

WYSTĘPOWANIE I LECZENIE DNY MOCZANOWEJ W POLSCE

ANALIZA • WSKAZANIA • REKOMENDACJE



RAPORT
INSTYTUTU OCHRONY ZDROWIA



WYSTĘPOWANIE I LECZENIE DNY MOCZANOWEJ W POLSCE

ANALIZA • WSKAZANIA • REKOMENDACJE



WARSZAWA 2015

RAPORT
INSTYTUTU OCHRONY ZDROWIA



ISBN 978-83-935857-3-1

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce.

Wszelkie prawa zastrzeżone. Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia. Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia.

Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.



Instytut Ochrony Zdrowia

ul. Ostrobramska 101A
04-041 Warszawa
e-mail: biuro@ioz.org.pl
www.ioz.org.pl

WYSTĘPOWANIE I LECZENIE DNY MOCZANOWEJ W POLSCE

ANALIZA • WSKAZANIA • REKOMENDACJE

AUTORZY:

Filip Raciborski
Maria Maślińska
Anna Kłak
Krzysztof J. Filipiak*
Filip M. Szymański*
Andrzej Szczypior

Autorzy raportu składają podziękowanie
za udział w Radzie Konsultacyjnej
oraz zaangażowanie w przygotowanie niniejszej publikacji:

prof. dr. hab. med. Piotrowi Głuszko
prof. dr. hab. med. Eugeniuszowi J. Kucharzowi
prof. dr. hab. med. Brygidzie Kwiatkowskiej
prof. dr. hab. med. Marii Majdan
dr. hab. Maciejowi Niewadzie
prof. dr. hab. med. Marzenie Olesińskiej

* I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

SPIS TREŚCI

Streszczenie	07
Etiologia	07
Epidemiologia i koszty choroby	07
Przebieg choroby	08
Terapia	08
Profilaktyka	09
Ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian	09
1. Wstęp	10
1.1 Definicja dny moczanowej	10
1.2 Etiologia	10
1.3 Jak działa kwas moczowy na rozwój procesu zapalnego	11
1.4 Zwiększone stężenie kwasu moczowego – hiperurykemia	11
1.4.1 Genetyka a stężenie kwasu moczowego	11
1.4.2 Zaburzenia metaboliczne a hiperurykemia	12
1.4.3 Inne czynniki rozwoju hiperurykemii	12
1.5 Czynniki ryzyka rozwoju dny moczanowej	12
1.6 Dna moczanowa – obraz kliniczny	13
1.6.1 Bezobjawowa hiperurykemia	13
1.6.2 Ostry napad dny	13
1.6.3 Dna przewlekła	14
Podsumowanie	14
Bibliografia	14
2. Epidemiologia dny moczanowej	15
2.1 Epidemiologia dny moczanowej w Polsce	15
2.1.1 Dane Narodowego Funduszu Zdrowia	15
2.1.2 Dane Zakładu Ubezpieczeń Społecznych	15
2.1.3 Częstość występowania dny moczanowej w populacji w badaniu kwestionariuszowym	16
2.2 Epidemiologia dny moczanowej na świecie	16
2.2.1 Stany Zjednoczone Ameryki	17
2.2.2 Europa	18
2.3 Częstość występowania czynników ryzyka dny	19
2.3.1 Nadciśnienie tętnicze	19
2.3.2 Cukrzyca	19
2.3.3 Otyłość	19
2.3.4 Choroba wieńcowa	19
2.3.5 Pochodzenie etniczne	20
2.4 Częstość występowania hiperurykemii na świecie	20
Podsumowanie	20
Bibliografia	20
3. Choroby towarzyszące dnie moczanowej i hiperurykemii	22
3.1 Choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjenta z dną moczanową – czynniki ryzyka, konsekwencje i potencjalne sposoby leczenia	22
3.1.1 Wprowadzenie	22
3.1.2 Czynniki ryzyka występowania dny moczanowej o szczególnym znaczeniu dla chorób układu sercowo-naczyniowego	22
3.1.3 Hiperurykemia a nadciśnienie tętnicze i incydenty sercowo-naczyniowe	23
3.1.4 Leki stosowane u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego wpływające na stężenia kwasu moczowego	25
3.2 Dna i choroby nerek	25
3.2.1 Nefropatia dnawa	26
3.2.2 Ostra nefropatia dnawa	26
3.2.3 Rodzinna młodzieńcza nefropatia hiperurykemiczna	26
3.3 Dna u chorych po transplantacji narządów	26

3.4	Inne choroby powiązane z dną moczaniową	27
3.4.1	Łuszczyca skóry	27
3.4.2	Zatrucie ołowiem	27
3.4.3	Rzadkie lokalizacje zmian w dnie moczaniowej	27
	Podsumowanie	27
	Bibliografia	28
4.	Diagnostyka i rozpoznanie dny moczaniowej	29
4.1	Rozpoznanie dny moczaniowej	29
4.1.1	Badania laboratoryjne w przypadku podejrzenia dny moczaniowej	30
4.1.2	Zmiany w obrazie radiologicznym w przebiegu dny moczaniowej	30
4.1.3	Rozpoznanie różnicowe dny moczaniowej	31
4.1.4	Artropatia ze złogami dwuwodnego pirofosforanu wapnia	32
	Podsumowanie	32
	Bibliografia	33
5.	Leczenie dny moczaniowej	34
5.1	Bezobjawowa hiperurykemia	34
5.2	Leki stosowane w dnie moczaniowej	34
5.3	Zasady leczenia dny	36
5.3.1	Ostry napad dny	37
5.3.2	Leczenie dny przewlekłej	37
	Podsumowanie	38
	Bibliografia	39
6.	Rola diety w leczeniu dny moczaniowej i hiperurykemii	40
	Podsumowanie	41
	Bibliografia	41
7.	Chory na dnę moczaniową w systemie opieki zdrowotnej	
	– rola lekarza POZ i specjalisty	42
	Podsumowanie	43
	Bibliografia	43
8.	Koszty pośrednie i bezpośrednie dny moczaniowej	44
8.1	Koszty całkowite dny moczaniowej	44
8.2	Koszty bezpośrednie farmakoterapii w dnie moczaniowej	44
8.3	Koszty pośrednie w dnie moczaniowej	45
8.4	Dostępne dane na temat kosztów pośrednich i bezpośrednich w dnie moczaniowej w Polsce	45
8.4.1	Narodowy Fundusz Zdrowia: hospitalizacje	45
8.4.2	Zakład Ubezpieczeń Społecznych – zwolnienia lekarskie i renty	46
	Podsumowanie	47
	Bibliografia	47
9.	Wiedza na temat dny moczaniowej w społeczeństwie	48
9.1	Skojarzenia respondentów związane z dną moczaniową	48
	Podsumowanie	49
10.	Dna moczaniowa w praktyce lekarza reumatologa – wyniki badania	50
10.1	Pacjent z dną moczaniową u reumatologa	50
10.2	Reumatolog vs. lekarz POZ	50
10.3	Pacjenci pierwszorazowi z podejrzeniem dny moczaniowej	51
10.4	Leczenie dny moczaniowej	52
	Podsumowanie	53
	Wnioski i rekomendacje	55

STRESZCZENIE

Dna moczanowa stanowi istotny problem zdrowotny oraz społeczny, który obecnie nie jest w Polsce dostrzegany. Dowodem na to jest niski poziom wiedzy społeczeństwa oraz brak zainteresowania tym zagadnieniem ze strony mediów, a także osób decydujących o kształcie polityki zdrowotnej państwa. Dalsze marginalizowanie problemu dny moczanowej pogłębi tylko obecną sytuację. Należy zauważyć, że mimo ciągłego postępu wiedzy o mechanizmach patofizjologicznych prowadzących do rozwoju tej choroby, nie udało się ograniczyć skali zjawiska. Co więcej, z uwagi na zmiany cywilizacyjne (między innymi epidemię otyłości) oraz starzenie się ludności, zwiększa się wręcz lawinowo częstość występowania dny moczanowej w populacji. Proces ten dotyczy również Polski. Istnieje zatem konieczność podjęcia zdecydowanych działań mających na celu kompleksowe podejście do problemu dny moczanowej. Winno ono obejmować: wzrost świadomości społeczeństwa w zakresie profilaktyki; podniesienie wiedzy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) oraz specjalistów na temat diagnostyki i skutecznego leczenia, a także poprawę dostępu do efektywnej i bezpiecznej terapii.

ETIOLOGIA

Dna moczanowa (ICD10: M10) należy do chorób układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej (M00-M99). Jest chorobą zapalną, w której kryształy moczanu jednosodowego odkładane są w stawach, tkankach i narządach. W efekcie tego dochodzi do zapalenia stawów. Może ono przebiegać w postaci napadów, które ustępują po leczeniu, ale wraz z upływem czasu (oraz zwiększaniem częstości napadów) przechodzić w formę przewlekłą.

Zjawisko odkładania się kryształów kwasu moczowego występuje, gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wzrośnie powyżej 6,8 mg/dl (granica rozpuszczalności). Jednakże w warunkach niedokrwienia może zachodzić również przy prawidłowym stężeniu kwasu moczowego w surowicy. Nie zawsze podwyższone stężenie kwasu moczowego – czyli hiperurykemia – prowadzi do rozwoju dny moczanowej, jest jednak głównym czynnikiem ryzyka. Może również przyczyniać się do wystąpienia innych chorób, w tym przede wszystkim tych układu sercowo-naczyniowego.

Kryształizacja i odkładanie kryształów kwasu moczowego jest odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego stawów i tkanek okołostawowych, jak również za powstawanie guzków wypełnionych agregatami kryształów. Najczęstszą przyczyną zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi jest zmniejszenie jego wydalania drogą nerkową albo zwiększenie podaży puryn w diecie, czyli związków organicznych, które są rozkładane do kwasu moczowego. Wydalanie kwasu moczowego w większości zachodzi przez nerki oraz w śladowych ilościach przez jelita.

EPIDEMIOLOGIA I KOSZTY CHOROBY

Dane epidemiologiczne wskazują, że w Europie problem dny moczanowej dotyczy około 1–2% populacji, a więc więcej niż np. w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów. W ostatniej dekadzie

w krajach wysoko rozwiniętych odnotowano wzrost zachorowalności na dnę moczanową o ponad 200%. Wzrostowy trend chorobowości może być wynikiem zwiększenia zapadalności na choroby metaboliczne (głównie cukrzycę i nadciśnienie tętnicze), będące równocześnie czynnikiem ryzyka dny. Dna moczanowa znacznie częściej występuje u mężczyzn niż wśród kobiet (w stosunku 6:1). Ryzyko zachorowania na tę chorobę zwiększa się wraz z wiekiem. Dotyczy to obu płci, ale u kobiet zjawisko to szczególnie nasila się w okresie pomenopauzalnym.

Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania dny moczanowej w Polsce nie są znane. Opierając się na danych europejskich (1–2% populacji), można przyjąć, że na tę jednostkę chorobową obecnie choruje od 380 do 760 tysięcy osób w Polsce. W najbliższych latach należy spodziewać się systematycznego wzrostu zachorowań na dnę moczanową. Jest to związane z omówionymi wcześniej dwoma zjawiskami: zwiększeniem częstości występowania chorób metabolicznych oraz procesem starzenia się populacji.

Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2013 roku dna moczanowa była przyczyną wystawienia ponad 30 tys. zwolnień lekarskich na łączną liczbę 280 tys. dni. Koszt utraconej produktywności w wyniku samej absencji chorobowej wyniósł blisko 52 mln zł. Należy przypuszczać, że podobnie jak w innych chorobach o podłożu zapalnym, koszt nieefektywnej obecności w pracy (prezenteizm) jest jeszcze wyższy. Ustalenie kosztów dny moczanowej po stronie systemu opieki zdrowotnej nie jest możliwe, gdyż część danych nie jest dostępna (np. dane z poziomu POZ).

PRZEBIEG CHOROBY

Napady dny moczanowej objawiają się nagłym silnym bólem stawu, narastającym w pierwszych 4–12 godzinach. Są często tak intensywne, że uniemożliwiają choremu normalne funkcjonowanie. Przeważnie zajęte są stawy dużego palca stopy (tzw. podagra), jednakże choroba może dotyczyć każdego innego stawu (np. chiragra – staw ręki, gonagra – staw kolanowy i omagra – staw ramienny). Staw w ostrym napadzie dny jest obrzęknięty, zaczerwieniony i cieplejszy. Dolegliwości często rozpoczynają się w godzinach rannych, a ból może się nasilać również przy oziębieniu. Chory często wiąże wystąpienie objawów z wcześniejszym spożyciem alkoholu czy nadmiernym spożyciem pokarmów. W przypadku ostrego napadu dny stosuje się zazwyczaj niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub kolchicynę. Ból powoli ustępuje, z reguły w ciągu kilku dni (3–14),

choć napady mogą się powtarzać. Początkowo występują w odstępach kilku miesięcy, później, jeśli chory nie zastosuje się do zaleceń, mogą występować coraz częściej.

Z czasem choroba przechodzi w formę przewlekłą (przewlekłe dnaawe zapalenie stawów), która związana jest z nieodwracalnymi zmianami w stawach. Dochodzi do ich destrukcji, trwałego uszkodzenia, a co za tym idzie, niesprawności. Dodatkowo, utrzymująca się hiperurykemia może być przyczyną między innymi uszkodzenia nerek i prowadzić do ich niewydolności.

Kwas moczowy odgrywa również istotną rolę w patogenezie wielu jednostek chorobowych, w tym istotnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe, szczególnie na rozwój i przebieg nadciśnienia tętniczego. Z doświadczeń modelowych wynika, że nadciśnienie tętnicze rozwija się już po paru tygodniach od wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi, a jego wartości są bezpośrednio skorelowane z tym stężeniem. Obniżenie stężenia kwasu moczowego wiąże się natomiast ze spadkiem wartości ciśnienia tętniczego.

TERAPIA

Terapia dny moczanowej musi opierać się na kompleksowym podejściu. Optymalnym rozwiązaniem byłoby leczenie prowadzone przez reumatologa z pomocą dietetyka, rehabilitanta i lekarzy innych specjalności – zależnie od chorób towarzyszących. Jak wynika z badań, obecny stan opieki nad chorym z dną moczanową w Polsce należy uznać za niezadowalający. Pacjenci nie są właściwie diagnozowani – a co za tym idzie – także niewłaściwie leczeni. Dotyczy to zarówno lekarzy POZ, jak i innych specjalistów. Leczenie często jest nieadekwatne do aktywności choroby i nie uwzględnia pozostałych czynników wpływających na rozwój dny moczanowej.

Podstawowa terapia dny moczanowej opiera się na zmianie przez chorego nawyków żywieniowych i stylu życia, a także zastosowaniu leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Dla pacjentów drastyczna zmiana sposobu odżywiania się (między innymi eliminacja pokarmów sprzyjających napadom dny) oraz zwiększenie aktywności fizycznej (w celu obniżenie masy ciała), jest trudne do zrealizowania i wymaga bardzo dużego wysiłku związanego ze zmianą nawyków. Dlatego kluczowe znaczenie ma współpraca pomiędzy lekarzem i pacjentem. Efektem jej winno być wypracowanie rozwiązań zarówno akceptowalnych przez chorego, jak i skutecznych w profilaktyce dny moczanowej.

Jeżeli konieczne jest stosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego, jak np. allopurynol czy febeksostat, lekarz musi dobrać odpowiednią dawkę oraz uwzględnić wszystkie przeciwwskazania występujące u chorego. Jak wynika z przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu badania zrealizowanego wśród reumatologów, powszechnym zjawiskiem w Polsce jest stosowanie zbyt niskich dawek allopurynolu. Przekłada się to bezpośrednio na znaczne obniżenie efektywności terapii. Dodatkowo zbyt rzadko rozważa się zastosowanie febeksostatu, który jest szczególnie zalecany w przypadku złej tolerancji allopurynolu lub niewydolności nerek (w stadium niewielkim lub umiarkowanym). Należy jednak zauważyć, że febeksostat nie jest obecnie refundowany, co ogranicza możliwość jego wykorzystywania w terapii dny moczanej. Wśród nowych opcji terapeutycznych na horyzoncie zaczęły pojawiać się leki biologiczne, które przede wszystkim hamują aktywność interleukiny 1 (IL-1). Jednak tego typu rozwiązania dostępne będą dopiero w przyszłości i należy spodziewać się, że na początku kluczową barierą dla ich dostępności będzie bardzo wysoka cena oraz przeciwwskazania.

PROFILAKTYKA

Istotną kwestią w budowaniu skutecznej strategii profilaktyki i leczenia dny moczanej jest także edukacja zdrowotna oraz wysoki poziom świadomości społeczeństwa. Dotyczy to szczególnie osób należących do grupy ryzyka. Jak wynika z przeprowadzonego na potrzeby raportu badania opinii publicznej, niespełna jeden na pięciu dorosłych mieszkańców Polski słyszał o tej jednostce chorobowej. Zaskakujące, że częściej wiedzę na ten temat deklarują kobiety, u których dna występuje znacznie rzadziej niż u mężczyzn. Problem stanowi również fakt, że osoby w średnim wieku oraz młode mają bardzo niski poziom świadomości tej choroby. Skuteczna profilaktyka zakłada odpowiednio wczesną redukcję czynników ryzyka. Nie jest to możliwe, jeśli osoby będące w grupie ryzyka nie będą świadome potencjalnego zagrożenia.

OCENA OBECNEJ SYTUACJI I REKOMENDACJE ZMIAN

Problem dny moczanej nie jest dostrzegany przez osoby odpowiedzialne za system opieki zdrowotnej w Polsce, co przekłada się na brak skutecznego zarządzania nim. Co więcej, brak jest jakichkolwiek

aktywności w tym obszarze, które mogłyby poprawić w niedalekiej przyszłości obecną sytuację. Autorzy raportu dostrzegają szereg kwestii i problemów wymagających pilnego działania: zaczynając od niskiego poziomu wiedzy społeczeństwa i braku profilaktyki, przez błędy w diagnostyce i terapii (wynikające z braku lub nieaktualnej wiedzy), a kończąc na kwestiach systemowych i braku kompleksowego podejścia do leczenia dny moczanej w Polsce. Mając to na względzie autorzy raportu oraz zaproszeni eksperci rekomendują podjęcie działań w trzech głównych obszarach: profilaktyki, diagnostyki i leczenia oraz zmian systemowych. W zakresie profilaktyki potrzebne jest przeprowadzenie działań edukacyjnych mających na celu zbudowanie świadomości społecznej dotyczącej tego problemu zdrowotnego oraz sposobów jego przeciwdziałania. W zakresie diagnostyki i leczenia należy podnieść wiedzę lekarzy zaangażowanych w opiekę nad pacjentem z dną moczową w zakresie najnowszych standardów i wytycznych. Należy również poprawić dostęp do nowych terapii dny moczanej. W zakresie zmian systemowych niezbędne jest opracowanie i wdrożenie kompleksowego podejścia do chorego z dną moczową, obejmującego współpracę lekarzy różnych specjalności. Jedynie uwzględnienie wszystkich tych postulatów jest w stanie realnie przyczynić się do poprawy obecnej sytuacji.

1. WSTĘP

Dna moczanowa to jedna z dłużej towarzyszących człowiekowi chorób. Jej cechą charakterystyczną są napady zapalenia stawu z towarzyszącym im bardzo silnym bólem. Już Hipokrates i Celsus – wielcy lekarze i uczeni starożytności – zwrócili uwagę na objawy tej choroby. W czasach nowożytnych typowy atak dny został po raz pierwszy opisany przez angielskiego lekarza Thomasa Sydenhama w XVII w. Z kolei pierwszą osobą, która skojarzyła objawy napadu dny ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego we krwi był Alfred Baring Garrod i miało to miejsce w 1848 roku. Dna moczanowa często zwana była „chorobą bogaczy” i „chorobą królów”, ponieważ dotyczyła przede wszystkim ludzi zamożnych, nadmiernie się odżywiających i nadużywających alkoholu. Stąd wiele jej opisów pochodzi nie tylko z literatury fachowej, ale również pięknej. Obecnie w związku ze zmianami, jakie zaszły w sposobie i jakości życia, choroba ta zaczęła występować powszechnie. Co więcej, w ostatnim okresie obserwuje się systematyczny wzrost zachorowań. Mimo długiej historii i rozwoju wiedzy na temat jej patogenezы i leczenia, dna moczanowa nadal stanowi istotny problem epidemiologiczny i wyzwanie dla klinicystów. Również metody jej leczenia wydają się niedostateczne, a wiedza społeczeństw o tym schorzeniu i sposobach zapobiegania jest niewystarczająca.

Niniejszy raport stanowi próbę zbiorczego przedstawienia najważniejszych informacji na temat dny moczanowej w Polsce i na świecie. Zawarto w nim również omówienie wyników dwóch badań przeprowadzonych na potrzeby tego dokumentu. Autorzy przygotowali także rekomendacje dotyczące obszaru: edukacji, diagnostyki oraz terapii dny moczanowej. Winny one stać się podstawą do dalszej dyskusji i opracowania nowych rozwiązań systemowych oraz organizacyjnych.

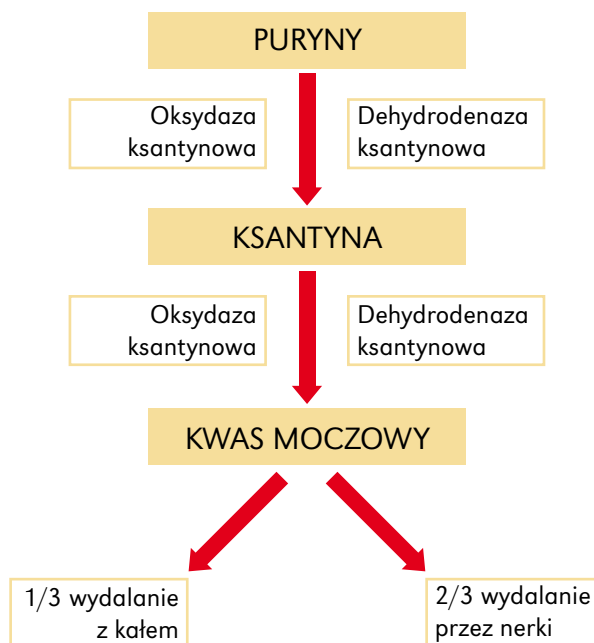
1.1 DEFINICJA DNY MOCZANOWEJ

Dna moczanowa to zespół objawów klinicznych będących konsekwencją odkładania się kryształów moczanu sodu w tkankach i narządach organizmu [1–3].

1.2 ETIOLOGIA

Dna moczanowa jest chorobą zapalną, w której dochodzi do odkładania się kryształów moczanu jednosodowego w stawach, innych tkankach i narządach.

Ma to miejsce wówczas, gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrośnie powyżej 6,8 mg/dl, czyli powyżej granicy rozpuszczalności. Dochodzi wtedy do powstawania kryształów kwasu moczowego, które są fagocytowane (pochlaniane) przez makrofagi i inne komórki żerne, odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego. Do krystalizacji kryształów kwasu moczowego może również dochodzić w niedokrwionych tkankach przy jego stężeniu w surowicy w granicach normy. By doszło do zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, musi dojść do zmniejszonego jego wydalania przez nerki i w przewodzie pokarmowym oraz nadmiernej podaży: dieta, rozpad tkanek. Rzadziej mamy do czynienia ze zwiększoną produkcją kwasu moczowego w organizmie. Kwas moczowy jest organicznym związkiem chemicznym i końcowym efektem metabolizmu puryn. W organizmie ludzkim puryny pochodzą z syntezy bezpośrednio w organizmie, z pożywienia i rozpadu kwasów nukleinowych. Proces powstawania kwasu moczowego przyspiesza, czyli katalizuje enzym nazwany oksydazą ksantynową (ryc. 1.1). U człowieka i małą część kręgowców nie ma enzymu – urykazy, który przekształcałby dalej kwas moczowy do rozpuszczalnej dobrze alantoiny, jak się to dzieje u innych zwierząt. Wydalanie kwasu moczowego w większości zachodzi przez nerki, a tylko jego śladowe ilości wydalone są drogą jelit. W prawidłowych warunkach z moczem wydala się około 500 mg kwasu moczowego na dobę.



Rycina 1.1 Powstawanie kwasu moczowego z zasad purynowych oraz enzymy katalizujące te przemiany

Źródło: Na podstawie: R. Murray, D. Granner, V. Rodwell, *Biochemia Harpera*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013

Samo zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy nie jest równoznaczne z rozpoznaniem dny moczanowej. Odkładanie się kryształów kwasu moczowego i wywołane tym lokalne zapalenie prowadzące do zniszczenia struktur stawowych, zmian w przyczepach ścięgien, chrząstkach oraz powstawanie guzków wypełnionych złożami kryształów kwasu moczowego to choroba nazwana dną moczaną (fot. 1.2, 1.3). Wiadomo dzisiaj, że kwas moczowy krystalizuje już przy niższych stężeniach niż granica jego rozpuszczalności w tkankach gorzej ukrwionych, co tłumaczy odkładanie kryształów w okolicach stawów obwodowych, ścięgien, więzadeł oraz małżowin usznych. Guzki wypełnione złożami – agregatami kryształów – to tzw. tophi. Ponadto złoże kryształów moczuanu sodu mogą powstawać również w drogach moczowych, powodując rozwój kamicy nerkowej.



Fot. 1.2 Dna – destrukcja tkanki kostnej stawów rąk
Źródło: Zakład Radiologii Instytutu Reumatologii w Warszawie



Fot. 1.3 Dna – destrukcja tkanki kostnej stawów stóp
Źródło: Zakład Radiologii Instytutu Reumatologii w Warszawie

1.3 JAK DZIAŁA KWAS MOCZOWY NA ROZWÓJ PROCESU ZAPALNEGO

Agregacja kryształów kwasu moczowego powoduje formowanie złożeń, destrukcję tkanek z powstawaniem nadżerek w kościach i ich stopniowe uszkodzenie. Zapalenie wywołane kryształami kwasu moczowego można podzielić na fazę związaną z ich pochłanianiem przez monocyty i dopiero w kolejnym etapie dochodzi do skomplikowanych przemian, w wyniku których aktywowane są składowe dopełniacza, wewnątrzkomórkowe kompleksy białkowe, co dalej prowadzi do zwiększenia aktywności cytokin prozapalnych, szczególnie interleukiny 1 beta (IL-1 β) oraz interleukiny 18 (IL-18). Do zajętych procesem zapalnym tkanek napływają kolejne komórki uczestniczące

w zapaleniu, jak neutrofile, aktywowane zostają osteoklasty (czyli komórki kościogubne), wydzielanie zaś prostaglandyn PGE2 jest jednym z czynników odpowiedzialnych za apoptozę chondrocytów, stymulację osteoklastów i w efekcie niszczenie chrząstki. Proces zapalny rozwijający się w czasie napadu dny ma charakter wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, jest odpowiedzią nieswoistą i zawsze będzie reakcją równie silną na czynnik wywołujący i nie ma możliwości uodpornienia.

1.4 ZWIĘKSZONE STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO – HIPERURYKEMIA

Jak podano wcześniej, samo zwiększenie stężenia kwasu moczowego (powyżej 6 mg%) nie jest równoznaczne z rozpoznaniem dny moczanowej i dopiero po zaistnieniu określonych warunków dochodzi do jego krystalizacji w tkankach. Ponieważ wystąpienie dny moczanowej ściśle wiąże się z zaburzeniami związanymi z powstawaniem i wydalaniem kwasu moczowego, istotne jest poznanie czynników sprzyjających zwiększonemu stężeniu kwasu moczowego w organizmie.

1.4.1 GENETYKA A STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO

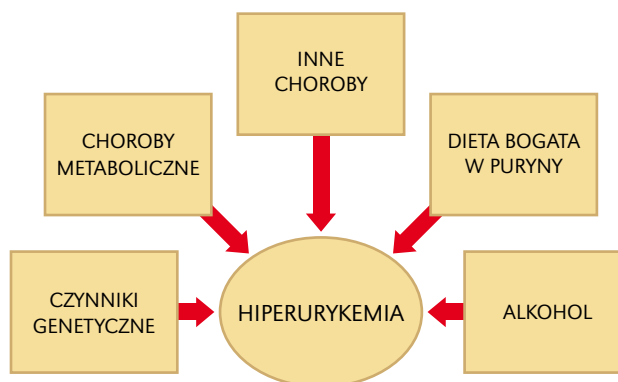
Na zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy mają wpływ czynniki genetyczne. Bodźcem warunkującym ten mechanizm jest podwyższona aktywność syntetazy fosforybozylfosforanu (PRPP) lub częściowy niedobór fosforybozylotransferazy hipoksantyno-woguaninowej (HG-PRT). Ponadto do uwarunkowań genetycznych zalicza się mutację genów dla oksydazy ksantynowej i białek uczestniczących w wydalaniu kwasu moczowego [4; 5]. Trwają badania nad rolą genu 9 (MCT9/SLC16A9) w patofizjologii dny moczanowej. Wyniki badań japońskich potwierdzają istotny statystycznie wpływ tego genu na zmniejszenie wydalania kwasu moczowego przez nerki ($p = 0,012$) [6]. Również prowadzone są prace badawcze nad udziałem genu ALDH16A1 w etiologii dny moczanowej i hiperurykemii [7]. Badania wskazują również, że gen dla eksportera moczuanów ABCG2 odgrywa istotną fizjologiczną rolę zarówno w ich nerkowym, jak i pozanerkowym wydzielaniu i dysfunkcja związana z jego aktywnością wywołuje hiperurykemię. Wskazuje to na obiecującą terapeutyczną rolę ABCG2 oraz jego przydatność w badaniach przesiewowych hiperurykemii i dny [8].

1.4.2 ZABURZENIA METABOLICZNE A HIPERURYKEMIA

Większe ryzyko wystąpienia hiperurykემii istnieje u pacjentów ze zwiększonym obwodem pasa, czyli z otyłością trzewną. Czynnikiem, który reguluje współistnienie otyłości z hiperurykemią (poza uwarunkowaniami dietetycznymi) jest leptyna¹. Wykazano również, że u chorych z hiperurykemią występuje zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, która jest powiązana z otyłością [4]. Udowodniono, że hiperurykemia jest ściśle związana z nadciśnieniem tętniczym, i odwrotnie. Wyniki badań National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) przeprowadzonych w USA w latach 1988–1994, 1999–2002, 2003–2006, 2007–2010 wykazały, że hiperurykemia występowała u 6–8% osób dorosłych bez nadciśnienia tętniczego, u 10–15% wśród osób dorosłych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym oraz aż u 22–25% z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i dodatkowo obciążonych czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Natomiast wyniki badania przeprowadzonego w Hiszpanii na dużej grupie 3130 pacjentów z rozpoznaną dną moczanową udowodniły zwiększoną – w porównaniu z populacją ogólną – częstość występowania zespołu metabolicznego w tej grupie chorych, bo wynoszącą 28,8% [9].

1.4.3 INNE CZYNNIKI ROZWOJU HIPERURYKEMII

Do pozostałych czynników powodujących hiperurykemię zalicza się: choroby mielo- i limfoproliferacyjne, czerwieńcę prawdziwą, choroby nowotworowe, niedokrwistość hemolityczną, wpływ wielu leków (aspiryna, antybiotyki, związki moczopędne i immunosupresyjne) oraz radioterapię [4]. Napady dny często występują u biorców przeszczepów narządów – szczególnie serca oraz nerek, rzadziej wątroby. Wśród leków szczególnie często stosowana aspiryna w niskich dawkach, leki moczopędne oraz cyklosporyna, są przyczyną zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy. Przyczyną zmniejszonego wydalania kwasu moczowego są również choroby nerek, zaburzenia hormonalne oraz dieta bogata w puryny i/lub fruktozę oraz spożywanie alkoholu (szczególnie piwa) [4]. Na diagramie przedstawiono czynniki ryzyka rozwoju hiperurykემii.



Rycina 1.4 Czynniki wpływające na zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy
Źródło: Opracowanie własne

1.5 CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU DNY MOCZANOWEJ

Czynnikiem ryzyka rozwoju dny moczanowej są choroby metaboliczne, a około 50% chorych na dnę moczanową ma jednocześnie objawy zespołu metabolicznego. Potwierdzono, że dna jest ściśle związana z cukrzycą, otyłością, chorobą wieńcową oraz nadciśnieniem tętniczym (zwłaszcza niekontrolowanym) [3; 10]. Zwiększone stężenie cholesterolu (hipercholesterolemia) oraz trójglicerydów (hipertrójglicerydemia) są czynnikami ryzyka rozwoju dny moczanowej, zwłaszcza u chorych po 50. roku życia [3]. Badania wykazały, że także płeć (mężczyźni) może być czynnikiem ryzyka rozwoju dny moczanowej, a dokładnie genotyp rs2231142 [2; 10]. Badanie przeprowadzone w USA w latach 2009–2010 na grupie 5589 osób dorosłych odnotowało istotny statystycznie, 2–3-krotny wzrost występowania dny moczanowej u osób z zaburzeniami filtracji kłębuszków nerkowych, w porównaniu z osobami bez niewydolności nerek, co potwierdza znaczenie zmniejszenia wydalania kwasu moczowego w rozwoju hiperurykემii i dny moczanowej [11]. Wiele z opisanych wyżej stanów wiąże się z zaawansowanym wiekiem, który jest równocześnie odrębnym czynnikiem ryzyka rozwoju dny. Wpływają na to nie tylko naturalne spowolnienie procesów metabolicznych, współtowarzyszące schorzenia, lecz także stosowanie leków (szczególnie moczopędnych), powodujących zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Do krystalizacji moczanu sodu w tkankach i wywołania napadu dny mogą przyczyniać się niezależnie również inne czynniki. Do najczęstszych zalicza się: spożycie alkoholu, znaczny wysiłek fizyczny, zabieg operacyjny, uraz, inne równoczesne stany chorobowe będące następstwem za-

¹ Hormon o budowie białkowej wydzielany głównie przez komórki tłuszczowe biorący udział w regulacji procesów metabolicznych i energetycznych organizmu.

każenia, stosowaniem leków utrudniających jego wydalanie, a także radioterapia [4].

CZYNNIKI RYZYKA
Płeć męska
Podeszły wiek
Predyspozycje genetyczne
Nadciśnienie tętnicze
Nadwaga
Cukrzyca
Stan po transplantacji narządów
Zespół metaboliczny
Nadużywanie alkoholu
Niedawny uraz/operacja
Odwodnienie
Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy
Leki: diuretyki pętlowe i tiazydy, cyklosporyna, etambutol, pirazynamid, małe dawki ASA*

*kwas acetylosalicylowy (aspiryna)

Tabela 1.1 Czynniki ryzyka rozwoju dny moczanowej
Źródło: Opracowanie własne

Jak widać, wśród przedstawionych w tabeli 1.1 czynników ryzyka część z nich (np. nawyki żywieniowe) możemy modyfikować, na część (np. rozwój zespołu metabolicznego) mamy wpływ pośredni, prowadząc zdrowy, aktywny tryb życia i unikając nadwagi. Choć za czynnik ryzyka rozwoju dny uważa się płeć męską, to oczywiście nie jest prawdą, że kobiety na nią nie chorują; jednak – jak wspomniano wyżej – w tej grupie jest rozpoznawana znacznie rzadziej. Częstość zachorowań na dnę rośnie u kobiet wraz z wiekiem. Szczególnie wzrasta po menopauzie, co tłumaczy się zmniejszeniem poziomu estrogenów i zwiększeniem stężenia kwasu moczowego. Obniżenie estrogenów ma wpływ na zmniejszenie wydalania kwasu moczowego przez nerki. Podkreśla się też związek między terapią lekami moczopędnymi a rozwojem dny u osób w podeszłym wieku, i również dotyczy to kobiet. W obrazie klinicznym wśród pacjentek z dną obserwuje się rzadziej typowe dla mężczyzn objawy podagry, częściej zajęte są stawy skokowe i stawy rąk. Mogą również pojawiać się guzki dnawe na rękach, co wymaga różnicowania z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ze względu na mniejszą częstość występowania dny u kobiet i jej niecharakterystyczny przebieg, rozpoznanie w tej grupie chorych jest często znacznie opóźnione, ponieważ przy wystąpieniu zapalenia stawów i obecności guzków rzadko bierze się pod uwagę dnę jako przyczynę tych objawów.

1.6 DNA MOCZANOWA – OBRAZ KLINICZNY

Choroba przebiega z okresami zaostrzeń, czyli napadów zapalenia stawów oraz ich wyciszenia. Wyróżnia się cztery okresy dny moczanowej, przedstawione na rycinie 1.5.



Rycina 1.5 Dna moczanowa – okresy choroby
Źródło: Opracowanie własne

1.6.1 BEZOBJAWOWA HIPERURYKEMIA

Bezobjawowa hiperurykemia to określenie odpowiadające sytuacji, gdy obserwuje się zwiększone stężenie kwasu moczowego (> 6 mg%), ale nie występują objawy dny moczanowej. Okres ten może trwać przez wiele lat i tylko u kilkunastu procent chorych staje się przyczyną rozwoju objawów dny [4]. Ponieważ hiperurykemia jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju dny moczanowej, zawsze należy monitorować nie tylko stężenie kwasu moczowego, lecz także ocenić pacjenta pod kątem innych czynników jej rozwoju. Na tym etapie szczególne znaczenie ma edukacja i wiedza o schorzeniach towarzyszących dnie.

1.6.2 OSTRY NAPAD DNY

Ostry napad dny objawia się nagłym silnym bólem stawu, narastającym w pierwszych 4–12 godzinach, często zajęte są stawy dużego palca stopy (tzw. podagra), ale może dotyczyć każdego innego stawu. W terminologii medycznej istnieją (w zależności od

zajętego zapaleniem stawu w dniu moczanowej) różne jej określenia, jak: podagra – paluch, chiragra – staw ręki, gonagra – staw kolanowy i omagra – staw ramien-ny. Staw w ostrym napadzie dny jest obrzęknięty, zaczerwieniony i cieplejszy. Dolegliwości często rozpoczynają się w godzinach rannych, a ból może się nasilać przy oziębieniu. Ból stawu po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) powoli, w ciągu kilku dni (średnio 3–14) z reguły ustępuje. Chory często wiąże wystąpienie objawów z wcześniejszym spożyciem alkoholu czy nadmiernym jedzeniem. Napady zazwyczaj się powtarzają. Początkowo występują w odstępach kilku miesięcy, później coraz częściej [4]. Wyniki wcześniej przytoczonego badania przeprowadzonego w Hiszpanii wśród grupy chorych z rozpoznaną dną moczanową wskazują, że w okresie obserwacji trwającym 2 lata – 68,4% pacjentów miało od 1 do 2 ostrych ataków dny moczanowej, a 31,6% – 3 lub więcej ($p < 0,001$) [9].

1.6.3 DNA PRZEWLEKŁA

Z czasem dochodzi do nieodwracalnych zmian w stawach i wówczas mówimy o przewlekłym dnawym zapaleniu stawów. Dłuższy czas utrzymywania się i częste napady zapalenia stawów, trwająca hiperurykemia zwiększa ryzyko odkładania się kryształów w nerkach z uszkodzeniem tkanki śródmiąższowej, kanalików i kłębków nerkowych, a co za tym idzie – stopniowe uszkodzenie nerek i ich niewydolność. Dna moczanowa często towarzyszy chorym na cukrzycę z zaburzeniami lipidowymi, nadciśnieniem i otyłością, co wchodzi w skład obrazu tzw. zespołu metabolicznego. W okresie przewlekłym dny możemy stwierdzić gromadzenie się kryształów kwasu moczowego w guzkach, a nawet można obserwować wydobywanie się serowatych mas moczuanu sodu z ubytków skóry w miejscu guzków.

PODSUMOWANIE

Mimo ciągłego postępu wiedzy o mechanizmach patofizjologicznych prowadzących do rozwoju dny moczanowej oraz powstawaniu nowych narzędzi diagnostycznych, nie zmniejszyła się zapadalność na tę chorobę. Przeciwnie, wydaje się, że wzrasta ona wraz z postępowaniem cywilizacyjnym. Zjawisko to ma ścisły związek zarówno z czynnikami ryzyka wpływającymi na zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, jak i z wydłużeniem życia. Znajomość czynników etiologicznych pozwala na zastosowanie specyficznych,

na danym etapie rozwoju choroby, terapii od zmniejszenia produkcji kwasu moczowego do hamowania zapalenia wywołanego odkładaniem się kryształów.

BIBLIOGRAFIA

1. Kramer H.M., Curhan G., *The association between gout and nephrolithiasis: The National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994*. „Am J Kidney Dis”, 2002; 40 (98): 37–42
2. Singh J.A., *Racial and gender disparities in patients with gout*. „Curr Rheumatol Rep”, 2013; 15 (2), doi: 10.1007/s11926-012-0307-x
3. Gińdzieńska-Sieśkiewicz E., Sierakowski S., Domysławska I. i wsp., *Dna moczanowa – aktualne spojrzenie na diagnostykę i leczenie*. „Reumatologia”, 2010; 48 (6): 425–428
4. Zimmermann-Górska I., *Aktualne możliwości leczenia chorych na dnę moczanową*. „Reumatologia”, 2009; 47 (2): 75–81
5. Horák P., Smrzova A., Krejčí K. i wsp., *Renal manifestations of rheumatic diseases. A review*. „Biomed Pap Med Fac Univ Palacky”, 2013; 157 (2): 98–104
6. Nakayama A., Matsuo H., Shimizu T. i wsp., *A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility*. „Human Cell”, 2013; 26: 133–136
7. Vasilioi V., Sandoval M., Backos D.S. i wsp., *ALDH16A1 is a novel non-catalytic enzyme that may be involved in the etiology of gout via protein–protein interactions with HPRT1*. „Chem Biol Interact”, 2013; 202: 22–31
8. Matsuo H., Nakayama A., Sakiyama M. i wsp., *ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload*. „Sci Rep.” 2014; 20; 4:3755
9. Sicras-Mainar A., Navarro-Artieda R., Ibáñez-Nolla J., *Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study*. „Reumatol Clin”, 2013; 9 (2): 94–100
10. Zhang L., Spencer K.L., Voruganti S.V. i wsp., *Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations*. „American Journal of Epidemiology”, 2013; 117 (9), doi: 10.1093/aje/kws330
11. Krishnan E., *Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10*. „PLoS ONE”, 2012; 7 (11): e50046, doi: 10.1371

2. EPIDEMIOLOGIA DNY MOCZANOWEJ

Zagadnieniem kluczowym dla oceny wpływu choroby na zdrowotność danej populacji jest określenie częstości jej występowania. Dna moczanowa należy do chorób układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej (M00-M99). W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 przyporządkowano jej kod M10. Choroby reumatyczne stanowią szeroką kategorię, obejmującą wiele jednostek chorobowych. Komisja Europejska szacuje, że łącznie dotyczą 30–40% populacji ogólnej [1]. Do chorób reumatycznych zalicza się między innymi zaburzenia metaboliczne i gruczołów dokrewnych, którym towarzyszą choroby stawów, jak np. dna moczanowa [2]. W celu określenia danych epidemiologicznych (częstości występowania, zachorowalności, umieralności) na temat dny moczanowej w Polsce i w innych krajach dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie Pubmed² oraz przeanalizowano dane Narodowego Funduszu Zdrowia i Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

2.1 EPIDEMIOLOGIA DNY MOCZANOWEJ W POLSCE

W Polsce istnieje ograniczony zasób informacji dotyczących częstości występowania dny moczanowej. Dostępne są dane dla ogółu chorób układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (kod ICD 10: M00- M99), brak zaś szczegółowych danych dla kodu M10.

2.1.1. DANE NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2013 roku liczba hospitalizacji z powodu idiopatycznej dny moczanowej wyniosła 656, co stanowiło ponad 51% ogółu hospitalizacji z powodu kryształopatii (H98). W 2009 roku hospitalizacje z powodu idiopatycznej dny moczanowej stanowiły ponad 58% ogółu

hospitalizacji z powodu kryształopatii, a mediana czasu pobytu w szpitalu wyniosła 10 dni (tab. 2.1) [3].

ICD 10 Nazwa	2009 rok			2013 rok		
	Lb. hospitalizacji	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)	Lb. hospitalizacji	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)
M10.0 Idiopatyczna dna moczanowa	770	58,73	10	656	51,78	8
M10.9 Dna nieokreślona	431	32,88	7	501	39,62	6
M10.4 Inne wtórne przyczyny dny	48	3,66	8	35	2,76	8
M10.3 Dna spowodowana niewydolnością nerek	23	1,75	7	24	1,89	7

Tabela 2.1 Hospitalizacje z powodu dny moczanowej
Źródło: Opracowanie własne na podstawie [3]

2.1.2. DANE ZAKŁADU UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH

W 2013 roku liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS z powodu dny moczanowej wyniosła 280 130, co stanowiło 0,13% absencji chorobowej ogółem. W tym samym roku liczba wydanych zaświadczeń lekarskich z powodu dny moczanowej wyniosła 30 602, co stanowiło 0,17% wydanych zaświadczeń lekarskich ogółem [4]. Należy zaznaczyć, że przytoczone wartości pochodzą wyłącznie z danych urzędowych i dotyczą tylko populacji w wieku produkcyjnym. Stanowi to poważne ograniczenie tych danych w wykorzystywaniu ich do celów epidemiologicznych (wiek jest czynnikiem ryzyka dny moczanowej).

² Bazę przeszukano przy zastosowaniu kombinacji terminów zawartych w słowniku pojęć medycznych MeSH: *prevalence, incidence, mortality, epidemiology* oraz angielskiej nazwy choroby *gout*. W celu uzyskania najnowszych danych zawężono listę publikacji, wyszukanych za pomocą ww. haseł, używając filtra pokazującego artykuły opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. Wyniki posortowano wg największej zgodności z tematem i przejrzano kilkadziesiąt tytułów artykułów, aby ustalić najwyższą zgodność z tematem.

2.1.3 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DNY MOCZANOWEJ W POPULACJI W BADANIU KWESTIONARIUSZOWYM

We wrześniu 2014 r. przeprowadzono sondaż opinii publicznej na reprezentatywnej próbie 1000 mieszkańców Polski w wieku powyżej 15 lat i więcej. W trakcie badania dotyczącego wiedzy na temat dny moczanowej w Polsce podjęto również próbę oszacowania częstości występowania tej jednostki chorobowej w populacji. Wszystkim respondentom biorącym udział w badaniu przedstawiono następującą definicję dny moczanowej:

Dna moczanowa to zapalenie stawów wywołane odkładaniem się kryształów kwasu moczowego. Choroba może objawiać się napadem zapalenia stawu z bardzo silnym bólem, zaczerwienieniem skóry nad stawem oraz jego obrzękiem. Często dotyczy to dużego palca u stopy. Taki napad dny najczęściej występuje we wczesnych godzinach rannych, często poprzedza go obfita kolacja lub spożycie alkoholu. Początkowo napady występują rzadko, w odstępach kilku miesięcy, później mogą być coraz częściej.

Następnie zapytano, czy obecnie chorują na dnę. W grupie 1000 badanych respondentów twierdząco odpowiedziało 10 osób (6 mężczyzn i 4 kobiety). W świetle uzyskanych wyników chorobowość na dnę moczanową w populacji w wieku 15 lat i więcej w Polsce można oszacować na 1% (95% CI: 0,4–1,6%), czyli w dolnych granicach wartości dla Europy opisywanych w literaturze naukowej. W grupie badanych mężczyzn chorobowość wyniosła 1,3% (95% CI: 0,3–2,3), a u kobiet 0,8% (95% CI: 0–1,5%).

Wśród 10 respondentów, którzy zadeklarowali, że chorują na dnę, 1 osoba miała ostatni napad w ciągu ostatniego tygodnia poprzedzającego badanie, 4 w ciągu ostatniego miesiąca, a 5 w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DNY MOCZANOWEJ NA ŚWIECIE

W literaturze światowej dostępne są wyniki nielicznych badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości oraz zapadalności na dnę moczanową w Europie. Istnieje natomiast wiele doniesień naukowych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych Ameryki (USA). W Europie najwięcej badań odnoszących się do chorobowości/zapadalności na dnę moczanową

było realizowanych w Wielkiej Brytanii. W krajach Europy Środkowej tego rodzaju badania przeprowadzono w Austrii, Niemczech oraz w Chorwacji. Poniższa tabela przedstawia wskaźniki chorobowości lub zapadalności na świecie na podstawie badań opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Autor rok publikacji	Rok badania	Kraj	Grupa badanych	Chorobowość	Zapadalność	95% CI	Wiek badanych
Y. Zhu, et al., 2011	2007–2008	USA	5707	3,9%	–	3,3–4,4	od 20 do 80+
V. Bhole, et al., 2010	1950–2002	USA	4427	–	1,4/1000K* 4,0/1000M*	–	46–47
Ch.F. Kuo, et al., 2014	1997–2012	Wielka Brytania	12 mln	2,49%	–	2,48–2,51	od 20 do 90+
A. Sicras-Mainar, et al., 2013	2003–2007	Hiszpania	96 206	3,3%	–	2,7–3,9	≥18
A. Miljković, et al., 2013	1999–2011	Chorwacja	10 001	1,7–3,3%#	–	–	≥18
D. Rothenbacher, et al., 2011	2000–2007	Wielka Brytania	4 mln	–	2,68	2,65–2,72	20–89

*K – kobiety; M – mężczyźni; # chorobowość w zależności od lokalizacji projektu badawczego: Vis – 3,3, Korcula – 2,2, Split – 1,7.

Tabela 2.2 Dna moczanowa – wskaźniki chorobowości³/zapadalności⁴ na świecie wg dostępnych badań

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wielu źródeł

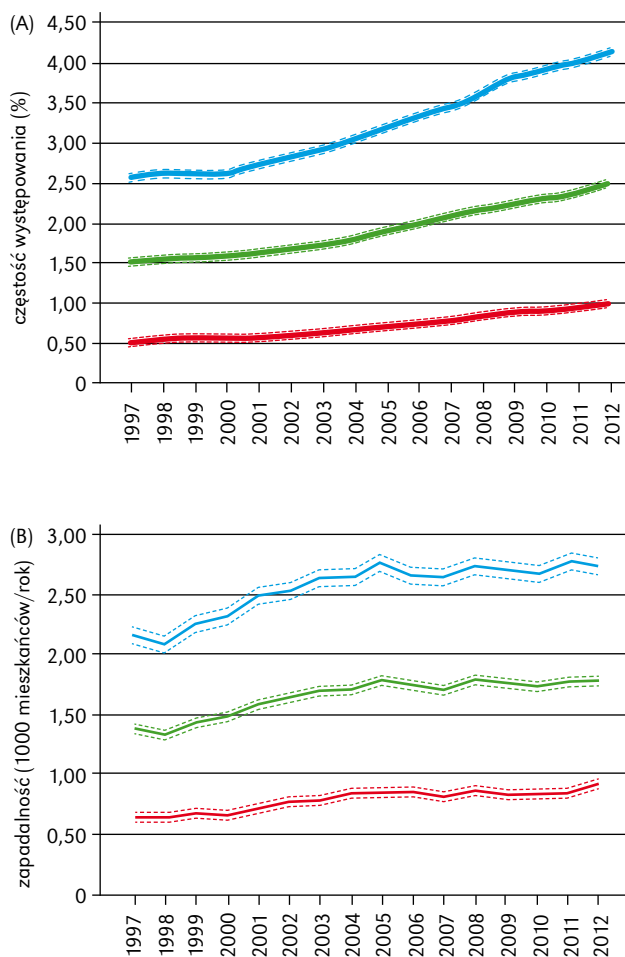
Dna moczanowa występuje u 1,4–3,9% osób dorosłych i jest najczęstszą przyczyną zapalenia stawów w grupie mężczyzn [5–9]. Z systematycznego przeglądu literatury światowej dokonanego przez Singha wynika, że częstość występowania dny moczanowej jest zależna od rasy i/lub grupy etnicznej oraz zdecydowanie

³ Chorobowość (ang. *prevalence rate*) – liczba chorych w danej chwili na konkretną chorobę w określonej grupie mieszkańców (np. na 100 000 mieszkańców). Współczynnik obejmuje osoby chorujące wcześniej oraz nowo stwierdzone przypadki.

⁴ Zapadalność (ang. *incidence proportion*) – liczba nowo zarejestrowanych przypadków konkretnej choroby w przedziale czasu (roku) na 100 000 osób badanej populacji.

częściej występuje u osób czarnoskórych, Chińczyków i Maorysów w porównaniu do osób rasy białej i/lub pochodzenia europejskiego [10].

Z wieloletnich obserwacji wynika, że na świecie liczba chorych na dnę moczaniową szybko się zwiększa [19; 14]. W ostatniej dekadzie w krajach wysoko rozwiniętych odnotowano wzrost zachorowalności na dnę moczaniową o ponad 200% (ryc. 2.1) [5; 12].

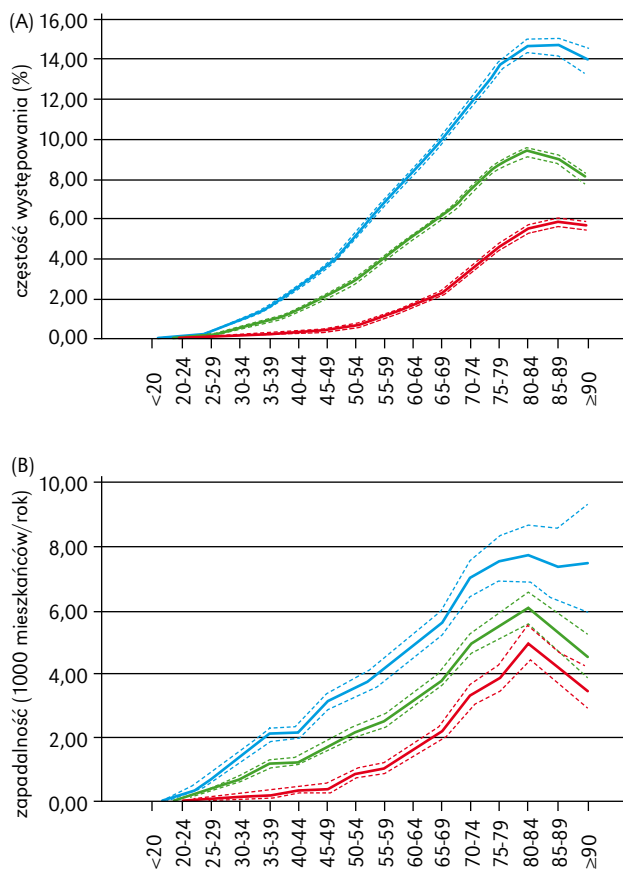


Rycina 2.1 Chorobowość i zapadalność na dnę moczaniową w latach 1997–2012 w Wielkiej Brytanii*

* Niebieska linia – mężczyźni; czerwona – kobiety; zielona – ogółem; linie przerywane pokazują 95% CI.

Źródło: [6]

Wyniki badań wskazują, że dna moczaniowa znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 6:1) [11; 5]. Ryzyko zachorowania na dnę zwiększa się wraz z wiekiem w przypadku obu płci, a w szczególności w grupie kobiet po menopauzie (rycina 2.2) [11; 6; 7].



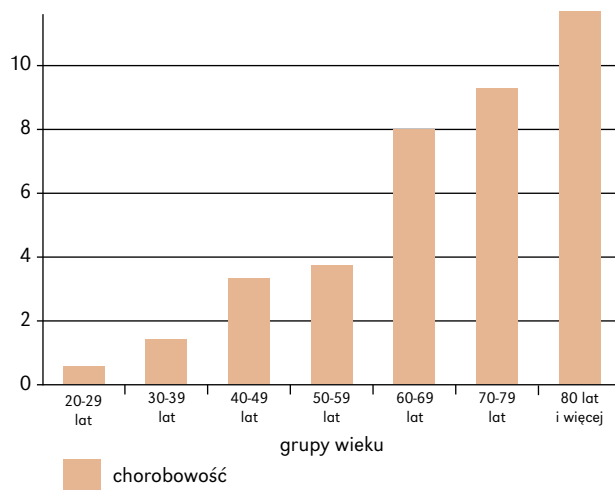
Rycina 2.2 Chorobowość i zapadalność na dnę moczaniową w grupach wieku w 2012 roku w Wielkiej Brytanii*

* Niebieska linia – mężczyźni; czerwona – kobiety; zielona – ogółem; linie przerywane pokazują 95% CI.

Źródło: [6]

2.2.1 STANY ZJEDNOCZONE AMERYKI

Wyniki badania United States National Health and Nutrition Examination Survey (US NHANES), przeprowadzonego w USA w latach 1988–1994 i 2007–2008 wskazują, że częstość występowania dny wzrosła z 2,7% w przypadku pierwszej edycji do 3,9% w drugiej edycji eksploracji, co przekłada się obecnie na około 8,3 miliona mieszkańców USA chorych na dnę [10; 13; 7]. Prawdopodobnie przyczyną tego zjawiska jest wzrost zachorowań na choroby metaboliczne. Zachorowalność w USA na dnę w grupie mężczyzn wyniosła 5,9% (6,1 mln), a w grupie kobiet 2,0% (2,2 mln). Zaobserwowano wzrost ryzyka zachorowania na dnę wraz z wiekiem (rycina 2.3) [7]. U osób w grupie ryzyka (mężczyźni, osoby starsze) stwierdzono wzrost zachorowań na dnę moczaniową o 100% w drugiej edycji badania w porównaniu do pierwszej (odpowiednio: 12,6% i 5,9%) [13].



Rycina 2.3 Chorobowość na dnę moczaniową w grupach wiekowych w latach 2007-2008

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [7]

Przyjmuje się, że dna moczaniowa jest najczęstszą chorobą zapalną stawów rozpoznawaną u mężczyzn po 40. roku życia w Stanach Zjednoczonych [14]. Analiza bazy danych dotyczących hospitalizacji chorych na dnę w USA wykazała, iż latach 1988–2005 liczba przypadków wymagających leczenia szpitalnego wzrosła o 228% [14]. W latach 2009–2010 nastąpił wzrost zachorowań na dnę moczaniową i obecnie szacowana liczba chorych wynosi 7,5 mln [15]. Zhang podaje, że obecnie w USA rocznie leczy się ambulatoryjnie 4 mln pacjentów chorych na dnę moczaniową (11). Należy zaznaczyć, że dane epidemiologiczne pochodzące z rozmaitych źródeł różnią się między sobą, jednak są bardzo zbliżone.

2.2.2 EUROPA

Według wyników badania kohortowego przeprowadzonego przez zespół Rothenbachera w Wielkiej Brytanii w latach 2000–2007 zapadalność na dnę moczaniową wyniosła 2,68 (95% CI: 2,65–2,72) na 1000 mieszkańców rocznie [16]. Odsetek osób przynajmniej z jednym napadem choroby wyniósł 36,9% (średni okres obserwacji 3,8 lat). Wykazano zależność istotną statystycznie między pierwszym napadem dny moczaniowej a chorobą niedokrwienną serca (OR: 1,12; 95% CI: 1,06–1,19), nadciśnieniem tętniczym (OR: 1,15; 95% CI: 1,10–1,20) oraz zaburzeniem funkcji nerek (OR: 1,33; 95% CI: 1,20–1,48) [16].

W Wielkiej Brytanii oraz w Niemczech częstość występowania dny w 2009 roku wynosiła około 1,4% [22; 25]. Wyniki niemieckiego badania przeprowadzo-

nego na grupie 123 224 osób w wieku 65 lat i więcej wskazują, że dna moczaniowa wraz z chorobami współistniejącymi (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia metabolizmu lipidów i puryn [lub pirymidyn], zaburzenia metabolizmu) stanowi czwartą z najczęstszych chorób w grupie mężczyzn (chorobowość 9,7%). W grupie kobiet taka kombinacja chorób zajmuje 21. miejsce (chorobowość 5,9%) [18].

Wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Hiszpanii (2013 r.) na grupie ponad 9,5 tys. osób wskazują, że współczynnik zapadalności w tym kraju na dnę moczaniową wynosi 1,1 nowych przypadków/1000 mieszkańców rocznie. Wśród chorych na dnę od 1 do 2 ostrych napadów choroby odnotowano u 68,4% respondentów. Powyżej 3 ataków – 31,6% ($p < 0,001$). Średnia wieku chorych na dnę moczaniową wynosi w Hiszpanii 55,8 lat ($\pm 12,2$), a 81,1% chorych stanowią mężczyźni (8).

Natomiast wyniki najnowszego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii (2014 r.) na grupie ponad 12 mln osób wskazują, że częstość zachorowań na dnę moczaniową wynosi 1,77 (95% CI: 1,73–1,81) na 1000 mieszkańców rocznie [6]. Chorobowość w grupie mężczyzn wyniosła 3,97% (95% CI: 3,96–4,00%), natomiast w grupie kobiet 1,05% (95% CI: 1,04–1,06%). Różnicę względem płci zaobserwowano w każdej grupie wieku. Wyniki badania potwierdzają, że ryzyko zachorowania na dnę wzrasta wraz z wiekiem. W populacji poniżej 20. roku życia występuje u 5,11 osób na 100 000 mieszkańców. Faza plateau choroby następuje po ukończeniu 80. roku życia. U osób powyżej 20. roku życia odsetek pacjentów z dną moczaniową w grupie mężczyzn wynosi 5,17% (95% CI: 5,14–5,20%), w grupie kobiet odpowiednio: 1,34% (95% CI: 1,33–1,36%) [6].

Na podstawie danych niemieckich, odnotowujących częstość występowania dny moczaniowej wśród dorosłych na poziomie 1,4%, można oszacować, że w Polsce żyje około 420 tys. osób z tą chorobą⁵. Opierając się na innych szacunkach wskazujących, że choroba ta dotyka około 1–2% populacji, liczbę osób z dną moczaniową należałoby określić na 380 do 760 tysięcy. Bez przeprowadzenia szczegółowych badań epidemiologicznych w Polsce nie jest możliwe jednoznaczne skorygowanie zaprezentowanych danych.

⁵ Przyjęto, że populacja osób dorosłych w Polsce liczy około 30 mln osób.

2.3

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA CZYNNIKÓW RYZYKA DNY

2.3.1

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2009 roku wysokie ciśnienie krwi deklarowało 18% mężczyzn i ponad 23% kobiet. Osoby po 40. roku życia dwukrotnie częściej niż młodsze deklarują zbyt wysokie ciśnienie tętnicze. Po ukończeniu 50. roku życia wyraźnie zwiększa się liczba i odsetek takich osób. Częstość występowania tych chorób rośnie w starszych grupach wieku [19].

2.3.2

CUKRZYCA

Częstość występowania cukrzycy w populacji ludzi dorosłych istotnie wzrasta powyżej 60. roku życia. W grupie wieku 50–59 lat występuje u 6,4% osób, natomiast w grupie wieku 70–79 lat – u 18,5% [19].

W 2010 roku standaryzowany współczynnik hospitalizacji z powodu cukrzycy wyniósł 193,1/100 tys. ludności dla ogółu populacji. W przypadku kobiet jego wartość wyniosła 172,7, natomiast w przypadku mężczyzn 214,1 [20].

2.3.3

OTYŁOŚĆ

Według danych GUS dla polskiej populacji osób dorosłych, w 2009 roku nadwagę⁶ oszacowano u 29,4% mieszkanki Polski, otyłość⁷ u 15,2%. W grupie mężczyzn odsetek ten wyniósł odpowiednio: 44,8% i 16,6%. Od 2004 roku zaobserwowano wzrost wagi ciała we wszystkich grupach wieku, przy czym najczęściej dotyczył mężczyzn stosunkowo młodych (w wieku 20–39 lat) oraz najstarszych (w wieku 70 lat i więcej) [19].

Wyniki badania NHANES (obie edycje) wykazały, że dna moczanowa występuje dwukrotnie częściej u osób otyłych ze wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) powyżej 30 kg/m² i wzrasta z 1–2% u osób z prawidłowym wskaźnikiem BMI (tj. 18,5–24,9) do 7% ze wskaźnikiem BMI \geq 35 kg/m² (tj. osób z nadwagą) [10]. Obserwuje się zwiększone ryzyko zgonów u chorych na dnę moczanową w porównaniu do populacji ogólnej, zarówno w grupie mężczyzn, jak i kobiet [13].

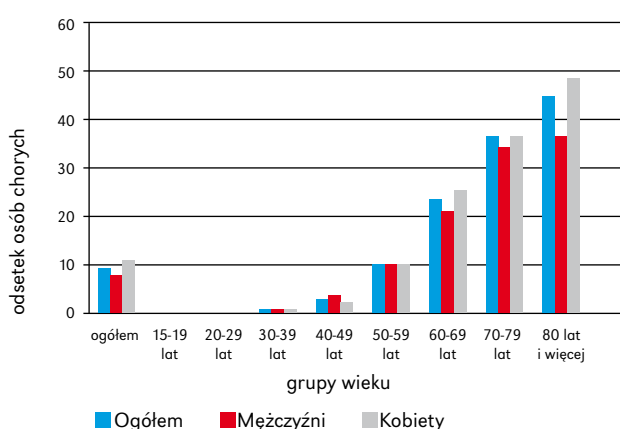
⁶ Indeks BMI w zakresie 25–30.

⁷ Indeks BMI równy 30 lub więcej.

2.3.4

CHOROBA WIEŃCOWA

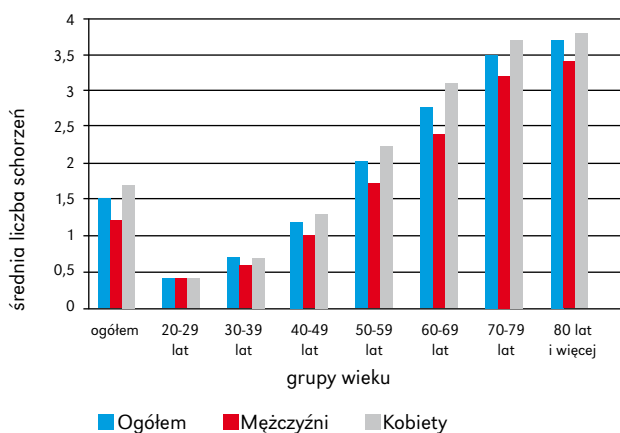
Choroba wieńcowa, która również jest czynnikiem ryzyka dny moczanowej, występuje blisko u 10% ogółu dorosłych osób. Zwiększone stężenie kwasu moczowego jest uznanym i istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [21]. Częstość występowania choroby wieńcowej w populacji osób dorosłych istotnie wzrasta u osób powyżej 50. roku życia. W grupie wieku 50–59 lat występuje u 10,3% osób, natomiast w grupie powyżej 80. roku życia u 44,9% (ryc. 2.4) [19].



Rycina 2.4 Zależność między wiekiem a występowaniem choroby wieńcowej w polskiej populacji w 2009 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS [19]

Poniższy wykres przedstawia średnią liczbę schorzeń przewlekłych na 1 osobę powyżej 20. roku życia w Polsce (ryc. 2.5). Podobne wartości przyjmuje średnia liczba schorzeń przewlekłych na 1 osobę obecnie chorującą powyżej 20. roku życia. Ma to istotne znaczenie dla omawianego zagadnienia, biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko zachorowania na dnę wzrasta wraz z wiekiem.



Rycina 2.5 Zależność między średnią liczbą schorzeń przewlekłych na 1 osobę a wiekiem

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych GUS [19]

2.3.5

POCHODZENIE ETNICZNE

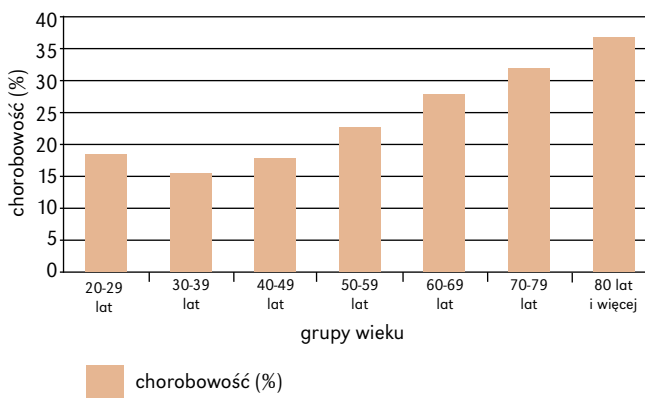
Szacuje się, że zachorowalność na dnę moczaniową w USA jest większa u Afroamerykanów, w porównaniu do Amerykanów pochodzenia europejskiego (odpowiednio: 830,4 na 100 000 mieszkańców i 752,9 na 100 000 mieszkańców) [11]. Wyniki badania NHANES przeprowadzonego w latach 2007–2008 w USA wskazują, że częstość występowania dny moczaniowej jest wyższa w przypadku rasy czarnej w porównaniu do osób rasy białej – odpowiednio: 5,0% (95% CI: 3,3–6,6%) i 4,0% (95% CI: 3,3–4,8%). Iloraz szans zachorowania na dnę moczaniową wynosi 1,69 (95% CI: 1,02–2,80) u osób rasy czarnej w porównaniu do populacji rasy białej [10].

2.4

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA HIPERURYKEMII NA ŚWIECIE

Jak wspomniano w rozdziale poświęconym etiologii dny moczaniowej, jej wystąpienie jest ściśle powiązane ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego w organizmie (hiperurykemią).

Według wyników badania zespołu Miljković zrealizowanego w Chorwacji, chorobowość na hiperurykemię wyniosła od 6,1 do 9,9% (w zależności od regionu badawczego) [9]. Natomiast wyniki badania zespołu Zhu wskazują znacznie wyższe wartości: chorobowość na hiperurykemię w populacji dorosłych mieszkańców USA sięga 21,4%, z czego w grupie mężczyzn odsetek ten stanowi 21,2%, natomiast w grupie kobiet 21,6%. Zaobserwowano, że podobnie jak w przypadku dny moczaniowej, wraz z wiekiem wzrasta chorobowość na hiperurykemię (ryc. 2.6) [7].



Rycina 2.6 Chorobowość na hiperurykemię w grupach wieku w latach 2007–2008

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [7]

PODSUMOWANIE

Dna moczaniowa należy do chorób układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej (M00-M99). W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 dnę moczaniową przyporządkowany jest kod M10. W Europie cierpi na nią około 1,4% osób dorosłych. W USA dane literaturowe wskazują na jeszcze wyższą chorobowość. Dna moczaniowa znacznie częściej występuje u mężczyzn niż wśród kobiet (w stosunku 6:1). W grupie mężczyzn stanowi najczęstszą przyczynę zapalenia stawów. W ostatniej dekadzie w krajach wysoko rozwiniętych odnotowano wzrost zachorowalności na dnę moczaniową o ponad 200%. Wzrostowy trend chorobowości może być wynikiem przyrostu zachorowań na choroby metaboliczne (głównie cukrzycę i nadciśnienie tętnicze), będące czynnikiem ryzyka dny. W Polsce również obserwuje się wzrost zachorowań na choroby metaboliczne (cukrzyca, choroby układu krążenia), czego przyczyną może być epidemia otyłości i nadwagi. Ryzyko zachorowania na dnę zwiększa się wraz z wiekiem w przypadku obu płci, a w szczególności w grupie kobiet po menopauzie. Jest to istotna informacja, biorąc pod uwagę fakt, że w Polsce występuje zjawisko starzenia się populacji.

BIBLIOGRAFIA

1. Oświadczenie Parlamentu Europejskiego w sprawie chorób reumatycznych, 2009/C 285 E/11
2. Decker J.L., *American Rheumatism Association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (1983)*. „Arthritis and Rheumatism”, 1983; 26 (8): 1029–32
3. *Statystyka JGP*, Narodowy Fundusz Zdrowia. [Online] zacytowano: 01.10.2014., <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/AnalizaPrzekrojowa.aspx>
4. *Absencja chorobowa w 2013 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych*, Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Departament Statystyki i Prognoz Aktuariatnych, Warszawa 2014
5. Gińdzieńska-Sieškiewicz E., Sierakowski S., Domysławska I. i wsp., *Dna moczaniowa – aktualne spojrzenie na diagnostykę i leczenie*, „Reumatologia”, 2010; 48 (6): 425–428
6. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen Ch. i wsp., *Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study*. „Annals of the Rheumatic Diseases”, 2014; 1–7, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
7. 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*, „Arthritis & Rheumatism”, 2011; 63 (10): 3136–3141

8. Sicras-Mainar A., Navarro-Artieda R., Ibáñez-Nolla J., *Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study*, „Reumatol Clin”, 2013; 9 (2): 94–100
9. Miljković A., Pehlić M., Budimir D. i wsp., *Can genetics aggravate the health of isolated and remote populations? The case of gout, hyperuricaemia and osteoarthritis in Dalmatia*, „Rural and Remote Health”, 2013; 13: 2153, <http://www.rrh.org.au>
10. Singh J.A., *Racial and gender disparities in patients with gout*, „Curr Rheumatol Rep”, 2013; 15 (2): 307, doi: 10.1007/s11926-012-0307-x
11. Zhang L., Spencer K.L., Voruganti V.S. i wsp., *Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations*, „Am J Epidemiol”, 2013; 177 (9): 923–932
12. Majdan M., *Dna moczianowa – nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne*, „Reumatologia”, 2013; 51 (1): 1–8
13. Crittenden B.D., Pillinger M.H., *The year in gout 2011–2012*, „Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases”, 2012; 70 (3): 145–51
14. Zimmermann-Górska I., *Aktualne możliwości leczenia chorych na dnę moczianową*, „Reumatologia”, 2009; 47 (2): 75–81
15. Krishnan E., *Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10*, „PLoS ONE”, 2012; 7 (11): e50046, doi: 10.1371/journal.pone.0050046
16. Rothenbacher D., Primatesta P., Ferreira A. i wsp., *Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout*, „Rheumatology”, 2011; 50: 973–981
17. Tausche A.K., Jansen T.L., Schröder H.E. i wsp., *Gout – Current diagnosis and treatment*, „Dtsch Arztebl Int”, 2009; 106 (34–35): 549–55
18. Bussche van den H., Koller D., Kolonko T. i wsp., *Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany*, „BMC Public Health”, 2011; 11: 101, <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/101>
19. Koehne N., Lednicki B., Piekarczyńska M. i wsp., *Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku*, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2011
20. Wojtyniak B., Goryński P., Moskalewicz B., *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania*, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2012
21. Borghi C., Verardi F.M., Pareo I. i wsp., *Hyperuricemia and cardiovascular disease risk*, „Expert Rev Cardiovasc Ther”, 2014; 12(10): 1219–25, doi: 10.1586/14779072.2014.957675

3. CHOROBY TOWARZYSZĄCE DNIEMOCZANOWEJ I HIPERURYKEMII

Hiperurykemia i dna moczanowa to zjawiska patofizjologiczne w znacznym stopniu powiązane ze sposobem życia, odżywiania i spowolnieniem procesów metabolicznych spowodowanych wydłużeniem się ludzkiego życia. Dotyczy to zwłaszcza krajów wysoko rozwiniętych, w których szczególnie obserwuje się wzrost odsetka ludzi otyłych. Ponadto starzenie się populacji niesie ze sobą również zwiększoną zapadalność na choroby układu krążenia, przewlekłe choroby nerek, cukrzycę i inne choroby metaboliczne. Wśród starzejącego się społeczeństwa wzrasta też liczba osób przyjmujących leki moczopędne i aspirynę w małych dawkach, stosowanie których zalicza się do czynników ryzyka rozwoju dny moczanowej. Stąd analizując problem dny moczanowej i hiperurykemii należy omawiać te problemy w kontekście chorób zarówno będących już konsekwencją rozwoju dny moczanowej, jak i współistniejących. Lekarz powinien kompleksowo ocenić wszystkie powiązane z rozwojem dny moczanowej zjawiska, tak by móc formułować zalecenia żywieniowe, dotyczące stylu życia i leczenia farmakologicznego tego schorzenia.

3.1 CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO U PACJENTA Z DNĄ MOCZANOWĄ – CZYNNIKI RYZYKA, KONSEKWENCJE I POTENCJALNE SPOSOBY LECZENIA

3.1.1 WPROWADZENIE

Kwas moczowy od dawna wiązano ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Hiperurykemia była przedmiotem wielu badań epidemiologicznych, mających na celu ocenę ich związku z ryzykiem rozwoju powikłań ze strony naczyń krwionośnych oraz mięśnia sercowego. Szczególnej roli kwasu moczowego upatrywano zwłaszcza w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Już w roku 1897 dr Davis pisał: „Podwyższone ciśnienie tętnicze u pacjentów z dną moczanową spowodowane jest kwasem moczowym i innymi toksycznymi substancjami, powodującymi wzrost napięcia tętniczek w nerkach”. Obecnie wiemy, że w dużej części jest to stwierdzenie prawdziwe, niestety wówczas nie spotkało

się z zainteresowaniem ze strony świata medycznego, a sam kwas moczowy był raczej ignorowany w badaniach klinicznych aż do połowy lat 60. XX wieku. Do określenia jego znaczenia w nadciśnieniu tętniczym przyczynili się również polscy hipertensjododzy z prof. Andrzejem Tykarskim na czele. Dzisiaj dysponujemy już większą wiedzą na temat roli kwasu moczowego nie tylko w rozwoju nadciśnienia tętniczego, lecz także w patogenezie innych chorób układu sercowo-naczyniowego.

3.1.2 CZYNNIKI RYZYKA WYSTĘPOWANIA DNY MOCZANOWEJ O SZCZEGÓLNYM ZNACZENIU DLA CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Jak wynika z wielu badań, mężczyźni mają wyższe średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy niż kobiety, częściej też występuje u nich dna moczanowa. Są również częściej narażeni na choroby układu sercowo-naczyniowego oraz obarczeni większym ryzykiem wystąpienia dny moczanowej. Choroby układu krążenia to najczęstsza przyczyna zgonów w Polsce i wielokrotna przyczyna niezdolności do pracy [1]. Wśród uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych wymienia się hiperlipidemię, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość brzuszna, a wśród czynników kardioprotekcyjnych – spożycie warzyw i owoców, spożycie alkoholu w niewielkich ilościach oraz regularną aktywność fizyczną (badanie INTERHEART). Hiperurykemia jest również uznany czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zatem, czynniki ryzyka choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego czy udarów mózgu są zbieżne z czynnikami ryzyka rozwoju dny moczanowej. Natomiast przestrzeganie zaleceń żywieniowych, ograniczanie spożywania alkoholu, aktywność fizyczna i utrzymanie prawidłowej masy ciała pozwalają na zredukowanie częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i dny moczanowej. Cukrzyca oraz zespół metaboliczny nasilają ryzyko wystąpienia dny moczanowej, jak również stanowią czynnik sprzyjający incydentom sercowo-naczyniowym (zawał serca, udar mózgu). Zespół metaboliczny to powiązane ze sobą takie czynniki, jak otyłość brzuszna, hiperglikemia na czczo, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze. Wystąpienie cech zespołu metabolicznego zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy oraz powikłań naczyniowych. U pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 21 a 22 kg/m² częstość występowania dny moczanowej

jest niska, jednak gdy wartość wskaźnika przekroczy 35 kg/m² (otyłość), rośnie ona trzykrotnie. Redukcja masy ciała powoduje zaś, że stężenie kwasu moczowego istotnie maleje. Zależność pomiędzy otyłością a zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi przypisywana jest jego zwiększonej produkcji oraz zmniejszonemu wydalaniu u osób otyłych. Wykazano ponadto, że w wielu przypadkach hiperurykemia wyprzedza ujawnienie się takich zaburzeń metabolicznych jak: hiperinsulinemia, otyłość lub cukrzyca [2]. Co więcej, u pacjentów z prawidłową masą ciała i stężeniem kwasu moczowego we krwi < 6,0 mg/dl, zespół metaboliczny występuje tylko w 5,9% przypadków, podczas gdy u pacjentów z tej samej grupy, ale ze stężeniem kwasu moczowego > 10 mg/dl, występuje on już w 59% przypadków. W modelach eksperymentalnych wykazano, że obniżenie stężenia kwasu moczowego może zapobiec wystąpieniu lub cofnąć istniejący zespół metaboliczny. Zaproponowano dwa mechanizmy, w przebiegu których hiperurykemia zapewne przyczynia się do rozwoju zespołu metabolicznego. Po pierwsze, wychwyt glukozy w komórkach mięśni szkieletowych jest zależny od stopnia przepływu krwi, który z kolei zależy od prawidłowej funkcji komórek śródbłonna naczyniowego. Upośledzenie funkcji śródbłonna (np. przez hamowanie śródbłonkowej syntazy tlenu azotu) powoduje rozwój fenotypu odpowiadającego zespołowi metabolicznemu. Podwyższone stężenie kwasu moczowego jest jednym z silniejszych czynników upośledzających funkcję śródbłonna naczyniowego. Drugi proponowany mechanizm oparty jest na zmianach związanych z procesem zapalnym i stresem oksydacyjnym, jakie kwas moczowy powoduje w komórkach (jak adipocyty), które odpowiadają nie tylko za magazynowanie tłuszczu, lecz także pełnią rolę endokrynną, wydzielając substancje (jak adipokiny), regulujące procesy metaboliczne.

Podsumowując należy zauważyć, że wszystkie z wymienionych czynników ryzyka wystąpienia dny moczanej – takie jak wiek, płeć męska, otyłość czy występowanie zespołu metabolicznego – są jednocześnie czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie zaskakuje więc, że pacjenci, u których wystąpiła dna moczana równocześnie narażeni będą na częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Tabela 3.1 podsumowuje potencjalny wpływ podwyższonych stężeń kwasu moczowego na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I CZYNNIKI WIĄŻĄCE SIĘ Z PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM KWASU MOCZOWEGO

Nadciśnienie tętnicze i stan przednadciśnieniowy

Choroby nerek (zmniejszona filtracja kłębuszkowa oraz mikroalbuminuria)

Zespół metaboliczny (otyłość brzuszna, hipertriglicydemia, niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL, insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy, podwyższone stężenia leptyny)

Obturacyjny bezdech senny

Choroby naczyń (tętnic szyjnych, obwodowych i wieńcowych)

Udar mózgu i otępienie naczyniowe

Stan przedrzucawkowy

Podwyższone stężenia markerów zapalnych (białka C-reaktywnego, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 etc.)

Dysfunkcja śródbłonna

Stres oksydacyjny

Wiek podeszły

Płeć męska

Tabela 3.1 Zależność pomiędzy kwasem moczowym a chorobami układu krążenia

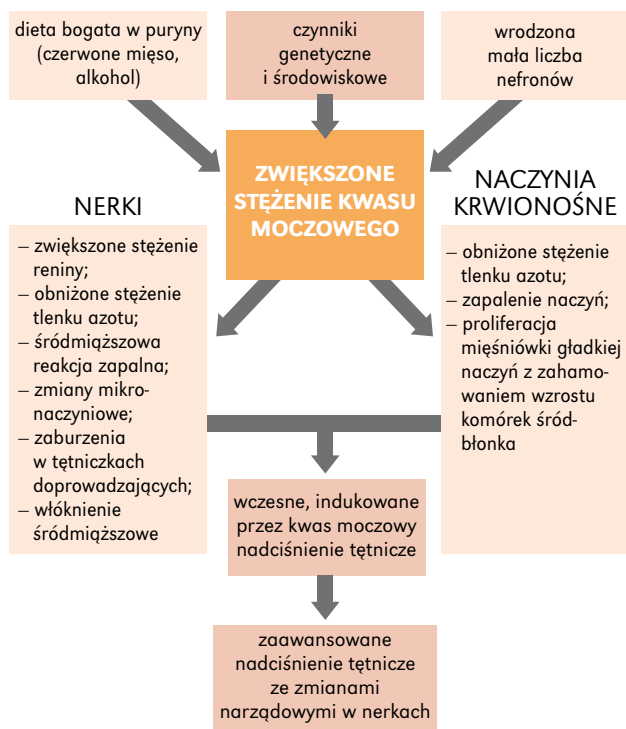
Źródło: Zmodyfikowano na podstawie [3]

3.1.3 HIPERURYKEMIA A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE I INCYDENTY SERCOWO-NACZYNIOWE

Wydaje się, że wśród czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych rozwój nadciśnienia tętniczego (NT) ma najsilniejsze powiązania z hiperurykemią. W doświadczeniach modelowych NT rozwija się już po paru tygodniach od wzrostu stężenia kwasu moczowego we krwi, a jego wartości bezpośrednio korelują ze stężeniem substancji, natomiast obniżenie stężenia kwasu moczowego – niezależnie od tego, czy za pomocą inhibitorów oksydazy ksantynowej (jak allopurinol), czy urykozurycznych⁸ – wiąże się ze spadkiem wartości NT.

⁸ Urykozuryczny – zwiększający wydalanie kwasu moczowego (moczopędny).

Kwas moczowy powoduje skurcz naczyń nerkowych, wywołany dysfunkcją śródbłonka naczyń krwionośnych, spadkiem stężenia tlenu azotu (NO), a także wzrostem aktywności reninowej osocza (ARO)⁹, czego konsekwencją jest nadciśnienie tętnicze. Jeżeli opisane zaburzenia występują przez dłuższy czas, to w naczyniach mikrokrążenia (zwłaszcza w nerkach) rozwijają się zmiany typowe dla NT. Nawet u pacjentów, u których jego wartości są dobrze kontrolowane za pomocą leków hipotensyjnych, w przypadku hiperurykემii w naczyniach nerkowych pojawiają się zmiany typowe dla NT, obejmujące śródbłonek i mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych. Procesy te są istotne zwłaszcza u pacjentów ze świeżo wykrytym nadciśnieniem tętniczym i tracą nieco na znaczeniu u osób, u których choroba ta trwa wiele lat. Dlatego też skuteczna kontrola stężeń kwasu moczowego w surowicy wydaje się istotniejsza u pacjentów ze świeżo rozpoznanym NT. Na rycinie 3.1 schematycznie przedstawiono mechanizmy, w których kwas moczowy może powodować nadciśnienie tętnicze.



Rycina 3.1 Proponowane mechanizmy patofizjologiczne związane z wpływem kwasu moczowego na układ sercowo-naczyniowy
Źródło: Zmodyfikowano na podstawie [4]

⁹ Aktywność reninowa osocza (ARO) jest to aktywność reniny, która jest enzymem wytwarzanym przez komórki znajdujące się w naczyniu doprowadzającym krew do kłębuszka nerkowego. Renina powoduje przekształcenie agiotensynogenu do angiotensyny I, która po przekształceniu przez konwertazę angiotensyny do angiotensyny II stymuluje sekrecję aldosteronu oraz zwęża naczynia krwionośne i żyłne, co podnosi ciśnienie krwi.

Opisane powyżej mechanizmy przekładają się na bardzo wysoką częstość współwystępowania zarówno dny, jak i nadciśnienia tętniczego. Hiperurykemia obserwowana jest u około 25–60% pacjentów z pierwotnym NT oraz aż u prawie 90% młodych dorosłych, u których je zdiagnozowano. Interesujące, że jedynie u pacjentów, u których NT wystąpiło w wieku powyżej 60. roku życia, nie obserwowano jego związku z kwasem moczowym, co potwierdza, że kwas moczowy ma szczególne znaczenie u osób młodych, bez pierwotnie upośledzonej funkcji naczyń [5]. Hiperurykemia jest również częsta u pacjentów ze stanem przednadciśnieniowym, zwłaszcza z obecną mikroalbuminurią¹⁰. Występowanie zwiększonego stężenia kwasu moczowego u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego zwiększa ryzyko wystąpienia NT nawet dwukrotnie w okresie 5-letnim. Co godne odnotowania, nie obserwuje się hiperurykემii u pacjentów z wtórnym NT. W większości badań dotyczących chorób układu sercowo-naczyniowego najważniejszymi ocenianymi punktami końcowymi są incydenty sercowo-naczyniowe (w tym m.in. zawał serca, udar mózgu czy zaostrzenie niewydolności serca), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność ogólna. Aby jasno odpowiedzieć, jak występowanie dny moczanej wpływa na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, trzeba odnieść się do wymienionych wyżej jego składowych. Przeprowadzone przed ponad 15 laty międzynarodowe badanie kliniczne MONICA (polskie dane Pol-MONICA) ujawniło, że mężczyźni z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi w okresie 8-letnim mają około dwukrotnie wyższe ryzyko zawału serca. Istotny statystycznie okazał się również związek kwasu moczowego ze śmiertelnością sercowo-naczyniową, która również była ponad 2-krotnie wyższa u pacjentów z hiperurykemią. Podobne wnioski płyną z badania NHANES I, do którego rekrutowano pacjentów w latach 1971–1992 i obserwowano przez 16,4 roku. Jedynie badanie Framingham nie udowodniło związku hiperurykემii z ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej, ani śmiertelności całkowitej [6]. Wydaje się jednak, że spowodowało to dodanie do analizy wieloczynnikowej nadciśnienia tętniczego, które – jak opisano poprzednio – jest bezpośrednio związane z dną moczaną. Badanie nazwane akronimem PreCIS przeprowadzone wśród pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego ujawniło jednak, że hiperurykemia wiąże się z podwyższonym całkowitym ryzykiem zgonu. Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi o każdy 1 mg/dl powodował wzrost ryzyka śmiertelności całkowitej

¹⁰ Wydalanie z moczem niewielkich ilości albumin od 30 do 300 mg/d.

o 39%. Kwas moczowy jest więc bezpośrednio związany nie tylko z wysokim ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, lecz także z niekorzystnym ich przebiegiem i gorszym rokowaniem.

3.1.4

LEKI STOSOWANE U PACJENTÓW Z CHOROBIAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO WPŁYWAJĄCE NA STĘŻENIA KWASU MOCZOWEGO

Zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a lekami stosowanymi powszechnie w praktyce kardiologicznej pozostaje skomplikowana. Wiele substancji, często należących do tych samych grup farmaceutycznych, wykazuje w stosunku do niego odmienne działanie.

Do najczęściej stosowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze przez wpływ na naczynia krwionośne w różnych mechanizmach należą: farmaceutyki moczopędne, leki blokujące receptory beta-adrenolityczne¹¹, inhibitory konwertazy¹² angiotensyny, sartany (antagoniści receptora angiotensyny II) oraz antagoniści kanału wapniowego. Z uwagi na metabolizm kwasu moczowego, a zwłaszcza jego wydalanie przez nerki, wydaje się, że największy wpływ na hiperurykemię mają leki moczopędne powodujące wzrost stężenia kwasu moczowego u zdrowych pacjentów, osób z nadciśnieniem tętniczym oraz niewydolnością serca. Najprawdopodobniej wzrost zwrotnego wchłaniania (reabsorbacji) kwasu moczowego w bliższych kanalikach nerkowych wywołuje taką reakcję. Widoczne jest to nawet przy niskich dawkach wymienionych tu leków i rośnie wraz z dawką leku [7]. Podobnie niekorzystne działanie wykazują β -adrenolityki: propranolol, atenolol czy metoprolol. Pewien korzystny wpływ wykazano w przypadku stosowania leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron. Inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym ramipril, kaptopril czy enalapril, wydają się redukować stężenie kwasu moczowego przez działanie urykozuryczne, które związane jest z hamowaniem reabsorbacji kwasu moczowego w kanaliku nerkowym bliższym [7]. Dlatego też dołączenie inhibitora konwertazy angiotensyny do leku moczopęd-

nego może znosić niekorzystne działanie tego ostatniego. Również antagoniści kanału wapniowego wykazują do niewielkiego stopnia działanie urykozuryczne. Najlepiej przebadaną ze względu na właściwości urykozuryczne grupą leków hipotensyjnych wydają się sartany, a zwłaszcza losartan. Sartany zwiększają urykozurię¹³, powodując istotne obniżenie stężenia kwasu moczowego we krwi, w przypadku losartanu nawet o 20–25%, przyczyniając się także do redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Ostatnio opublikowano interesujące dane dotyczące wpływu preparatu wieloskładnikowego zawierającego 3 leki hipotensyjne – amlodypinę, indapamid oraz perindopril – na stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Po 4-miesięcznym stosowaniu tej kombinacji lekowej uzyskano poprawę profilu metabolicznego, w tym zmniejszenia stężenia kwasu moczowego o 3,5% ($p < 0,0001$) [8].

3.2

DNA I CHOROBY NEREK

W patogenezie hiperurykemii oraz dny istotną rolę odgrywa zmniejszenie filtracji i zmniejszone wydalanie kwasu moczowego. W tym kontekście można postrzegać dnę jako pierwotnie schorzenie nerek. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek i istotnym obniżeniem klirensu kreatyniny¹⁴ często mają hiperurykemię, co właśnie wynika ze zmniejszenia jego wydalania [9]. Wśród powiązanych z dną chorób nerek najczęściej zaś występuje kamica nerkowa. Jest to jedno z lepiej opisanych schorzeń w dziejach medycyny; kamienie, których składnikiem jest kwas moczowy występują u około 10% chorych z kamicą, u których częściej obserwuje się kamienie złożone ze szczawianów wapnia. Kamica nierzadko dotyczy osób, u których współistnieją cukrzyca typu 2 i otyłość. Objawy kamicy moczanej nie różnią się od klasycznych objawów z kolkowym bólem brzucha, bólem przy wstrząsaniu okolicy lędźwiowej (tzw. objaw Goldflama) i krwinkomoczem. Kamienie z kwasu moczowego są widoczne na zdjęciach radiologicznych i w tomografii komputerowej. Precyzyjniej struktura kamieni może być rozpoznawalna w tzw. *dual energy* CT (DECT). Nierzadko kamica przebiega bezobjawowo i dopiero określone warunki (np. odwodnienie, infekcja) wywołują napad kolki nerkowej i ujawniają problem.

¹¹ Receptory β -adrenergiczne to grupa receptorów na błonach komórkowych pobudzanych przez adrenalinę i inne aminy katecholowe (np. noradrenalinę, dobutaminę, izoprenalinę), są związane z częścią współczulną autonomicznego układu nerwowego. Znajdują się m.in. w naczyniach krwionośnych, sercu, trzustce, płytkach krwi oraz ośrodkowym układzie nerwowym.

¹² Inhibitory enzymu konwertującego hamują przekształcenie angiotensyny I do angiotensyny II, która podnosi ciśnienie krwi.

¹³ Urykozuria – wydalanie z moczem kwasu moczowego.

¹⁴ Klirens kreatyniny (oczyszczenie osocza z kreatyniny) określa wielkość przesączania kłębuszkowego (tzw. wskaźnik GFR), który wskazuje, ile mililitrów osocza przepływa przez nerki w ciągu jednej minuty. Na podstawie klirensu kreatyniny ocenia się stopień niewydolności nerek.

Kamicę częściej obserwuje się u otyłych mężczyzn z dną moczanową. Wystąpienie kamicy u chorych z dną może być powiązane ze zwiększoną kwasowością moczu (obniżenie pH) i zaburzeniami wydzielania jonów HCO_3^- . Ponadto u pacjentów z dną można obserwować zwiększone wydzielanie jonów wapnia i zwiększone wchłanianie wapnia z jelit. Zaburzenia związane z obniżeniem pH moczu stwierdza się w zespole metabolicznym; wykazywano ponadto, że hiperinsulinemia jest przyczyną zwiększenia kwasowości moczu [10]. Zwiększone wydalenie kwasu moczowego, urykozuria oraz wystąpienie kamicy nerkowej u młodej osoby mogą być powiązane z rzadkimi zespołami związanymi z mutacjami genu dla enzymu URAT 1 i GLUT 9 oraz innymi specyficznymi chorobami, m.in. spichrzania glikogenu, zespołem Lesch-Nyhana i Kelley-Seegmillera. Większą predyspozycję do kamicy nerkowej mają również chorzy z zespołem metabolicznym i współistniejącą hiperurykemią.

3.2.1 NEFROPATIA DNAWA

Nefropatia dnawa (dnawa śródmiąższowa nefropatia) jest związana z odkładaniem kryształów kwasu moczowego w rdzeniu, cewkach i miedniczkach nerkowych; możemy określić je jako zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Zmiany w przebiegu nefropatii dnawej należy odróżnić od tych, które wywołuje kamica nerkowa. Ponadto trzeba pamiętać, że u chorych z dną i często z współistniejącym nadciśnieniem tętniczym występują zmiany miażdżycowe w naczyniach nerkowych, powodujące ich zwężenie i na tej drodze zmniejszenie filtracji. Odkładanie się kryształów kwasu moczowego pojawia się u osób z hiperurykemią bez stwierdzenia dny i tym samym zwiększone stężenie kwasu moczowego traktujemy jako potencjalny czynnik uszkodzający nerki. Zmiany śródmiąższowe u chorych z dną są przewlekłe i często bezobjawowe, może pojawić się niewielki białkomocz, przy uszkodzeniu funkcji cewek nerkowych także cukromocz (bez zwiększenia stężenia glukozy w surowicy krwi obecność cukru w moczu), hipopotasemia, kwasica cewkowa. Mogą również współistnieć ze sobą kamica nerkowa i nefropatia dnawa, może dodatkowo zwiększyć się częstość infekcji dróg moczowych. W przypadku nefropatii dnawej nierzadko rozpoznaje się ją na etapie przewlekłej niewydolności nerek [11].

3.2.2 OSTRA NEFROPATIA DNAWA

Ostra nefropatia dnawa to wyjątkowa sytuacja – wystąpienie ostrej nefropatii moczanowej spowodowanej gwałtownym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego i wytrącaniem się kryształów kwasu moczowego w cewkach nerkowych. Ma to miejsce w przypadku leczenia chorób mieloproliferacyjnych¹⁵ i jest związane z gwałtownym rozpadem komórek (zespół lizy guza).

3.2.3 RODZINNA MŁODZIEŃCZA NEFROPATIA HIPERURYKEMICZNA

Rodzinną młodzieńczą nefropatią hiperurykemiczną (*Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy* – FJHN) to rzadkie powikłanie dotyczące nerek, powiązane ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego. Choroba jest związana z mutacjami genu UMOD kodującego uromodulinę. Charakteryzuje się odkładaniem kryształów kwasu moczowego w tkance śródmiąższowej nerek oraz zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi. Nie obserwuje się jednak typowych objawów dny [12].

3.3 DNA U CHORYCH PO TRANSPLANTACJI NARZĄDÓW

Transplantacje nerek, serca, wątroby i innych narządów są w niektórych przypadkach jedyną szansą na przeżycie pacjenta. Transplantacja wiąże się nie tylko ze skomplikowaną procedurą chirurgiczną, problemami etycznymi oraz finansowymi, lecz także z koniecznością stosowania do końca życia leków hamujących proces odrzucania przeszczepu. Do kluczowych leków dla chorych po transplantacji zalicza się inhibitory kalcyneuryny, których głównym przedstawicielem jest cyklosporyna oraz takrolimus. Leki te przez zmniejszenie sekrecji kwasu moczowego powodują zwiększenie jego stężenia w surowicy [13]. Nawet u 80% pacjentów po przeszczepach narządów występuje hiperurykemia. U osób bez transplantacji tylko u ok. 10–20% z hiperurykemią rozwijają się objawy dny, jednak u chorych po przeszczepie dodatkowo przyjmujących cyklosporynę czy diuretyki, dna występuje znacznie częściej. Z drugiej strony – przyjmowanie równocześnie glikokortykoidów

¹⁵ Grupa chorób wynikająca z nadprodukcji jednego lub kilku składników morfotycznych krwi (np. białaczki, czerwienica, nadpłytkowość).

czy innych leków immunosupresyjnych o działaniu przeciwzapalnym może łagodzić objawy. U pacjentów po przeszczepach narządów szczególne znaczenie ma ocena płynu stawowego i różnicowanie dny od septycznego (bakteryjnego) zapalenia stawów w związku z większym narażeniem tych pacjentów na zakażenia. Leczenie dny u pacjentów po przeszczepach (zwłaszcza nerek czy serca), przyjmujących na stałe leki immunosupresyjne, jest trudne i wymaga ostrożności lekarza oraz regularnego monitorowania. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosuje się z dużą rozważą, biorąc pod uwagę ich wpływ na układ sercowo-naczyniowy i nerki. Kolchicina (jeśli konieczne jest jej zastosowanie) powinna być zalecana w minimalnych skutecznych dawkach. Lek ten może powodować neuromiopatię i mieć wpływ supresyjny na szpik. Cyklosporyna hamuje przemiany metaboliczne kolchicyny. Optymalnym sposobem postępowania u pacjentów z dną moczaniową w tej grupie chorych jest podawanie glikokortykoidów, pod warunkiem wykluczenia zakaźnego podłoża zapalenia stawu. Należy pamiętać, że allopuryinol zwiększa stężenie cyklosporyny i hamuje metabolizm azatiopryny. Febuksostat jest bezpieczniejszym lekiem obniżającym stężenie kwasu moczowego u pacjentów przyjmujących cyklosporynę, może jednak częściej niż allopuryinol wywoływać napad [14; 15].

3.4 INNE CHOROBY POWIĄZANE Z DNĄ MOCZANOWĄ

3.4.1 ŁUSZCZYCA SKÓRY

Łuszczyca jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry i może dotyczyć od 2–4% populacji. Wśród chorych stosunkowo często obserwuje się zwiększenie stężenia kwasu moczowego, co może się odnosić do 10–20% tej grupy. U pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów częściej należy spodziewać się wystąpienia objawów dny niż w zdrowej populacji. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów i dny niejednokrotnie atak zapalenia stawów trzeba różnicować pomiędzy tymi dwiema jednostkami chorobowymi współistniejącymi u tego samego chorego [16; 17].

3.4.2 ZATRUCIE OŁOWIEM

Zatrucie ołowiem może być przyczyną dny moczaniowej i hiperurykემii. Ołowica obecnie należy do rzad-

kich przyczyn wzrostu kwasu moczowego i rozwoju dny. Ołów zaburza reabsorbację (wchłanianie zwrotne) kwasu moczowego i przez zmniejszenie wydalania powoduje hiperurykemię. Objawy dny w przypadku zatrucia ołowiem nie są izolowane i towarzyszą im inne symptomy ołowicy, jak: niedokrwistość, bóle brzucha, zaburzenia nerwów obwodowych. Rzadziej w takiej sytuacji obserwuje się zapalenie stawu dużego palca stopy (podagra), natomiast częściej zapalenie może dotyczyć większych stawów (kolanowe, skokowe) [18].

3.4.3 RZADKIE LOKALIZACJE ZMIAN W DNIE MOCZANOWEJ

Guzki dnawe w narządach wewnętrznych – w przypadku przewlekłej i źle kontrolowanej dny opisywano przypadki występowania guzków dnawych w ścianie jelit, osierdziu czy trzustce. Mogą imitować guzy trzustki, piersi czy jelit i być przyczyną pogłębiania diagnostyki. O ich charakterze rozstrzyga badanie histopatologiczne wykazujące kryształki kwasu moczowego. Innym miejscem gromadzenia się kwasu moczowego i guzków dnawych są ścięgna i ich przyczepy. Tenosynowitis, czyli zapalenie przyczepów ścięgien i pochewek ścięgien – z powodu guzków dnawych zlokalizowanych w ścięgnie może dojść do jego zerwania, umiejscowienie się zaś w okolicy nadgarstka i nerwu pośrodkowego może być przyczyną rozwoju objawów zespołu cieśni kanału nadgarstka. Guzki dnawe również mogą lokalizować się w narządzie wzroku – pod powieką, wywołując zapalenie spojówek, może wystąpić też zapalenie błony naczyniowej oka oraz zaćma. Takie zmiany częściej opisywane były u kobiet z dną moczaniową [19].

Rzadko dochodzi do zmian w obrębie nosogardzieli – laryngolodzy diagnozują wówczas obecność guzków dnawych na strunach głosowych i w obrębie krtani, co powoduje świst krtaniowy (stridor), zaburzenia głosu (dysfonię, bezgłos) i zaburzenia połykania (dysfagię).

PODSUMOWANIE

Na podstawie powyższych danych możemy stwierdzić, że kwas moczowy, będący przyczyną rozwoju dny moczaniowej, odgrywa również istotną rolę w patogenezie wielu jednostek chorobowych i istotnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe. Powoduje on uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, przewlekły stres oksydacyjny oraz reakcję zapalną przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz innych

klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Sprawia to, że hiperurykemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca, zgonu sercowo-naczyniowego oraz zgonu niezależnie od przyczyny. Również wiele leków rutynowo stosowanych u pacjentów przez lekarza kardiologa ma wpływ – zarówno negatywny, jak i korzystny – na stężenie kwasu moczowego. Wybierając lek odpowiedni dla pacjenta z hiperurykemią czy z dną moczaniową, należy kierować się między innymi wpływem kuracji na stężenie kwasu moczowego i możliwą, dodatkową korzyść z leczenia powodującą redukcję stężenia kwasu moczowego, a przez to potencjalne zmniejszenie ryzyka powikłań naczyniowych. Ponadto zmiany nerkowe w przebiegu dny pierwotnie mogą mieć związek ze zwiększonym wydalaniem kwasu moczowego, tworzeniem kamieni nerkowych, odkładaniem depozytów kwasu moczowego w nerkach. Oprócz tego na uszkodzenie nerek, pogorszenie filtracji nerkowej i postęp niewydolności nerek mają wpływ schorzenia towarzyszące (m.in. nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca) oraz wynikające z tych chorób zmiany naczyniowe. Przewlekła niewydolność nerek, czyli nieodwracalne uszkodzenie tego narządu, zmusza chorego nie tylko do stałego leczenia i monitorowania, lecz także może wymagać nawet leczenia nerkozastępczego (dializoterapia). Chory z uszkodzeniem nerek potrzebuje szczególnego postępowania i weryfikacji dawkowania większości leków stosowanych z innych przyczyn. Niewydolność nerek ogranicza potencjał pacjenta i może stać się czynnikiem uniemożliwiającym pracę zawodową. W zaawansowanych stadiach i przy wystąpieniu powikłań narządowych stanowi realne zagrożenie życia pacjenta.

BIBLIOGRAFIA

1. Wojtyniak B., Goryński P., Moskalewicz B., *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania*, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2012
2. Quiones A., Natali A., Baldi S. i wsp., *Effect of insulin on uric acid excretion in humans*, „Am J Physiol”, 1995; 268: E1-E5
3. Feig D.L., Kang D.H., Johnson R.J., *Uric acid and cardiovascular risk*, „N Engl J med.”, 2008; 359: 1811–1821
4. Davis N., *The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout*, „JAMA” 1897; 29: 261–262
5. Forman J.P., Choi H., Curhan G.C., *Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men*, „J Am Soc Nephrol”, 2007; 18: 287–92
6. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D., *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The framingham heart study*, „Ann Intern Med”, 1999; 131: 7–13
7. Reyes A.J., *Cardiovascular drugs and serum uric acid*, „Cardiovasc Drugs Ther”, 2003; 17: 397–414
8. Tóth K., *PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients)*, „Am J Cardiovasc Drugs”, 2014; 14: 137–45
9. Terkeltaub R., *Renal manifestations of gout* [w:] R. Terkeltaub, *Gout and other crystal arthropathies*, Elsevier 2011
10. Kramer H.M., Curhan G., *The association between gout and nephrolithiasis: The National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994*, „Am J Kidney Dis”, 2002; 40: 37–42
11. Krishnan E., *Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10*, „PLoS One”, 2012; 7 (11): e50046, doi: 10.1371/journal.pone.0050046, Epub 2012, Nov 27
12. Moskowitz J.L., Piret S.E., Lhotka K. i wsp., *Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease*, „Clin J Am Soc Nephrol”, 2013; 8 (8): 1349–57
13. Burack D.A., Griffith B.P., Thompson M.E. i wsp., *Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine*, „Am J Med”, 1992; 92: 141–146
14. Schwab P., Lipton S., Kerr G.S., *Rheumatologic sequelae and challenges in organ transplantation*, „Best Pract Res Clin Rheumatol”, 2010; 24: 329–340
15. Baethge B.A., Work J., Landreneau M.D. i wsp., *Tophaceous gout in patients with renal transplants treated with cyclosporine*, „A. J Rheumatol”, 1993; 20: 718–720
16. Merola J.F., Wu S., Han J., Choi H.K., Qureshi A.A., *Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women*, „Ann Rheum Dis”, 2014, Mar 20, doi: 10.1136/ann-rheumdis-2014-205212
17. Gisondi P., Targher G., Cagalli A., Girolomoni G., *Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis*, „Journal of the American Academy of Dermatology”, 2014; 70 (1): 127–130
18. Chui C.H., Lee J.Y., *Diagnostic dilemmas in unusual presentations of gout*, „Aust Fam Physician”, 2007; 36 (11): 931–934
19. Sainsbury D.C., Hidvegi N., Blair J.W., *Intratendinous gout in a repaired flexor digitorum profundus*, „J Hand Surg Eur”, 2008; 33 (4): 528–529

4. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE DNY MOCZANOWEJ

4.1 ROZPOZNANIE DNY MOCZANOWEJ

Podstawą dny moczanowej jest stwierdzenie zapalenia stawu/stawów. Zapalenie charakterystyczne dla dny rozwija się szybko, w ciągu kilku, kilkunastu godzin (średnio od 4 do 12 h), mija zaś z reguły po 3–14 dniach, chociaż obserwuje się tendencję do nawrotów. W czasie napadu występuje ograniczenie ruchomości zajętego stawu. Drugim elementem koniecznym do postawienia rozpoznania są wyniki badań laboratoryjnych, potwierdzających związek obecności kryształów kwasu moczowego z zaistniałymi objawami. Odrębną sytuacją jest przewlekłe dnawe zapalenie stawów z istnieniem typowych ich deformacji i uszkodzeń. W obrazie klinicznym stwierdza się przewlekłe zapalenie stawów, a w badaniu radiologicznym nieodwracalne zmiany destrukcyjne. Od początku lat sześćdziesiątych powstawały kolejne kryteria diagnostyczne dny, które przez lata ulegały modyfikacji, niestety miały stosunkowo małą czułość i swoistość (kryteria rzymskie 1963, kryteria nowojorskie 1966, kryteria ARA 1977, meksykańskie 2010 i holenderskie 2010 r.). W 2013 roku powołany został zespół ekspertów w ramach inicjatywy tzw. 3e (*Evidence, Expertise, Exchange*) opracował na podstawie własnych opinii oraz badania ankietowego 474 reumatologów z krajów Europy, Ameryki Północnej i Australii 10 rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia dny. Rekomendacje te ujęto w tabeli 4.1.

INICJATYWA 3e (EVIDENCE, EXPERTISE, EXCHANGE)

1. Identyfikacja kryształów kwasu moczowego powinna być przeprowadzona, aby rozpoznać dnę. Jeśli to niemożliwe, diagnoza powinna być poparta klinicznymi objawami (podagra, tophi, szybka odpowiedź na kolchicynę) i charakterystycznymi zmianami w badaniach obrazowych.
2. U pacjentów z dną i hiperurykemią powinno się ocenić funkcję nerek i oszacować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.
3. Ostry napad powinien być leczony niską dawką kolchicyny (do 2 mg dz.), NLPZ i/lub GKS (im, i. a., p.o.) zależnie od czynników ryzyka i działań niepożądanych.

4. Pacjent powinien przestrzegać zdrowego stylu życia (redukcja wagi ciała, ćwiczenia fizyczne, niepicie alkoholu i słodzonych napojów).

5. Allopuryinol powinien być pierwszym lekiem stosowanym do obniżenia stężenia kwasu moczowego, alternatywnie do rozważenia leki urykozuryczne lub febuksostat. Urykaza tylko u chorych z ostrą dną nie odpowiadających lub mających przeciwwskazania do wcześniejszej terapii. Terapia powinna być rozpoczynana od małych dawek leków i stopniowo zwiększanych do uzyskania obniżenia KM.

6. W przypadku wdrożenia leczenia obniżającego KM, ważna jest edukacja pacjenta. Do rozważenia profilaktyka napadów z zastosowaniem kolchicyny (do 1,2 mg dziennie), w razie jej nietolerancji lub przeciwwskazań zastosowanie NLPZ lub glikokortykoidów w małych dawkach. Czas profilaktyki ustalany jest indywidualnie, zależnie od czynników ryzyka u pacjenta.

7. Łagodna umiarkowana niewydolność nerek – allopuryinol powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą (50–100 mg) lub febuksostat/benzbromaron.

8. Celem terapii jest stężenie 6 mg/dl i nieobecność ataków oraz zniknięcie/zmniejszenie guzków.

9. Tophi powinny być leczone przez obniżenie stężenia KM, leczenie chirurgiczne tylko w wybranych przypadkach (ucisk nerwu, mechaniczny lub infekcja).

10. Farmakologiczne leczenie bezobjawowej hiperurykemii nie jest zalecane w profilaktyce dny, chorób nerek czy zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 4.1 Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia dny
Źródło: Opracowano na podstawie [1]

W listopadzie 2014 roku na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) zaproponowano nowe kryteria klasyfikacyjne, według których rozpoznanie dny moczanowej może być postawione, jeżeli chory ma przynajmniej jeden epizod bólu i obrzęku stawu obwodowego lub kaletki stawowej oraz potwierdzi się obecność w płynie stawowym bądź w złogach narządowych obecność kryształów moczanu sodowego. Nie zawsze jednak jest możliwe potwierdzenie złogów kryształów kwasu moczowego w złogach. Wtedy rozpoznanie choroby oparte jest na analizie 3 domen: objawów klinicznych, laboratoryjnych i badań obrazowych.

- Wśród cech klinicznych bierze się pod uwagę:
- cechy zajęcia stawów kałek;
 - charakterystykę napadów;
 - czas trwania poszczególnych epizodów zaostrzenia choroby;
 - kliniczne dowody obecności guzków ze złogami kwasu moczowego.

- Odchylenia w badaniach laboratoryjnych:
- obecne kryształy kwasu moczowego,
 - podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi oraz zmiany w badaniach obrazowych takie jak: dowody na obecność złogów (usg – podwójne okonturowanie, DECT – tomografia komputerowa podwójnej energii – *dual energy CT*); typowe nadżerki kostne w rtg.

Proponowaną punktację przyznaną poszczególnym domenom przedstawiono w tabeli, a uzyskanie powyżej 8 punktów upoważnia do rozpoznania dny moczanej (American College of Rheumatology – ACR 2014) [2].

KRYTERIA	KATEGORIE	PUNKTACJA
A. Zajęcie stawów	skokowy/śródstopie	1
	MTP	2
B. Charakterystyka napadu/napadów	jeden	1
	dwa	2
	trzy	3
C. Przebieg napadu/ów	jeden typowy	1
	nawrotowe	2
D. Guzki dnawe	obecne	4
	6 do <8 mg/dl	2
	8 do <10 mg/dl	3
E. Stężenie kwasu moczowego	= lub >10 mg/dl	4
	obecne kryształy kwasu moczowego	4
F. USG lub DECT pozytywne		4
G. RTG typowe zmiany nadżerkowe dla dny		4

Tabela 4.2 Propozycja nowych kryteriów rozpoznawania dny moczanej ACR 2014

Źródło: Opracowano na podstawie [2]

4.1.1 BADANIA LABORATORYJNE W PRZYPADKU PODEJRZENIA DNY MOCZANOWEJ

Rozpoznanie każdej choroby to wykazanie zaistnienia konkretnych objawów klinicznych i powiązanie ich z wynikami badań, które potwierdzą postawioną diagnozę. Całość przeprowadzonej diagnostyki ma wskazać kwalifikację i pozwolić na odróżnienie danej jednostki chorobowej od innych schorzeń¹⁶. Poniżej przedstawiono etapy diagnostyki dny moczanej.

1. Oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy, czyli hiperurykemia (HU) – jak już wspomniano – może występować u osób bez napadów dny i rozpoznania tej choroby. Za hiperurykemię przyjmujemy stężenie kwasu moczowego w surowicy powyżej 6 mg%. Jej stwierdzenie nie jest równoznaczne z rozpoznaniem dny moczanej i należy również pamiętać, że stężenie kwasu moczowego w surowicy w czasie ostrego napadu dny może być w zakresie normy.

2. Potwierdzenie obecności kryształów kwasu moczowego w płynie stawowym czy aspiracie z guzka dnawego pozostaje tzw. *złotym standardem* w uwiarygodnieniu rozpoznania dny moczanej.

3. Wśród innych badań wskazanych, istotnych w przebiegu dny moczanej i przydatnych do monitorowania choroby oraz jej leczenia, są: wskaźniki stanu zapalnego (OB – odczyn Biernackiego i CRP – białko C reaktywne), stężenie kreatyniny, morfologia krwi obwodowej, AspAT, AlAT, cukier, lipidogram oraz badanie ogólne moczu.

4.1.2 ZMIANY W OBRAZIE RADIOLOGICZNYM W PRZEBIEGU DNY MOCZANOWEJ

Obraz radiologiczny może być szczególnie przydatny w diagnostyce różnicowej przewlekłych zapaleń stawów, jak również być miernikiem stopnia nieodwracalnych zmian destrukcyjnych w układzie kostnym. Zmiany w obrazie RTG układu kostnego pojawiają się w okresie znacznego zaawansowania choroby, w postaci deformacji stawów, przykurczów, podwichnięć w stawach. Na zdjęciu rentgenowskim złogi kwasu mo-

¹⁶ Diagnostyką różnicową nazywamy taki proces w toku, podczas którego eliminuje się inne mniej prawdopodobne hipotezy i wykazuje, że dany objaw (grupa objawów) występuje w konkretnej chorobie.

czowego widoczne są też w tkankach okołostawowych oraz daje się zaobserwować także zmiany destrukcyjne stawów (nadżerki i geody, czyli ubytki brzeżne i centralne kości). W trakcie choroby może dojść do całkowitego usztywnienia stawów, czyli ankylozy kostnej. Zmiany mogą dotyczyć wszystkich stawów, ale szczególnie często występują w stawach stóp, rąk oraz stawach łokciowych i kolanowych. Zmiany są niesymetryczne. Zaawansowane zmiany przedstawiono na fotografiach 4.1 a i b oraz 4.2.



Fot. 4.1 a i b Guzki dnawe

Źródło: Prof. ndzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Instytut Reumatologii w Warszawie, Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów



Fot. 4.2 Przewlekłe dnawe zapalenie stawów oraz guzki dnawe

Źródło: Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan, Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM w Lublinie

Poszukuje się nowych metod obrazowania stawów w dnie moczanowej, które mogłyby ułatwić rozpoznanie choroby i wyłonić chorych z depozytami kwasu moczowego. Wśród tych metod ultrasonografia wysokiej rozdzielczości (USG), w której złogi kwasu moczowego pojawiają się jako podwójne okonturowanie, może okazać się przydatna w diagnostyce choroby. Przedstawione badania ultrasonograficzne w diagnostyce dny moczanowej dotyczą jednak głównie stawów kolanowych, a warunkiem trafnego rozpoznania jest obecność chrząstki, więc ocena może być utrudniona u osób starszych, z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową. USG może być użyteczne w różnicowaniu złogów pirofosforanów wapnia charakterystycznych dla chondrokalcynozy, które są zlokalizowane wewnątrz chrząstki.

Ultrasonografia pozwala też obrazować guzki reumatoidalne i być pomocna w ocenie aktywności zapalenia stawów, w wielu przypadkach nie pozwala jednak na różnicowanie przyczyny zapalenia, jest za to bardzo przydatnym badaniem w kontroli jego aktywności.

Bardzo obiecującym badaniem jest tomografia komputerowa o podwójnej energii (DECT – *dual energy computed tomography*), pozwalająca na wizualizację złogów zarówno w stawach, jak i w tkankach miękkich okołostawowych. Obie te metody zostały ujęte w nowo proponowanych kryteriach rozpoznania. Mogą stać się nieinwazyjnymi metodami przydatnymi w rozpoznawaniu obecności złogów kryształu kwasu moczowego [3]. Są nieliczne doniesienia o zastosowaniu innych technik obrazowania w diagnostyce i monitorowaniu dny, jak: rezonans magnetyczny, scyntygrafia czy pozytronowa tomografia emisyjna (PET), ale nie są jeszcze rozważane jako rutynowa droga diagnostyki.

4.1.3

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE DNY MOCZANOWEJ

Zależnie od okresu choroby w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę inne przyczyny zaistniałych objawów. W okresie ostrych napadów zapalenia stawu/stawów należy szczególnie uwzględnić septyczne¹⁷ zapalenie stawu oraz zapalenie stawów w przebiegu spondyloartropatii, jak np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (zszk), łuszczycowe zapalenie stawów (łzs) czy reaktywne zapalenie stawów powiązane z wcześniejszą infekcją. Trzeba pamiętać, że u chorych z łuszczycą skóry bez rozpoznawanego łzs, jak i z łzs, częściej niż w ogólnej populacji występuje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, stąd różnicowanie zapalenia stawu u pacjenta z łuszczycą może sprawiać poważniejsze trudności.

Zawsze też trzeba brać pod uwagę to, że przyczyną napadów dny mogą być aktualnie stosowane u pacjenta leki, co zwłaszcza dotyczy osób w podeszłym wieku czy pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego stosujących aspirynę w małych dawkach (LDA – *low dose aspirin*), jak i stosujących leki moczopędne. Przewlekłe destrukcyjne zapalenie stawów, szczególnie u kobiet, wymaga różnicowania z reumatoidalnym zapaleniem stawów i postacią nadżerkową choroby zwyrodnieniowej. Choroba zwyrodnieniowa rąk z guzkami w okolicach drobnych stawów (tzw. guzki Heberdena i Bucharda) może też współistnieć z dną moczanową.

¹⁷ Septyczne, czyli ropne.

4.1.4

ARTROPATIA ZE ZŁOGAMI
DWUWODNEGO PIROFOSFORANU
WAPNIA

Należy pamiętać o chondrokalcynozie lub inaczej artropatii pirofosforanowej (z języka angielskiego: *calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease* – CPPD) dawniej zwanej dną rzekomą, jako o przyczynie napadu przebiegającego podobnie do napadu dny. Chondrokalcynoza częściej występuje u chorych z chorobą zwyrodnieniową czy cukrzycą. Jak i w przypadku dny, chondrokalcynoza częściej dotyczy mężczyzn, oraz osób w podeszłym wieku. Rozróżnia się cztery postacie chondrokalcynozy:

1. postać bezobjawowa-CCPD bez widocznych klinicznych konsekwencji;
2. ostre zapalenie stawów z kryształami CPPD;
3. choroba zwyrodnieniowa z CPPD: obrazowanie i histologia wykazuje zmiany zwyrodnieniowe;
4. przewlekłe zapalenie wielostawowe skojarzone z obecnością CPPD.

W tym schorzeniu w płynie stawowym nie stwierdza się obecności kryształów kwasu moczowego, lecz obecność dwuwodnego pirofosforanu wapnia. Pierwotna chondrokalcynoza spowodowana jest wynikającymi z uwarunkowań genetycznych zaburzeniami metabolizmu pirofosforanu wapnia, wtórna zaś towarzyszy innym chorobom, m.in. nadczynności i niedoczynności tarczycy, nadczynności przytarczyc, hemochromatozie¹⁸, amyloidozie¹⁹ czy leczeniu glikokortykoidami. Nie wszystkie publikacje potwierdzają związek chondrokalcynozy z wymienionymi jednostkami chorobowymi, co świadczy o trudnościach w diagnostyce i postawieniu rozpoznania tej – jak się wydaje – znacznie częstszej, niż przedstawiają to statystyki, choroby. Na zdjęciu radiologicznym u chorych z chondrokalcynozą charakterystyczne są zwapnienia w chrząstkach, a szczególnie swoiste – zwapnienia w łątkach stawów kolanowych (fot. 4.3 a i b) [4; 5].

Leczenie chondrokalcynozy nie odbiega od klasycznego leczenia napadu dny, istnieją też doniesienia o skuteczności metotreksatu²⁰ w leczeniu nawracających napadów dny rzekomej [5].



Fot. 4.3 a i b Zwapnienia w łątkach bocznych stawów kolanowych typowe dla chondrokalcynozy

Źródło: Zakład Radiologii Instytutu Reumatologii

PODSUMOWANIE

Choroby związane z odkładaniem się w stawach kryształów kwasu moczowego, dwuwodnego pirofosforanu wapnia i zasadowych fosforanów wapnia występują stosunkowo często i wyraźnie związane są ze starzeniem się organizmu, zaburzeniami metabolicznymi i chorobą zwyrodnieniową stawów. Często też sprawiają trudności diagnostyczne. Mogą przebiegać jako zespoły zapalenia i uszkodzenia struktur okołostawowych jak i wewnątrzstawowych. Podstawą rozpoznania chorób z odkładania kryształów jest zidentyfikowanie w płynach stawowych odpowiednich kryształów, ale również ostatnio duże znaczenie w ich diagnostyce zyskują badania obrazowe.

Należy pamiętać, że:

1. Choroby z odkładania różnego typu kryształów często nakładają się na siebie.
2. W swoim przewlekłym przebiegu mogą prowadzić do znacznej niepełnosprawności i kalectwa.
3. Podstawowe leczenie obejmuje postępowanie niefarmakologiczne i farmakologiczne (w przypadku dny – skuteczne obniżenie kwasu moczowego) i leczenie przeciwzapalne.

¹⁸ Hemochromatoza – choroba wywołana nadmiernym wchłanianiem żelaza i odkładaniem się żelaza w tkankach. Może być pierwotna uwarunkowana genetycznie i wtórna, np. po wielokrotnych przetaczaniach krwi.

¹⁹ Amyloidoza – odkładanie się włókien białkowych w tkankach, powoduje niewydolność narządów.

²⁰ Metotreksat – lek cytostatyczny należący do antymetabolitów kwasu foliowego, stosowany w leczeniu zapalnych chorób reumatycznych, jak np. rzs oraz w onkologii.

BIBLIOGRAFIA

1. Sivera F., Andrés M., Carmona L. i wsp., *Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative*, „Ann Rheum Dis” 2014; 73: 328-335
2. DeMarco P., *Definite Differences in Diagnosis? My Best News From ACR2014*, <http://www.rheumatologynetwork.com/acr-2014/definite-differences-diagnosis-my-best-news-acr2014#sthash.IXSdNabh.dpuf><http://www.rheumatology-network.com/acr-2014/definite-difference-diagnosisi-my-best-news-acr2014> [Data dostępu: 21.12.2014 r.]
3. Bongartz T., Glazebrook K.N., Kavros S.J. i wsp., *Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study*, „Ann Rheum Dis”, 2014, Mar 25, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205095, Epub
4. Zhang W., Doherty M., Bardin T. i wsp., *European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis*, „Ann Rheum Dis”, 2011; 70: 563
5. Andrés M., Sivera F., Pascual E., *Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis*, „J Clin Rheumatol”, 2012; 18: 234

5. LECZENIE DNY MOCZANOWEJ

5.1 BEZOBJAWOWA HIPERURYKEMIA

Bezobjawowa hiperurykemia, czyli stężenie kwasu moczowego powyżej 6,0 mg% w surowicy według najnowszych rekomendacji nie wymaga leczenia, ale należy uświadomić pacjentowi konieczność zmiany trybu życia, w tym nawyków żywieniowych. Oczywista wydaje się konieczność ograniczenia czynników ryzyka rozwoju dny moczanej, w tym zmodyfikowanie leczenia innych chorób (np. nadciśnienia tętniczego) tak, by w miarę możliwości nie stosować leków zwiększających stężenie kwasu moczowego w surowicy i zmniejszających jego wydalanie. Gdy stężenie kwasu moczowego osiąga wartość 12 mg/dl (12 mg%; 713,8 umol/l) lub wydalanie będzie powyżej 1100 mg/dobę, wg wcześniejszych zaleceń należało rozpocząć leczenie farmakologiczne hiperurykemii. Zapewne takie sytuacje nadal będą budziły kontrowersje wśród lekarzy różnych specjalności. Wyjątkową sytuacją jest zespół rozpadu guza, występujący w chorobach nowotworowych i limfoproliferacyjnych: może wówczas dojść do nagłego zagrażającego życiu wzrostu stężenia kwasu moczowego wymagającego szybkiego jego obniżenia [1; 2]. Jednoznacznym wskazaniem do leczenia farmakologicznego są nawracające napady dny, przewlekłe dnawe zapalenie stawów, obecność guzków dnawych i zmian typowych dla dny w badaniu radiologicznym. Leczenie dny – szczególnie w przypadku nawracających napa-

dów choroby i rozwoju przewlekłego dnawego zapalenia stawów – powinno być kompleksowe, co przedstawia poniższy schemat [1–9].



Rycina 5.1 Kompleksowe leczenie dny moczanej
Źródło: Opracowanie własne

5.2 LEKI STOSOWANE W DNIE MOCZANOWEJ

Wśród leków stosowanych w leczeniu dny moczanej tylko część z nich dostępna jest w Polsce. Dzielą się na trzy zasadnicze grupy: leki hamujące oksydazę ksantynową A, leki urykozuryczne (moczanopędne) B oraz leki biologiczne hamujące aktywność interleukiny 1 (IL-1) C. Poniżej przedstawiono leki stosowane w leczeniu dny.

	LEK	MECHANIZM DZIAŁANIA	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK
A	ALLOPURYNOL lek doustny (prep. Allupol, Milurit – ryczałt)	nieselektywny inhibitor oksydazy ksantynowej (analog puryn)	zmiany skórne, zespół nadwrażliwości na allopurynol	konieczne zmniejszenie dawki
	FEBUKSOSTAT lek doustny (odpłatność 100%)	bardziej selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej	napad dny w chwili rozpoczęcia leczenia, wzrost enzymów wątrobowych	bez modyfikacji dawki w 2–3. stadium
	PEGLOTYKAZA	rekombinowana urykaza, wlew dożylny	immunogenne, z czasem wytworzenie przeciwciał, reakcje anafilaksji, spadek ciśnienia tętniczego, zaostrzenia dny	bez modyfikacji dawki
	RASBURYKAZA (odpłatność 100%)	rekombinowany enzym oksydazy ksantynowej, wlew dożylny	immunogenne, z czasem wytworzenie przeciwciał, działa krótko	zapobieganie ostrej NN w przebiegu zespołu rozpadu guza po chemioterapii, bez modyfikacji dawki w NN

	LEK	MECHANIZM DZIAŁANIA	DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK
B	PROBENECYD	hamowanie reabsorpcji kwasu moczowego, stosowany przy zmniejszonym wydalaniu kwasu moczowego	ryzyko kamicy nerkowej	można w łagodnej i umiarkowanej PNN
	BENZBROMARON	stosowany przy zmniejszonym wydalaniu kwasu moczowego	uszkodzenie wątroby, zwiększone ryzyko kamicy nerkowej	
	SULFINPIRAZON	zmniejszenie reabsorpcji kwasu moczowego, zwiększenie wydalania	odczyny alergiczne, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia czynności nerek, wątroby	przeciwwskazany w PNN
	LESINURAD inhibitor transportera URAT 1 w kanaliku bliższym	zwiększa wydalanie kwasu moczowego	infekcje dróg moczowych, bóle pleców	badania III fazy próby podawania z inhibitorami oksydazy ksantynowej
	LOSARTAN POTASU (odpłatność 30% w zarejestrowanych wskazaniach)	zalecany chorym z nadciśnieniem tętniczym i dną moczaniową	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i błędnikowego, rzadziej kołatania serca, niedociśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, wysypka (ostrożnie u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym)	lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, nefropatii cukrzycowej, niewydolności serca, przeciwwskazany w zwężeniu tętnic nerkowych
	FENOFIBRAT (odpłatność 30% w zarejestrowanych wskazaniach)	zalecany chorym ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów i dną	wzrost transaminaz, uszkodzenie mięśni ze wzrostem kinazy kreatynowej, rabdmioliza	przeciwwskazany w niewydolności wątroby lub nerek (klirens < 20 ml/min), przeciwwskazany w zwężeniu tętnic nerkowych
	ATORWASTATYNA (odpłatność 30% w zarejestrowanych wskazaniach)	dną z towarzyszącymi zaburzeniami lipidowymi, zespołem metabolicznym	wzrost transaminaz, uszkodzenie mięśni ze wzrostem kinazy kreatynowej	nie wymaga modyfikacji dawki
C	ANAKINRA podanie podskórne	antagonista receptora interleukiny-1	reakcja alergiczna w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, neutropenia	
	KANAKINUMAB podanie	przeciwciało anty IL-1 β	stan zapalny w miejscu podania, zwiększone ryzyko zakażeń, neutropenia	
	RYLONACEPT	inhibitor IL-1 α i IL-1 β	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia	

Tabela 5.1 Leki stosowane w leczeniu dny. Kolorem zielonym zaznaczono preparaty stosowane w Polsce.

Źródło: Zmodyfikowano wg [1–3; 9]

Wśród leków obniżających stężenie kwasu moczowego najczęściej stosowane w codziennej praktyce są leki hamujące aktywność enzymu – oksydazy ksantynowej. W Polsce z tej grupy dostępny jest allopuryinol, izomer ksantyny rozkładany w organizmie do oksypuryenu. **Allopuryinol** hamuje oksydazę ksantynową i tym samym hamuje przemianę purynu do kwasu moczowego. Lek wydalany jest głównie przez nerki. Leczenie allopurynolem rozpoczyna się od małej dawki 100 mg i zwiększa dawki podtrzymujące od 200 do 600 mg, dawka maksymalna to 800 mg. Konieczna jest modyfikacja dawki (redukcja) u chorych z niewydolnością

nerek czy uszkodzeniem wątroby, wśród takich pacjentów w trakcie leczenia należy monitorować czynność tych narządów. Do najczęstszych działań niepożądanych podczas jego stosowania należą wysypka, wywołanie napadu dny, wymioty, biegunka. Rzadko może wystąpić niewydolność wątroby, nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, uszkodzenie szpiku. Szczególną uwagę należy zwrócić, gdy w trakcie leczenia allopurynolem wystąpi wysypka i niewydolność nerek, co może sygnalizować rozwój zespołu nadwrażliwości na allopuryinol (*allopurinol hypersensitivity syndrome* – AHS) [10]. Jest to potencjalnie groźna sytuacja, mogąca

zakończyć się nawet zgonem. Allopurynol wchodzi w interakcje z wieloma lekami, w tym azatiopryną, wydłużając jej czas działania – przy stosowaniu obu tych leków konieczna jest redukcja dawki azatiopryny, może nasilić toksyczność cyklosporyny i działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny) oraz teofiliny; wchodzi także w interakcje z salicylanami, konkurując z nimi przy wydalaniu z moczem.

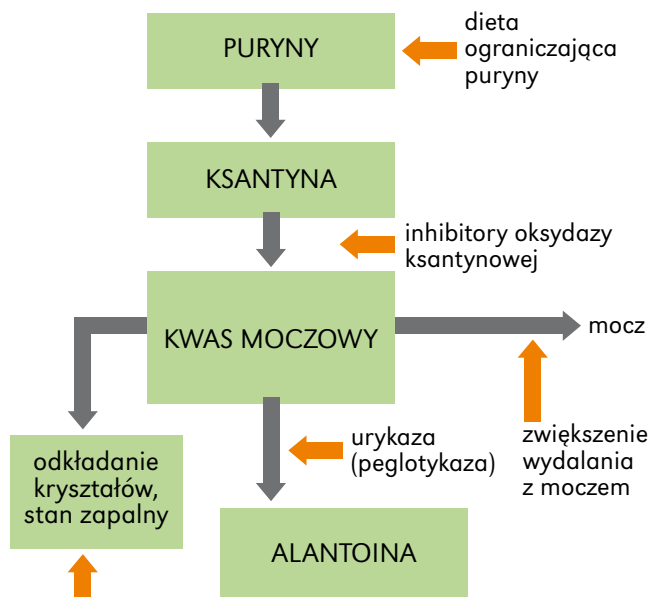
Febuksostat jest drugim lekiem, obecnie dostępnym już na polskim rynku, działającym w podobnym mechanizmie jak allopurynol. Lek ten ma stałe dawki 80 i 120 mg, a działania obniżającego stężenie kwasu moczowego możemy spodziewać się już po 2 tygodniach stosowania. Dawka nie wymaga modyfikowania u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Nie jest zalecany pacjentom z zastoinową niewydolnością krążenia oraz chorobą niedokrwienną serca. Rozpoczynając leczenie febeksostatem, należy się liczyć z możliwością napadu dny moczanej (uwolnienie moczanów ze złogów w tkankach); stąd zaleca się w początkowym okresie stosowanie profilaktyki lekami z grupy NLPZ (niesterydowych przeciwzapalnych). W czasie leczenia febeksostatem zmniejsza się częstość i nasilenie napadów. Nie wykazano, by febeksostat zwiększał toksyczność teofiliny, nie ma również konieczności modyfikacji dawki przy równoczesnym stosowaniu febeksostatu i warfaryny²¹. Wykazuje on również skuteczność w zapobieganiu ostrej hiperurykემii związanej z zespołem rozpadu guza u chorych z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego w trakcie chemioterapii [11]. Nie prowadzono badań nad interakcją cytotatyków²² działających przez oksydazę ksantynową z febeksostatem, nie zaleca się jednak ich jednoczesnego stosowania [12].

Kolchicyna wymaga również osobnego omówienia. Jest to alkaloid otrzymywany z nasion zimowita jesiennego (*Colchicum autumnale*). Ma działanie zarówno przeciwzapalne, jak i zmniejszające wytwarzanie kwasu moczowego. Jest to jednak związek o działaniu toksycznym, a dawka śmiertelna to ok. 1 mg/kg masy ciała. Maksymalna dawka dobową to 2–4 mg. Zgodnie z ostatnimi zaleceniami ACR nie stosuje się więcej niż 2 mg na dobę. Kolchicyna nie wiąże się z białkami i łatwo przenika do tkanek, wydalana jest głównie z żółcią, a tylko w 20% przez nerki. Wśród działań niepożądanych najczęściej obserwuje się zaburzenia z przewodu pokarmowego z biegunką, wymiotami,

może dojść do krwotocznego zapalenia żołądka i jelit, również do leukopenii i małopłytkowości, co wiąże się z wpływem kolchicyny na szpik. Mogą rozwinąć się objawy polineuropatii i osłabienia mięśni. W przypadku podania dożylnego może wystąpić wstrząs i zakrzepowe zapalenie żył. W Polsce lek stosowany jest w postaci doustnej (tabletki 0,5 mg). Kolchicyna skutecznie przerywa napady dny, jest używana również w małej dawce podtrzymującej (0,5–1 mg) w przypadku profilaktyki częstych napadów. Stosuje się ją także w leczeniu dny rzekomej (chondrokalcynozy), gorączki śródziemnomorskiej oraz w leczeniu zapalenia osierdzia razem z lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Aplikowanie kolchicyny zarezerwowane jest do leczenia ciężkich i częstych napadów dny.

5.3 ZASADY LECZENIA DNY

Dobór leków w leczeniu dny powinien być dostosowany do pacjenta zarówno pod względem osobniczej skuteczności leku/leków w przerwaniu napadu, jak i z uwzględnieniem chorób towarzyszących. Dysponując lekami o różnych punktach uchwytu (ryc. 5.2), w leczeniu kierujemy się wskazówkami wynikającymi z nasilenia objawów zapalenia, stężenia kwasu moczowego w surowicy czy istniejących chorób towarzyszących i nawyków żywieniowych.



hamowanie zapalenia
NLPZ, GKS, pc dla IL-1

Rycina 5.2 Wpływ leków na różne etapy metabolizmu zasad purynowych i przemiany kwasu moczowego
Źródło: Opracowanie własne wg [1–9]

²¹ Warfaryna – antagonistka kumaryny, stosowany w leczeniu przeciwkrzepliwym.

²² Merkaptopuryna/azatiopryna.

Inaczej postępuje się w przypadku ostrych napadów dny, a inaczej w przypadku przewlekłego zapalenia stawów.

Zgodnie z Evidence Based Medicine (EBM)²³ – niezależnie od kraju – należy brać pod uwagę aktualne rekomendacje towarzystw naukowych, które wynikają z przeprowadzonej analizy problemu przez uznanych ekspertów zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem tej choroby. Zalecenia takie przedstawiły w 2013 roku EULAR (European Lige Against Rheumatism) i w 2012 i kolejne 2014 roku ACR (American College of Rheumatology). Rekomendacje te są obecnie podstawą do postępowania w leczeniu dny [1–3]. Liczne publikacje dotyczące zaleceń postępowania w dnie moczanej w ostatnim czasie świadczą o dużym zainteresowaniu tym problemem międzynarodowych grup ekspertów.

5.3.1

OSTRY NAPAD DNY

Aby skutecznie przerwać napad, należy zastosować leczenie farmakologiczne w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów. Chorzy przyjmujący wcześniej lek obniżający stężenie kwasu moczowego (jak allopuryzol) nie powinni zarzucać tego leczenia. Do przerywania ostrego napadu dny zależnie od jego nasilenia można zastosować niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), przy łagodnym napadzie – w ocenie skali VAS < 6 (*visual analogue scale* 0–10) z zajęciem kilku drobnych czy 1–2 dużych stawów. Można również w monoterapii do przerywania napadu zastosować kolchicynę lub glikokortykoidy doustnie. Gdy napad ma postać ostrzejszą, w ocenie VAS ≥ 7, dotyczy dużych stawów czy wielu mniejszych (powyżej 4 stawów), należy rozważyć leczenie wielolekowe, w skojarzeniu np.: NLPZ + kolchicina; kolchicina + GKS; GKS dostawowo + doustnie NLPZ i/lub kolchicina.

Należy unikać stosowania równocześnie doustnie GKS i NLPZ ze względu na zwiększone wówczas ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Według zaleceń ACR i EULAR (2012 r.) nie było wskazania na konkretny preparat do przerywania napadu dny. Podkreśla się, by zastosować taki lek (czy zestaw leków), który okazał się skuteczny przy przerywaniu poprzednich napadów u danego chorego [1–3]. Jednak

wg przytaczanych powyżej rekomendacji z 2013 r., jako pierwszoplanowy lek uznano kolchicynę w dawce do 2 mg dziennie, leki niesteroidowe przeciwzapalne z glikokortykoidami lub bez po uwzględnieniu chorób współwystępujących i czynników ryzyka działań niepożądanych [4].

Za skuteczne uznaje się leczenie przynoszące 20% poprawy w pierwszej dobie i o 50% po 24 godzinach leczenia. Jeśli nie uzyskano takiego efektu, należy rozważyć dodanie kolejnego leku. W ciężkim napadzie i przy braku poprawy po stosowanym leczeniu istnieją próby wykorzystania terapii biologicznych – anakinry lub kanakinumabu (nie jest to leczenie obecnie dostępne w Polsce). Aby uniknąć powtarzalności napadów, można stosować kolchicynę w niskiej dawce (np. 0,5 mg do 1 mg) dziennie, NLPZ lub – w przypadku nieskuteczności czy nietolerancji kolchicyny i NLPZ – dopuszcza się stosowanie GKS w niskiej dawce (< 10 mg prednizolonu). Pomiędzy napadami powinno się utrzymywać stężenie kwasu moczowego < 6 mg/dl, optymalnie stosując allopuryzol w minimalnej skutecznej dawce, zaczynając od niskiej dawki allopuryzolu, czyli 100 mg/dz i zwiększając stopniowo do 300 mg/dz. Należy uwzględnić modyfikację dawki leku w przypadku niewydolności nerek lub rozważyć leczenie np. febusostatem, którego dawka nie musi być redukowana do 2–3. stadium niewydolności nerek. Szczególnie należy być ostrożnym przy stosowaniu allopuryzolu u osób z antygenem HLA B58 – dotyczy to niektórych populacji (koreańskiej, tajskiej, chińskiej). W tych grupach istnieje zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości na allopuryzol [10].

5.3.2

LECZENIE DNY PRZEWLEKŁEJ

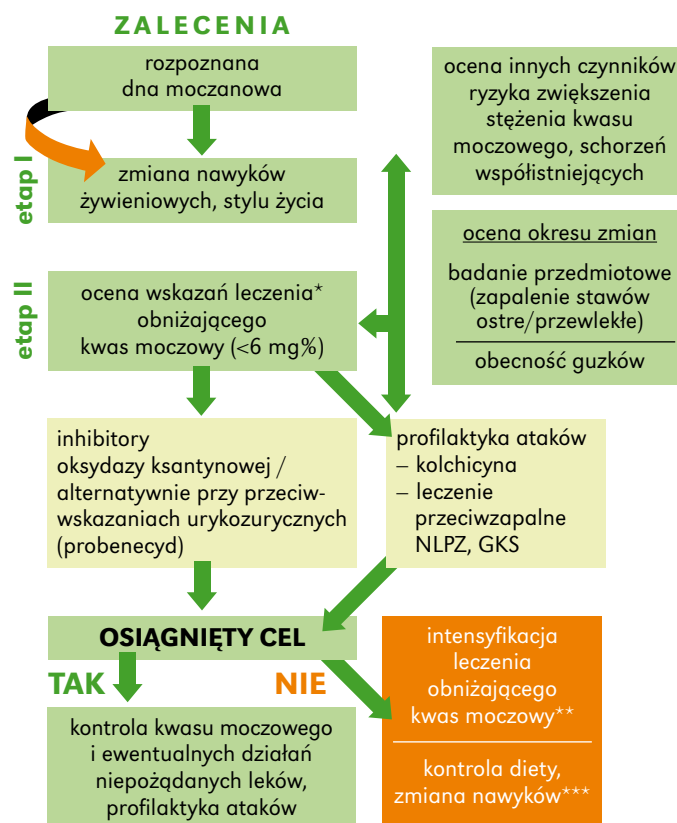
Stosowanie się do zaleceń żywieniowych, a więc ograniczenie ilości spożywanych puryn, wyeliminowanie z diety alkoholu (a szczególnie piwa), redukcja czy zachowanie prawidłowej masy ciała oraz kontrola stężenia kwasu moczowego i utrzymywanie go na poziomie < 6 mg/dl w surowicy (allopuryzol, febusostat) – to podstawowe zasady postępowania w dnie. Chory powinien unikać pokarmów zwiększających stężenie kwasu moczowego (podroby, mięso, owoce morza), ograniczyć spożycie alkoholu, a także produktów zawierających fruktozę (np. słodkie napoje). Dla odmiany – korzystnie wpływa jedzenie warzyw, chudego nabiału, jajek, chudego mięsa, orzechów oraz uzupełnianie witaminy C. Ważna jest zmiana stylu życia i rezygnacja z palenia tytoniu, dbanie o kondycję fizyczną. Chory na dnę powinien kontrolować ciśnienie

²³ EBM – ogólnie przyjęte określenie, w języku polskim rozumiane jako medycyna oparta na faktach.

tętnicze i w razie wzrostu leczyć, również istotne sta-
je się monitorowanie stężenia glukozy i lipidów. Ze
względu na uszkodzenie stawów, osłabienie struktur
władzadłowych i mięśniowych w leczeniu pozafarma-
kologicznym duże znaczenie ma rehabilitacja. Chorzy
z kamicą nerkową powinni dbać o odpowiednie na-
wodnienie organizmu (co najmniej 2 l płynu w ciągu
doby).

Dodatkowo w leczeniu farmakologicznym stosuje
się losartan potasu w przypadku współistniejącego
nadciśnienia tętniczego, a fenofibrat w przypadku
zaburzeń lipidowych. Chorzy z współistniejącymi
chorobami powinni być odpowiednio kontrolowani
i skutecznie (efektywnie) leczeni. Kontrola chorego
z dną moczanową powinna uwzględniać również ba-
dania przesiewowe w kierunku wystąpienia cukrzycy,
zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego, tak by
można było wdrożyć szybko właściwą terapię.

Rzadko stosuje się leki urykozuryczne, czyli
zwiększające wydalanie kwasu moczowego. W Polsce
z tej grupy osiągalny jest probenecyd, choć nie za-
wsze jest dostępny, w innych krajach również benzbromaron.
Leki te niosą ze sobą ryzyko rozwoju kamicy
nerkowej i są pożądane przy wystąpieniu zmniejszo-
nego wydalania kwasu moczowego (< 700 mg/dobę).
Ten ostatni może być hepatotoksyczny. W szczególnych
sytuacjach – jak np. zespół rozpadu guza (*tumor lysis
syndrome* TLS), który może wystąpić w trakcie leczenia
onkologicznego – stosuje się rasburykazę. Rasburykaza
(enzym przeprowadzający kwas moczowy w rozpusz-
czalną alantoinę) jest lekiem już dostępnym w Polsce
[13]. Jego stosowanie (tak jak i innego leku o podob-
nym mechanizmie działania – peglotykazy) wiąże się
z ryzykiem reakcji alergicznych, anafilaktycznych.
Należy brać pod uwagę, że oba te leki cechują się
znaczoną immunogennością. W przypadku częstych
nawrotów napadów dny i bardzo dużej aktywności za-
palnej stosuje się inhibitory receptora IL-1 (anakinra)
i anty IL-1 β (kanakinumab) oraz złożonego inhibitora
IL-1 α i IL-1 β (rylonacept) [14; 15]. Leki te nie są dostępne
w Polsce i mają wiele niepożądanych objawów. Zare-
zerwowano je do leczenia dny moczanowej przy dużej
aktywności zapalnej, częstych nawrotach zapalenia.
Leki biologiczne są przyszłością w leczeniu wielu
chorób, w tym i dny, ale ich szerokie stosowanie w tym
schorzeniu wymaga prowadzenia dalszych badań kli-
nicznych i dzielenia się doświadczeniem między bada-
czami. Ogólne propozycje leczenia dny moczanowej na
podstawie rekomendacji ACR z 2012 roku przedstawio-
no poniżej.



* Nadwaga, zaburzenia lipidowe, cukrzyca t. 2, nadciśnienie tętnicze, kamica nerkowa w wywiadach, zespół metaboliczny, choroby nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, nadużywanie alkoholu, leki zwiększające stężenie kwasu moczowego, zatrucie łożem, genetycznie uwarunkowane przyczyny zwiększenia stężenia kwasu moczowego, łuszczyca, choroby limfoproliferacyjne.

** Inhibitory oksydazy ksantynowej – XO1 (allopurynol / feboksostat), skojarzenie XO1 z lekiem urykozurycznym w maksymalnych tolerowanych dawkach, do rozważenia zastosowanie losartanu i fenofibratu (*off label*), w przypadku braku poprawy peglotykazy.

*** Zakaz picia alkoholu i palenia tytoniu, redukcja wagi ciała, dobre nawodnienie, unikanie słodkich gazowanych napojów, aktywność fizyczna.

Rycina 5.3 Propozycje leczenia na podstawie rekomendacji ACR z 2012 roku

Źródło: Opracowano na podstawie American College of Rheumatology 2012. *Arthritis Care & Research* 2012; 64 (10): 1431-1446

PODSUMOWANIE

Leczenie dny moczanowej powinno być kompleksowe i polegać na współpracy pomiędzy lekarzem i pacjentem. U podstaw leczenia leży zmiana nawyków żywieniowych i stylu życia, zastosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego, najczęściej hamujących aktywność enzymu – oksydazy ksantynowej (jak allopurynol lub feboksostat). Wprowadzenie, szczególnie allopurynolu, wymaga wiedzy o jego właściwym dawkowaniu oraz uwzględnienia przeciwwskazań do jego stosowania. W przypadku złej tolerancji allopurynolu, niewydolności nerek w stadium niewielkim lub

umiarkowanym dobrą opcją terapeutyczną dostępną już w Polsce jest febuxostat. W leczeniu dny należy się kierować aktualnymi zaleceniami i rekomendacjami ekspertów w zakresie diagnostyki i terapii dny EULAR/ACR. W przypadku częstych napadów dny i rozwoju objawów dny przewlekłej konieczne jest stałe stosowanie farmakoterapii ukierunkowanej na obniżenie kwasu moczowego, hamowanie zapalenia i – co bardzo ważne – połączenie farmakoterapii z modyfikacją stylu życia oraz unikanie czynników wywołujących napady. Wśród nowych obiecujących leków w terapii dny pojawiły się leki biologiczne, przede wszystkim hamujące aktywność IL-1. Optymalnym rozwiązaniem byłoby leczenie dny moczanowej, prowadzone przez reumatologa z pomocą dietetyka, rehabilitanta i lekarzy innych specjalności – zależnie od chorób towarzyszących.

BIBLIOGRAFIA

1. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. i wsp., 2012 *American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*, „Arthritis Care & Research”, 2012; 64 (10): 1431–1446
2. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. 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 & Research”, 2012; 64 (10): 1447–1461
3. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. i wsp., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*, „Ann Rheum Dis”, 2013; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
4. Sivera F., Andrés M., Carmona L. i wsp., *Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative*, „Ann Rheum Dis” 2014; 73: 328–335
5. Majdan M., *Dna moczanowa – nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne*, „Reumatologia”, 2013; 51 (1): 1–8
6. Gígiel E., Hrycaj P., *Nowe leki w leczeniu dny moczanowej*, „Reumatologia”, 2009; 47 (6): 344–347
7. Gińdzieńska-Sieśkiewicz E., Sierakowski S., Domysławska I. i wsp., *Dna moczanowa – aktualne spojrzenie na diagnostykę i leczenie*, „Reumatologia”, 2010; 48 (6): 425–428
8. Zimmermann-Górska I., *Aktualne możliwości leczenia chorych na dnę moczanową*, „Reumatologia”, 2009; 47 (2): 75–81
9. Puszczewicz M., Grygiel-Górniak B., *Dna moczanowa – nowe mechanizmy molekularne i możliwości terapeutyczne*, „Przeegląd Reumatologiczny”, 2014; 3 (45): 1–4
10. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., *HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol*, „Proc Natl Acad Sci U.S.A.”, 2005; 102 (11): 4134–4139
11. Koichiro M., Yasuhisa Y., Naoki K. i wsp., *Hypouricemic effect and safety of febuxostat used for prevention of tumor lysis syndrome*, „SpringerPlus”, 2014; 3: 501
12. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U., *Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study*, „Int J Rheumatol”, 2014; doi: 2014:123105
13. Wilson F.P., Berns J.S., *Tumor lysis syndrome: New challenges and recent advances*, „Adv Chronic Kidney Dis”, 2014; 21 (1), doi: 18-26.1155/2014/123105, Epub 2014, Sep 3
14. Ottaviani S., Moltó A., Ea H.K., Neveu S. i wsp., *Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases*, „Arthritis Res Ther”, 2013; 15 (5): R123
15. Schlesinger N., Mysler E., Lin H.Y., *Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study*, „Ann Rheum Dis”, 2011; 70 (7): 1264–71, doi: 10.1136/ard.2010.144063

6. ROLA DIETY W LECZENIU DNY MOCZANOWEJ I HIPERURYKEMII

Od dawna wiązano określone produkty spożywcze (jak np. alkohol) z wystąpieniem napadu dny. Odkąd można oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi oraz jego wydalanie z moczem, połączono wiele innych składników naszej codziennej diety z hiperurykemią. Obecnie nie podlega dyskusji fakt wpływu otyłości, niewłaściwego żywienia na rozwój zespołu metabolicznego i hiperurykemii. Dane epidemiologiczne trudno jednak porównywać pomiędzy różnymi populacjami, bo – jak wiadomo – odmienne są składniki codziennej diety w różnych rejonach świata. Postępująca globalizacja, przenikanie się kultur i migracja zmuszają do analizy poszczególnych składników diety, które dla populacji europejskiej mogą być dość egzotyczne. W gruncie rzeczy, dieta z ograniczeniem zasad purynowych i alkalizująca uważana jest za integralną część leczenia dny, przestrzeganie reguł dietetycznych po postawieniu jej rozpoznania pozwala niejednokrotnie ograniczyć stosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego, a czasem nawet je odstawić. Ma też korzystny wpływ zarówno na ograniczenie napadów dny, jak i częstości

występowania zespołu metabolicznego. Zmiana nawyków żywieniowych z ograniczeniem puryn i podaży kalorii korzystnie wpływa na wagę pacjenta, ogranicza nie tylko stężenie kwasu moczowego we krwi, lecz także zmniejsza insulinooporność tkanek i syntezę kwasu moczowego. Obniżenie kwasu moczowego, poprawa innych parametrów, takich jak stężenie cukru czy zawartość miażdżycorodnych frakcji lipidowych, np. LDL-C (low density) i TG (trójglicerydy) w surowicy – to dodatkowa korzyść. Uniknięcie rozwoju zespołu metabolicznego przez zastosowanie diety daje możliwość ograniczenia konieczności stosowania innych leków i unikanie ich interakcji oraz działań niepożądanych, co ma istotne znaczenie szczególnie u starszych pacjentów. Dietetycy stosują tzw. równoważniki kwasu moczowego przy opisie zawartości tego związku w produktach: 2,4 równoważnika odpowiada zawartości 1 mg kwasu moczowego w produkcie. Uważa się, że maksymalna ilość równoważników kwasu moczowego na dobę nie powinna przekraczać 500 mg. Uważa się też, że podstawą diety w dnie moczanowej powinno być ograniczenie podaży produktów wysoko-purynowych, w tym również roślinnych, produktów zmniejszających wydalanie kwasu moczowego oraz zakwaszających [1; 2]. Produkty zalecane i niezalecane przedstawiono w poniższej tabeli.

PRODUKTY ZALECANE	PRODUKTY DOZWOLONE w ograniczonych ilościach	PRODUKTY NIEZALECANE
<p>mleko i przetwory</p> <p>produkty zbożowe: biały chleb, makaron, kajzerka</p> <p>warzywa: ogórki, pomidory, kapusta surowa i kiszona, buraki czerwone, cukinia, marchew</p> <p>owoce: jabłka, gruszki, wiśnie, winogrona, czereśnie, brzoskwinie, truskawki, maliny, agrest</p> <p>mięso: chuda wędlina drobiowa</p> <p>tłuszcze: olej rzepakowy, oliwa z oliwek, olej słonecznikowy</p> <p>orzechy włoskie, ziemne</p>	<p>niektóre ryby: flądra, lin</p> <p>mięso wołowe, kielbasa wieprzowa, wołowa, parówki (max 100 g/dziennie)</p> <p>warzywa: fasola szparagowa, soczewica, groch, fasola biała, kapusta czerwona, kapusta włoska</p> <p>owoce: banany, melony</p>	<p>szynka, drób, cielęcina, wieprzowina, wołowina, jagnięcina, podroby</p> <p>ryby: łosoś, dorsz, makrela, pstrąg, karp, śledź</p> <p>warzywa: groszek zielony, kalafior, brokuły, brukselka, papryka, por, szpinak</p> <p>borowiki, pieczarki</p> <p>ostre przyprawy</p>

Tabela 6.1 Produkty zalecane i niezalecane u chorych z dną moczanową

Źródło: Opracowano wg [1; 2]

Pacjent powinien unikać alkoholu, zwłaszcza piwa i alkoholi wysokoprocentowych. Zaleca się ograniczenie spożycia tłuszczów, które nie mogą stanowić więcej niż 30% wartości energetycznej dziennych racji oraz słodzonych napojów zwiększających glikemię, powodujących hiperinsulinemię, a także zmniejszających wydalanie kwasu moczowego [3; 4]. Ostatnio zwrócono uwagę na wiśnie i ich przetwory jako produkty mogące istotnie obniżyć stężenie kwasu moczowego; dzieje się tak za sprawą zawartych tam antocyjanów i hydroksycynamonianu. Mają one też korzystny wpływ na profil lipidowy i hamują aktywność zapalną [5]. W diecie niewskazane jest picie w większej ilości kawy, nie rekomenduje się czarnej herbaty i kakao. Zaleca się alkalizujące wody i ogólnie prawidłowe nawodnienie organizmu. Dobry efekt obniżający stężenie kwasu moczowego mają mleko i jego produkty, chude mięso, miód, dżemy; również ryż, jajka, warzywa i soja. Istotne jest regularne spożywanie posiłków, unikanie jedzenia bezpośrednio przed snem (wskazane 3 godziny przed spoczynkiem). Należy w planowaniu diety zawsze uwzględnić dodatkowe schorzenia, takie jak zaburzenia lipidowe oraz cukrzycę. Ważny jest sposób przygotowania posiłków. I tak, zaleca się gotowanie i duszenie, niewskazane zaś – smażenie i pieczenie. Nie powinno się stosować diet opartych na tzw. głodówce, gdyż powodują one zwiększenie liczby ciał ketonowych, co może być przyczyną napadu dny [1].

PODSUMOWANIE

Ustalenie diety dla pacjenta z dną moczaniową czy hiperurykemią oraz czynnikami ryzyka rozwoju dny (np. zespół metaboliczny) wymaga wiedzy zarówno ze strony lekarza, jak i samego chorego. Dieta powinna uwzględniać nie tylko zmianę zasad żywieniowych, lecz także być uzupełniona o redukcję wagi ciała i odpowiednią aktywność fizyczną. Nie powinno się marginalizować jej znaczenia, szczególnie w dobie zagrożeń cywilizacyjnych, którymi są m.in. nadwaga i choroby układu krążenia. Pacjent świadomy zasad diety może w znaczący sposób wpłynąć na przebieg choroby i skuteczność leczenia dny moczaniowej, doprowadzić do poprawy klinicznej oraz ograniczenia konieczności stosowania leków.

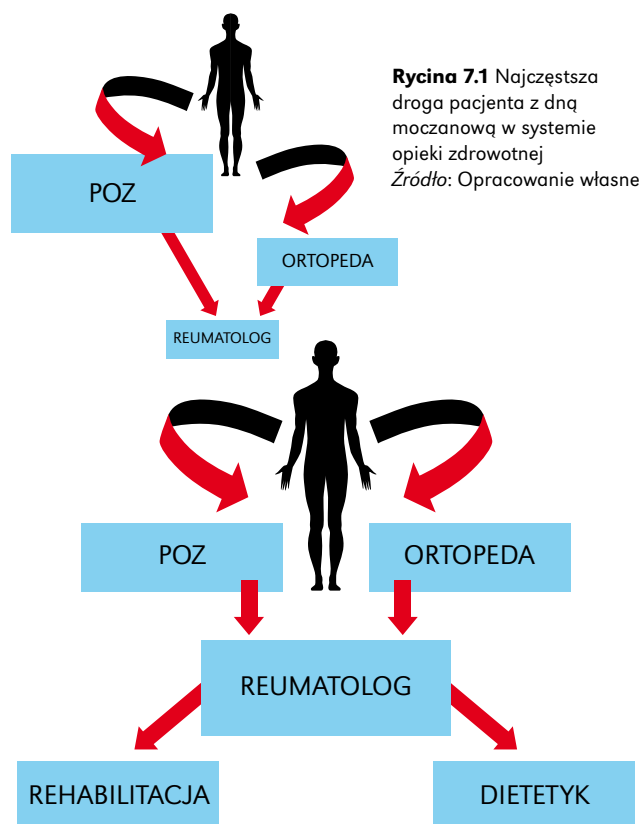
BIBLIOGRAFIA

1. Grygiel-Górniak B., Puszczewicz M.J., *Dieta w dnie moczaniowej i hiperurykemii – mity i fakty*, „Reumatologia”, 2014; 52 (4): 269–279
2. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. i wsp., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*, „Arthritis Care & Research”, 2012; 64 (10): 1431–1446
3. Snaitch M.L., *Gout: Diet and uric acid revisited*, „Lancet”, 2001; 358: 525
4. Shulten P., Thomas J., Miller M. i wsp., *The role of diet in the management of gout: a comparison of knowledge and attitudes to current evidence*, „J Hum Nutr Diet”, 2009; 22: 3–11
5. Zhang Y., Neogi T., Chen C., Chaisson C. i wsp., *Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks*, „Arthritis Rheum”, 2012; 64 (12): 4004–11

7. CHORY NA DNĘ MOCZANOWĄ W SYSTEMIE OPIEKI ZDROWOTNEJ – ROLA LEKARZA POZ I SPECJALISTY

Chory z napadem dny moczanowej czy bólem stawu o niejasnej przyczynie oraz ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi jest w większości przypadków diagnozowany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Niejednokrotnie ból stawu i hiperurykemia są jednoznacznie interpretowane jako dna moczanowa i chory otrzymuje lek obniżający stężenie kwasu moczowego oraz stawiane jest rozpoznanie M10 wg klasyfikacji ICD-10. Rzadko w takiej sytuacji pacjent jest kierowany do specjalisty reumatologa (ryc. 7.1). Jednak, jak przedstawiono wcześniej, w diagnostyce różnicowej dny moczanowej należy uwzględnić wiele jednostek chorobowych, a następnie zastosować odpowiednie leczenie. Chory z uszkodzeniem stawów w przebiegu dny moczanowej jest też często pacjentem poradni ortopedycznej lub chirurgicznej, a z powodu nawracających napadów kolki nerkowej czy stwierdzonej kamicy nerkowej może pozostawać pod opieką urologa. Wskazuje to na konieczność wielospecjalistycznej opieki medycznej pacjenta z dną moczanową. W wielu przypadkach diagnozowania dny nie wykonuje się badania na obecność kryształów kwasu moczowego w zajętych zapaleniem stawach bądź zmianach guzkowych. Badanie to stanowi podstawę rozpoznania dny zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [1–3]. Badanie na obecność kryształów kwasu moczowego jest sporadycznie wykonywane w warunkach gabinetu ortopedycznego, a praktycznie niemożliwe podczas wizyty u lekarza POZ. Hiperurykemia i zapalenie stawów spowodowane innymi przyczynami nie wykluczają się i mylnie postawione rozpoznanie może znacznie opóźnić właściwe postępowanie. Dotyczy to chorych z cukrzycą, zespołem metabolicznym, przyjmujących leki moczopędne i inne leki zwiększające stężenie kwasu moczowego. Szczególną grupę stanowią chorzy po przeszczepach narządów, którzy przyjmują leki, takie jak cyklosporyna czy takrolimus, będące przyczyną zwiększenia stężenia kwasu moczowego, ale również dny [4]. U pacjentów leczonych onkologicznie dochodzi niekiedy do gwałtownego i znacznego zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy – w tym wskazaniu stosowana jest rasburykaza (zarejestrowana również w Polsce) [5; 6]. Dobre efekty w profilaktyce ostrej hiperurykemii w zespole rozpadu guza przynosi febuksostat, również ze względu na możliwość stosowania bez modyfikacji dawki w łagodnej i umiarkowanej niewydolności

cierek. W codziennej praktyce lekarskiej skierowanie do reumatologa chorych z podejrzeniem dny moczanowej oraz z już rozpoznaną dną wydaje się dla pacjenta optymalnym rozwiązaniem. Optymalnym rozwiązaniem byłaby równoczesna pomoc dietetyka oraz możliwość rehabilitacji, szczególnie dla pacjentów z przewlekłym dnawym zapaleniem stawów (ryc. 7.2). Pacjenci zaś z dodatkowo rozpoznany zespół metaboliczny (z zaburzeniami lipidowymi, nadwagą, nadciśnieniem tętniczym), nieprawidłowym stężeniem cukru na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy, jawną cukrzycą i zwiększonym stężeniem kwasu moczowego powinni przechodzić nie tylko okresowe badania kontrolne, lecz także być edukowani w zakresie zaleceń żywieniowych i zmiany trybu życia [7]. Takie działania są wskazane ze względu na profilaktykę rozwoju dny moczanowej oraz innych chorób cywilizacyjnych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i choroby układu krążenia). Redukcja masy ciała może również przynieść korzystne efekty, a zalecenia żywieniowe mają znaczenie szczególnie dla populacji Europy czy Stanów Zjednoczonych, gdzie otyłość stała się epidemią [8]. Na rycinach poniżej przedstawiono najczęstszą obecnie (ryc. 7.1), jak i proponowaną (ryc. 7.2) drogę pacjenta z objawami sugerującymi dnę moczanową.



PODSUMOWANIE

Należy zauważyć, że obecny stan opieki nad chorym z dną moczaniową w Polsce jest niezadowalający. Pacjenci nie są właściwie diagnozowani – a co za tym idzie – niewłaściwie leczeni. Dotyczy to zarówno możliwości diagnostyki na etapie lekarza POZ, jak i u innych specjalistów. Leczenie często jest nieadekwatne do aktywności choroby i nie uwzględnia pozostałych czynników wpływających na rozwój dny moczaniowej. Również dawki leków, w tym szczególnie allopurynolu, są nieodpowiednie i zbyt rzadko rozważa się zastosowanie febuksostatu o wygodnym dla pacjenta stosowaniu (dwie dawki) oraz możliwości leczenia chorego z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek. W przypadku drugiego leku niewątpliwie jedną z przyczyn ograniczenia jego stosowania jest brak refundacji. Leczenie dny moczaniowej powinno być zgodne z aktualnymi rekomendacjami i uwzględniać leczenie chorób współtowarzyszących. Pacjent z dną moczaniową czy z jej podejrzeniem winien być skierowany do reumatologa, a w przypadku rozwoju powikłań narządowych, współistnienia innych schorzeń, pozostawać również pod opieką właściwych specjalistów (nefrologów czy diabetologów).

BIBLIOGRAFIA

1. Sivera F., Andrés M., Carmona L., *Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative*, „Ann Rheum Dis”, 2014; 73: 328–335
2. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. i wsp., *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*, „Arthritis Care & Research”, 2012; 64 (10): 1431–1446
3. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. 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 & Research”, 2012; 64 (10): 1447–1461
4. Gerster J.C., Dudler M., Halkic N., Gillet M., *Gout in liver transplant patients receiving tacrolimus*, „Ann Rheum Dis”, 2004; 63: 894–895
5. Majdan M., *Dna moczaniowa – nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne*, „Reumatologia”, 2013; 51 (1): 1–8
6. Wilson F.P., Berns J.S., *Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances*, „Adv Chronic Kidney Dis”, 2014; 21 (1): 18–26
7. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. i wsp., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*, „Ann Rheum Dis”, 2013; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
8. Pérez R.C., *Current mapping of obesity*, „Nutr Hosp”, 2013; 28 (5): 21–31

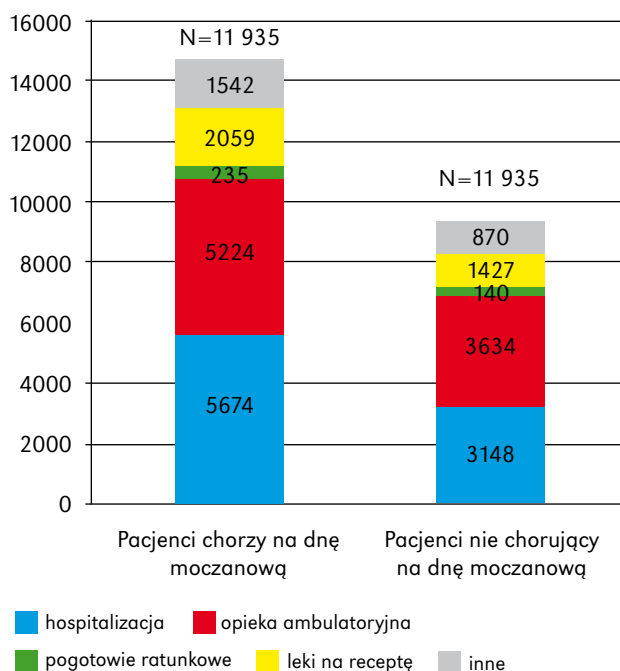
8. KOSZTY POŚREDNIE I BEZPOŚREDNIE DNY MOCZANOWEJ

Liczba publikacji naukowych dotyczących kosztów pośrednich i bezpośrednich związanych z dną moczaniową jest bardzo ograniczona. Ponadto, tylko nieliczne opisują populację europejską. Większość z nich została opracowana w Stanach Zjednoczonych.

8.1 KOSZTY CAŁKOWITE DNY MOCZANOWEJ

Wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Hiszpanii w latach 2003–2007 z udziałem 3130 chorych ze zdiagnozowaną dną moczaniową wskazują, że całkowity koszt leczenia pacjentów włączonych do badania w okresie 24 miesięcy wyniósł 7 mln euro, z czego 96,9% stanowiły koszty bezpośrednie, a 3,1% to koszty utraconej produktywności. Zgodnie z przewidywaniami koszty całkowite w grupie chorych, u których w ciągu 24 miesięcy wystąpiły od 1 do 2 napadów dny, były niższe niż u pacjentów, u których w analogicznym okresie wystąpiło powyżej 3 napadów choroby (odpowiednio: 2028,6 i 2662,2 euro). Aż 90,8% nakładów to wydatki poniesione na podstawową opiekę zdrowotną (POZ), natomiast 6,2% – na opiekę specjalistyczną [1].

Wyniki badania zrealizowanego przez Wu i wsp. w USA z udziałem 11 935 pacjentów w wieku 65 lat i więcej (chorych na dnę moczaniową) wykazały, że w 2005 roku średni całkowity bezpośredni koszt opieki zdrowotnej²⁴ pacjentów z dną moczaniową wyniósł 14 734 dolarów/rok. Dla porównania: u pacjentów, którzy nie chorują na dnę, w tej samej grupie wieku kwota ta osiągnęła poziom 9 219 dolarów/rok, czyli 5 515 dolarów mniej. Po uwzględnieniu chorób współistniejących oszacowano, że roczny całkowity bezpośredni koszt leczenia pacjentów z dną był o 3 038 dolarów (33%) wyższy niż w grupie pacjentów nie chorujących na dnę. Wykazano, że wysoki poziom kwasu moczowego w surowicy krwi (≥ 9 mg/dL) wiązał się ze wzrostem kosztu leczenia w skali roku o 3 103 dolarów. Rycina 8.1 przedstawia całkowity roczny koszt opieki zdrowotnej osób chorych na dnę w wieku 65 lat i powyżej w porównaniu do osób w analogicznym wieku, nie chorujących na dnę [2].



Rycina 8.1 Całkowity roczny koszt opieki zdrowotnej osób w wieku 65 lat i powyżej (w dolarach USA) z podziałem na osoby z dną moczaniową i bez

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [2]

W 2011 roku zespół Khanna oszacował, że roczny koszt leczenia 1 pacjenta w USA, u którego w ciągu 12 miesięcy wystąpiło powyżej 6 napadów choroby, wynosi 25 tys. dolarów. Natomiast w przypadku osoby z 3 napadami choroby w tym samym okresie, kwota ta stanowi już 18 tys. dolarów, a więc o 28% mniej. Dla porównania: średni roczny koszt leczenia pacjentów nie chorujących na dnę wynosi około 5 tys. dolarów [3].

Zespół Wertheimera dokonał w 2013 roku analizy dotyczącej kosztów opieki zdrowotnej generowanych przez osoby chore na dnę moczaniową w USA [4]. Wykazano, że średni roczny inkrementalny²⁵ koszt leczenia pacjenta chorego na dnę jest wyższy o ponad 3000 dolarów w porównaniu do osób nie chorujących na dnę moczaniową.

8.2 KOSZTY BEZPOŚREDNIE FARMAKOTERAPII W DNY MOCZANOWEJ

Analiza dokonana przez EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) wykazała, że roczne leczenie allopurynolem pacjenta z dną moczaniową jest bardziej efektywne, ale droższe niż leczenie lekami, które

²⁴ Uwzględniono wszystkie jednostki chorobowe i świadczenia.

²⁵ Różnica w kosztach pomiędzy dwiema porównywanymi wartościami.

nie obniżają poziomu moczanu, odpowiednio: 426,27 vs. 267,27 dolarów. Oszacowano, że średni jednostkowy koszt leczenia allopurynolem ostrego napadu choroby wyniósł 247,40 dolarów. W zależności od charakterystyki pacjenta wahał się od 99,59 do 489,26 dolarów. Jednak w perspektywie długoterminowej wykazano, że leczenie allopurynolem jest efektywne kosztowo [5].

W 2008 roku Gaffo i Saag dokonali analizy dotyczącej efektywności kosztowej leczenia dny moczanej [6]. Autorzy wykazali, że w horyzoncie czasowym od 1 do 2 lat, koszty leczenia febuksostatem w dawce 80–120 mg/dzień pacjenta chorego na dnę moczającą są porównywalne do kosztów leczenia allopurynolem w dawce 300 mg/dzień. Inkrementalny współczynnik koszt–efektywność wyniósł odpowiednio: 25 920 dolarów/QALY²⁶ i 24 342 dolarów/QALY [6].

8.3 KOSZTY POŚREDNIE W DNI MOCZANOWEJ

Wyniki przytaczanego badania przeprowadzonego przez zespół Sicras-Mainar w Hiszpanii wykazały wyższą absencję chorobową i ryzyko utraty pracy w grupie pacjentów chorych na dnę, u których w ciągu roku wystąpiło powyżej 3 napadów choroby, w porównaniu do pacjentów, u których wystąpiło od 1 do 2 napadów dny, odpowiednio: średnio 2,6 vs. 0,6 dnia ($p < 0,001$) i 2,3 vs. 1,2, ($p < 0,006$) [1].

Wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego w 2010 roku na łącznej grupie 620 pacjentów ze zdiagnozowaną dną moczającą, pochodzących z USA, Wielkiej Brytanii, Francji i Niemiec wykazały, że istnieje zależność istotna statystycznie między występowaniem guzków dnawych a utratą pracy ($p < 0,001$). W grupie pacjentów chorych na dnę, u których guzki dnawe nie występowały, średni odsetek osób, które straciły zatrudnienie wyniósł 23,42%, natomiast w grupie osób, u których guzki te występowały, wartość odsetka wyniosła 32,13%. Całkowita utrata zdolności do pracy wystąpiła średnio u 27,59% osób, które nie miały guzków dnawych, oraz u 34,51% osób, u których guzki te wystąpiły ($p = 0,002$). Autorzy badania zaobserwowali również, że im u chorego występuje więcej napadów dny w ciągu ostatnich 12 miesięcy, tym większe ryzyko utraty pracy z powodu choroby [7].

Podobne zależności zaobserwowano w przytaczanej analizie dokonanej przez zespół Wertheimera. Wykazano bowiem, że pacjenci chorzy na dnę opuszczają średnio rocznie powyżej 5 dni w pracy z powodu

tej choroby. Oznacza to, że w ciągu roku osoba chora na dnę generuje koszty utraty produktywności rzędu 833 dolarów. Natomiast zagregowany koszt utraty produktywności na skutek dny moczanej wynosi 2,6 miliarda dolarów. Szacuje się więc, że łącznie rocznie koszty pośrednie i bezpośrednie generowane przez chorych na dnę moczającą stanowią powyżej 6 miliardów dolarów [4].

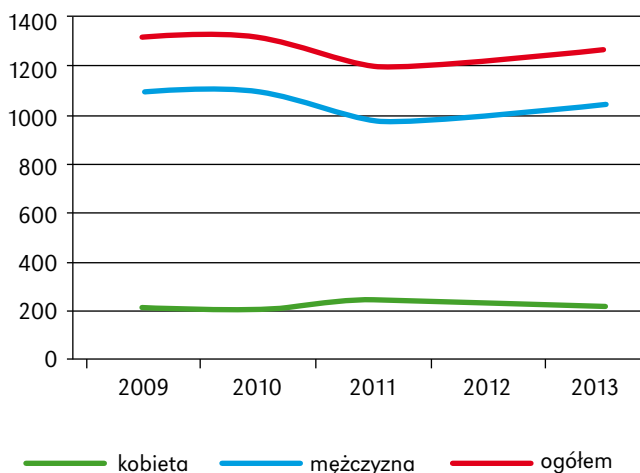
8.4 DOSTĘPNE DANE NA TEMAT KOSZTÓW POŚREDNICH I BEZPOŚREDNICH W DNI MOCZANOWEJ W POLSCE

Jak zostało wspomniane na wstępie, dostęp do danych na temat kosztów pośrednich i bezpośrednich dny moczanej jest bardzo ograniczony. Dotyczy to szczególnie Polski, gdzie nie opublikowano żadnych opracowań poświęconych temu zagadnieniu. Ogólnodostępne dane urzędowe są fragmentaryczne i przedstawiają jedynie wycinek obecnej sytuacji. Przykładem może być kwestia kosztów bezpośrednich związanych z leczeniem dny. Na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dostępne są jedynie informacje o świadczeniach zrealizowanych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP: H98 – Krystalopatie). Dna moczająca prowadzona jest również w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), gdzie większość świadczeń rozlicza się za pośrednictwem stawki kapitałowej. Uniemożliwia to określenie nakładów przeznaczanych w ramach POZ bezpośrednio na opiekę medyczną chorych z dną moczającą.

8.4.1 NARODOWY FUNDUSZ ZDROWIA: HOSPITALIZACJE

W systemie JGP hospitalizacje z powodu dny moczanej rozliczane są w ramach grupy H98 (krystalopatie). Krystalopatie to choroby spowodowane przez kryształy moczanów, które wytrącają się przy nadmiernym stężeniu kwasu moczowego. W 2013 r. NFZ rozliczył łącznie 1267 hospitalizacji w ramach grupy H98. Według sprawozdawanych danych przyczyną tych hospitalizacji były: dna idiopatyczna (51,8%), dna nieokreślona (39,6%), inne wtórne przyczyny dny (2,8%), inne chondrokalcynozy (2%) oraz dna spowodowana niewydolnością nerek (1,9%). Należy jednak zauważyć, że zdecydowana większość ataków dny jest leczona w trybie ambulatoryjnym, więc dane te nie oddają rzeczywistego obrazu sytuacji.

²⁶ Ang. *quality adjusted life year* – rok życia skorygowany o jakość.



Rycina 8.2 Hospitalizacje rozliczone w latach 2009–2013 w ramach grupy H98 na podstawie danych NFZ

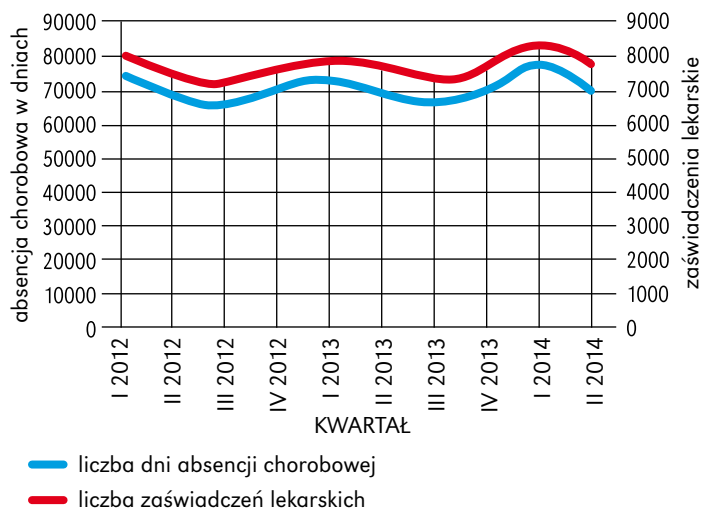
Źródło: Opracowanie własne na podstawie [8]

Średnia wartość hospitalizacji w ramach grupy H98 wyniosła 1878,18 zł. Oznacza to, że łączny koszt hospitalizacji z powodu dny moczanej z perspektywy płatnika wyniósł blisko 2,4 mln zł w 2013 roku. Większość z nich była realizowana przez oddziały reumatologiczne (65,7%). Mediana czasu pobytu pacjentów wyniosła 8 dni. Chorzy z powodu dny moczanej hospitalizowani byli również na oddziałach chorób wewnętrznych (28,5%; mediana czasu pobytu 6 dni) oraz na oddziałach ortopedii i traumatologii narządu ruchu (3,6%, mediana 4 dni) [8].

8.4.2

ZAKŁAD UBEZPIECZEŃ SPOŁECZNYCH – ZWOLNIENIA LEKARSKIE I RENTY

W 2012 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych zarejestrował łącznie 30 346 zwolnień lekarskich, w których jako przyczynę wskazano dnę moczową (ICD10: M10). Łączna liczba dni absencji wygenerowanych przez osoby z tą chorobą wyniosła 279 892. W 2013 roku z powodu dny moczanej wystawiono 30 602 zwolnień lekarskich, które łącznie były przyczyną 280 130 dni absencji chorobowej. W pierwszej połowie 2014 roku lekarze wystawili 16 369 zwolnień na łączną sumę 147 775 dni [9]. Łączna liczba dni absencji chorobowej oraz liczba zaświadczeń lekarskich spowodowanych dną moczową w ostatnich latach utrzymywała się na zbliżonym poziomie. Analiza danych w podziale na kwartały ujawnia pewne sezonowe fluktuacje. Przeważnie w pierwszym kwartale następuje wzrost łącznej liczby dni absencji i zaświadczeń lekarskich, a w trzecim maleje.



Rycina 8.3 Łączna liczba dni absencji chorobowej oraz wydanych zaświadczeń lekarskich z powodu dny moczowej (M10) w kwartałach 2012–2014 na podstawie danych ZUS

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [9]

Średnia długość trwania zwolnienia lekarskiego z powodu dny moczowej w 2012 i 2013 roku wyniosła 9,2 dnia. W pierwszym półroczu 2014 r. wartość ta obniżyła się o około 0,2 dnia, ale zmiana może mieć przypadkowy, niesystematyczny charakter.

Aby określić wysokość strat dla gospodarki spowodowanych absencją chorobową w następstwie dny moczowej należy posłużyć się którąś z dostępnych metod szacowania kosztów pośrednich. Jedną z najczęściej stosowanych jest metoda oparta na utraconym produkcie krajowym brutto na osobę pracującą. Jak zostało wcześniej zaprezentowane, dna moczowa była w 2013 r. przyczyną ponad 280 tys. dni zwolnień lekarskich, co przekłada się na 767 osobolat absencji chorobowej. PKB w przeliczeniu na jednego pracującego wyniósł w 2013 r. 104 101 zł. Przy liczeniu kosztów pośrednich przyjmuje się zazwyczaj tzw. współczynnik korygujący na poziomie 0,65, który odpowiada relacji krańcowej do średniej wydajności pracy przyjmowanej przez Komisję Europejską. Na tej podstawie można oszacować, że wartość utraconej produktywności w następstwie absencji chorobowej spowodowanej dną moczową w 2013 r. wyniosła blisko 52 mln zł.

ZUS nie udostępnia danych na temat struktury rent z tytułu niezdolności do pracy w podziale na poszczególne jednostki chorobowe. Jedyne dane zawierające takie informacje to zestawienia dotyczące orzeczeń lekarskich do celów rentowych. W 2013 roku dna moczowa była przyczyną 23 pierwszorazowych orzeczeń o niepełnosprawności. Wszystkie dotyczyły mężczyzn. W 22 przypadkach orzeczono częściową niezdolność do pracy, a w 1 całkowitą. Orzeczeń ponow-

nych o niezdolności do pracy z powodu dny moczanej łącznie było 191 (184 dotyczyły mężczyzn, a 7 kobiet). W 147 przypadkach orzeczono częściową, a w 7 całkowitą niezdolność do pracy. Dodatkowo u 7 osób stwierdzono niezdolność do samodzielnej egzystencji. Nie znając całkowitej liczby rent wypłacanych z powodu niezdolności do pracy w następstwie dny moczanej, nie jest możliwe oszacowanie kosztów utraty produktywności w wyniku tej choroby ani łącznej kwoty świadczeń rentowych wypłacanych przez ZUS tym osobom.

PODSUMOWANIE

Dane ZUS na temat absencji chorobowej nie obejmują całej populacji, ale i tak stanowią cenne źródło informacji. Na ich podstawie można stwierdzić, iż dna moczana (ICD10: M10) w 2013 roku była przyczyną wystawienia ponad 30 tys. zwolnień lekarskich na łączną liczbę 280 tys. dni. Dla porównania: reumatoidalne zapalenie stawów (M05-M06) spowodowało w tym samym okresie blisko 35 tys. zwolnień na ponad 550 tys. dni. Na podstawie szacunków określono, że koszt utraconej produktywności w wyniku absencji chorobowej spowodowanej dną moczaną w 2013 r. wyniósł blisko 52 mln zł. Należy zauważyć, że absencja nie jest jedyną składową kosztów pośrednich choroby. Z przeprowadzonych w innych schorzeniach analiz wynika, że koszty nieefektywnej obecności w pracy (prezenteizm) spowodowanej chorobą, często parokrotnie przewyższają koszty samej absencji. Jednak bez przeprowadzenia dodatkowych badań nie jest możliwe określenie poziomu prezenteizmu u chorych z dną moczaną.

Dostęp do danych dotyczących kosztów bezpośrednich leczenia dny moczanej jest jeszcze bardziej ograniczony niż w przypadku kosztów pośrednich. Jedyne dane na ten temat pochodzą ze statystyk JGP. Analiza grupy H98 wskazuje, że koszt hospitalizacji z powodu dny moczanej wyniósł łącznie 2,4 mln zł. Niestety, dane na temat kosztów opieki ambulatoryjnej oraz POZ w tym przypadku nie są dostępne. Bazując jednak na szacunkach wskazujących, że w Polsce mamy do czynienia z 1 do 2% osób cierpiących na dnę moczaną, można przypuszczać, że są one wysokie.

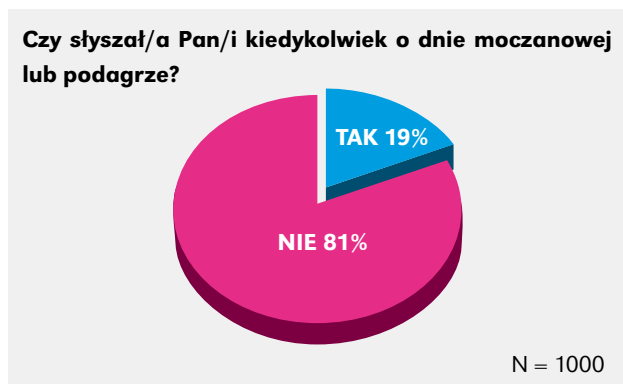
BIBLIOGRAFIA

1. Sicras-Mainar A., Navarro-Artieda R., Ibáñez-Nolla J., *Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study*, „Reumatol Clin”, 2013; 9 (2): 94–100
2. Wu E.Q., Patel P.A., Yu A.P. i wsp., *Disease-related and all-cause health care costs of elderly patients with gout*, „Journal of Managed Care Pharmacy”, 2008; 14 (2): 164–175
3. Khanna D., Forsythe A., Khanna P.P., *Patient management/ Treatment and out-comes of gout between primary care physicians and rheumatologists: A chart review of 1,039 patients with gout in the United States*, „Arthritis Rheum”, 2011; 63 (10): 1035
4. Wertheimer A., Morlock R., Becker M.A., *A revised estimate of the burden of illness of gout*, „Current Therapeutic Research”, 2014; 75: 1–4
5. Zhang W., Doherty M., Bardin T. i wsp., *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*, „Ann Rheum Dis”, 2006; 65: 1312–1324
6. Gaffo A.L., Saag K.G., *Febuxostat: The evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout*, „Core Evidence”, 2009; 4: 25–36
7. Khanna P.P., Nuki G., Bardin T. i wsp., *Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey*, „Health and Quality of Life Outcomes”, 2012; 10: 117
8. *Statystyka JGP*, Narodowy Fundusz Zdrowia, [Online] [Cited: 10 27, 2014.], <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=267>
9. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny ZUS. [Online] [Cited: 10 27, 2014.], <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

9. WIEDZA NA TEMAT DNY MOCZANOWEJ W SPOŁECZEŃSTWIE

Zasadniczą kwestią w dyskusji na temat profilaktyki dny oraz jej powikłań jest ocena aktualnego stanu wiedzy społeczeństwa dotyczącej tego zagadnienia. Nie można oczekiwać od osób znajdujących się w grupie ryzyka stosowania zasad profilaktyki dny, jeśli w ogóle nie zdają sobie sprawy z istnienia zagrożenia.

Kwestia wiedzy społeczeństwa na temat dny budzi pewnego rodzaju kontrowersje. Z jednej strony to doskonale znana medycynie jednostka chorobowa opisana szeroko w literaturze pięknej, stąd niekiedy uznawana wręcz za „chorobę literacką”. Z drugiej, temat dny znajduje się na marginesie zainteresowań mediów i doniesienia na jej temat zdarzają się jedynie sporadycznie. Przekłada się to bezpośrednio na dostęp opinii publicznej do informacji na ten temat. Można zaryzykować stwierdzenie, że kwestia, której nie ma w mediach, będzie również marginalizowana przez szeroko rozumianą opinię publiczną. By zweryfikować tę hipotezę, w ramach prac nad niniejszym raportem przeprowadzono we wrześniu 2014 r. sondaż opinii publicznej na reprezentatywnej próbie 1000 mieszkańców Polski w wieku 15 lat i więcej. Poniżej znajdują się najważniejsze wyniki.



Rycina 9.1 Rozpoznawalność terminu „dna moczanowa” lub „podagra”
Źródło: Opracowanie własne

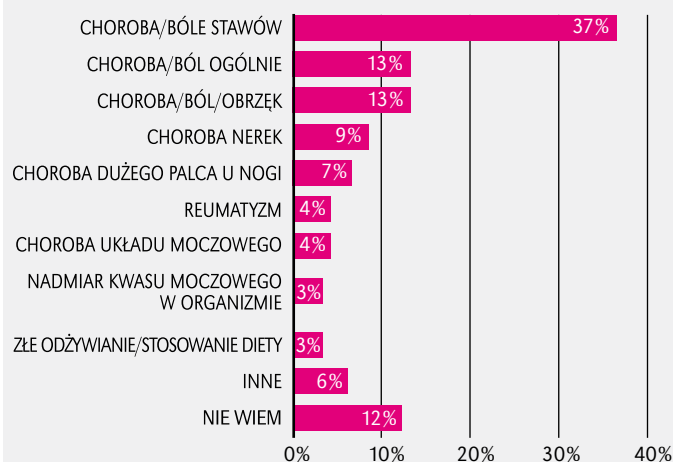
Jedno z głównych pytań dotyczyło znajomości terminu „dna moczanowa” lub „podagra”. Zaledwie 19% spośród dorosłych mieszkańców Polski deklaruje, iż słyszało kiedykolwiek o tej jednostce chorobowej. Paradoksalnie, termin ten jest częściej rozpoznawany przez kobiety (22%) niż mężczyzn (16%), mimo że to mężczyźni są bardziej zagrożeni dną moczanową. Zgodnie z przypuszczeniami częściej o tej chorobie słyszały

osoby powyżej 40. roku życia. Najwyższy odsetek (27%) zaobserwowano w grupie respondentów mających 60 lat lub więcej. Z kolei wśród osób w wieku 15–19 i 20–29 lat poziom rozpoznawalności terminu „dna moczanowa” jest bardzo niski i oscyluje między 8 a 9%. Wykształcenie respondentów również wpływa na wiedzę na temat tej choroby. Wśród osób z wykształceniem podstawowym zaledwie 11% słyszało kiedykolwiek o dnie moczanowej lub podagrze. W grupach respondentów posiadających wykształcenie zawodowe, średnie lub wyższe ten odsetek był istotnie wyższy i wynosił odpowiednio: 19%, 21% i 24%. Wielkość miejscowości zamieszkania nie wpływała w znaczny sposób na znajomość terminu „dna moczanowa”. Odsetek odpowiedzi twierdzących wahał się między 16 a 20%. Wyjątek stanowili mieszkańcy miast liczących od 20 do 100 tys. mieszkańców, gdzie znajomość tego terminu deklarowało 27% badanych.

9.1 SKOJARZENIA RESPONDENTÓW ZWIĄZANE Z DNĄ MOCZANOWĄ

Osoby, które zadeklarowały znajomość terminu „dna moczanowa” lub „podagra”, dopytano o skojarzenia związane z tą chorobą. Ponad jedna trzecia badanych wskazała na chorobę manifestującą się między innymi bólem stawów. Ogólnie większość respondentów wiązała dnę moczanową z dolegliwościami bólowymi. Często również pojawiało się odniesienie do nóg lub dużego palca u stopy, co można połączyć z objawami podagry. Zdarzały się również skojarzenia związane z chorobą układu moczowego lub nerek, a także nad-

Z czym kojarzy się Panu/i dna moczanowa lub podagra?



Rycina 9.2 Skojarzenia respondentów związane z dną moczanową
Źródło: Opracowanie własne

miarem kwasu moczowego w organizmie. Wśród podanych odpowiedzi pojawiły się również powiązania ze złym odżywianiem i dietą, ale miało to charakter sporadyczny (3% osób, które słyszały o dnie moczanowej lub podagrze). Aż 12% osób z tej grupy nie było w stanie podać żadnego skojarzenia.

PODSUMOWANIE

Badanie potwierdziło przypuszczenia dotyczące niskiego poziomu świadomości i wiedzy społeczeństwa na temat dny moczanowej. Niespełna jedna na pięć badanych osób słyszała o tej jednostce chorobowej. Zaskakujące, że częściej wiedzę o tym zagadnieniu deklarują kobiety, u których dna występuje znacznie rzadziej niż u mężczyzn. Problem stanowi również fakt, że osoby w średnim wieku oraz młode mają bardzo niski poziom erudycji na temat tej choroby. Skuteczna profilaktyka zakłada odpowiednio wczesną redukcję czynników ryzyka. Nie jest to możliwe, jeśli osoby będące w grupie ryzyka nie będą świadome potencjalnego zagrożenia. Dlatego istnieje konieczność pilnego podjęcia działań mających na celu wzrost świadomości społeczeństwa w zakresie wiedzy o dnie moczanowej, jej powikłaniach oraz profilaktyce.

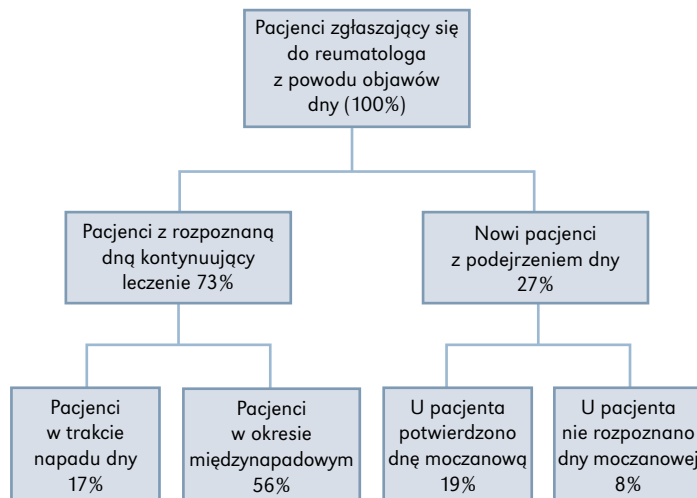
10. DNA MOCZANOWA W PRAKTYCE LEKARZA REUMATOLOGA – WYNIKI BADANIA

We wcześniejszych rozdziałach zaprezentowano wyniki badania opinii publicznej dotyczącego stanu wiedzy społeczeństwa na temat dny moczanowej. Okazało się, że o tej jednostce chorobowej słyszał mniej niż jeden na pięciu dorosłych mieszkańców Polski, mimo że dna moczanowa należy do jednej z najczęściej występujących zapalnych chorób stawów. Drugi etap badania sondażowego realizowanego na potrzeby niniejszego raportu koncentrował się na grupie lekarzy reumatologów. Jego celem było poznanie obecnej sytuacji dotyczącej leczenia dny moczanowej z perspektywy lekarza. Na potrzeby eksploracji dobrano próbę losowo-kwotową 150 reumatologów z całego kraju. Dodatkowymi wymogami przy włączeniu do badania było praktykowanie w ramach ambulatoryjnej opieki (minimum 3 pełne dni w tygodniu) oraz konsultowanie w ciągu ostatniego miesiąca przynajmniej jednego pacjenta z dną moczanową. Poniżej przedstawiono uzyskane wyniki.

10.1 PACJENT Z DNĄ MOCZANOWĄ U REUMATOLOGA

Wyniki badania pokazały, że średnio co piąty pacjent (20%) jest u reumatologa z powodu dny moczanowej lub z jej podejrzeniem. Statystycznie, reumatolog przyjmuje 16 takich osób w ciągu miesiąca. W tej grupie około 73% stanowią chorzy kontynuujący leczenie wcześniej rozpoznanej dny moczanowej. Pozostałe 27% to osoby z jej podejrzeniem, np. w związku z rozpoznaną hiperurykemią. Mniej więcej u jednej trzeciej z tej grupy nie potwierdza się przypuszczenie dotyczące występowania dny moczanowej, ale często reumatolog decyduje się pozostawić takiego pacjenta pod obserwacją, co z medycznego punktu widzenia jest uzasadnione (ryc. 10.1).

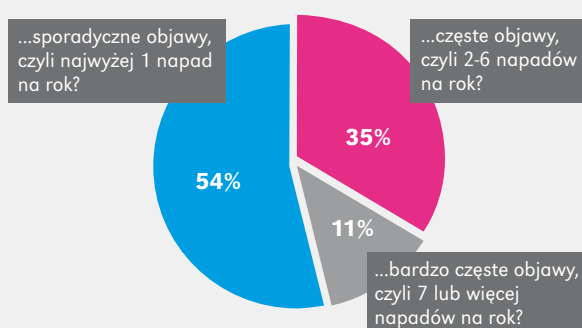
Z deklaracji reumatologów wynika, że wśród pacjentów, u których wcześniej rozpoznano dnę moczanową, 11% ma bardzo częste napady choroby, tzn. 7 razy w roku lub częściej. U nieco ponad jednej trzeciej (35%) napady występują od 2 do 6 w ciągu roku. Dominującą grupę (54%) wśród pacjentów z dną leczonych przez reumatologów stanowią osoby mające napady raz w roku lub rzadziej (ryc. 10.2).



Rycina 10.1 Struktura pacjentów zgłaszających się do reumatologa z powodu objawów dny moczanowej

Źródło: Opracowanie własne

Jaka część pacjentów z dną, przychodzących na kontrolę ma...



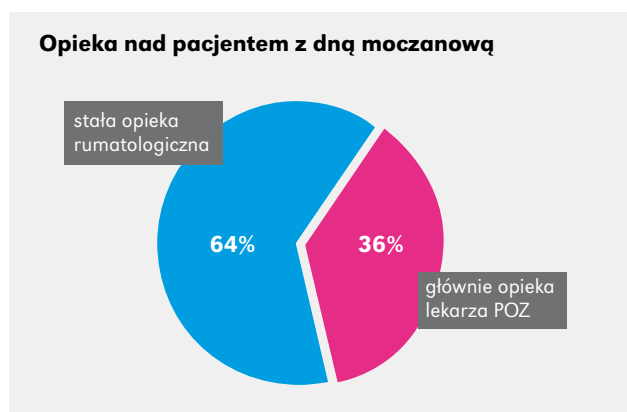
Rycina 10.2 Struktura pacjentów kontynuujących leczenie dny moczanowej u reumatologa ze względu na częstość występowania objawów (N = 150, średnie ważone na podstawie oszacowań badanych reumatologów)

Źródło: Opracowanie własne

10.2 REUMATOLOG VS. LEKARZ POZ

Wyniki badania ujawniły, że u znacznej części pacjentów zgłaszających się do reumatologa w związku z dną moczanową, choroba została wcześniej rozpoznana przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W takiej sytuacji chorzy ci zazwyczaj stosują już leki obniżające poziom kwasu moczowego. Szacuje się, że wśród pacjentów kontynuujących leczenie takie osoby stanowią blisko połowę (44%). Z drugiej strony oznacza to, że ponad połowa (56%) osób z dną moczanową miała postawione pierwsze rozpoznanie

i wdrożone właściwe leczenie dopiero w trakcie wizyty u reumatologa (ryc. 10.3).



Rycina 10.3 Struktura pacjentów kontynuujących leczenie dny moczaniowej u reumatologa z uwzględnieniem lekarza prowadzącego (N = 150, średnie ważone na podstawie oszacowań badanych reumatologów)

Źródło: Opracowanie własne

Okolo jedna trzecia (36%) spośród pacjentów z rozpoznaną dną moczaniową, którzy zgłaszają się do reumatologa, to osoby na co dzień prowadzone przez lekarza POZ (pozostałe dwie trzecie leczone są przez reumatologów). Najczęściej wymienianą (47%) przyczyną poszukiwania przez nich pomocy u specjalisty jest zaostrzenie przewlekłej choroby lub ostry napad dny. Drugą pod względem częstości występowania przyczyną (43%), skłaniającą pacjenta do konsultacji u reumatologa, jest nieskuteczność leczenia dny przez lekarza POZ. Przejawem tego jest między innymi zwiększenie częstości napadów oraz przejście choroby w stan przewlekły. Pacjenci prowadzeni przez lekarzy POZ niekiedy zgłaszają się również w celu weryfikacji zleconego leczenia (10%) lub z powodu rozwoju innych dolegliwości i zmian stawowych (5%). Reumatolodzy wskazują jako powód wizyty również potrzebę otrzymania rozmaitych zaświadczeń lub nietolerancję stosowanego leczenia, ale są to sytuacje sporadyczne.

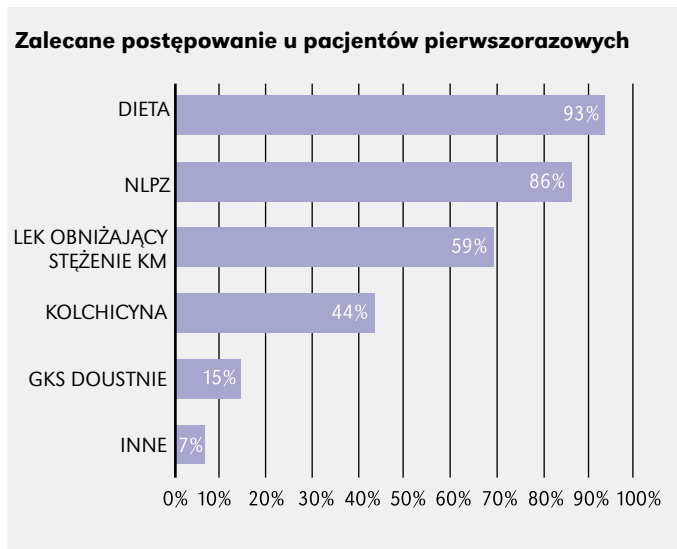
10.3 PACJENCI PIERWSZORAZOWI Z PODEJRZENIEM DNY MOCZANOWEJ

Przeciętnie do reumatologa zgłasza się od 4 do 5 osób miesięcznie z podejrzeniem dny moczaniowej (średnio 4,5 osoby/miesiąc). Wśród pacjentów zgłaszających się po poradę pierwszorazową związaną z objawami dny moczaniowej w 72% przypadków lekarz rozpoznaje tę chorobę. U pozostałych osób stwierdza się jedynie hiperurykemię (28%). Ponad jedna trzecia (34%) pacjentów zgłaszających się po raz pierwszy do

reumatologa w związku z objawami dny ma już uszkodzenia stawów związane z przebiegiem tej choroby. Świadczy to o późnym diagnozowaniu w Polsce dny moczaniowej.

Blisko dwóch na trzech pacjentów pierwszorazowych (62%) kierowanych jest przez lekarza POZ. Pozostałe osoby zapisują się na wizytę w związku z zaleceniami ortopedy (12%) lub innego specjalisty (7%). Niekiedy również reumatolog w trakcie leczenia innego schorzenia zaczyna podejrzewać występowanie dny moczaniowej (10%). Prawie co dziesiąty pacjent (9%) zgłasza się do reumatologa bez skierowania (jest to możliwe jedynie w systemie niepublicznej opieki zdrowotnej).

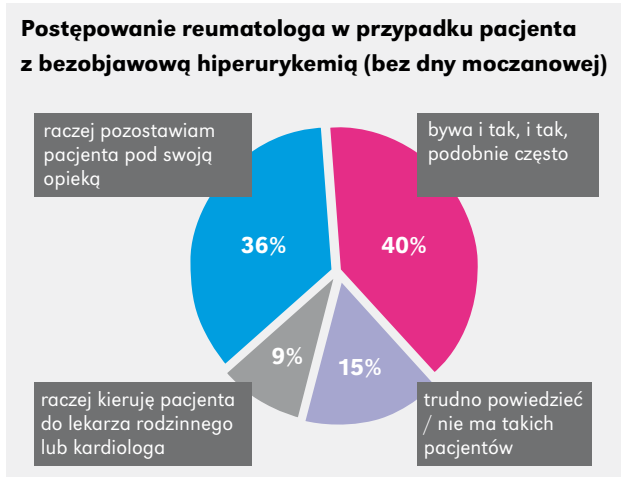
W grupie nowych pacjentów zgłaszających się do reumatologa z objawami dny moczaniowej jedną trzecią (32%) stanowią osoby będące aktualnie w trakcie napadu tej choroby. Ponad jedną trzecią (39%) stanowią również osoby, które aktualnie nie mają napadu dny, ale z wywiadu lekarskiego wynika, że miały go wcześniej. U pozostałych pacjentów (30%) stwierdzono jedynie podniesione stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (bez napadów dny).



Rycina 10.4 Najczęściej zalecane przez reumatologa postępowanie w przypadku pacjentów pierwszorazowych zgłaszających się z objawami dny moczaniowej (N = 150, średnie ważone na podstawie oszacowań badanych reumatologów)

Źródło: Opracowanie własne

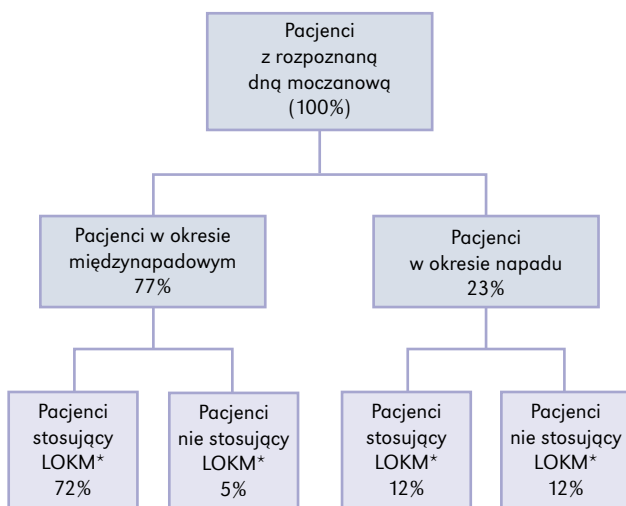
W przypadku pacjentów zgłaszających się do reumatologa z objawami dny moczaniowej najczęściej zalecanym postępowaniem jest zmiana diety (93%). Prawie tak samo często (86%) chorym przepisuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Leki obniżające poziom kwasu moczowego zalecane były dwóm na trzech pacjentom (69%), a kolchicina prawie co drugiemu (44%).



Rycina 10.5 Odpowiedzi reumatologów na pytanie o postępowanie z pacjentem z hiperurykemią, u których nie potwierdzono dny moczanowej (N = 150)

Źródło: Opracowanie własne

10.4 LECZENIE DNY MOCZANOWEJ



Rycina 10.6 Stosowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego u pacjentów z rozpoznaną dną moczanową (N = 150, średnie ważone na podstawie oszacowań badanych reumatologów)

*LOKM – leki obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi.

Źródło: Opracowanie własne

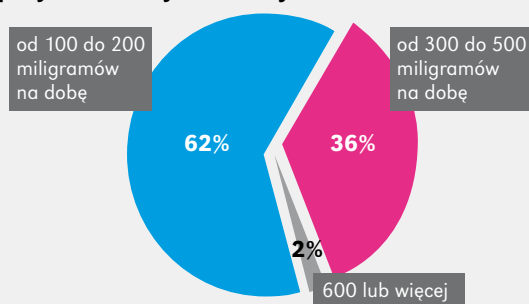
Wśród pacjentów z rozpoznaną dną moczanową 77% stanowią osoby będące obecnie w okresie międzynaapadowym. Większość z nich (93%) stosuje leki obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (LOKM). Z kolei wśród pacjentów w okresie napadu (23% ogółu pacjentów z rozpoznaną dną) LOKM przyjmuje jedynie co druga osoba (50%). W przypadku pacjentów pierwszorazowych zgłaszających się do reumatologa w związku z objawami dny moczanowej, leki obniżające stężenie kwasu moczowego przyjmuje około połowa z nich (49%).

Istotnym elementem procesu leczenia chorych z dną moczanową jest kontrolowanie stężenia kwasu moczowego we krwi. Wśród badanych reumatologów nie było zgodnego stanowiska dotyczącego zalecanej częstości wykonywania tych analiz. Najczęściej podawaną odpowiedzią (42%) było „co trzy miesiące”. Co dziewiąty (11%) badany reumatolog wskazał „co miesiąc”. Tyle samo osób (11%) odpowiedziało „co dwa miesiące”, „co cztery miesiące” oraz „co pół roku”. Co ósmy (12%) reumatolog różnicował częstość wykonywania badania stężenia kwasu moczowego w zależności od stanu zdrowia pacjenta lub faktu występowania w danej chwili napadu dny.

ALLOPURYNOL

Podstawowym lekiem stosowanym w Polsce w leczeniu dny moczanowej jest allopurynol. Wszyscy badani reumatolodzy (100%) zadeklarowali wykorzystywanie tego leku w swej praktyce lekarskiej. Blisko 80% pacjentów zgłaszających się do reumatologa w związku z objawami dny moczanowej stosuje ten preparat. W odróżnieniu od febuksostatu, allopurynol jest lekiem refundowanym, co częściowo wyjaśnia doskonałą rozpoznawalność i powszechne jego stosowanie. Z przeprowadzonego badania wynika, że blisko dwie trzecie (63%) pacjentów otrzymuje dawkę od 100 do 200 mg na dobę, nieco ponad jedna trzecia (36%) dawkę od 300 do 500 mg na dobę, a 2% dawkę 600 mg na dobę lub większą. Należy przypomnieć, że zgodnie z zaleceniami terapia allopurynolem rozpoczyna się od małej dawki 100 mg na dobę, która zwiększana jest od 200 do 600 mg na dobę (dawka podtrzymująca). Z przeprowadzonej analizy wynika, że reumatolodzy stosują relatywnie niskie dawki leku, co minimalizuje

Dawki allopurynolu stosowane przez reumatologów u pacjentów z objawami dny



Rycina 10.7 Stosowane przez reumatologów dawki allopurynolu u pacjentów z objawami dny moczanowej (N = 150, średnie ważone na podstawie oszacowań badanych reumatologów)

Źródło: Opracowanie własne

prawdopodobieństwo działań niepożądanych, ale jednocześnie poważnie ogranicza skuteczność leczenia.

W badaniu poruszono również kwestię konieczności odstawienia allopurynolu. Jedna trzecia (33%) reumatologów nigdy nie miała takiej sytuacji. Ponad połowa badanych (53%) odnotowała pewne przypadki, ale nie w ciągu ostatniego miesiąca. 13% reumatologów w ciągu ostatniego miesiąca było zmuszonych odstawić pacjentowi allopurynol. Z deklaracji badanych lekarzy wynika, że średnio problem ten dotyczy około 4% chorych kontynuujących leczenie tym preparatem. Pytani o przyczynę takiego postępowania lekarze najczęściej (43%) wskazywali na różne problemy związane z tolerancją leku. Co szósty badany (17%) wymienił, że przyczyną odstawienia było ustanie konieczności kontynuowania leczenia, związane z obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Ponad jedna trzecia (35%) reumatologów, którym zdarzyło się podejmować decyzję o odstawieniu tego leku u pacjenta, nie podała w badaniu przyczyny.

W przypadku konieczności odstawienia pacjentowi allopurynolu z powodu jego nietolerancji (ale przy dalszych wskazaniach do obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi) ponad połowa (51%) reumatologów, którzy mieli takie przypadki, zaleca zmianę

diety. Co czwarty (28%) lekarz proponuje choremu zmianę leku na febuksostat. Rzadziej lekarze decydują się na dodanie kolejnego leku (jako składnika terapii) (12%), dalszą obserwację (12%), zamianę na inny lek (12%) lub użycie leków hepatoprotekcyjnych (10%). Część lekarzy sięga również po NLPZ (6%), kolchicynę (6%), szeroko rozumiane leki przeciwbólowe (6%) lub doustne glikokortykosteroidy (3%).

FEBUKSOSTAT

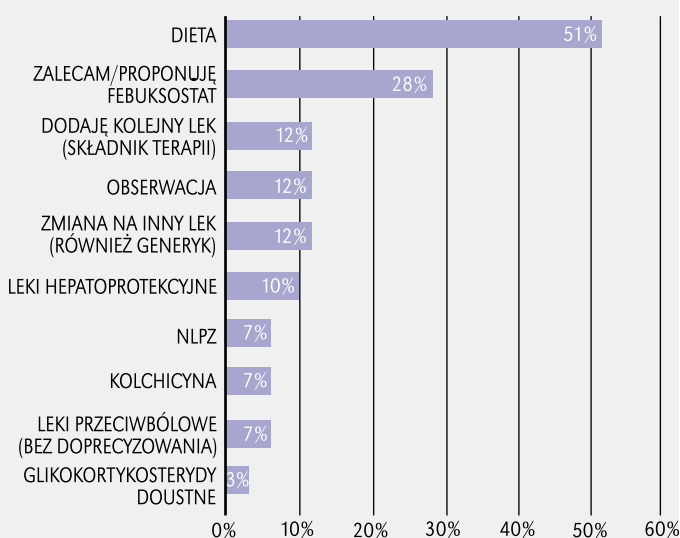
Drugim lekiem dostępnym w Polsce, stosowanym w dnie moczanowej w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego we krwi, jest febuksostat. Rozpoznawany (znany) jest przez 86% reumatologów, ale w codziennej praktyce wykorzystuje go niespełna jedna trzecia (32%) badanych lekarzy. Dodatkowo stosowany jest raczej sporadycznie. Wśród chorych zgłaszających się do reumatologa w związku z objawami dny moczanowej jedynie około 2% stosuje ten preparat. Ośmiu na dziesięciu lekarzy (84%) pytanych o przyczyny rzadkiego stosowania omawianego leku wskazują na jego cenę. W aptekach kosztuje 150–180 zł za 28 tabletek i jest w 100% odpłatny. Dla porównania za Milurit (allopurynol), który jest refundowany, pacjent płaci jedynie kwotę ryczałtową w wysokości 3,20 zł. Ponad połowa (53%) badanych reumatologów, znających oba preparaty, przy porównaniu febuksostatu i allopurynolu wskazała na wyższą skuteczność działania tego pierwszego. Często (36%) wymieniano również lepszą tolerancję i mniejszą ilość działań niepożądanych. Co piąty (21%) lekarz wskazywał również na korzyści płynące z możliwości stosowania febuksostatu przy niewydolności nerek. Natomiast istotną wadą tego leku w stosunku do allopurynolu była jego wyższa cena. Znalazło to potwierdzenie w opinii blisko czterech na pięciu (78%) badanych reumatologów.

Lekarzy znających zarówno allopurynol, jak i febuksostat zapytano o gotowość stosowania ich jako leków pierwszego lub drugiego rzutu, gdyby oba preparaty były refundowane. Jako lek pierwszego rzutu 78% badanych reumatologów poleciłoby allopurynol, a 22% febuksostat. Natomiast jako lek drugiego rzutu 81% wskazało na febuksostat, a 19% na allopurynol.

PODSUMOWANIE

Przeciętnie miesięcznie do reumatologa zgłasza się około 16 osób w związku z objawami dny moczanowej. Pacjenci ci stanowią około 20% chorych przyjmowanych przez tych lekarzy. Ponad połowa osób z dną

Jakie stosuje Pan/i postępowanie po odstawieniu allopurynolu z powodu nietolerancji, gdy nadal są wskazania do obniżenia stężenia kw. moczowego?



Rycina 10.8 Zalecane przez reumatologów postępowanie po odstawieniu allopurynolu z powodu nietolerancji, gdy nadal są wskazania do obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi (N = 69)

Źródło: Opracowanie własne

moczanową miała postawione pierwsze rozpoznanie i wdrożone właściwe leczenie dopiero w trakcie wizyty u reumatologa. Ponad jedna trzecia (34%) pacjentów zgłaszających się po raz pierwszy do reumatologa w związku z objawami dny, ma już zmiany destrukcyjne stawów wskazujące na dłuższy czas trwania choroby i często jej niewłaściwe leczenie. Jedną z przyczyn takiej sytuacji jest też brak właściwej edukacji pacjenta i małej wiedzy o dnie moczanowej. Świadczy też o zbyt późnym diagnozowaniu w Polsce dny moczanowej.

Istotnym elementem procesu leczenia chorych z dną moczanową jest między innymi kontrolowanie stężenia kwasu moczowego we krwi. Jednak informacje uzyskane od reumatologów, dotyczące zalecanej częstości wykonywania tych badań, były niespójne. Konieczne jest podjęcie działań w tym kierunku, np. przez kampanię informacyjną prowadzoną w środowisku lekarzy.

Wśród pacjentów z rozpoznaną dną moczanową 77% stanowią osoby będące obecnie w okresie międzynaпадowym. Większość z nich (93%) stosuje leki obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (LOKM). Z kolei wśród pacjentów w okresie napadu (23% ogółu pacjentów z rozpoznaną dną) LOKM przyjmuje jedynie co druga osoba (50%). Kwestia ta wymaga dalszego wyjaśnienia.

Najczęściej stosowanym lekiem obniżającym stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest allopuryinol. Używa go blisko 80% pacjentów zgłaszających się do reumatologa w związku z objawami dny moczanowej. Z przeprowadzonej analizy wynika, że reumatolodzy ordynują relatywnie niskie dawki allopuryynolu, co minimalizuje prawdopodobieństwo działań niepożądanych, ale jednocześnie poważnie ogranicza skuteczność leczenia. U około 4% pacjentów tak leczonych konieczne jest jego odstawienie z powodu działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami. Reumatolodzy jako powód odstawienia allopuryynolu najczęściej (43%) wskazywali problemy związane z jego tolerancją. Drugi z leków stosowanych w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi to febuksostat, który nie jest refundowany, a miesięczna terapia kosztuje około 150–180 zł. Z tego powodu stosowany jest jedynie sporadycznie (u około 2% pacjentów). W opinii zdecydowanej większości badanych lekarzy febuksostat powinien stać się lekiem drugiego rzutu (przy pozostawieniu allopuryynolu jako leku pierwszego rzutu). Obecnie główną barierę w szerszym jego stosowaniu stanowi przede wszystkim cena. Wpisanie więc febuksostatu na listę leków refundowanych pozwoliłoby w przypadkach nieskuteczności allopuryynolu, jego działań niepożądanych czy niewydolności nerek u pacjenta

z dną moczanową na wybór skutecznej i bezpiecznej metody kontroli stężenia kwasu moczowego.

WNIOSKI I REKOMENDACJE

Z tematem dny moczanowej związanych jest wiele sprzeczności. Z jednej strony to jedna z najczęściej występujących w populacji chorób zapalnych układu ruchu. Z drugiej, temat ten jest powszechnie marginalizowany i niezauważany przez decydentów i osoby odpowiedzialne za system opieki zdrowotnej w Polsce, co jest zaskakujące, jeśli uwzględni się skalę zjawiska. Dodatkowo, pomimo że dna moczanowa jest bardzo dobrze znana medycynie, to cały czas późno się ją diagnozuje i niewłaściwie leczy. Prowadzi to w pierwszej kolejności do niepotrzebnego cierpienia chorego oraz nadużywania leków przeciwbólowych, a później do niepełnosprawności i niewydolności narządowej. Poza destrukcją stawów mowa tu między innymi o uszkodzeniu nerek, nadciśnieniu tętniczym, nawracających zakażeniach dróg moczowych, napadach kamicy nerkowej i wielu innych powikłaniach dny moczanowej. Mimo dostępności skutecznych i sprawdzonych leków, lekarze stosują je w nieefektywnych terapeutycznie dawkach. Istotny problem stanowią również przeciwskazania, które często nie są uwzględniane we właściwy sposób przy planowaniu terapii. Kolejną kwestią jest profilaktyka dny moczanowej, która opiera się na zmianie nawyków żywieniowych i większej aktywności fizycznej. Te proste i zalecane w większości jednostek chorobowych zasady, w rzeczywistości są trudne do zaakceptowania i przestrzegania przez chorych oraz osoby z grupy ryzyka, co istotnie ogranicza ich skuteczność.

Można wskazać wiele przyczyn obecnej sytuacji. Zaczynając od niskiego poziomu wiedzy społeczeństwa i braku profilaktyki, przez błędy w diagnostyce i terapii (wynikające z braku lub nieaktualnej wiedzy), a kończąc na kwestiach systemowych i braku kompleksowego podejścia do leczenia dny moczanowej w Polsce. Mając to na względzie autorzy raportu oraz zaproszeni eksperci rekomendują podjęcie działań w trzech głównych obszarach:

1. PROFILAKTYKA

- Przeprowadzenie w środkach masowego przekazu kampanii informacyjnej dotyczącej dny moczanowej, jej profilaktyki oraz następstw zdrowotnych. W komunikatach należy podkreślić związek między rozwojem tej choroby, a niezdrowym trybem życia prowadzącym

między innymi do rozwoju zespołu metabolicznego (nietolerancja glukozy, otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, hiperurykemia).

2. DIAGNOSTYKA I LECZENIE

- Poprawa obecnego systemu szkolenia przed i po dyplomowym lekarzy, a w szczególności lekarzy medycyny rodzinnej, reumatologów oraz internistów. Poszerzenie wiedzy z zakresu przyczyn, sposobów rozpoznawania i leczenia dny moczanowej.
- Zapewnienie w trakcie diagnostyki dny moczanowej dostępu do możliwości wykonania oznaczenia kryształów kwasu moczowego w tkankach oraz do nowoczesnych metod obrazowania (USG i DECT).
- Zapewnienie pełnego dostępu do skutecznej terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego w organizmie przy różnych uwarunkowaniach zdrowotnych chorego. Dotyczy to objęcia refundacją febuksostatu, który stosowany jest w przypadku przeciwwskazań w stosowaniu allopurynolu (niewydolność nerek, nietolerancja leku).

3. SYSTEM OPIEKI ZDROWOTNEJ

- Opracowanie kompleksowego podejścia do opieki nad chorym z dną moczanową opierającego się na trzech fundamentach: profilaktyce, leczeniu oraz rehabilitacji. W ramach tego rozwiązania winny zostać stworzone narzędzia umożliwiające efektywną współpracę lekarzy wielu specjalności, w tym między innymi: reumatologa, nefrologa, diabetologa, kardiologa, ortopedy oraz lekarza medycyny rodzinnej. Kompleksowe podejście musi uwzględniać również współpracę rehabilitanta i dietetyka.

NAJCZĘSTSZE BŁĘDY W DIAGNOSTYCE DNY MOCZANOWEJ:

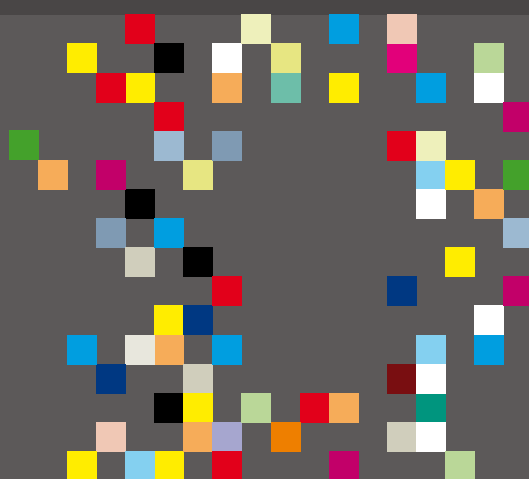
- Zbyt częste rozpoznawanie dny bez potwierdzenia obecności kryształów kwasu moczowego.
- Zbyt rzadkie rozpoznawanie dny moczanowej u kobiet.
- Rozpoznawanie dny moczanowej u chorych z chorobami wywołanymi przez inne kryształy (np. pirofosforany wapnia).
- Opóźnienia w rozpoznawaniu dny u chorych z zajęciem stawów innych niż śródstopno-palcowe.
- Brak lub zbyt późne rozpoznanie dny moczanowej

u chorych z prawidłowym stężeniem kwasu moczowego.

- Problemy z rozpoznawaniem dny wtórnej (PCHN, leki).

NAJCZĘSTSZE BŁĘDY W TERAPII DNY MOCZANOWEJ:

- Stosowanie zbyt niskich dawek leków obniżających kwas moczowy (LOKM).
- Stosowanie zbyt dużych dawek kolchicyny.
- Przy rozpoczynaniu leczenia obniżającego kwas moczowy brak równocześnie leczenia profilaktycznego napadów dny (na początku zwiększone jest ryzyko zaostrzenia dny).
- Częste przerywanie podawania LOKM.
- Przy podawaniu LOKM brak równoległego stosowania leków wykorzystywanych w leczeniu zespołu metabolicznego, które mogą obniżyć stężenie kwasu moczowego.
- Brak właściwego informowania chorego o naturze choroby.



RAPORT
INSTYTUTU OCHRONY ZDROWIA

