

Współpraca lekarza rodzinnego i reumatologa w leczeniu dny moczanowej

Irena Zimmermann-Górska

Wprowadzenie

Dna moczanowa jest chorobą metaboliczną związaną ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego (KM) w ustroju, które prowadzi do powstania kryształów moczanu sodu (KMS) w tkankach. Kryształy te tworzą się najczęściej w obrębie stawów, nerek, dróg moczowych (kamica), ale także w innych narządach i w ścianach naczyń krwionośnych. Chociaż dna jest znana od starożytności, jej etiopatogeneza została wyjaśniona dotychczas tylko częściowo. Bierze się w niej pod uwagę udział czynników genetycznych (dna „pierwotna”) oraz wywołujących dnę „wtórną”, takich jak zwiększony rozpad nukleotydów w ustroju i wpływ innych zaburzeń metabolicznych.

Do występowania objawów dny przyczynia się dodatkowo niewłaściwy tryb życia (brak aktywności fizycznej), nieodpowiednia dieta (nadmiar puryn i fruktozy), działanie alkoholu i niektórych leków.

Epidemiologia

Dnę zalicza się do chorób najbardziej obciążających układ kostno-stawowy (ang. *global burden of disease* – GBD) [1]. Częstość jej występowania w krajach rozwiniętych stale wzrasta – w Stanach Zjednoczonych w 2008 r. chorobę rozpoznano u 3,9% osób dorosłych [2], w Wielkiej Brytanii w 2014 r. u 2,5% [3]. Mężczyźni chorują około trzy razy częściej niż kobiety.

Przebieg dny

Najwcześniejszy okres, a zarazem najważniejszy czynnik ryzyka zachorowania na dnę to – hiperurykemia, czyli stężenie kwasu moczowego w surowicy ≥ 7 mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$). Takie stężenie może utrzymywać się w ustroju, nie powodując żadnych objawów chorobowych, a tylko u około 22% osób prowadzi do dny [4]. Niedawno opracowano nowy podział przebiegu dny na okresy w zależności od występowania bezobjawowej hiperurykemii, pojawienia się w jej przebiegu złogów moczanu sodu w tkankach, a następnie – objawów klinicznych (tab. 1) [5].

Tabela 1. Okresy dny (propozycja)

A.	Ryzyko zachorowania – hiperurykemia, bez objawów i bez złogów kryształów wykazanych metodą mikroskopową lub obrazową
B.	Hiperurykemia bezobjawowa, obecne złogi kryształów
C.	Napady dny
D.	Dna „guzkowa”, przewlekłe zapalenie stawów, nadżerki

Dalbeth N, Stamp L. Ann Rheum Dis 2014

Rola lekarza rodzinnego w prowadzeniu profilaktyki i leczenia u chorych na dnę, ma znaczenie już w okresach A i B, kiedy istnieje znaczne zagrożenie chorobą. W przypadkach gdy jeszcze nie doszło do hiperurykemii, powinien on sprawdzać okresowo stężenie kwasu moczowego w surowicy, jeżeli zna czynniki jej ryzyka: hiperurykemię lub dnę występujące w rodzinie (czynnik genetyczny), nieprawidłowy styl życia i/lub niewłaściwą dietę stosowaną przez podopiecznych oraz choroby, które często dnie towarzyszą. Należą do nich zwłaszcza otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, przewlekłe choroby nerek [6, 7]. Ważne jest także wzięcie pod uwagę, jakie leki chory przyjmuje. Jeżeli pojawia się hiperurykemia o nieznanym przyczynie, lekarz rodzinny powinien skierować chorego do reumatologa, który poprowadzi dalszą diagnostykę [8].

Kolejny okres choroby to powtarzające się epizody ostrego zapalenia stawów (także kaletek) określane jako napady dny. Napad rozpoczyna się często we wczesnych godzinach rannych, towarzyszy mu silny ból stawu, jego obrzęk i zaczerwienienie otaczającej skóry. Najczęściej zajęty jest pierwszy staw śródstopno-paliczkowy (MTP I) – napady mogą jednak dotyczyć wielu innych stawów, a także być (rzadko) wielostawowe. Czynniki wywołujące napad to często spożycie alkoholu, dużej ilości produktów zawierających puryny, równoczesne zakażenia, zabiegi chirurgiczne, znaczny wysiłek fizyczny, radioterapia.

Napady powtarzają się w różnych odstępach czasu – chory wymaga przede wszystkim dokładnej diagnostyki, odpowiedniego leczenia i profilaktyki wtórnej. Są to kolejne zadania dla lekarza rodzinnego.

Ostatnie stadium choroby to dna „guzkowa”, gdy złogi kryształów moczanu sodu powstają najczęściej w tkankach okołostawowych i w okolicy małżowin usznych. Równocześnie toczy się przewlekłe zapalenie stawów, mogą także pojawiać się kolejne napady. W okresie dny przewlekłej często dochodzi także do zmian zapalnych w nerkach.

Diagnostyka dny

Pewne rozpoznanie dny można ustalić, gdy podczas napadu ostrego zapalenia stawu w płynie stawowym lub w treści kaletki wykaże się obecność kryształów moczanu sodu lub gdy kryształy te wykryje się w obrębie guzków dnałych [9–12]. Gdy jednak nie można wykonać badania tego materiału, pomocne są niedawno opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. *American College of Rheumatology* – ACR) wspólnie z ekspertami Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (ang. *European League Against Rheumatism* – EULAR) kryteria klasyfikacyjne dla dny,

których spełnienie pozwala z dużym prawdopodobieństwem zaliczyć dany przypadek do grupy chorych na dnę [9] (tab. 2). Wśród kryteriów związanych z badaniami obrazowymi dużą wartość przypisuje się dwuwiązkowej tomografii komputerowej (ang. dual-energy computed tomography – DECT), która jeszcze nie jest niestety powszechnie dostępna.

Diagnostyka różnicowa

Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne dny wg ACR/EULAR, 2015 r.

Stopień 1: „wejściowy” – gdy wystąpił 1 epizod zapalenia stawu obwodowego lub kaletki	
Stopień 2: kryształy moczanu sodu zostały wykryte w płynie ze stawu, kaletki, w treści guzka – „złoty standard”, dalsza diagnostyka nie jest potrzebna!	
Stopień 3: objawy kliniczne oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych mogą wskazywać na dnę:	Punkty
Objawy kliniczne	
Zapalenie stawu lub kaletki w obrębie st. skokowego lub st. śródstopia	
• bez zajęcia MTPI	+1
• z zajęciem MTPI	+2
• z rumieniem wokół stawu	+1
Bolesność uciskowa stawu	+2
Znaczne utrudnienie lub niemożność obciążania stawu	+3
Czas trwania zapalenia < 24 godziny, 1 epizod	+1
• nawrót	+2
Guzki dnawe	+4
Badania laboratoryjne	
Stężenie kwasu moczowego w surowicy	
• < 4 mg/dl	-4
• 6–8 mg/dl	+2
• 8–10 mg/dl	+3
• ≥ 10 mg/dl	+4
Kryształy moczanu sodu w płynie stawowym lub treści kaletki nieobecne	-2
Badania obrazowe	
Kryształy moczanu sodu w obrębie stawu lub kaletki	
• USG – „podwójny zarys” chrząstki stawowej lub DECT – złogi w stawie lub okołostawowe	+4
• RTG – przynajmniej jedna nadżerka w kościach rąk i/albo stóp	+4
Suma punktów z badań klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych ≥ 8, pozwala uznać pacjenta za chorego na dnę	

MTPI – staw śródstopno-paliczkowy

Neogi T. et al. Ann Rheum Dis 2015, zmodyfikowane

Napad dny wymaga różnicowania z ostrym zapaleniem stawów spowodowanym przez inne kryształy niż moczan sodu (pirofosforan wapnia, hydroksyapatyt, cholesterol). Podobne objawy mogą być związane z zakażeniem stawu lub inną spondyloartracją. Przewlekłe zapalenie stawów w przebiegu dny należy różnicować głównie z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Leczenie

W 2016 r. ukazały się nowe zalecenia dotyczące leczenia chorych na dnę moczaniową, przygotowane przez ekspertów EULAR zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine* – EBM) [13].

Nowe zalecenia obejmują 3 główne zasady postępowania i 11 szczegółowych. Do głównych należy przede wszystkim edukacja chorych dotycząca patofizjologii dny, chorób jej towarzyszących, leczenia podczas napadów i monitorowania stężenia kwasu moczowego podczas dalszego leczenia. Każdy chory powinien uzyskać odpowiednie informacje dotyczące stylu życia: zmniejszenie masy ciała w przypadkach nadwagi i otyłości, unikanie alkoholu (szczególnie piwa i napojów alkoholowych), słodzonych napojów (fruktoza!), nadmiaru pokarmów mięsnych i owoców morza. Powinno się zalecać niskotłuszczowe produkty mleczne. Zalecane są regularne ćwiczenia fizyczne. Kolejne główne zalecenie to systematyczne sprawdzanie – **przez lekarza rodzinnego** – objawów chorób towarzyszących i czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, objawów niewydolności nerek, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru, chorób tętnic obwodowych, otyłości, hiperurykemii, cukrzycy i nawyku palenia tytoniu.

Wśród zaleceń szczegółowych na pierwszym miejscu znalazły się zasady leczenia w okresie napadu dny. Powinno się je rozpocząć tak wcześnie, jak jest to możliwe. Lekiem pierwszego wyboru jest kolchicina (najskuteczniejsza w pierwszych 12 godzinach napadu) w dawce wstępnej 1 mg i kolejnej, po upływie 1 godziny 0,5 mg. Według zaleceń ACR [14], jeżeli napad nie ustąpił, dawkę 0,5 mg można powtórzyć jeszcze po 12 godzinach i trzykrotnie w ciągu następnej doby. W zaleceniach EULAR podkreślono, że kolchicynę pacjent powinien mieć zawsze przy sobie (ang. *pill in the pocket*). Przyjęcie leku w sytuacji, gdy zapalenie stawu lub tkanek okołostawowych spowodowane jest zakażeniem bakteryjnym, grozi jednak ciężkimi powikłaniami, a nie zawsze łatwo jest odróżnić napad dny od zakażenia – nawet lekarzowi!

Podając kolchicynę, trzeba uwzględnić przeciwwskazania do jej stosowania, interakcję z innymi lekami i często wywoływane objawy niepożądane. Mając to wszystko na uwadze, należy pamiętać, że lek ten może bardzo szybko pomóc opanować objawy napadu!

Alternatywą dla kolchicyny są niesteroidowe leki przeciwzapalne, które – z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego (ASA) należy podczas napadu stosować w najwyższych terapeutycznych dawkach. Podawanie antyagregacyjnych dawek ASA zwiększa ryzyko napadów dny. Należy więc zawsze rozważyć, czy ta profilaktyka choroby niedokrwiennej serca jest nieunikniona [15].

Trzecią możliwością leczenia ostrego zapalenia stawów w przebiegu dny jest zastosowanie glikokortykosteroidów doustnie (prednizolon lub ekwiwalent w dawce 30–35 mg przez 5 dni) lub we wstrzyknięciach dostawowych po aspiracji płynu stawowego. Ta ostatnia możliwość wymaga **skierowania chorego do reumatologa** [13, 14].

Jeżeli wszystkie trzy wymienione możliwości leczenia zawodzą, można zastosować leczenie „kombinowane” i połączyć ze sobą np. kolchicynę i niesteroidowy lek przeciwzapalny. Kolejną szansą jest podanie inhibitorów interleukiny 1, dla której przeciwwskazaniem jest współistniejąca infekcja [16].

Dalsze postępowanie po napadzie dny to dążenie do uzyskania prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy (≤ 6 mg/dl) lub nawet niższej jego wartości w przypadkach, gdy powstały guzki dnawe (≤ 5 mg/dl). Zastosowanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego jest konieczne u chorych z hiperurykemią ≥ 8 mg/dl, gdy napady pojawiają się często (przynajmniej dwukrotnie w ciągu roku) oraz gdy dna współistnieje z innymi chorobami – szczególnie nerek i układu sercowo-naczyniowego. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy monitorować i obniżać je do momentu rozpuszczenia się złogów i ustąpienia objawów klinicznych. Należy jednak uważać, aby nie obniżyć stężenia kwasu moczowego poniżej 3 mg/dl, co stanowi zagrożenie dla układu nerwowego (objawy choroby Parkinsona) [17] lub Alzheimerera [18].

Rozpoczęcie stosowania leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (LOKM) powinno następować dopiero po 2–4 tygodniach po ustąpieniu napadu [19]. Podanie ich podczas ostrego zapalenia stawów lub bezpośrednio po jego ustąpieniu może „uruchomić” złogi kryształów w tkankach stawowych. Leki z tej grupy należy początkowo podawać w małych dawkach, a następnie w zwiększanych odpowiednio do stężenia kwasu moczowego. W ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego zaleca się równoczesne, profilaktyczne dołączenie kolchicyny w dawkach 0,5–1 mg/dobę lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w niewielkich dawkach [13, 19, 20].

Lekiem pierwszego wyboru z leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego jest allopuryinol – inhibitor oksydazy ksantynowej [8, 13]. Leczenie rozpoczyna się od dawki 50–100 mg/dobę (zależnie od czynności nerek), zwiększając ją pod kontrolą stężenia kwasu moczowego co 2–4 tygodnie nawet do 600–800 mg/dobę. Jeżeli lek jest nieskuteczny, można zastosować febuksostat (który wymaga równoczesnej kontroli enzymów wątrobowych) lub leki moczopędne (benzbromaron). W przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu, gdy nie można było uzyskać właściwego stężenia kwasu moczowego, wykorzystując wszystkie opisane wyżej możliwości, stosuje się peglotykazę (rekombinowaną urykazę) [13].

Trzeba pamiętać, że u chorych otrzymujących leki moczopędne lub tiazydowe z powodu nadciśnienia towarzyszącego dnie należy zmienić ten lek, zastosować ewentualnie losartan lub antagonistów kanału wapniowego.

Ostatnio wykazano, że w przypadkach bardzo znacznej otyłości i hiperurykemii zmniejszenie stężenia kwasu moczowego można uzyskać metodą laparoskopowej „rę-kawowej” gastrektomii [21, 22].

Tabela 3. Udział lekarzy rodzinnych i reumatologów w leczeniu chorych na dnę moczanową w zależności od okresu choroby

Okres choroby	Lekarz rodzinny	Reumatolog
A. – wysokie ryzyko zachorowania na dnę – hiperurykemia (stężenie kwasu moczowego w surowicy ≥ 7 mg/dl) – bez złogów kryształów moczanu sodu w tkankach – bez objawów dny	– edukacja chorych – obserwacja – leczenie chorych z objawami chorób towarzyszących	kierowanie do badań obrazowych i histopatologicznych tkanek
B. – hiperurykemia – złogi kryształów (metodą obrazową lub histopatologiczną) bez objawów dny		
C. – napady dny – złogi kryształów w tkankach	– rozpoznanie napadu – leczenie – lód, kolchicina, NLPZ – częste napady – rozpoczęcie leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego	– ewentualnie nakłucie stawu i pobranie płynu stawowego do badania – zaplanowanie dalszego postępowania – ewentualnie wstrzyknięcia GKS dostawowo
D. – guzki dnawe – przewlekłe zapalenie stawów – nadżerki kostne	– kontynuacja leczenia jak wyżej	– okresowe konsultacje – dobór leków i ich dawek

GKS – glikokortykosteroidy; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Podsumowanie

W leczeniu chorych na dnę moczanową konieczna jest ścisła współpraca między lekarzami rodzinnymi i reumatologami. Wczesną diagnostykę, a później monitorowanie leczenia powinien prowadzić lekarz rodzinny, natomiast zależnie od okresu choroby szereg badań, zabiegów i planowanie dalszego postępowania – reumatolog (tab. 3).

Uwagi praktyczne

- Niezwykle ważne jest wczesne zauważenie czynników ryzyka rozwoju hiperurykემii i dny związane z występowaniem choroby w rodzinie, nieodpowiednim stylem życia, dietą, nawykami (alkohol!) i chorobami, które często towarzyszą dnie. Kontroli stężenia kwasu moczowego w surowicy należy więc dokonywać regularnie np. u chorych z nadciśnieniem tętniczym (nawet w młodym wieku!). Bardzo ważną rolę odgrywa odpowiednia edukacja chorych.
- Częstym błędem jest natychmiastowe podanie choremu allopurynolu, gdy stwierdzi się hiperurykemię lub po pierwszym napadzie dny. Leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego należy stosować z rozważą, zgodnie z opisanymi wyżej zasadami.

mi. Jeżeli są wskazania do tego leczenia, powinno się dążyć do uzyskania stężenia ≤ 6 mg/dl (lub ≤ 5 mg/dl w dniu „guzkowej”) i do jego utrzymywania.

- U chorych na dnę w okresie choroby przewlekłej ważna jest kontrola stanu nerek.

Piśmiennictwo

1. Smith E., Hoy D., Cross M. i wsp. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1470-1476.
2. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008.
3. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. i wsp. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 661-667.
4. Campion E.W., Glynn R.J. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82: 421-426.
5. Dalbeth N., Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1598-1600.
6. Kuo Ch.-F., Grainge M.J., Mallen Ch. i wsp. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis case-control study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 210-217.
7. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012; 125: 679-687.
8. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. i wsp. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431-1446.
9. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. i wsp. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborate initiative. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1789-1798.
10. Zimmermann-Górska I. Płyn stawowy w diagnostyce klinicznej. W: Atlas płynu stawowego. Zimmermann-Górska I. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995; 66-93.
11. Zimmermann-Górska I. Choroby związane z obecnością kryształów. W: Interna Szczeklika. Gajewski P. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2016; 1929-1935.
12. Zimmermann-Górska I. Badanie płynu stawowego. W: Interna Szczeklika. Gajewski P. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2016; 1820-1823.
13. Richette P., Doherty M., Pascual E. i wsp. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29-42.
14. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. i wsp. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout: Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1447-1461.
15. Zhang Y., Neogi T., Chen C. i wsp. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 385-390.
16. Schlesinger N., Alten R.E., Bardin T. i wsp. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1839-1848.
17. Weiskopf M.G., O'Reilly E., Chen H. i wsp. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 561-567.
18. Lu N., Dubreuil M., Zhang Y. i wsp. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 547-551.
19. Neogi T. Gout. *N Engl J Med* 2011; 364: 443-452.
20. Latourte A., Bardin T., Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1920-1926.
21. Dalbeth N., Chen P., White M. i wsp. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective, longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 797-802.
22. Maglio C., Peltonen M., Neovius M. i wsp. Effects of bariatric surgery in gout incidence in the Swedish obese subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial. *Ann Rheum Dis* 2016; pii: annrheumdis-2016-209958.