

Zastosowanie allopurynolu w leczeniu chorych na dnę moczanową

Allopurinol in the treatment of patients with gout

Summary

Allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase, is used particularly in the treatment of patients with tophaceous gout with overproduction of uric acid, nephrolithiasis and when uricosuric agents are contraindicated. Moreover, allopurinol is indicated in patients with symptomless hyperuricemia over 12 mg/dl as well as HGPRT deficiency, and some proliferative diseases.

Słowa kluczowe: allopurynol, dna moczanowa, hiperurykemia.

Keywords: allopurinol, gout, hyperuricemia.

Prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska
Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Irena Zimmermann-Górska

Dna moczanowa jest chorobą wywołaną przez kryształy moczanu sodu powstające w płynie stawowym, tkankach i narządach. Obecność kryształów powoduje ostry odczyn zapalny najczęściej w obrębie stawów ("napad dny"). Powtarzające się napady prowadzą do przewlekłego zapalenia wielostawowego oraz tworzenia się guzków dnawych szczególnie w okolicy stawów i w obrębie małżowin usznych. Złogi kryształów mogą być przyczyną zmian zapalnych w nerkach i kamicy nerkowej.

Do krystalizacji moczanu sodu dochodzi najczęściej u osób z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy, czyli hiperurykemią. Zdarzają się jednak przypadki dny, w których stężenie kwasu moczowego jest prawidłowe. Czynnikiem decydującym o krystalizacji tego związku w ustroju nie został dotychczas poznany.

Za hiperurykemię uważa się stężenie kwasu moczowego w surowicy wyższe niż 7,0 mg/dl (420 μ mol/l). Najczęstsze jej przyczyny zestawiono w tabeli (tab. 1). Najwyższe wartości obserwuje się u mężczyzn między 30 a 45 r. ż. i u kobiet między 55 a 70 r. ż. Ryzyko wystąpienia dny narasta wraz ze wzrostem stężenia kwasu moczowego. Najczęściej na dnę chorują mężczyźni.

Tabela 1. Przyczyny hiperurykemii (HU)	
I. Zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego w ustroju	
HU pierwotna	HU wtórna
"samoistna"	↑ puryn w diecie
niedobór hipoksantyno-guanino-fosforybozylotransferazy	↑ przemiany nukleotydów
aktywności 5-fosforybozyl-1-pirofosforanu	przyspieszona degradacja ATP zwiększony wysiłek mięśniowy nadużywanie alkoholu
II. Zmniejszone wydalanie	
Pierwotne	Wtórne
samoistne	zmniejszone wydalanie w kanałkach nerkowych zwiększona reabsorpcja (odwodnienie, leki moczopędne, zespół X) nadciśnienie tętnicze nadczynność przytarczyc nefropatia w przebiegu ołowicy leki - np. cyklosporyna, salicylany w małej dawce

Hiperurykemia i dnę moczanową towarzyszy często wiele innych chorób i zaburzeń metabolicznych - szczególnie otyłość, hiperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca.

Leczenie dny zależy od okresu choroby. Uważa się, że nie należy stosować leków obniżających stężenie kwasu moczowego w okresie bezobjawowej hiperurykemii. Zaleca się wówczas dietę nisko purynową i unikanie czynników ryzyka, takich jak alkohol oraz niektóre leki moczopędne tiazydowe i pętlowe. Wyjątek stanowią przypadki z bardzo wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy (powyżej 12 mg/dl) lub jego wydalaniem przez nerki przekraczającym 1100 mg/dobę, które stanowi ryzyko kamicy nerkowej. Napady leczy się kolchicyną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). U niektórych chorych wskazane jest dostawowe podanie glikokortykosteroidów.

Po ustąpieniu pierwszego napadu należy zapobiegać pojawieniu się następnych, stosując małe dawki kolchicyny lub NLPZ. Jeżeli jednak powtarzają się one 3-4 razy w roku, gdy dochodzi do zapalenia wielu stawów i gdy pojawiają się guzki dnawe, należy podać leki obniżające stężenie kwasu moczowego, kontrolując jego wartości w surowicy i w moczu dobowym. Leczenie to jest długotrwałe i obciążone ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych. Obniżenie stężenia kwasu moczowego do wartości niższej niż 6,0 mg/dobę zapobiega jednak zwykle dalszym napadom, a obniżenie poniżej 5,0 mg/dobę pozwala na stopniową resorpcję złogów. Rozpoczynając

leczenie, mające na celu obniżenie zawartości kwasu moczowego w ustroju, należy zastosować małe dawki kolchicyny (0,5-1,0 mg/dobę), gdyż uruchomienie złożeń krystalicznych z błony maziowej i chrząstki stawowej może doprowadzić do napadu dny. Błędem jest rozpoczynanie tego leczenia podczas napadu. Można je rozpocząć dopiero po upływie około 4 tygodni od ustąpienia napadu. Natomiast uważa się, że jeżeli napad występuje u chorego przyjmującego ustabilizowaną już dawkę leku obniżającego stężenie kwasu moczowego, nie należy przerywać jego stosowania w okresie napadu.

Leki obniżające stężenie moczanów to związki moczianopędne (hamujące resorpcję zwrotną kwasu moczowego) oraz hamujące działanie enzymu - oksydazy ksantynowej.

Najczęściej stosowanym lekiem moczianopędnym jest probenecyd, wskazany w przypadkach, w których za hiperurykemię odpowiedzialne jest obniżone wydalanie kwasu moczowego przez nerki (poniżej 700 mg/dobę). Stosuje się go u chorych, którzy nie przekroczyli 60 r. ż., mają klirens kreatyniny wyższy niż 50 ml/min i u których nie występowały objawy kamicy nerkowej.

W przypadkach nadmiernego wytwarzania kwasu moczowego w ustroju lub niedostatecznej możliwości jego właściwego wydalania, lekiem z wyboru jest inhibitor oksydazy ksantynowej - allopuryinol.

Allopuryinol (hydroksypirazolopirymidyna) jest izomerem hipoksantyny. Jego działanie w ustroju, po przejściu w metabolit - oksypuryinol, polega na hamowaniu oksydazy ksantynowej - enzymu odpowiedzialnego za końcowe etapy przemiany puryn, podczas których dochodzi do przejścia hipoksantyny w ksantynę, a następnie - ksantyny w kwas moczowy.

Allopuryinol jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Czas jego połowicznego rozpadu wynosi około 40 minut. Natomiast wspomniany już oksypuryinol wchłaniany jest z trudnością. Jego okres półtrwania wynosi od 14 do 28 godzin, jest on wydalany głównie przez nerki.

Działanie leku jest w pełni skuteczne po 4-14 dniach jego stosowania w pełnej dawce, ustaje po około 3-4 dniach po zaprzestaniu leczenia. Wykazuje on silną interakcję z 6-merkaptopuryną i azatiopryną. Równoczesne podawanie go z tymi związkami zwiększa znacznie ich działanie zarówno korzystne, jak i niepożądane. Konieczne jest wówczas zmniejszenie ich dawki nawet do 25%. Allopuryinol zwiększa także przeciwnakrzepowe działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych, a także działanie obniżające stężenie glukozy chlorpropamidu. Niewskazane jest równoczesne stosowanie allopuryinolu i ampicyliny, kaptoprylu i cięższych leków moczianopędnych. Skojarzenie takie może przyczynić się do wystąpienia wysypki. Allopuryinol nasila również toksyczny wpływ cyklofosfamidu.

Przeciwwskazania do stosowania allopuryinolu to okres ciąży i karmienia, uszkodzenie wątroby i ciężka niewydolność nerek.

Wskazania do stosowania allopuryinolu zamieszczono w tabeli 2. Jest on dostępny w postaci tabletek zawierających 100 lub 300 mg preparatu. Leczenie należy rozpocząć od 100 mg, stopniowo zwiększając dawkę przy równoczesnym oznaczaniu stężenia kwasu moczowego w surowicy. Najczęściej stosowaną dawką terapeutyczną jest 300 mg/dobę. Jeżeli nie jest skuteczna, można podawać dodatkowo 100 mg/dobę. Uważa się natomiast, że dalsze podwyższanie dawki nie jest celowe. W przypadku utrzymującej się hiperurykemii należy przeprowadzić dokładną analizę przyczyn jej powstawania. Dawkę allopuryinolu należy zmniejszyć u chorych z obniżonym klirensem kreatyniny. Gdy wynosi on około 50-60 ml/min podaje się 200 mg leku, gdy mieści się w granicach 20-30 ml/min, dawkę obniża się do 100 mg/dobę.

Tabela 2. Wskazania do leczenia allopuryinolem	
I. Wskazania u chorych z nawracającymi napadami dny	
<ul style="list-style-type: none">● zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego (wydalanie powyżej 700 mg/dobę przy prawidłowej diecie)● kamica nerkowa● niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min)● guzki dnawe● nieskuteczność lub nietolerancja leków moczianopędnych	
II. Wskazania w innych stanach chorobowych	
<ul style="list-style-type: none">● hiperurykemia bezobjawowa ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy wyższym niż 12,0 mg/dl lub jego wydalaniem z moczem powyżej 1100 mg/dobę● profilaktyka zespołu rozpadu guza nowotworowego (przed chemio- i radioterapią)● niedobór hipoksantyno-guanino-fosforybozylotransferazy● hiperurykemia w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych	

Objawy niepożądane obserwuje się podczas leczenia allopuryinolem u około 20% chorych, u 5% zmuszają one do odstawienia leku.

Najczęściej dochodzi do napadu dny lub pojawienia się wysypki plamisto-grudkowej. U chorych z łagodną postacią wysypki wskazane jest przerwanie leczenia, a po jej ustąpieniu wznowienie podawania leku w początkowej dawce 50 mg/dobę, którą stopniowo zwiększa się.

Pod wpływem allopuryinolu mogą wystąpić wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności transaminaz, a także bóle głowy i zaćma. Rzadko obserwuje się złuszczone zapalenie skóry, uszkodzenie szpiku kostnego, zapalenie wątroby, zapalenie naczyń, śródmiąższowe zapalenie nerek lub neuropatię obwodową.

U 5-10% chorych, u których wystąpiła wysypka lub niewydolność nerek, po okresie 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia może dojść do wystąpienia **zespołu nadwrażliwości na allopuryinol**. Objawy zespołu to gorączka, wysypka, leukocytoza z eozynofilią, martwica wątroby lub ciężka niewydolność nerek. Ten stan kliniczny może zakończyć się zgonem. W leczeniu stosuje się duże dawki glikokortykosteroidów oraz hemodializę.

W ostatnich latach zwrócono uwagę, że allopuryinol jako inhibitor oksydazy ksantynowej może znaleźć zastosowanie w leczeniu wielu innych - oprócz dny moczianowej - zespołów chorobowych. Wiadomo bowiem, że wzmożona aktywność oksydazy ksantynowej staje się przyczyną zwiększonego tworzenia anionów nadtlenkowych, co przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna naczyń. Wiąże się to ze zmniejszoną dostępnością biologiczną tlenu azotu w naczyniach i upośledzeniem ich rozszerzalności. Zwiększenie aktywności oksydazy ksantynowej wykazano m.in. u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Pierwsze próby zastosowania w tych przypadkach allopuryinolu wskazują na skuteczność takiego leczenia.

Prowadzone są obecnie dalsze badania powiązań między funkcją śródbłonna naczyń, hiperurykemią i działaniem oksydazy ksantynowej w różnych stanach chorobowych i możliwości wykorzystania allopuryinolu w ich leczeniu.

Piśmiennictwo:

1. Bridges S.L.: Gout. Treatment. w: Primer on the rheumatic diseases Arthritis Foundation, Atlanta, wyd. 12, 2001.
 2. Emmerson B.T.: The management of gout. Klippel J.H., Dieppe P.A. (red.): Rheumatology, wyd. drugie, Mosby, Londyn 1999.
 3. Farri A.G. i wsp.: Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. Arthritis Rheum. 2001, 44: 231-238.
 4. Farquharsib C.A.J. i wsp.: Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation 2002, 106: 221-226.
 5. Terkeltaub R.A.: Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. w: Koopman W.J. (red.): Arthritis and Allied Conditions, wyd. 14, Filadelfia, Williams & Wilkins 2001: 2329-2347.
 6. Wortmann R.L.: Management of hyperuricemia. w: Koopman W.J. (red.): Arthritis and Allied Conditions, wyd. 14, Filadelfia, Williams & Wilkins 2001: 2314-2328.
 7. Zimmermann-Górska I.: Choroby reumatyczne. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Wyd. IV. PZWL, Warszawa 2004 (w druku).
 8. Zimmermann-Górska I.: Dna moczanowa - choroba powtórnie zapomniana? Reumatologia (w druku).
-

Autor: Irena Zimmermann-Górska