycina 1. Trzy stadia dny moczanowej. Pierwsze: okres bezobjawowej hiperurykemii, na ogół rozpoczyna się wraz z okresem dojrzewania u mężczyzn i może trwać przez kilkadziesiąt lat, zanim pojawią się objawy nadmiaru kwasu moczowego. Drugie: ostra przerywana dna moczanowa, charakteryzuje się nawracającymi epizodami bardzo silnego bólu w obrębie jednego bądź kilku stawów, przerywanymi okresami bez dolegliwości ze strony stawów. Trzecie: zaawansowana dna moczanowa, gdzie również występują epizody zaostrzenia dolegliwości, ale dominuje przewlekły ból stawu z możliwością jego uszkodzenia i zniekształcenia**

perurykemię, ostrą przerywaną dnę moczanową oraz przewlekłą dnę z guzkami dawnymi (ryc. 1). Początek napadu dny moczanowej charakteryzuje się nagłym obrzękiem, zaczerwienieniem i intensywnym bólem stawu. Ból często narasta, od niewyraźnego kłucia do bardzo silnych dolegliwości, w ciągu 8-12 godzin. Początkowy epizod zwykle dotyczy jednego stawu; u 50% pacjentów zajęty jest staw śródstopno-palczkowy pierwszy. W tym stadium dny mogą także być zajęte stawy skokowe, śródstopie, pięty, kolana i rzadziej nadgarstek, palec czy łokieć. Początkowo napady dny mogą trwać tylko 3-5 dni, a bezbólowy okres pomiędzy nimi może utrzymywać się od kilku miesięcy do kilku lat. W przypadku progresji choroby czas trwania napadów się wydłuża, a okresy bezbólowe stają się coraz krótsze.

Przewlekłe guzki dawne rozwijają się po 10 lub więcej latach trwania ostrej przerywanej dny moczanowej. Przejście postaci ostrej w przewlekłą następuje, gdy ból pojawia się w okresach pomiędzy zaostrzeniami. Stawy są stale obrzęknięte, pacjent odczuwa przewlekły dyskomfort. Nadal występują zaostrzenia dolegliwości, ale nie są one tak silne jak podczas napadów pierwotnych. Guzki dawne można wykryć w badaniu przedmiotowym, ale można je też przeoczyć, są one natomiast widoczne w rezonansie magnetycznym czy w artroskopii i od niedawna w badaniu ultrasonograficznym o wysokiej rozdzielczości.<sup>6,7</sup>

### Zapalenie indukowane gromadzeniem się kryształów

Zapalenie indukowane odkładaniem się kryształów moczanych jest problemem złożonym, ale nasza wiedza na ten temat jest coraz większa. Kryształy moczanych są opsonizowane i fagocytywane. W trakcie fagocytozy dochodzi do łączenia się lizosomów i uwalniania mediatorów zapalenia. Wyjątkowe właściwości kryształów moczanych pozwalają im bezpośrednio oddziaływać na błonę komórkową makrofagów błony maziowej, co uruchamia różne szlaki przekazywania sygnału wewnątrz komórki, obejmujące między innymi: białka G, fosfolipazę C i D, kinazy tyrozyny, aktywowane mitogenem kinazy białkowe ERK1/ERK2, 9c-Jun N-końcową kinazę oraz kinazę białkową aktywowaną mitogenem p38.<sup>8</sup> Ostatnie badania wskazują na istotną rolę wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w zapoczątkowaniu i nasileniu zapalenia w dnie. Receptory Toll-like (TLR – Toll-like receptor) typu 2 i 4 mogą być bezpośrednio aktywowane przez kryształy moczane, co powoduje wzrost uwalniania interleukiny 1 (IL-1).<sup>9</sup> Niezróżnicowane makrofagi są pobudzane przez kryształy moczane do wytwarzania prozapalnych cytokin, takich jak: czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, cyklooksygenaza 2, podczas gdy wysoce zróżnicowane makrofagi nie reagują tak na stymulację kryształami. Napływ neutrofilów jest aktywowany przez IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-8, jak również przez białko chemotak-

Tabela 1. Leki wchodzące w interakcje z kolchicyną

Cyklosporyna
Dapson
Diltiazem
Erytromycyna
Ketokonazol
Nifedypina
Chinidyna
Statyny (z wyjątkiem fluwastatyny)
Terfenadyna
Werapamil

tyczne neutrofilów, co prowadzi do ich adhezji do nabłonka komórek błony maziowej.<sup>8</sup> Wygaśnięcie napadu ostrej dny jest spowodowane apoptozą neutrofilów i innymi mechanizmami oczyszczającymi zachodzącymi na skutek apoptozy komórek. Indukowanie przez kryształy moczanów receptorów  $\gamma$  aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów i nadregulacja IL-10 mogą ograniczyć zapalenie w dnie.<sup>8</sup> Wysokie stężenie transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  ( $\beta$ ) hamującego ekspresję IL-1 w obrębie błony maziowej może zmniejszyć zapalenie wywołane przez IL-1 i napływ neutrofilów.

### Leczenie bólu w dnie moczanowej

Leczenie bólu w ostrym napadzie dny moczanowej jest zwykle skuteczne. Zapalenie dnawe i ból mogą szybko ustępować w wyniku działania wielu leków, jeśli są one wdrożone w odpowiednim czasie. Przed rozpoczęciem terapii, szczególnie w populacji osób starszych, lekarz powinien wziąć pod uwagę podstawowe choroby pacjenta, jak również schorzenia współistniejące. Dna moczanowa częściej występuje u osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i choroby te mogą warunkować specyficzne leczenie dny w określonych przypadkach.

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Przez dziesiątki lat niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowiły podstawę w leczeniu ostrego napadu dny moczanowej. W ostatnim czasie nie przeprowadzono dużych klinicznych badań porównujących skuteczność różnych leków z tej grupy w terapii tej choroby. Prawie każdy krótkodziałający NLPZ w odpowiednio dużej dawce może być skuteczny w leczeniu napadu dny moczanowej. Stosowanie indometacyny 150 mg/24h w dawkach podzielonych jest najbardziej uznanym postępowaniem, ale nie udowodniono wyższości tego leku w porównaniu z innymi NLPZ. W małym badaniu porównującym etodolak w dawce  $2 \times 300$  mg/24h z naproksenem  $2 \times 500$  mg/24h wykazano statystycznie większą skuteczność etodolaku w leczeniu bólu na początku terapii, ale oba leki były podobnie skuteczne po 7 dniach leczenia.<sup>10</sup> Ketorolak podawany domięśniowo był podobnie skuteczny jak doustna indometacyna.<sup>11</sup> Ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że niektóre inhibitory cyklooksygenazy 2 są nie mniej skuteczne niż indometacyna.<sup>12,13</sup>

### Kolchicyna

Żaden lek stosowany w leczeniu dny moczanowej nie wytrzymał tak długiej próby czasu jak kolchicyna. Aktywnie działający związek chemiczny – kolchicyna – był pozyskiwany z bulw zimowitu jesiennego *Colchicum autumnale* dopiero od 1820 r., kiedy dokonał tego Penetier i Cavertou, jednak sama roślina była przez blisko 2000 lat stosowana w leczeniu dny moczanowej i innych artropatii.<sup>14</sup> Silne właściwości przeczyszczające kolchicyny, umożliwiające pozbycie się szkodliwej treści jelitowej, wydawały się odpowiadać za jej skuteczność w tej i innych chorobach stawów. W VI wieku wykazano, że zimowit, poza właściwościami przeczyszczającymi, ma inne korzystne działanie u pacjentów z dną moczanową.<sup>15</sup> Dokładny mechanizm działania kolchicyny w dnie moczanowej jest wciąż nie do końca poznany, ale jest ona powszechnie stosowana do leczenia bólu zarówno w ostrej, jak i przewlekłej dnie moczanowej. Przeprowadzono tylko jedno randomizowane kontrolowane badanie z zastosowaniem kolchicyny w ostrej dnie.<sup>16</sup> W badaniu tym kolchicyna była podawana doustnie w początkowej dawce 1 mg, następnie 0,5 mg co 2 godziny, aż do ustąpienia dolegliwości lub wystąpienia objawów zatrucia. Chociaż w badaniu tym kolchicyna przewyższała placebo (wszyscy pacjenci przyjmujący kolchicynę zgłaszali przynajmniej 50% poprawę w stosunku do stanu wyjściowego), u wszystkich otrzymujących lek wystąpiły objawy zatrucia ze strony przewodu pokarmowego. Ponad połowa pacjentów potwierdziła, że zanim wystąpiły objawy zatrucia, odczuli znaczące zmniejszenie dolegliwości bólowych. Rzadsze dawkowanie kolchicyny, nie więcej niż 6 tabletek dziennie, umiarkowanie redukuje objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.<sup>17</sup> Zaledwie 3 tabletki w pierwszym dniu wystąpienia objawów mogą być tak samo skuteczne jak klasyczna duża dawka, zwykle źle tolerowana. Większość lekarzy zrezygnowała z doustnego podawania kolchicyny z powodu jej wąskiego indeksu terapeutycznego i możliwości wywołania poważnego uszkodzenia szpiku, narządów wewnętrznych, a nawet zgonu. Jest ona wciąż podstawowym lekiem w przypadku powtarzających się napadów lub nawrotów dny moczanowej, szczególnie na początku terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego we krwi. Stosując kolchicynę u starszych pacjentów, należy zwrócić uwagę na czynność nerek i pamiętać o wielu interakcjach z innymi lekami (tab. 1). Przewlekła choroba nerek zwiększa ryzyko wywołanych przez kolchicynę mielosupresji i neuromiopatii.<sup>18</sup> U pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny lek ten powinien być stosowany raz dziennie lub co drugi dzień.

### Kortykosteroidy

Kortykosteroidy mogą być stosowane jako początkowa lub uzupełniająca terapia w ostrej dnie. Uderzeniowa dawka doustnych kortykosteroidów jest wysoce skuteczna; można zalecić prednizon lub metyloprednizolon. Tygodniowe leczenie steroidami zwykle jest wystarczające, ale w przypadku nawracających napadów konieczne może być wydłużenie ich stosowania do 2 tygodni. Domięśniowe steroidy w postaci depot są także skuteczne i mogą być podawane w ramach opieki ambulatoryjnej. Nie przeprowadzono

dotychczas badań porównujących różne preparaty steroidów doustnych lub paraenteralnych. Steroidy w postaci depot podawane domięśniowo, takie jak preparaty triamcynolonu w dawce 60 mg, mogą być zastosowane w celu zmniejszenia ciężkości przebiegu i czasu trwania nawrotu dny.<sup>19</sup> U pacjentów hospitalizowanych z napadem dny moczaniowej, którzy nie są w stanie przyjmować leków doustnie, można zastosować steroidy dożylnie. Steroidy podane w postaci wstrzyknięć dostawowych mają szybki początek działania, niewielkie działania ogólnoustrojowe i mogą być skuteczne w przypadkach dny z zajęciem jednego lub kilku stawów. U pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca steroidy należy stosować ostrożnie.

### Hormon adrenokortykotropowy

Hormon adrenokortykotropowy (ACTH – *synthetic adrenocorticotrophic hormone*) w postaci żelu [preparat niedostępny w Polsce – przyp. red.] jest alternatywą dla wymienionych wyżej leków i jest dobrze tolerowany przy zaburzeniach czynności nerek czy innych chorobach współistniejących. Żel zawierający ACTH nie tylko powoduje uwolnienie endogennych glikokortykosteroidów, ale działa także obwodowo na komórki fagocytarne poprzez bezpośrednią aktywację receptora 3 dla melanokortyny.<sup>20</sup> Dawkowanie nie jest ustalone, ale 80 jednostek podanych we wstrzyknięciu domięśniowym i powtórzonych po 24 godzinach, jeśli zachodzi taka konieczność, może być korzystne w większości nawrotów. W ostatnim czasie cena żelu zawierającego ACTH radykalnie wzrosła, co sprawiło, że jego ciągłe stosowanie w ostrej dnie stało się w Stanach Zjednoczonych nierealne.

### Zahamowanie działania interleukiny 1

Anakinra jest antagonistą receptorów IL-1 zatwierdzonym przez amerykańską Food and Drug Administration do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, jest też często stosowana w chorobach przebiegających z gorączką, związanych z mutacją genu dla kriopiryny.<sup>21</sup> IL-1 odgrywa istotną rolę prozapalną w ostrej dnie. So i współpracownicy<sup>22</sup> opublikowali niedawno badanie, do którego włączono 10 pacjentów stosujących anakinrę w leczeniu ostrych napadów dny. U wszystkich chorych reakcja na lek była szybka, najszybsza w ciągu 24 godzin. U wszystkich subiektywnie objawy znacznie zmniejszyły się w ciągu 48 godzin. W badaniu przedmiotowym zajętych stawów wykazano całkowite ustąpienie zmian zapalnych w ciągu 3 dni u 9 pacjentów. Nie zgłoszono działań niepożądanych leku w czasie trwania badania. Prowadzone są dalsze badania nad anakinrą i dwoma nowymi antagonistami IL-1. Chociaż zahamowanie działania IL-1 obecnie nie jest leczeniem pierwszego wyboru w ostrej dnie, stanowi ono ważną alternatywę w sytuacji, gdy inne terapie są przeciwwskazane.

### Opioidowe leki przeciwbólowe

Opioidy nie odgrywają głównej roli w leczeniu bólu w ostrej dnie. Mogą być zastosowane w połączeniu z wymienionymi wyżej lekami, ale w monoterapii są mało skuteczne. Leki przeciwbólowe niemające właściwości przeciwzapalnych są skuteczniej-

**Tabela 2. Leki wchodzące w interakcje z allopurynolem**

Ampicylina/amoksylicyna
Azatiopryna
Chlorpropamid
Cyklofosfamid
Dylantyna
6-merkaptopuryna
Probenecyd
Widarabina
Warfaryna
n/a = nie ma zastosowania

sze w przewlekłej dnie z zaawansowanymi wtórnymi zmianami degeneracyjnymi.

### Leczenie hiperurykemii

Najlepszą długoterminową strategią leczenia bólu u pacjenta z dną moczaniową jest skorygowanie hiperurykemii, która jest ostatecznie odpowiedzialna za wszystkie objawy ostrego i przewlekłego zapalenia. Leki obniżające stężenie moczanów w surowicy można podzielić na dwie główne kategorie: zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem i hamujące syntezę kwasu moczowego. Nie ma sztywnych zasad, kiedy rozpocząć terapię lekami obniżającymi stężenia moczanów w surowicy, ale większość ekspertów zgadza się, że takie leczenie powinno być włączone już na początku choroby, zanim dojdzie do wytrącenia się kryształów moczanów w tkankach miękkich czy destrukcji stawu. Nie zaleca się rozpoczęcia lub wstrzymania terapii tymi lekami podczas ostrego nawrotu dny, ponieważ nagły wzrost lub obniżenie stężenia kwasu moczowego w surowicy może tylko nasilić dolegliwości. Leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego należy rozpocząć przynajmniej 4-6 tygodni po wygaśnięciu ostrej fazy.<sup>17</sup> Kolchicyna sama w sobie nie obniża stężenia kwasu moczowego, ale wykazuje korzystne działanie jako lek profilaktyczny, zmniejszając ryzyko wywołania napadu podczas rozpoczęcia leczenia lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego we krwi. Celem leczenia jest uzyskanie stężenia kwasu moczowego <6 mg/dl. Jeśli takie stężenie jest utrzymywane przez 6-12 miesięcy, ostre nawroty dny moczaniowej wygasają w ciągu 9-12 miesięcy.<sup>23</sup> Terapia lekami obniżającymi stężenie moczanów w surowicy powinna trwać przez całe życie.<sup>17</sup>

### Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem

Leki urykozuryczne obniżają stężenie moczanów w surowicy w wyniku hamowania reabsorpcji kwasu moczowego z przesączu kłębuszkowego w proksymalnych kanalikach nerkowych. Mechanizm ten likwiduje przyczynę hiperurykemii u znacznej większości pacjentów z pierwotną dną (np. niewystarczające wydalanie kwasu moczowego z moczem).<sup>24</sup> Leki urykozuryczne są ogólnie mniej skuteczne w obniżaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy niż inhibitor oksydazy ksantynowej – allopurynol. Probenecyd, nawet jeśli był stosowany w maksymalnej dawce te-

rapeutycznej, tj. 2-3 g/24h w dawkach podzielonych, okazał się o 1/3 mniej skuteczny niż allopurynol.<sup>25</sup> Dlatego też jest mało prawdopodobne, żeby stosując ten lek, udało się zredukować stężenie moczanów do wartości <6 mg/dl. Probenecyd i inne leki urykozuryczne zajmują drugorzędą pozycję pośród leków obniżających stężenie kwasu moczowego w surowicy z powodu konieczności wielokrotnego powtarzania dawki w ciągu dnia, wielu interakcji z innymi lekami, nieskuteczności w przypadku pogorszenia funkcji nerek i ryzyka wytrącania produktów krystalizacji kwasu moczowego w układzie zbiorczym nerek w wyniku zwiększonego stężenia kwasu moczowego w przesączu kanalikowym. Ryzyko tworzenia się złożeń nerkowych można zmniejszyć, utrzymując dobową diurezę >2 litry moczu dziennie i alkaliczny odczyn moczu, co można uzyskać dzięki dwuwęglanowi sodu podawanemu doustnie. Probenecyd jest najczęściej przepisywanym lekiem urykozurycznym. Jego początkowa dawka wynosi 2 × 250 mg/24 h, następnie stopniowo zwiększa się ją do 3 g/24 h w 2-3 dawkach podzielonych. Pierwotnie lek ten był zalecany w celu spowolnienia wydalania penicyliny, ale wpływa też na stężenie wielu leków w surowicy i ich wydalanie. Losartan jest antagonistą receptorów angiotensyny II, który wykazuje umiarkowane działanie urykozuryczne i jest korzystny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącą dną moczanową. Fenofibrat ma także działanie urykozuryczne i daje dobre efekty w połączeniu z allopurynolem. Pochodne kwasu fibrynowego, takie jak mikronizowany fenofibrat, są doskonałymi lekami obniżającymi stężenie triglicerydów i są przydatne u chorych z dną moczanową, ponieważ u tych pacjentów często współistnieje zespół metaboliczny.

### Allopurynol

Allopurynol był przez ostatnie 40 lat najczęściej stosowanym lekiem obniżającym stężenie kwasu moczowego w surowicy. Dawkowanie raz dziennie w połączeniu ze skutecznością przy pogorszonej funkcji nerek i jego względne bezpieczeństwo czyniło go lekiem pierwszego rzutu w obniżaniu stężenia kwasu moczowego w objawowej hiperurykemii. Allopurynol hamuje aktywność enzymu biorącego udział w syntezie kwasu moczowego – oksydazy ksantynowej. Początkowa dawka powinna wynosić 100 mg/24h, a w przypadku znacznej dysfunkcji nerek należy ją obniżyć do 50 mg/24h.<sup>17</sup> Podczas terapii zalecana jest kontrola stężenia kwasu moczowego w surowicy co 3-4 tygodnie. Dawka allopurynolu powinna być stopniowo zwiększana, aż do osiągnięcia stężenia kwasu moczowego ≤6 mg/dl. Dopuszczalna dawka allopurynolu mieści się w granicach 50-800 mg/24h. Niezawierzone wytyczne zalecają znaczne redukcje dawki na podstawie oceny czynności nerek.<sup>26</sup> Takie podejście często prowadzi do suboptymalnego leczenia hiperurykemii u pacjentów, a jednocześnie nie przyczynia się do zmniejszenia toksyczności allopurynolu obserwowanej u osób z chorobą nerek.<sup>27,28</sup> Rozpoczęcie leczenia allopurynolem lub skorygowanie jego dawki powinno nastąpić w okresie 4-6 tygodni po ustąpieniu zacerwienia wokół stawu i – jak w przypadku innych leków obniżających stężenie moczanów – ko-

nieczne może okazać się jednoczesne podawanie profilaktycznie leków takich jak kolchicina, niesteroidowe leki przeciwzapalne czy nawet sterydy doustnie. W przypadku ostrych nawrotów dny podczas stopniowego zwiększania dawki allopurynolu, które utrzymują się mimo podawania leków profilaktycznych, korzystne może okazać się wolniejsze miareczkowanie allopurynolu – zwiększanie dawki o 50 mg. Działania niepożądane występują rzadko i są z reguły łagodne. Do najczęstszych należą wysypka, nieżyt żołądkowo-jelitowy, biegunka, ból głowy. Łagodna wysypka może wystąpić u 2% pacjentów przyjmujących allopurynol. W większości przypadków zmniejszenie dawki leku powoduje ustąpienie zmian. Poważna reakcja nadwrażliwości na allopurynol jest rzadka, ale może zagrażać życiu. Częstość jej występowania jest szacowana na 0,1-0,4%. Należy pamiętać, że lek ten wchodzi w interakcje z innymi lekami, co należy uwzględnić przed rozpoczęciem terapii (tab. 2).

Dwa nowe leki obniżające stężenie moczanów są w końcowym stadium badań klinicznych. Oba wydają się być skuteczniejsze w obniżaniu stężenia kwasu moczowego do wartości docelowej niż obecnie dostępne. Febuksostat jest niepurynowym, selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej, dobrze tolerowanym i skutecznym u pacjentów, którzy albo nie tolerują allopurynolu, albo nie jest on u nich skuteczny. Peglotykaza jest urykazą połączoną z glikolem polietylenowym, która ma zdolność znacznego obniżania stężenia kwasu moczowego, co może przyspieszyć ustępowanie guzków dawnych. Urykaza nie występuje u ludzi i innych wyższych naczelników, ale jest obecna u wszystkich ssaków i powoduje przekształcenie kwasu moczowego do rozpuszczalnego i niepatogennego produktu metabolizmu – allantoiny. Gdy peglotykaza zostanie włączona do leczenia, powinna być podawana dożylnie co 2 do 4 tygodni.

Skuteczne leczenie dny moczanowej wymaga stałego przyjmowania leków obniżających poziom moczanów. Profilaktyczną terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi czy kolchicyną można przerwać po uzyskaniu i utrzymywaniu przez okres 6-12 miesięcy obniżenia stężenia kwasu moczowego do <6 mg/dl. Tylko u 4% pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło <6mg/dl przez okres jednego roku, obserwowano nawracające napady dny.<sup>23</sup> U pacjentów z 20-30-letnią objawową dną przed włączeniem leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego w surowicy całkowita pula kwasu moczowego w organizmie była bardzo wysoka. Pacjenci z długotrwałą dną mogą wymagać 2-3-letniej optymalnej kontroli stężenia kwasu moczowego, zanim całkowicie wygasną ostre napady dny.

### Wnioski końcowe

Dna moczanowa jest często pomijana, ale uleczalną przyczyną ostrego i przewlekłego bólu. Zachodni sposób odżywiania się i styl życia przyczyniły się do stale rosnącej częstości występowania tego schorzenia. W starzejącej się populacji, obciążonej wieloma schorzeniami, przyjmującej wiele leków, terapia ostrej lub przewlekłej dny moczanowej wydaje się trudna. U pacjentów z dną moczanową leczenie wyłącznie bólu nie jest właściwe, a utrzymywanie choroby w fazie aktywnej może prowadzić



do ciężkiego, deformującego zapalenia stawu i przewlekłego bólu. Indywidualizacja terapii jest istotna, żeby uzyskać zarówno skuteczność, jak i tolerancję leczenia. Zwalczanie hiperurycemii leżącej u podłoża dny moczanowej jest podstawowym celem postępowania i wymaga od lekarza zalecania skrupulatnej kontroli stężenia kwasu moczowego w surowicy i odpowiedniego dawkowania leków obniżających stężenie moczanów. W odróżnieniu od wielu chorób metabolicznych dna moczanowa jest uleczalna, ale konieczna jest współpraca ze strony pacjenta oraz edukacja zarówno pacjentów, jak i lekarzy. Dostępne są dziś w internecie doskonale przygotowane strony edukacyjne dotyczące tej choroby.<sup>29</sup>

#### Piśmiennictwo:

- Howe S, Edwards NL. Controlling hyperuricemia and gout in cardiac transplant recipients. *J Musculoskelet Med* 1995;12:15-24.
- Agudelo C, Wise C. Crystal-associated arthritis in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:527-546.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-799.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-447.
- Choi HK, Churan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit Med J* 2008;336:309-312.
- Popp JD, Bidgood WD, Edwards NL. Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:282-289.
- Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol* 2007;34:1888-1893.
- Jaramillo M, Godbout M, Naccache PH, et al. Signaling events involved in macrophage chemokine expression in response to monosodium urate crystals. *J Biol Chem* 2004;279:52797-52805.
- Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2936-2946.
- Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin* 1991;12:423-429.
- Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med* 1995;26:682-686.
- Willburger RE, Mysler E, Derbot J, et al. Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatol (Oxford)* 2007;46:1126-1132.
- Navarra S, Rubin BR, Yu Q, et al. Association of baseline disease and patient characteristics with response to etoricoxib and indomethacin for acute gout. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1685-1691.
- Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis. *Drugs* 2004;64:2399-2416.

#### Oświadczenie

Dr Edwards jest konsultantem TAP Pharmaceuticals oraz konsultantem i badaczem w Savient Pharmaceuticals. Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów istotnych dla tego artykułu.

Adres do korespondencji: N. Lawrence Edwards, MD, 1600 SW Archer Road, Gainesville, FL 32610, USA. E-mail: Larry.Edwards@medicine.ufl.edu

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

- Wallace SL. Colchicine analogs in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 1959;2:389-394.
- Ahern MJ, Reid C, Gordon TP. Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout. *Aust N Z J Med* 1987;17:301-304.
- 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 Study Committee for Interventional Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324.
- Kuncl RW, Duncan G, Watson D, et al. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Eng J Med* 1987;316:1562-1568.
- Siegal LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetate in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1325-1337.
- Getting SJ, Christian HC, Flower RJ, et al. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2765-2775.
- Hoffman HM, Firestein GS. Anakinra for the treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:646-647.
- 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.
- Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429-2439.
- Hahn P, Edwards NL. Management of hyperuricemia. In *Arthritis and Allied Conditions*, 15th edn. Edited by Koopman WJ. Baltimore: Williams and Wilkins; 2004.
- Scott JT. Comparison of allopurinol and probenecid. *Ann Rheum Dis* 1966;25:623-626.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.
- Perez-Ruiz FCM, 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.
- Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, et al. Relationship between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001;60:981-983.
- The Gout & Uric Acid Education Society. Available at <http://www.gouteducation.org>. Accessed June 2008.



#### Komentarz:

Prof. dr hab. med.  
Witold Tlustochowicz  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Reumatologii CSK WIM,  
Warszawa

Dna stawowa jest chorobą powodowaną przez odpowiedź zapalną na kryształki kwasu moczowego odkładające się w tkankach u chorych z hiperurycemią. Ostry napad dny przebiega z samoograniczającym się zapaleniem stawów. W dniu przewlekłej guzki dnawe odkładają się głównie wokół stawów, ale także w skórze i nerkach, gdzie powodują śródmiąższowe zapalenie. Jak podkreślają autorzy artykułu, częstota występowania dny stawowej zwiększa się wraz ze starzeniem się społeczeństw i narastającym problemem otyłości. Na ryzyko jej rozwoju mają wpływ błędy żywieniowe i przyjmowanie niektórych leków zmniejszających wydalanie kwasu moczowego przez nerki (kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach, tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych, cyklosporyny, teofiliny). Trudno jest mi jednak zgodzić się z opinią, że hiper-

urykemia jest bezobjawowym stadium dnawego zapalenia stawów. Występuje ono bowiem u 20% osób z hiperurykemią pierwotną, ale tylko u 2% z wtórną. Leczenie bezobjawowej hiperurykemii jest więc nieuzasadnione, a takie postępowanie sugerują autorzy. Wskazaniem do niego jest występowanie napadów ostrego zapalenia stawów (dwa i więcej w roku), obecność guzków podskórnych, cechy uszkodzenia nerek, a także – niezależnie od występowania dny – stężenie kwasu moczowego  $> 12$  mg/dl.

Doskonale opisany przebieg kliniczny i patofizjologię zapalenia należy uzupełnić o kilka danych. W badaniu radiologicznym stwierdza się asymetryczny obrzęk w obrębie stawu, a w dnie przewlekłej torbiele podkorowej bez nadżerek. W płynie stawowym w mikroskopie spolaryzowanym można znaleźć kryształki moczanu sodu o kształcie igiełek, w czasie napadu fagocytowane przez leukocyty. Posiew płynu stawowego w napadzie dny jest jałowy.

Rozpoznanie ułatwiają rzymskie kryteria:

- stężenie kwasu moczowego w surowicy  $\geq 7$  mg/dl u mężczyzn i  $\geq 6$  mg/dl u kobiet
- bolesny obrzęk stawu, o gwałtownym początku, ustępujący po 1-2 tygodniach
- obecność kryształków moczanu w płynie stawowym
- obecność guzków dnawych.

W kryteriach nowojorskich dodano dobrą skuteczność kolchicyny ze znacznym spadkiem aktywności zapalenia w ciągu 48 godzin.

Autorzy bardzo celnie zauważają, że najlepszą terapią bólu w tej chorobie jest zapobieganie jej nawrotom. Ze względów praktycznych stosujemy właściwie jeden lek – allopurynol. Zasady leczenia nim są doskonale omówione w artykule. Trzeba podkreślić, że leku tego nie należy wdrażać ani zwiększać jego dawki w okresie zaostrzenia – należy odczekać do czasu ustąpienia ostrych objawów klinicznych. Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego powinny być stosowane rzadko, tylko u chorych, u których allopurynol jest niewystarczająco skutecz-

ny. Podstawą leczenia napadu dny jest podawanie kolchicyny w dawkach podzielonych: 4 mg w pierwszej dobie, 3 mg w następnej i stopniowo zmniejszanych, w miarę uzyskania poprawy, do 1 mg/24h. Ostatnią dawkę utrzymujemy do czasu ustąpienia dolegliwości i normalizacji OB. Częstym, bo występującym u co piątego chorego powikłaniem, o którym należy uprzedzić pacjenta, jest ciemna biegunka; godne uwagi jest spostrzeżenie autorów, że można próbować stosować mniejsze i podawane w większych odstępach dawki leku. W przypadku nietolerancji kolchicyny zalecane jest podanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (preferowane są indometacyna i diklofenak, ale nie ma tu jednoznacznych wytycznych), ewentualnie kortykosteroidów doustnie w dawce opanowującej zapalenie – zasady postępowania zostały dokładnie omówione w artykule. Podawanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH – *adrenocorticotropic hormone*) jest niepraktyczne, słuszną jest uwagę, że leki opioidowe powinny być stosowane w wyjątkowych sytuacjach, gdyż nie mają działania przeciwzapalnego. W proponowanej przez autorów profilaktyce napadów dny brakuje jednak rzeczy ważnych – próby eliminowania przyczyn choroby, a więc walki z nadwagą, ograniczenia spożywania pokarmów sprzyjających wystąpieniu napadu dny, takich jak podroby, rośliny strączkowe, kalafior, szparagi, szpinak, grzyby, picia alkoholu, napojów zawierających fruktozę, unikanie stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach i tiazydowych oraz tiazydopodobnych leków moczopędnych.

Jeśli chodzi o nowe leki, trzeba przyjąć, że leczenie inhibitorami interleukiny 1 jest zbyt drogie i powinno być rozważane raczej w kategoriach teoretycznych. Natomiast febuksostat może wejść do praktyki codziennej, jeśli jego cena nie będzie odbiegała od ceny allopurynolu. Być może przełomem będzie peglotykaza przyspieszająca wchłanianie guzków.

W podsumowaniu należy się zgodzić z autorami, że dna jest możliwa do leczenia, ale wymaga edukacji zarówno chorego, jak i lekarza. Z tego powodu należy gorąco zachęcić wszystkich do przeczytania doskonale napisanego artykułu B. Kirby i wsp.