

Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Hiperurykemia i dna moczanowa u biorców przeszczepu nerki

Hyperuricemia and gout in kidney transplant recipients

ABSTRACT

Hyperuricemia is present in 11–80% of kidney transplant recipients. It is closely related to obesity, diabetes, hypertension, coronary heart disease, and cardiovascular complications. The incidence of gout in this group of patients vary from 1,7 to 28%, depending on ethnic group and type of received immunosuppressive therapy. Specific risk factors of hyperuricemia and gout development in kidney transplant recipients are: immunosuppressive drugs (cyclosporine, tacrolimus), diuretics (thiazides and loop diuretics), the deterioration of graft

function, genetic factors, and other factors typical for the general population. The most frequent presentation of the disease is the inflammation of the first metatarsal-phalangeal joint. However, the disease can progress and affect many joints within three to five years since its first symptoms. It frequently affects many atypical locations, including the spinal cord. The principles of diagnosing and treating hyperuricemia and gout are discussed in this article. Special attention is paid to often used drugs' interactions.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 2, 97–104

Key words: hyperuricemia, gout, renal

WSTĘP

Szacuje się, że przewlekła choroba nerek (PChN) dotyczy około 4 mln Polaków [1]. W krańcowym stadium tego zespołu chorobowego pacjenci wymagają leczenia nerkozastępczego. Przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego lub żywego jest najskuteczniejszym sposobem terapii. Zapewnia ono nie tylko najdłuższe przeżycie, ale również najlepszą jakość życia. Wśród 27 tysięcy pacjentów leczonych nerkozastępczo, zdecydowana większość żyje dzięki przeszczepowi nerki. Wśród nich są tacy, u których przewlekła nefropatia była spowodowana chorobą ogólnoustrojową (kolagenozą, układowym zapaleniem naczyń, amyloidozą, nefropatią dnawą i in.). Mimo przewlekłego leczenia immunosupresyjnego i wspomagającego, po przeszczepieniu nerki nadal obserwowana jest zróżnicowana aktywność choroby podstawowej. Ponadto pogarszająca się funkcja graftu,

glikokortykoterapia, leki immunosupresyjne konieczne dla utrzymania funkcji przeszczepu i choroby towarzyszące, mają bezpośredni wpływ na stan układu mięśniowo-kostno-stawowego pacjenta. Około 50% biorców przeszczepu ma dolegliwości bólowe związane z tym układem. Wpływa to w zasadniczy sposób na codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich jakość życia [2]. Częstymi działaniami niepożądanymi po przeszczepieniu narządów są: dna moczanowa, osteoporoza, aseptyczna martwica kości oraz mało zdefiniowane bóle mięśniowe (*myalgia*) lub bóle kostno-stawowe (*arthralgia*).

HIPERURYKEMIA I DNA MOCZANOWA U BIORCÓW NERKI

Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy (mężczyźni: > 7 mg/dl; kobiety: > 6 mg/dl) nazywane jest hiperurykemią [3]. Jest ona ściśle związana z otyłością, cukrzycą,

▶▶ Zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy (mężczyźni: > 7 mg/dl; kobiety: > 6 mg/dl) nazywane jest hiperurykemią◀◀

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: 58 349 28 32
e-mail: zzdroj@gumed.edu.pl

▶▶U biorców przeszczepów unaczynionych, hiperurykemia stwierdzana jest w 11–80% przypadków◀◀

▶▶Częstość występowania dny moczanowej w tej grupie pacjentów określa się na 1,7–28%◀◀

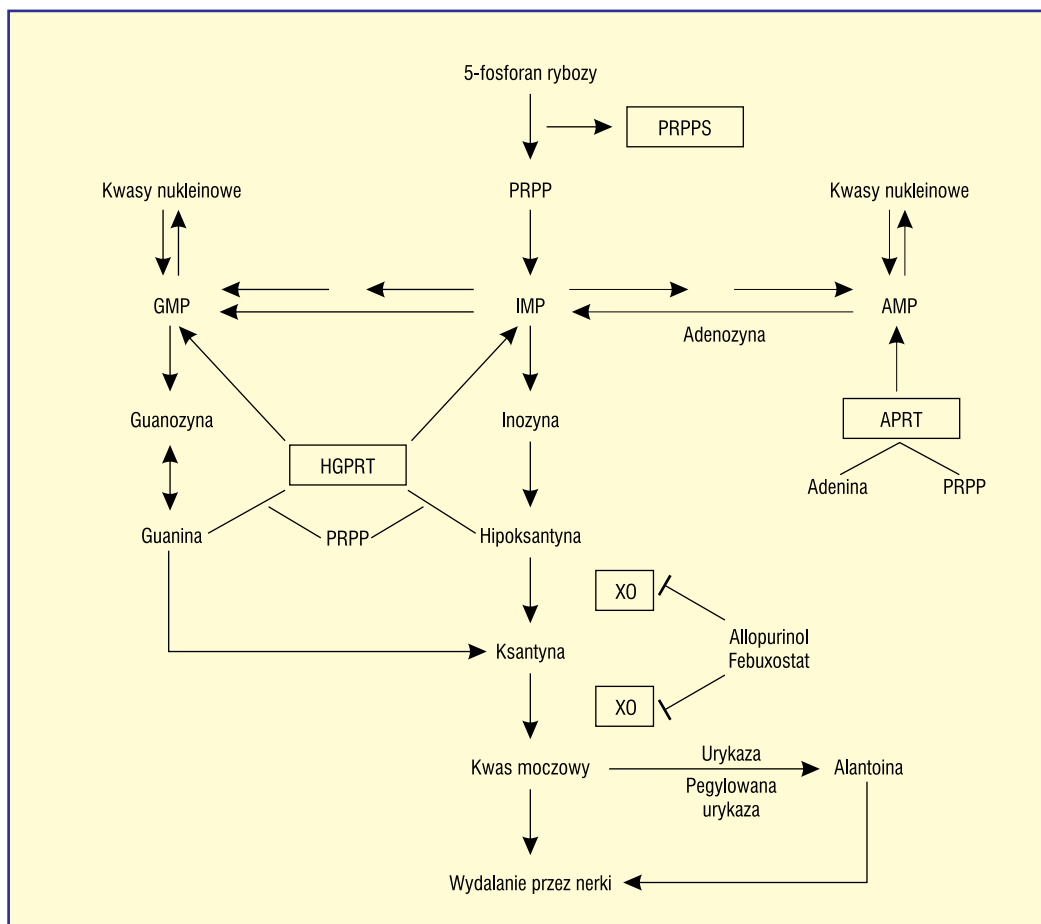
▶▶Dna moczanowa jest spowodowana krystalizacją moczanu sodu w tkankach (stawy, struktury okołostawowe, nerki, skóra) i jest ściśle związana ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy◀◀

nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Tymczasem u biorców przeszczepów unaczynionych, hiperurykemia stwierdzana jest w 11–80% przypadków [4]. Ma to bezpośredni związek ze zwiększoną częstością występowania dny moczanowej u chorych po przeszczepieniu nerki. W zależności od grupy etnicznej i/lub rodzaju immunosupresji, częstość występowania dny moczanowej w tej grupie pacjentów określa się na 1,7–28%. Dla porównania, w krajach wysoko uprzemysłowionych dna moczanowa jest najczęstszą chorobą zapalną stawów u mężczyzn i występuje w 1–2% populacji ogólnej. Obserwuje się jednak ciągły wzrost częstości występowania tej choroby. W populacji amerykańskiej w ostatnich latach wynosi ona 3,6% [5].

Dna moczanowa jest spowodowana krystalizacją moczanu sodu w tkankach (stawy, struktury okołostawowe, nerki, skóra) i jest ściśle związana ze stężeniem kwasu moczowe-

go w surowicy. Jednakże na proces wytrącania złogów moczanu sodu mają wpływ również takie czynniki jak: temperatura (< 30 °C), pH środowiska, złe unaczynienie tkanek (ścięgna, więzadła, chrząstki, stawy obwodowe) i inne. Dlatego u części chorych występują objawy dny moczanowej przy prawidłowych stężeniach kwasu moczowego w surowicy [6].

Kwas moczowy jest u ludzi końcowym metabolitem puryn endogennych i pochodzących z pokarmu. Dieta człowieka zawiera niewiele moczanów. Synteza *de novo* zachodzi głównie w wątrobie i w mniejszym stopniu w jelitach. Ostatnio podkreśla się zwiększoną produkcję kwasu moczowego w wyniku degradacji adenylozotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) do adenylozomonofosforanu (AMP, *adenosine monophosphate*), która zachodzi po spożyciu alkoholu i fruktozy [7]. Syntezę puryn, ich metabolizm i degradację przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Synteza, regeneracja i degradacja puryn. Możliwości obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy; XO (*xanthine oxidase*) — oksydaza ksantynowa; HGPRT (*hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*) — fosforybozylotransferaza hipoksantyno-guaninowa; IMP (*inosine monophosphate*) — inozynomonofosforan; GMP (*guanosine monophosphate*) — guaninomonofosforan; AMP (*adenosine monophosphate*) — adeninomonofosforan; APRT (*adenine phosphoribosyltransferase*) — fosforybozylotransferaza adeninowa; PRPPS (*phosphoribosylpyrophosphate synthase*) — syntetaza fosforybozylpirofosforanu; PRPP (*phosphoribosylpyrophosphate*) — fosforybozylpirofosforan

W związku z brakiem w organizmie człowieka urykaży, jedynymi drogami wydalania kwasu moczowego pozostają nerki (2/3) i przewód pokarmowy (1/3). Nadprodukcja kwasu moczowego jest odpowiedzialna jedynie w 10% za występowanie dny moczanowej, pozostałe 90% przypadków dny w populacji ogólnej wynika z zaburzeń wydalania kwasu moczowego z moczem. Związane jest to z genetycznym polimorfizmem transporterów jonowych w cewce proksymalnej (URA 1, GLUT 9) [7].

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU HIPERURYKEMII I DNY MOCZANOWEJ U BIORCÓW PRZESZCZEPU

CZYNNIKI TYPOWE DLA POPULACJI OGÓLNEJ

Czynniki typowe dla ogólnej populacji to: otyłość, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, diuretyki (tiazydowe i pętlowe), upośledzona funkcja nerek (szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym).

CZYNNIKI SPECYFICZNE DLA BIORCÓW PRZESZCZEPU

Leki immunosupresyjne

We wszystkich badaniach wykazano, że cyklosporyna jest głównym czynnikiem predysponującym do rozwoju dny moczanowej po przeszczepieniu narządów. Obniża ona klirens kwasu moczowego, redukując zarówno filtrację kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*), jak również obniżając sekrecję cewkową kwasu moczowego [8]. Zaburzenia te ujawniają się już miesiąc po przeszczepieniu nerki. Wykazano, że częstość występowania hiperurykემii u biorców przeszczepu otrzymujących immunosupresję zawierającą cyklosporynę wynosi 50–80%, natomiast wśród chorych przyjmujących azatioprynę 11–25%, a w przypadku dny moczanowej odpowiednio 4–28% oraz 0–8% [9].

Podobne zaburzenia w wydalaniu kwasu moczowego obserwowano również po zastosowaniu drugiego inhibitora kalcyneuryny — takrolimusu, jednakże ryzyko rozwoju dny *de novo* jest niższe niż po zastosowaniu cyklosporyny A (CsA) [10].

Niekorzystny wpływ na ryzyko rozwoju hiperurykემii ma również sirolimus.

Jedynymi lekami, oprócz azatiopryny, niezaburzającymi metabolizmu i wydalania kwasu moczowego, są mykofenolan mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*) oraz mykofenolan

Tabela 1. Leki wpływające na stężenie kwasu moczowego w surowicy

Leki podwyższające stężenie kwasu moczowego w surowicy
Diuretyki
Cyklosporyna
Takrolimus
Etambutol
Pyrazynamid
Chemioterapeutyki cytotoksyczne
Etanol
Salicylany (< 1 g/d.)
Lewodopa
Rybawiryna i interferon
Teriparatyd
Leki obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy
Kwas askorbinowy
Benzbromaron
Kalcytonina
Cytryniany
Estrogeny
Fenofibraty
Losartan
Probenecid
Salicylany (> 3 g/d.)
Sulfipyrazon

sodu (MPS, *mycophenolate sodium*). Dlatego też leki te powinny być stosowane w wszystkich biorców przeszczepu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dny moczanowej. W przypadku rozpoznania tej choroby po przeszczepieniu narządów *de novo*, należy niezwłocznie dokonać konwersji immunosupresji.

Furosemid

Furosemid, podawany z różnych wskazań, zwiększa reabsorbcję kwasu moczowego w cewce proksymalnej. Jest częstym czynnikiem wywołującym napad dny moczanowej [11]. Wykaz leków wpływających na stężenie kwasu moczowego w surowicy przedstawiono w tabeli 1.

Pogarszająca się funkcja nerki przeszczepionej

Wynikiem utraty miąższu nerkowego jest zmniejszona filtracja kwasu moczowego i wzrost jego stężenia w surowicy.

▶▶ Nadprodukcja kwasu moczowego jest odpowiedzialna jedynie w 10% za występowanie dny moczanowej, pozostałe 90% przypadków dny w populacji ogólnej wynika z zaburzeń wydalania kwasu moczowego z moczem ◀◀

▶▶ Cyklosporyna jest głównym czynnikiem predysponującym do rozwoju dny moczanowej po przeszczepieniu narządów ◀◀

▶▶ Jedynymi lekami, oprócz azatiopryny, niezaburzającymi metabolizmu i wydalania kwasu moczowego, są mykofenolan mofetilu oraz mykofenolan sodu ◀◀

▶▶ Dna moczanowa po przeszczepieniu narządów występuje częściej u płci męskiej◀◀

▶▶ U biorców przeszczepu nerki wielostawowa postać z rozwojem guzków dnawych występuje szybciej i gwałtowniej aniżeli w populacji ogólnej◀◀

▶▶ Atypowe występowanie dny moczanowej u biorców przeszczepu nerki jest szczególnie częste◀◀

▶▶ Definitywne rozpoznanie dny wymaga stwierdzenia kryształów kwasu moczowego w aspiracie ze zmienionego zapalnie stawu lub w guzkach dnawych. W każdym przypadku należy wykluczyć septyczne zapalenie stawu◀◀

Hiperurykemia w okresie przed przeszczepieniem nerki

Wykazano, że w grupie pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy w tym okresie, zwiększa się częstość występowania dny moczanowej po przeszczepieniu nerki (11,4% v. 1,5%). Wykazano, że częstość występowania dny moczanowej w grupie pacjentów bez hiperurykemii w okresie przedtransplantacyjnym, była podobna jak w populacji ogólnej [12].

Analiza epidemiologiczna ponad 59 tysięcy biorców przeszczepu nerki w Stanach Zjednoczonych wykazała, że u 4,1% pacjentów dna moczanowa wystąpiła przed przeszczepem narządu, natomiast u 7,5% biorców choroba ta rozwinęła się w okresie potransplantacyjnym (3 lata obserwacji). Czynniki ryzyka rozwoju dny moczanowej *de novo* (po transplantacji narządu) w tej grupie były: stosowanie cyklosporyny w porównaniu z takrolimusem (dostosowany współczynnik ryzyka [AHR, *adjusted hazard ratio*] 1,25), płeć męska (AHR 1,26), starszy wiek biorcy oraz wyższy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) [13].

Uwarunkowania genetyczne — ludzkie antygeny leukocytarne (HLA, *human leukocyte antigens*) biorcy

Ostatnie doniesienia wskazują, że antygeny układu HLA mogą mieć znaczenie dla oceny ryzyka rozwoju dny moczanowej, po przeszczepieniu nerki [14]. Może to mieć praktyczne znaczenie w ustalaniu schematów immunosupresji dla biorców o zwiększonym ryzyku rozwoju dny moczanowej.

ODMIENNOŚCI KLINICZNE PRZEBIEGU DNAWEGO ZAPALENIA STAWÓW U BIORCÓW PRZESZCZEPU NERKI

Podobnie jak w populacji ogólnej, dna moczanowa po przeszczepieniu narządów występuje częściej u płci męskiej. Patogeneza tego schorzenia, kryteria rozpoznania, naturalny przebieg choroby i postacie kliniczne zostały szeroko omówione w piśmiennictwie anglojęzycznym i polskim [3, 7, 15].

Czynniki sprzyjające hiperurykemii i dnie moczanowej u biorców przeszczepu nerki zostały omówione powyżej. Podobnie jak klasyczna dna, pierwszy incydent może dotyczyć stawu śródstopno-paliczkowego palucha. Pierwszy napad dny w 65% występuje w ciągu pierwszych pięciu lat po wykonaniu przeszczepu [11]. Jednakże u biorców przeszczepu nerki wielostawo-

wa postać z rozwojem guzków dnawych występuje szybciej i gwałtowniej aniżeli w populacji ogólnej. Najczęściej zdarza się to w ciągu 3–5 lat po pierwszym napadzie dny. Związane jest to z występowaniem wyższego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Około 70% pacjentów z dną moczanową po transplantacji nerki, ma nawracające epizody tej choroby. Wiąże się to z dużą absencją chorobową pacjentów, którzy powrócili po przeszczepieniu nerki do wykonywania swojego zawodu oraz w znaczny sposób pogarsza jakość ich życia.

Dna moczanowa często wywołuje stan zapalny stawów: stopy, kolanowych, łokciowych, nadgarstkowych. Pozastawowe zmiany w małżowinach usznych, tkankach okołostawowych (łokcia i kolana), ścięgnach palców i palucha, są również często spotykane. Rzadziej występują zmiany w aorcie, miokardium, na zastawkach serca, w oku, na języku lub strunach głosowych. Opisano jedynie około 70 przypadków zajęcia stawów kręgosłupa, z tworzeniem guzków dnawych w kanale kręgowym [16]. Lokalizacja złogów kryształów moczanów sodu i towarzyszącego nacieku zapalnego, dotyczyć może wszystkich struktur kręgosłupa. Najczęściej dotyczy odcinka lędźwiowego (56%), piersiowego (22%) i szyjnego (22%). W każdej z tych lokalizacji depozyty moczanów stwierdzane były w różnych strukturach: dyskach międzykręgowych, strukturach stawów, więzadłach, przestrzeni pod- i nadtworówkowej. Tworząca się ziarnina w kanale kręgowym może wywoływać objawy uciskowe na rdzeń kręgowy.

Atypowe występowanie dny moczanowej u biorców przeszczepu nerki jest szczególnie częste. Wymaga to skomplikowanej diagnostyki z zastosowaniem nowoczesnych metod obrazowania i wykazania złogów moczanowych w patologicznych strukturach. U większości chorych dna moczanowa po przeszczepieniu nerki ma postać wielostawową z lokalizacją guzków dnawych w strukturach pozastawowych.

Chociaż hiperurykemia i dna moczanowa dotyczą głównie osób dorosłych po przeszczepieniu nerki, to rzadko występują również u dzieci, głównie po wielu latach od wykonania zabiegu, gdy funkcja graftu ulega stopniowemu upośledzeniu [17]. Dolegliwości związane ze stanem zapalnym stawów dotyczyć mogą typowo stawu śródstopno-paliczkowego palucha, innych stawów stopy lub tkanek miękkich stopy. Jednakże atypowa lokalizacja guzków dnawych u dzieci jest również częsta.

Tabela 2. Interakcje leków stosowanych w leczeniu dny moczanowej u biorców przeszczepu nerki

Lek	Lek	Mechanizm	Wynik interakcji	Manifestacja kliniczna	Zalecenia
AZA	Allopurinol	Hamowanie oksydazy ksantynowej	Wzrost stężenia merkaptopuryny	Ciężka leukopenia	Zmniejszenie dawki AZA do 50–75%, allopurinol w dawce 50 mg, zalecany mykofenolan mofetilu
AZA	Febuxostat	Hamowanie oksydazy ksantynowej	Wzrost stężenia merkaptopuryny	Ciężka leukopenia	Przeciwwskazany przez producenta
CsA	Probenecid, sulfinyrazon	Wzrost klirensu CsA	Obniżenie stężenia <i>through</i> CsA	Odrzucanie graftu	Większa dawka CsA o 20–40%
CsA	Kolchicyna	Obniżenie klirensu CsA	Wzrost stężenia <i>through</i> CsA	Toksyczność CsA	Zmniejszenie dawki CsA o 10–30%
CsA	NLPZ	Wzrost kurczu naczyń wewnątrznerkowych	Zmniejszenie perfuzji nerek	Pogorszenie funkcji graftu	Ograniczenie stosowania NLPZ do 1–2 dni lub ich unikanie
Kolchicyna	Cyklosporyna, takrolimus	Hamowanie MDR i CYC P3A4 oraz redukcja klirensu komórkowego kolchicyny	Toksyczność kolchicyny	Neuropatie, cytopenie	Zmniejszenie dawki kolchicyny do 0,15–0,3 mg/d.; monitorowanie CPK i stanu neurologicznego

AZA (azathioprine) — azatiopryna; CsA (cyclosporine A) — cyklosporyna A; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; MDR (*multidrug resistance glycoprotein*) — glikoproteina oporna na wiele leków; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza fosfokreatynowa

LECZENIE OSTREJ DNY U BIORCÓW PRZESZCZEPU

Definitywne rozpoznanie dny wymaga stwierdzenia kryształów kwasu moczowego w aspiracie ze zmienionego zapalnie stawu lub w guzkach dnawych. W każdym przypadku należy wykluczyć septyczne zapalenie stawu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są bardzo efektywne w leczeniu napadu dny, ale u pacjentów po przeszczepieniu nerki muszą być stosowane bardzo ostrożnie, w zmniejszonej dawce i maksymalnie przez 1, 2 dni (tab. 2). Efekt terapeutyczny uzyskuje się przez zahamowanie cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*) i produkcji prostaglandyny E₂, prostacykliny oraz tromboksanu A₂. Niekorzystnym efektem tego działania jest zaburzenie hemodynamiki nerkowej i pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej. Ponadto wzrost syntezy leukotrienów może prowadzić do cewkowo-śródmiąższowego ostrego zapalenia nerki. Natomiast zatrzymanie w ustroju sodu i wody prowadzi do dekompensacji niewydolności serca. Najczęstsze interakcje leków stosowanych u chorych po przeszczepieniu nerki z współlistniejącą dną przedstawiono w tabeli 2.

Kolchicyna jest źle tolerowana z powodu dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Zalecana jest przez *European League Against Rheumatism* (EULAR) w małych dawkach (3 × 0,5 mg/d.). Toksyczność (uszkodzenie szpiku, neuropatia) nasila się u osób starszych, z upośledzoną funkcją nerek i wątroby oraz przyjmujących jednocześnie makrolidy,

CsA, werapamil i leki obniżające lipidy. Wiąże się to ze wspólną drogą metabolizmu i wydalania przez wątrobę wymienionych leków (cytochrom CYP3A4, glikoproteina oporna na wiele leków [MDR, *multidrug resistance*]). Dlatego, jeśli kolchicynę stosuje się jednocześnie z CsA, to należy zredukować dawkę CsA o 60%, aby uniknąć mielosupresji [9]. Niektórzy autorzy uważają, że stosowanie kolchicyny powinno być przeciwwskazane u pacjentów z upośledzoną filtracją kłębuszkową (klirens kreatyniny < 50 ml/min).

Wobec powyższego, najbezpieczniejszym sposobem leczenia napadu dny u biorców przeszczepu nerki jest zwiększenie podstawowej dawki prednizonu do 40 mg/dobę i stopniowe jej zmniejszanie po uzyskaniu poprawy klinicznej (7–10 dni). Zalecane jest również dostawowe podawanie glikokortykosteroidów, jeśli stan zapalny dotyczy jednego lub dwóch stawów. W ostatnich doniesieniach informowano o korzystnych efektach stosowania inhibitorów receptora dla interleukiny 1 (IL-1, *interleukin 1*) w leczeniu dny moczanowej u pacjentów bez przeszczepu narządów [18, 19]. Wydaje się, że blokada IL-1 w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki, może być dobrą alternatywą leczenia dny moczanowej, jeśli konwencjonalne postępowanie jest przeciwwskazane.

Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia izolowanej hiperurykemii. Według obowiązujących wytycznych EULAR, izolowaną hiperurykemię należy jedynie obserwować, ocenić czynniki ryzyka i zmodyfikować styl życia (ograniczenie alkoholu, mięsa

▶▶Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są bardzo efektywne w leczeniu napadu dny, ale u pacjentów po przeszczepieniu nerki muszą być stosowane bardzo ostrożnie◀◀

▶▶Jeśli kolchicynę stosuje się jednocześnie z CsA, to należy zredukować dawkę CsA o 60%, aby uniknąć mielosupresji◀◀

▶▶Najbezpieczniejszym sposobem leczenia napadu dny u biorców przeszczepu nerki jest zwiększenie podstawowej dawki prednizonu do 40 mg/dobę i stopniowe jej zmniejszanie po uzyskaniu poprawy klinicznej (7–10 dni)◀◀

▶▶ Hiperurykemia nasila toksyczność cyklosporyny i pogarsza funkcję graftu ◀◀

▶▶ Szczególnie ważne jest obniżenie dawki azatiopryny (AZA) o 50–75%, gdyż oksydaza ksantynowa metabolizuje merkaptopurynę (aktywny metabolit AZA) do kwasu 6-tiomoczwowego (nieaktywnego metabolitu) ◀◀

▶▶ W terapii pacjentów po przeszczepieniu nerki z hiperurykemią i dną moczanową niezwykle istotne jest leczenie zaburzeń towarzyszących dnie moczanowej, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i inne ◀◀

czernego, owoców morza, zmniejszenie masy ciała), natomiast leki obniżające stężenie kwasu moczowego należy stosować, gdy jego stężenie w surowicy wynosi powyżej 12 mg/dl lub jego wydalanie dobowe przekroczy 1100 mg.

Wobec istotnego związku pomiędzy hiperurykemią a otyłością, insulinoopornością, nietolerancją glukozy, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, powikłaniami sercowo-naczyniowymi i progresją przewlekłej choroby nerek, pogład ten powinien ulec zmianie [20]. W sposób szczególny dotyczy to pacjentów po przeszczepieniu nerki i innych narządów unaczynionych. Wykazano bowiem, że hiperurykemia nasila toksyczność cyklosporyny i pogarsza funkcję graftu. W związku z powyższym, w gdańskim ośrodku transplantacji nerek dążymy do utrzymania stężenia kwasu moczowego w zakresie wartości prawidłowych.

Leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z czynnym graftem, powinno być wdrażane z całą pewnością po pierwszym napadzie dny moczanowej. Allopurinol, inhibitor oksydazy ksantynowej (ryc. 1), pozostaje nadal lekiem pierwszego rzutu. Mając na uwadze wszystkie interakcje lekowe, terapię tym lekiem należy rozpocząć od dawki 50–100 mg, dążąc do osiągnięcia stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl.

Szczególnie ważne jest obniżenie dawki azatiopryny (AZA) o 50–75%, gdyż oksydaza ksantynowa metabolizuje merkaptopurynę (aktywny metabolit AZA) do kwasu 6-tiomoczwowego (nieaktywnego metabolitu). Zahamowanie aktywności tego enzymu powoduje podwyższenie aktywnej formy AZA, co może doprowadzić do mielosupresji [21]. Maksymalna dawka allopurinolu uwarunkowana jest wartością GFR i u pacjentów po przeszczepieniu nerki nie powinna przekraczać 300–400 mg/dobę, a z całą pewnością nie powinna osiągnąć maksymalnej dawki dla ogólnej populacji — 800 mg/dobę. Również dawka CsA musi być zmniejszona, gdy podawana jest z allopurinolem, gdyż lek ten zwiększa *through level* CsA o 10–20%. Należy również pamiętać, że bezpieczniejszym postępowaniem jest zamiana azatiopryny na MMF lub MPS, które nie wchodzi w interakcję z allopurinolem.

Nowy selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej — febuksostat, dopuszczony do leczenia dny moczanowej w populacji ogólnej, nie został dostatecznie sprawdzony na grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki [22]. Stosowany w dawkach 80 mg i 120 mg, jest efektywniejszy w obniżaniu stężenia kwasu

moczowego w surowicy chorych z dną moczanową bez przeszczepu nerki, aniżeli allopurinol w dawkach 100 mg i 300 mg.

Leki moczanopędne (probenecid i sulfipyrazon) nie są w Polsce zarejestrowane. Obniżają one stężenie kwasu moczowego w surowicy poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania przesączonego kwasu moczowego. Przy klirensie kreatyniny poniżej 60 ml/min są one nieefektywne. Zwiększając wydalanie kwasu moczowego z moczem, mogą prowadzić do powstania kamicy nerkowej, która w odnerwionej nerce przeszczepionej jest późno rozpoznawana.

Benzbromaron — dostępny jedynie w Japonii i niektórych krajach europejskich, potencjalnie może być podawany chorym z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 25 ml/min). Stosowany jest w przypadku odczynów alergicznych na allopurinol. Jest również lepiej tolerowany pomimo hepatotoksyczności i zwiększonej tendencji do kamicy nerkowej.

W sytuacji wysokich stężeń kwasu moczowego możliwe jest zastosowanie dostępnej w Polsce rasburykazy — rekombinowanej urykazy, która katalizuje konwersję kwasu moczowego do allantoiny — związku łatwiej rozpuszczalnego w wodzie i szybciej wydalanego przez nerki. Po podaniu dożylnym tego leku, stężenie kwasu moczowego szybko obniża się. Obserwowano również resorbcję guzków dna-wych i poprawę funkcji nerek po zastosowaniu urykazy [23]. Obiecujące są również badania z zastosowaniem pegylowanej urykazy.

W terapii pacjentów po przeszczepieniu nerki z hiperurykemią i dną moczanową niezwykle istotne jest leczenie zaburzeń towarzyszących dnie moczanowej, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i inne. Niektóre leki podwyższają, inne obniżają stężenie kwasu moczowego w surowicy. Istotny jest więc dobór odpowiednich leków. Jak już wspomniano, leki moczopędne zarówno pętłowe, jak i tiazydowe podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy, natomiast losartan — inhibitor receptora dla angiotensyny II, wywołuje efekt moczanopędny. Stosowanie więc losartanu u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest dodatkową opcją zmniejszającą ryzyko wystąpienia hiperurykemii i rozwoju dny potransplantacyjnej.

Antagonista wapnia — amlodipina jest skutecznym środkiem hipotensyjnym u chorych po przeszczepieniu nerki, jednocześnie wykazano, że lek ten zwiększa klirens kwasu moczowego i obniża jego stężenie w surowicy. Ponadto amlodipina nie ma wpływu na farma-

kokinetykę cyklosporyny, natomiast inni antagoniści wapnia, werapamil i diltiazem, podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy.

Hiperlipidemia jest częstym zaburzeniem u pacjentów po przeszczepieniu nerki. W większości charakteryzuje się hipercholesterolemią z przewagą lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*). Stąd też stosowane są statyny w leczeniu tych zaburzeń. Atorwastatyna w odróżnieniu od simwastatyny obniża stężenie kwasu moczowego w surowicy w populacji ogólnej [4]. Stosując ten lek u biorców przeszczepu, należy pamiętać, że wchodzi on w interakcję z cyklosporyną, gdyż metabolizowany jest przy udziale tego samego cyto-

chromu P450 3A4. Dlatego dawki obu leków muszą być obniżone, ponieważ w przeciwnym razie może dojść do rabdomiolizy. W przypadku hipertriglicerydemii używany jest w leczeniu fenofibrat, który jako jedyny z fibratów obniża stężenie kwasu moczowego w surowicy, zwiększając jego klirens.

Podsumowując, należy stwierdzić, że hiperurykemia i dna moczanowa są częstym problemem pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wczesne wykrycie i leczenie tych zaburzeń może poprawić jakość i długość życia tych pacjentów. Wiedza o interakcjach leków stosowanych w tej terapii ma zasadnicze znaczenie dla bezpiecznego postępowania leczniczego.

▶▶Wczesne wykrycie i leczenie tych zaburzeń może poprawić jakość i długość życia tych pacjentów◀◀

STRESZCZENIE

Hiperurykemia występuje u 11–80% biorców przeszczepu nerki. Jest ona ściśle związana z otyłością, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Częstość występowania dny moczanowej w tej grupie pacjentów wynosi od 1,7% do 28%, w zależności od grupy etnicznej i stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Wśród specyficznych czynników ryzyka rozwoju hiperurykemii i dny moczanowej u biorców przeszczepu nerek, należy wymienić: leki immunosupresyjne — cyklosporynę i takrolimus, leki moczopędne — tiazydowe i pętlowe, pogarsza-

jącą się funkcję graftu, uwarunkowania genetyczne oraz czynniki typowe dla populacji ogólnej.

Najczęściej choroba rozpoczyna się od epizodu zapalnego stawu śródstopno-paluchowego. Jednakże postać wielostawowa guzkowa rozwija się szybko w ciągu trzech do pięciu lat od pierwszego ataku. Ponadto choroba często dotyczy atypowych miejsc, w tym rdzenia kręgowego. W artykule omówiono zasady rozpoznawania oraz leczenia hiperurykemii i dny moczanowej u biorców przeszczepu nerki. Zwrócono szczególną uwagę na interakcje stosowanych leków.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 2, 97–104

Słowa kluczowe: hiperurykemia, dna moczanowa, przeszczepienie nerki

1. Rutkowski B., Rutkowski P., Lizakowski S. Epidemiologia chorób nerek. W: Rutkowski B., Czekalski S. (red.). Rozpoznanie i leczenie chorób nerek. Wyd. I. Wydawnictwo Medyczne TerMedia, Poznań 2008: 14–18.
2. Forsberg A., Lorenzon U., Nilsson F., Backmana L. Pain and health related quality of life after heart, kidney and liver transplantation. *Clin. Transplant.* 1999; 13: 453–460.
3. Gińdzieńska-Sieškiewicz E., Sierakowski S., Domysławska I., Sulik A. Dna moczanowa — aktualne spojrzenie na diagnostykę i leczenie. *Reumatologia* 2010; 6: 425–428.
4. Stamp L., Searle M., O'Donnell J., Chapman P. Gout in solid organ transplantation. *Drugs* 2006; 65: 2593–2611.
5. Zhu Y., Pandya B., Choi H. Increasing gout prevalence in the US over the last two decades: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (supl.): S901–S902.
6. So M., Lee S., Kim Y. i wsp. Factors associated with an acute attack of chronic gout without hyperuricemia. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (supl.): S363–S364.
7. Richeette P., Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318–328.
8. Noordzij T.C., Leunissen K.M., Van Hooff J.P. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use. *Transplant.* 1991; 52: 64–67.
9. Schwab P., Lipton S., Kerr G.S. Rheumatic sequelae and challenges in organ transplantation. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010; 24: 329–340.
10. Kanbay M., Akcay A., Huddam B. i wsp. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 319–320.
11. Stamp L., Ha L., Searle M. i wsp. Gout in renal transplant recipients. *Nephrology* 2006; 11: 367–371.
12. Hernandez-Molina G., Cachafeiro-Vilar A., Villa A.R. i wsp. Gout in renal allograft recipients according to the pretransplant hyperuricemic status. *Transplant.* 2008; 86: 1543–1547.
13. Abbott K.C., Kimmel P.L., Dharnidharka V. i wsp. New-onset gout after kidney transplantation: Incidence, risk factors and implication. *Transplant.* 2005; 80: 1383–1391.
14. Hernandez-Molina G., Granados J., Torres A. i wsp. Clinical and genetic subtypes of hyperuricemia in a renal transplant cohort. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (supl.): S363.
15. Majdan M., Borys O. Dna i schorzenia towarzyszące podwyższonemu stężeniu kwasu moczowego. *Ann. Acad. Med. Stet.* 2010; 56 (supl. 1): 34–39.
16. Hou L.C., Hsu A.R., Veeravagu A., Boakye M. Spinal gout in a renal transplant patient: a case report and literature review. *Surg. Neurol.* 2007; 67: 65–73.

Piśmiennictwo

17. Truck J., Laube G.F., von Vigier R.O., Goetschel P. Gout in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2353–2538.
18. So A., de Smedt T., Revaz S., Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9: R28.
19. Yucel A.E., Arulmani U., Richard D. i wsp. Canakinumab (ACZ885) relieves pain and controls inflammation rapidly in patients with difficult-to-treat gouty arthritis: comparison with triamcinolon acetonide. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (supl.): S61.
20. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Związek hiperurykemie z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK. *Nadciś. Tętn.* 2008; 12: 190–199.
21. Perez-Ruiz F., Gomez-Ullate P., Amenaber J.J. i wsp. Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 603–606.
22. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. i wsp. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hypericemia and gout: double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008, 59: 1540–1548.
23. Hobbs D.J., Steinke J.M., Chung J.Y. i wsp. Rasburicase improves hyperuricemia in infants with acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 305–309.