

## DNA MOCZANOWA W PYTANIACH I ODPOWIEDZIACH

**Maria Majdan**

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

# Hiperurykemia u pacjenta z dną moczanową

## Hyperuricaemia in patients with gout

**Streszczenie**

W artykule przedstawiono aktualne zasady rozpoznawania i leczenia hiperurykemii i dny moczanowej. Informacje przedstawiono w formie odpowiedzi na pytania często zadawane przez lekarzy rodzinnych.

**Słowa kluczowe**

hiperurykemia, dna moczanowa, diagnostyka, terapia

**Abstract**

In the article the current principles of diagnosis and treatment of hyperuricaemia and gout are presented. The questions frequently asked by family doctors are answered and the responses are thoroughly discussed.

**Key words**

hyperuricaemia, gout, diagnosis, treatment

**Czy lekarz rodzinny może leczyć pacjenta z rozpoznaną dną moczanową?**

Dna moczanowa (DM) jest chorobą przewlekłą, na którą pacjent będzie chorował całe życie i której rozpoznanie niesie ze sobą istotne konsekwencje dotyczące ryzyka rozwoju chorób towarzyszących i zwiększonej umieralności, co wiąże się z koniecznością przewlekłego korzystania z opieki medycznej. Dlatego lekarz rodzinny musi być zaangażowany w przewlekłe leczenie chorego na DM. Uczestniczy w opiece nad chorym w następujący sposób:

- często rozpoznaje DM po raz pierwszy, np. typowe ostre napady, zwiększone stężenie kwasu moczowego, obecność guzków dnawych,
- leczy ostre napady DM, które zwykle zaczynają się nagle i wymagają stosowania leków, które muszą być ordynowane przez lekarza,
- powinien przewlekłe prowadzić chorego na niepowikłaną DM, tzn. kontrolować stężenie kwasu moczowego (w trakcie terapii nie powinno przekraczać 6 mg/dl) i okresowo dostosowywać dawkę leku obniżającego stężenie kwasu moczowego do potrzeb,
- w razie problemów z rozpoznaniem DM i ustaleniem odpowiedniego leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego oraz w przypadku DM z licznymi powikłaniami powinien skierować chorego na konsultację reumatologiczną,

- odgrywa ważną rolę w edukacji chorego; optymalnie byłoby, gdyby dysponował materiałami edukacyjnymi i by osoba z personelu pomocniczego prowadziła edukację na temat długotrwałego postępowania w DM.

**Czy każdy pacjent z podejrzeniem DM powinien zostać skierowany do reumatologa w celu potwierdzenia rozpoznania? Jakie są wskazania do konsultacji reumatologicznej u pacjenta z dną moczanową?**

Według obowiązujących zasad rozpoznanie DM jest ustalane na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych, w których liczbowo określona jest wartość poszczególnych objawów sugerujących DM [1]. Kryterium początkowym, które skłania do rozważania rozpoznania DM, jest **przynajmniej jeden epizod obrzęku, bólu obwodowego stawu lub kaletki (zapalenia stawu) obecnie lub w wywiadzie**. Jeżeli to kryterium jest spełnione i jednocześnie w badaniu pod mikroskopem polaryzacyjnym płynu stawowego lub zawartości treści pobranej np. z guzka dnawego zostanie potwierdzona obecność kryształów moczanu sodu (kwasu moczowego), to można rozpoznać DM. Jeżeli natomiast nie można potwierdzić obecności złogów kwasu moczowego w płynie stawowym lub guzkach, a chory ma epizod obrzęku, bólu obwodowego stawu lub kaletki obecnie lub w wywiadzie, należy w celu potwierdzenia rozpoznania DM zastosować kryteria przedstawione w tabeli 1.

Typowe objawy ostrego napadu to:

- okres maksymalnego bólu < 24 godz.,
- cofanie się objawów w okresie ≤ 14 dni,
- całkowite ustąpienie objawów w okresie międzynaпадowym.

Epizod obrzęku, bólu obwodowego stawu lub kaletki obecnie lub w wywiadzie może mieć różne przyczyny, jeżeli więc badanie mikroskopowe nie potwierdza obecności złogów kryształów kwasu moczowego i chory nie spełnia kryteriów rozpoznania DM, należy przeprowadzić całą diagnostykę różnicową tego typu objawów. Poszukiwanie przyczyn nawracających epizodów zapalenia stawów bywa czasem bardzo żmudne, dlatego jest wskazane, aby rozpoznanie DM ustalał lekarz, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby. Największe doświadczenie w tym zakresie mają reumatolodzy, więc potwierdzenie rozpoznania przez reumatologa, szczególnie w przypadkach wątpliwych, jest ze wszech miar wskazane.

Chory z DM powinien być edukowany co do sposobu terapii oraz skutecznie leczony, dlatego jed-

noznaczne rozpoznanie choroby ma ogromne znaczenie.

Reasumując – wskazaniem do konsultacji reumatologicznej u chorego na DM jest **niepewne rozpoznanie DM oraz problemy z trwałym, skutecznym obniżeniem stężenia kwasu moczowego we krwi do wartości określonych w rekomendacjach EULAR z 2017 r. dotyczących postępowania w DM, tj. < 6 mg/dl oraz < 5 mg/dl u chorych z ciężką postacią DM (częstymi napadami, obecnością guzków dnawych, artropatii dnawej)** [2, 3]. Uzasadnione wydaje się również, by chorzy na zaawansowaną DM ze zmianami wielostawowymi, powikłaną wielochorobowością byli okresowo konsultowani przez reumatologa.

**Czy należy oznaczać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi w trakcie ostrego napadu DM?**

W czasie ostrego napadu DM stężenie kwasu moczowego w surowicy może być zmniejszone, dlatego powinno się je oznaczać w okresie międzynaпадowym, najwcześniej po ok. 2–3 tygodniach od napadu.

**Czy należy zachować odstęp pomiędzy napadem DM a włączeniem do leczenia allopurynolu? Jak postąpić u pacjenta już leczonego allopurynolem, u którego wystąpi ostry napad DM?**

W czasie ostrego napadu DM nie należy rozpoczynać leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego (LOKM), bo może to doprowadzić do wydłużenia okresu utrzymywania się ostrych dolegliwości. Leczenie trwale obniżające stężenie kwasu moczowego rozpoczyna się po ustąpieniu ostrych objawów, zwykle po ok. 2–3 tygodniach od zakończenia się ataku DM [2–4]. Natomiast u chorych wcześniej stosujących allopurynol nie należy przerywać leczenia w czasie napadu DM.

W okresie wdrażania LOKM powinno się zapobiegać występowaniu napadów. Profilaktyka jest zalecana w pierwszych 6 miesiącach stosowania LOKM. Rekomendowana dawka profilaktyczna kolchicyny wynosi 0,5–1 mg/dobę. Jeśli nie ma przeciwwskazań, można również zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [2–5].

**Czy można zastosować leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego już po pierwszym napadzie DM?**

Jeżeli są podstawy do rozpoznania DM i stwierdza się zwiększone stężenie kwasu moczowego, należy rozpocząć LOKM w celu uzyskania trwałego utrzymywania się stężenia kwasu moczowego < 6 mg/dl.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania dny moczanowej (za ACR/EULAR 2015, Neogi i wsp. [1])

Kryteria		Kategorie	Wskaźnik
Kliniczne	cechy zajęcia stawów/kalettek	staw skokowy lub śródstopie	1
		MTP1	2
	charakterystyka napadów (kiedykolwiek)	jeden typowy	1
		dwa typowe	2
		trzy typowe	3
	czas – przebieg napadów (kiedykolwiek)	jeden typowy napad	1
nawracające typowe napady		2	
kliniczne dowody obecności guzków dnawych ( <i>tophi</i> )	obecne	4	
Laboratoryjne	stężenie kwasu moczowego w surowicy (chory bez leczenia)	< 4 mg/dl	-4
		od 6 do < 8 mg/dl	2
		od 8 do < 10 mg/dl	3
		≥ 10 mg/dl	4
	badanie płynu stawowego na obecność kryształów	nieobecne	-2
Obrazowe	dowody na obecność złogów KM (USG, DECT)	obecne	4
	dowody na uszkodzenie stawów typowe dla DM (RTG – typowe nadżerki)	obecne	4
≥ 8 punktów – można rozpoznać DM; maksymalna możliwa wartość wskaźnika – 23			

DECT (dual-energy computed tomography) – tomografia komputerowa z podwójną wiązką energii, MTP1 – staw śródstopno-palcowy pierwszy, KM – kwas moczowy, DM – dna moczanowa

Szczególnie istotne jest rozpoczęcie leczenia po pierwszym napadzie dny u osób poniżej 40. roku życia, z wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi (> 8 mg/dl) i/lub z współchorobowością (nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia) [2–5].

#### Jakie są wskazania do oznaczenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi?

Z punktu widzenia reumatologa każde ostre zapalenie stawów o niejasnej etiologii jest wskazaniem do oznaczenia stężenia kwasu moczowego we krwi. Poza tym okresowo powinno ono być monitorowane w trakcie LOKM.

Lekarz rodzinny powinien zlecić oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi u chorego z nawracającymi ostrymi zapaleniami stawów, szczególnie stawów stóp (pierwszy staw śródstopno-palcowy, staw skokowy, staw kolanowy), zwłaszcza u otyłych starszych mężczyzn. Również u kobiet po 60. roku życia z zapaleniem stawów rąk w diagnostyce różnicowej wskazane jest oznaczenie stężenia kwasu moczowego.

#### Jak często należy oznaczać stężenie kwasu moczowego we krwi u pacjenta z DM stosującego lek obniżający stężenie kwasu moczowego? Kiedy

#### powinno się oznaczyć stężenie kwasu moczowego po włączeniu allopurynolu?

Częstość oznaczania stężenia kwasu moczowego należy dostosowywać indywidualnie. Dawka włączanego leku obniżającego to stężenie powinna być stopniowo zwiększana do takiej, przy której uzyskuje się wartości < 6 mg/dl lub < 5 mg/dl. W okresie rozpoczynania terapii oznaczenia należy wykonywać częściej (co 2–4 tygodnie). Po ustaleniu dawki i osiągnięciu docelowych stężeń kwasu moczowego oznaczenia można wykonywać rzadziej (raz na 3 do 6 miesięcy).

#### Jakie jest docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi w terapii DM?

Celem leczenia DM jest rozpuszczenie powstałych złogów kwasu moczowego oraz zapobieganie tworzeniu nowych. U chorych stosujących LOKM stężenie kwasu moczowego powinno być utrzymywane < 6 mg/dl, co jest graniczną wartością dla saturacji moczanu sodowego. Utrzymywanie niższego stężenia (< 5 mg/dl) jest zalecane w ciężkich postaciach DM z zaawansowaną artropatią, guzkami dnawymi i częstymi atakami. Przy takich wartościach stężenia kwasu moczowego dochodzi do rozpuszczania się jego złogów w tkankach i można uniknąć tworzenia się nowych kryształów moczanu sodowego. Nie zaleca się obniżania stężenia kwasu moczowego < 3 mg/dl [2].

### Jakie badania laboratoryjne należy wykonać u pacjenta przed wdrożeniem terapii allopurynolem?

Przed wdrożeniem leczenia allopurynolem przede wszystkim należy ocenić wyjściowe stężenie kwasu moczowego, ocenić filtrację kłębuszkową (przez oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi i obliczenie eGFR), wyjściowo powinno się wykonać morfologię krwi, oznaczyć transaminazy (ALAT, ASPAT), wykonać analizę moczu.

### Jak wygląda schemat dawkowania allopurynolu u pacjentów z DM?

Allopurynol jest rekomendowany jako pierwsza linia LOKM. Jego podawanie należy rozpoczynać u chorych z prawidłową funkcją nerek od niskich dawek – 100 mg/dobę. Lek podaje się w jednej dawce dobowej. Dawka początkowa powinna być zwiększana o 100 mg co 2–4 tygodnie, jeżeli jest to konieczne do uzyskania stężenia kwasu moczowego we krwi  $< 6$  mg/dl, a w ciężkich postaciach DM (z obecnością licznych złogów)  $< 5$  mg/dl [2].

U chorych z niewydolnością nerek dawkę allopurynolu należy zmniejszać odpowiednio do aktualnego klirensu kreatyniny, zgodnie z charakterystyką produktu [2].

### Jak długo należy stosować allopurynol u pacjentów z DM?

Jeżeli allopurynol został zastosowany początkowo w niskiej dawce (100 mg/dobę), a następnie jego dawkowanie było „miareczkowane” w zależności od stopnia obniżania stężenia kwasu moczowego we krwi, to należy zwiększać dawkę leku (w wybranych przypadkach nawet do maksymalnie 900 mg/dobę), by osiągnąć docelowe stężenie kwasu moczowego. Stopniowe zwiększanie dawki przy rozpoczynaniu leczenia zapobiega występowaniu ostrych ataków DM lub zmniejsza wyraźnie ich częstość. Przyjmuje się, że każde kolejne 100 mg allopurynolu zmniejsza stężenie kwasu moczowego o ok. 1 mg/dl [2–6].

Dawka allopurynolu utrzymująca stężenie kwasu moczowego we krwi  $< 6$  mg/dl powinna być stosowana przewlekłe (praktycznie do końca życia) i nie należy leku odstawiać, gdy stężenie kwasu moczowego utrzymuje się na poziomie wartości docelowych, a nawet gdy dochodzi do rozpuszczenia złogów. Dawka podtrzymująca allopurynolu wynosi zwykle od 300 do 600 mg/dobę [2–5].

### Czy należy obawiać się ciężkich powikłań skórnych podczas stosowania allopurynolu?

W trakcie stosowania allopurynolu występują niekiedy wysypki skórne. Mogą się one pojawić przy rozpoczynaniu leczenia, ale również po pewnym czasie. Jeżeli wyraźnie łączą się z przyjmowaniem leku, należy przerwać jego stosowanie. Bardzo rzadko podczas stosowania allopurynolu obserwuje się ostrą reakcję skórną (zespół nadwrażliwości). Początkowymi objawami ostrego zespołu nadwrażliwości są nasilona wysypka skórna, tworzenie pęcherzy, zmiany w jamie ustnej, gardle, nosie, objawy grypopodobne. Należy wtedy natychmiast przerwać stosowanie leku i chory powinien być hospitalizowany.

### Czy w świetle dzisiejszej wiedzy należy leczyć farmakologicznie bezobjawową hiperurykemię?

Stężenie kwasu moczowego  $> 6,8$  mg/dl w surowicy krwi jest definiowane jako hiperurykemia. Niektórzy autorzy już wartości  $> 6$  mg/dl u kobiet traktują jako hiperurykemię. Przy tym stężeniu dochodzi do krystalizacji moczanu sodu w płynach ustrojowych. Rozpuszczalność kwasu moczowego w płynach ustrojowych zależy od pH i temperatury. O bezobjawowej hiperurykemii mówi się, gdy stężenie kwasu moczowego we krwi przewlekłe wynosi  $> 6,8$  mg/dl, ale nie ma objawów DM.

Nadal trwa dyskusja na temat leczenia bezobjawowej hiperurykemii. W Polsce w 2017 r. przedstawiono stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [6]. Hiperurykemia ma udowodniony związek z rozwojem nadciśnienia tętniczego i jest uważana za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

W wielu badaniach wykazano, że stosowanie allopurynolu i obniżenie stężenia kwasu moczowego we krwi zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób serca i całkowite ryzyko zgonu, dlatego powinno się przywiązywać większą wagę do oznaczania stężenia kwasu moczowego u chorych z takim ryzykiem oraz częściej niż dotychczas rozważać leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego, szczególnie jeśli jest ono wysokie [6]. Oczywiście decyzję o leczeniu bezobjawowej hiperurykemii należy podejmować indywidualnie, z uwzględnieniem uwarunkowań jej leczenia u poszczególnych chorych. Szczególnie istotne jest uwzględnienie stopnia uszkodzenia nerek.

### Jak często należy oznaczać stężenie kwasu moczowego u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią?

Nie ma wytycznych w tym zakresie. W okresie wdrażania LOKM należy te badania wykonywać częściej (co 2–4 tygodnie), a po ustaleniu dawki co 3–6 miesięcy.

### Jakie są najważniejsze zalecenia dotyczące zmiany stylu życia dla pacjentów z DM?

W terapii DM należy uwzględnić zalecenia farmakologiczne i nefarmakologiczne. Chory na DM powinien być dokładnie poinformowany o istocie choroby oraz zasadach jej leczenia, również nefarmakologicznego. Zalecenia nefarmakologiczne obejmują stosowanie odpowiedniej diety (niskopurynowej) z ograniczeniem spożywania mięsa, owoców morza i napojów słodzonych.

Zaleca się unikanie alkoholów wysokoprocentowych i piwa, redukcję masy ciała, prowadzenie aktywnego trybu życia [2].

Integralną częścią postępowania w DM jest systematyczne monitorowanie pacjenta pod kątem chorób współistniejących oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. przewlekłej choroby nerek, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy czy zaburzeń lipidowych [2].

### Jakie leki mają zastosowanie w terapii ostrego napadu dny moczanowej?

W leczeniu ostrego napadu DM stosowana jest kolchicina, NLPZ, glikokortykosteroidy. Wybór leków zależy od ciężkości napadu, liczby zajętych stawów, czasu trwania napadu i schorzeń współistniejących. Napady dny powinny być leczone jak najszybciej – w ciągu 24 godzin od wystąpienia.

W czasie napadu nie należy odstawiać już stosowanego LOKM. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu zapalenia i bólu w napadzie DM są: NLPZ, glikokortykosteroidy (podawane doustnie, w iniekcji lub dostawowo), doustna kolchicina [2].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne powinny być podawane w pełnych dawkach – prednizon w dawce początkowej przynajmniej 30 mg/dobę doustnie, w ciągu kilku dni (do 5) dawka powinna być szybko obniżana i lek odstawiany. Kolchicina w ostrym napadzie dny jest obecnie podawana w zmniejszonych dawkach (pierwsza dawka 1 mg, po godzinie 0,5 mg, a następna dawka po 12 godzinach), ale nie zaleca się jej stosowania, jeżeli napad trwa ponad 36 godzin.

### Jakie LOKM można zastosować u pacjentów, którzy nie tolerują allopurynolu?

W celu trwałego obniżenia stężenia kwasu moczowego stosuje się inhibitory oksydazy ksantynowej: allopurynol i febuksostat, oraz – znacznie rzadziej – leki urykozuryczne (probenecyd i benzbromaron). W razie nietolerancji allopurynolu lub jego nieskuteczności stosuje się febuksostat. Możliwe jest również łączenie febuksostatu z lekiem urykozurycznym, szczególnie jeśli terapia nie przynosi efektów [2].

### Jakie leki warto wybrać u pacjentów z DM i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym?

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorego na DM zalecany jest losartan lub bloker kanału wapniowego [2].

#### Piśmiennictwo

1. Neogi T, Jansen TLA, Dalbeth N i wsp. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1789-1798.
2. Richette P, Doherty M, Pascual E i wsp. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29-42.
3. Kiltz U, Smolen J, Bardin T i wsp. Treat-to target recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 632-638.
4. Dehlin M, Ekstrom EH, Petzold M i wsp. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arth Res Ther* 2017; 19: 6-14.
5. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y i wsp. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicenter randomized study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 270-276.
6. Widecka K, Szymański FM, Filipiak KJ i wsp. Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. *Arterial Hypertens* 2017; 21: 1-9.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maria Majdan  
Katedra i Klinika Reumatologii  
i Układowych Chorób Tkanki Łącznej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Jaczewskiego 8  
20-954 Lublin  
tel. +48 81 724 47 90  
e-mail: maria.majdan@gmail.com

Artykuł powstał we współpracy z Sandoz.  
R/ARGA/011/04-2018