

ΟΥΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΤΟ ΚΥΝΗΓΙ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

Δημήτριος Βασιλόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Το φάσμα της ουρικής νόσου εκτείνεται από την ασυμπτωματική υπερουριχαιμία έως την ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας με δημιουργία και εναπόθεση τόφων ουρικού οξέος σε ποικίλους ιστούς (χρονία τοφώδης ουρική αρθρίτιδα). Η ουρική αρθρίτιδα σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα αποτελεί τη συχνότερη μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών¹. Πρόσφατες μελέτες από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ουρικής αρθρίτιδας είναι περίπου 2% για άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 30 ετών και για γυναίκες μεγαλύτερες των 50 ετών. Σε ηλικίες μεγαλύτερες των 80 ετών η συχνότητα αυτή φθάνει το 9 % για τους άνδρες και το 6 % για τις γυναίκες¹. Στα περιορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα από τον Ελληνικό χώρο, η συχνότητα της ουρικής αρθρίτιδας ανέρχεται στο 0.47 % του γενικού πληθυσμού (2η σε συχνότητα μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας μετά την ρευματοειδή αρθρίτιδα, 0.67 %)².

Προδιαθεσικοί παράγοντες ουρικής νόσου

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της ουρικής νόσου έχει σημειώσει μια προοδευτική αύξηση τα τελευταία 30 χρόνια παγκοσμίως. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της ουρικής νόσου απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε μεταβλητούς και μη μεταβλητούς 3. Από αυτούς η προχωρημένη ηλικία και το ανδρικό φύλο αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς, μη μεταβλητούς, παράγοντες. Από τους μεταβλητούς προδιαθεσικούς παράγοντες, η τιμή του ουρικού οξέος στον ορό αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα. Αν και είναι γνωστή η συσχέτιση υπερουριχαιμίας και ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας, θα πρέπει να τονισθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας στην 5ετία σε άτομα με τιμές ουρικού οξέος μεταξύ μεταξύ 7-9 mg/dl ήταν μόλις 0.5 - 1 %. Αντίστοιχα, για άτομα με τιμές ουρικού οξέος > 9 mg/dl, η πιθανότητα ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας ήταν 22 % στην πενταετία³.

Τα φάρμακα που συχνότερα ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη υπερουριχαιμίας και ουρικής αρθρίτιδας είναι τα διουρητικά, η ασπιρίνη (δόση < 2 gm/ημέρα) και η κυκλοσπορίνη (ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (75 – 325 mg/ημέρα) οδηγούν σε μικρή αλλά σημαντική αύξηση της τιμής του ουρικού οξέος στο αίμα (~ 6 %)³.

Τα σημαντικότερα πρόσφατα δεδομένα προκύπτουν από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες όπου αναζητήθηκαν οι σημαντικότεροι διατροφικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας³. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι τροφές πλούσιες σε πουρίνες όπως το κρέας, τα θαλασσινά καθώς και η κατανάλωση αλκοόλ σε καθημερινή βάση (κυρίως μπύρας), σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας. Οι μελέτες αυτές επιβεβαίωσαν το σημαντικό ρόλο της παχυσαρκίας ως έναν από τους πιο σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας. Για άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) μεταξύ 21-24 kg/m² ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας ήταν 1.4 ενώ για άτομα με BMI > 30 kg/m² ο σχετικός κίνδυνος ήταν 3.2-4.4. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι άτομα που επιτυγχάνουν μείωση του σωματικού τους βάρους, μειώνουν σημαντικά το κίνδυνο ανάπτυξης ουρικής αρθρίτιδας.

Πίνακας 1

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ουρικής αρθρίτιδας

A. ΜΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΙ

- Ηλικία
- Φύλο

B. ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΙ

- Υπερουριχαιμία
 - Φάρμακα
 - Διουρητικά
 - Ασπιρίνη (δόση < 2 gm/ημέρα)
 - Κυκλοσπορίνη
 - Δίαιτα (Κρέας, θαλασσινά - πλούσια σε πουρίνες)
 - Αλκοόλ (κυρίως μπύρα)
 - Παχυσαρκία
-

Πίνακας 2

Παθήσεις που σχετίζονται με υπερουριχαιμία

- Υπέρταση
 - Μεταβολικό σύνδρομο
 - Κεντρικού τύπου παχυσαρκία
 - Δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαίμια, χαμηλή τιμή HDL)
 - Υπέρταση
 - Αντοχή στην ινσουλίνη
 - Διαταραχή ανοχής γλυκόζης/Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
 - Καρδιαγγειακή νόσος
-

Ανεξάρτητα από τους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ουρικής νόσου, μια σειρά από παθήσεις εμφανίζουν μια ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση υπερουριχαιμίας (Πίνακας 2)³. Οι παθήσεις αυτές είναι κυρίως η υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Μέχρι σήμερα δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν οι παθήσεις αυτές προδιαθέτουν στην ανάπτυξη υπερουριχαιμίας ή εάν η υπερουριχαιμία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αυτών των παθήσεων. Η διαπίστωση μιας παρόμοιας αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ υπερουριχαιμίας και των παραπάνω παθήσεων, είναι βέβαιο ότι θέτει το ερώτημα του κατά πόσον η

θεραπεία της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας θα βοηθούσε στην πρόληψη ανάπτυξης ή μείωσης των επιπλοκών από αυτές τις παθήσεις. Τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα δεν παρέχουν τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή μιας παρόμοιας θεραπευτικής/προληπτικής στρατηγικής.

Φυσική πορεία – Στάδια ουρικής νόσου

Η ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας θεωρείται ότι ακολουθεί συγκεκριμένα διαδοχικά στάδια⁴. Το αρχικό στάδιο που μπορεί να διαρκέσει για χρόνια χαρακτηρίζεται από **ασυμπτωματική υπερουριχαιμία**. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου γίνεται συνεχής εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις, χωρίς τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Σε ένα ποσοστό ατόμων με υπερουριχαιμία που εμφανίζουν έναν ή περισσότερους από τους προαναφερθέντες προδιαθεσικούς παράγοντες, εμφανίζονται υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονώδους αρθρίτιδας, οι χαρακτηριστικές **κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας**. Στα αρχικά στάδια, οι κρίσεις αυτές είναι αυτοπεριοριζόμενες και στα μεσοδιαστήματα υπάρχει πλήρης απουσία συμπτωμάτων (**ασυμπτωματική φάση μεταξύ των κρίσεων – intercritical period**). Έχει υπολογισθεί ότι μετά την 1η κρίση ουρικής αρθρίτιδας, η πιθανότητα νέου επεισοδίου σε 1 χρόνο είναι περίπου 66 %. Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, τα μεσοδιαστήματα ηρεμίας σταδιακά μειώνονται με συχνές επαναλαμβανόμενες κρίσεις οξείας ουρικής αρθρίτιδας.

Η χρόνια εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου σε αρθρικές και εξωαρθρικές θέσεις (τένοντες, θύλακοι) οδηγεί στη δημιουργία τόφων ουρικού οξέος που χαρακτηρίζει την τελευταία φάση της νόσου (**τοφώδης ουρική αρθρίτιδα**). Οι τόφοι αυτοί ανευρίσκονται σε χαρακτηριστικές θέσεις όπως οι εκτατικές επιφάνειες των αγκώνων, οι αχίλλειοι τένοντες και τα πτερύγια των αυτιών.

Προληπτική - Θεραπευτική στρατηγική

Η θεραπευτική αγωγή ασθενών με ουρική νόσο περιλαμβάνει τη χρήση φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών μέσων⁵.

Ασυμπτωματική υπερουριχαιμία

Σε άτομα με ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, οι μέχρι τώρα επιστημονικές ενδείξεις δεν συνιστούν τη χορήγηση προληπτικής αγωγής με φάρμακα που οδηγούν σε μείωση του ουρικού οξέος στον ορό. Σε αυτά τα άτομα η χρήση μη φαρμακευτικών μεθόδων παρέμβασης είναι επιβεβλημένη. Οι μη φαρμακευτικοί τρόποι παρέμβασης περιλαμβάνουν:

- Μείωση σωματικού βάρους
- Αποφυγή χρήσης αλκοόλ (κυρίως μπύρας)
- Αποφυγή κρέατος και θαλασσινών-πλούσιων σε πουρίνες
- Διακοπή/αλλαγή φαρμάκων (διουρητικά, κυκλοσπορίνη)

Ουρική αρθρίτιδα

Σε ασθενείς που εμφανίζουν επιβεβαιωμένες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας, η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της οξείας κρίσης ουρικής αρθρίτιδας καθώς και τη πρόληψη παρόμοιων κρίσεων σε ασθενείς με επανειλημμένες κρίσεις.

A. Οξεία ουρική αρθρίτιδα

Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας περιλαμβάνουν:

- **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDS)**

- Κλασσικά όπως η ινδομεθακίνη (150-200 mg/ημέρα)/ ναπροξένη 750-1000 mg/ημέρα ή Εκλεκτικούς αναστολείς COX-2 (celecoxib/Celebrex ή etoricoxib/Arcoxia)
- **Κολχικίνη:** 0.5 mg ανά ώρα x 3-4 δόσεις pos
 - **Κορτικοειδή** συστηματικά ή ενδοαρθρικά – κυρίως για ασθενείς με αντενδείξεις χορήγησης NSAIDS ή κολχικίνης

B. Χρονία ουρική αρθρίτιδα

Η χρονία προληπτική χορήγηση φαρμάκων που επιτυγχάνουν μείωση του ουρικού οξέος στον ορό, συνιστάται για ασθενείς με:

- > 2-3 κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας/έτος
- Παρουσία τόφων ουρικού οξέος
- Παθήσεις που συνοδεύονται από υπερπαραγωγή ουρικού οξέος

Η μόνη αγωγή που είναι διαθέσιμη στον Ελληνικό χώρο για τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος είναι η αλλοπουρινόλη. Η γνώση των βασικών αρχών χορήγησης **αλλοπουρινόλης** είναι απαραίτητη στους κλινικούς ιατρούς που θεραπεύουν ασθενείς με ουρική νόσο. Στον πίνακα 3, παρουσιάζονται οι βασικές αρχές χορήγησης αλλοπουρινόλης σε ασθενείς με ουρική νόσο. Πρέπει να τονισθεί ότι η χορήγηση αλλοπουρινόλης συνδέεται με την εμφάνιση εξανθήματος στο 2 % των ασθενών ενώ σπάνια (< 1: 1000) μπορεί να εμφανισθεί σύνδρομο υπερευαισθησίας με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (~ 20 %).

Πρόσφατα αναπτύσσονται νέες θεραπείες για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας που περιλαμβάνουν νέους αναστολείς της ξανθινικής οξειδάσης (Febuxostat) και ανάλογα της ουρικάσης (Rasburicase).

Πίνακας 3

Βασικές αρχές χορήγησης αλλοπουρινόλης

- Τροποποίηση δόσης ανάλογα με την νεφρική λειτουργία - κάθαρση κρεατινίνης:

<u>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</u>	<u>Δόση (mg/ημέρα)</u>
> 90	300
60-90	200
30-60	100
< 30	50-100
- Σε ασθενείς με συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας:
 - Αποφυγή έναρξης θεραπείας κατά την οξεία φάση ουρικής αρθρίτιδας
 - Συγχορήγηση κολχικίνης (0.5-1 mg/ημέρα) για 3-6 μήνες, κατά την έναρξη θεραπείας
 - Δεν συνιστάται διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρονία αγωγή και εμφανίζουν κρίση οξείας ουρικής αρθρίτιδας
 - Σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη, μείωση δόσης κατά 50 %

Βιβλιογραφία

1. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2400-2414.
2. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589-1601.
3. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 1:S2.
4. Schumacher HR. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med* 1996;100:46S-52S.
5. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-1655.

