

TRATAMENTUL ACTUAL AL HIPERURICEMIILOR

C. Diaconu*, M. Angelescu**

REZUMAT

Din punct de vedere etiologic, hiperuricemiile pot fi primare sau secundare, iar fiecare din ele poate fi metabolică (prin supraproducție) sau renală. Stadializarea hiperuricemiilor este importantă din punct de vedere terapeutic, existând particularități care depind de boala în sine și de prezența sau absența afectării renale. Tratamentul igienico-dietetic are un rol profilactic și adjuvant terapeutic, cele mai importante măsuri fiind excluderea alimentelor bogate în purine și a alcoolului. Sunt prezentate pe larg cele 4 clase de medicamente folosite în tratamentul hiperuricemiilor, prin prisma modului lor de aplicare în diverse situații clinice. Tratamentul atacului acut de gută este net diferit de cel hipouricemiant. Alegerea uneia din cele două categorii de hipouricemiant se face în funcție de nivelul uricozurii și de prezența sau absența afectării renale. Prognosticul bolnavilor tratați corect și precoce este excelent.

Cuvinte cheie: acidul uric, colchicina, antiinflamatoare nesteroidiene, alopurinol, uricozurice.

Hiperuricemiile sunt stări patologice definite prin creșterea concentrației sanguine a acidului uric (produs final al catabolismului purinelor) peste limitele normalului (7 mg% la bărbați și 6 mg% la femei). Aceasta situație poate să apară fie prin creșterea producției de acid uric (din cauza unor defecte enzimatică sau prin catabolism intens al acizilor nucleici celulari și alimentari) (la 10% din pacienți), fie prin diminuarea excreției acestuia (eliminarea renală și intestinală insuficientă, distrugere redusă la nivel tisular) (la 90% din pacienți). În realitate, la multe cazuri de hiperuricemie coexistă cele două mecanisme în proporții variabile.

Din 600-700 mg acid uric excretat zilnic, 1/3 derivă din dietă, iar 2/3 din purinele endogene (din structura acizilor nucleici). Eliminarea acidului uric se face în proporție de 2/3 pe cale renală (300-600 mg/24 ore) și 1/3 pe cale digestivă. Acidul uric este filtrat glomerular, reabsorbit aproape în totalitate în tubul proximal și apoi este secretat activ și parțial reabsorbit activ la diverse nivele tubulare. Reabsorbția tubulară a acidului uric este crescută de hiponatremie și scăzută de salicilați în doze mari (peste 4 g/zi) și de probenecid. Secreția tubulară de acid uric este inhibată de salicilați în doze mici (sub 2g/zi), diuretice tiazidice, acetazolamida, pirazinamida, etambutol, acid nicotinic, lactat, corpi cetonici (acestea din urmă explicând apariția hiperuricemiei din inaniție, cetoacidoză diabetică, după efort și ingestie masivă de alcool).

Solubilitatea acidului uric este direct proporțională cu temperatura și pH-ul. Astfel, cantitatea maximă de acid uric care poate fi menținută în lichidele organismului la pH de 7,4

ABSTRACT

Actual treatment of hiperuricemias

From an etiological point of view, hyperuricemias can be primary or secondary and either can be metabolic (because of overproduction) or renal. Stages of hyperuricemias are therapeutically important, because there are specific feature depending on them and also on the presence or absence of renal disease. The dietary treatment plays a preventive and auxiliary therapeutic role, the most important measures are the exclusion of purine-rich foods and of alcohol. There are extensively presented the four categories of drugs used in the treatment of hyperuricemias, related to their usage in different clinical situations. The treatment of acute gout-attack is completely different than the hypouricemiant one. The choice of one category of hypouricemiant drugs depends on the uricosuria values and on the presence or absence of renal disease. The prognosis of correct, early treated patients is excellent.

Key words: uric acid, colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, allopurinol, uricosuric drugs.

și la temperatura de 37° corespunde unei concentrații de 7 mg%, la valori mai mari existând riscul precipitării. Astfel se explica rolul benefic al alcalinizarii urinei în prevenirea litiazei urice și faptul că guta debutează la articulațiile periferice ale membrelor inferioare unde temperatura este mai redusă (29-32 grade).

Tabel 1

Clasificarea etiologică a hiperuricemiilor

Primară	Secundară
<i>Metabolică</i> (supraproducție): Idiopatică (probabil poligenică) (circa 10%) Asociată cu defecte enzimatică specifice (deficitul parțial sau total de HGPRT* – sindromul Lesch-Nyhan; excesul de PRPPS**; glicogenoze) – sub 1% din hiperuricemiile primare.	<i>Metabolică</i> (turnover crescut al acizilor nucleici): boli mieloproliferative și limfoproliferative, neoplazii, sindromul de liză tumorală produs prin tratarea acestora cu citostatice sau prin radioterapie, hemolize, psoriazis.
<i>Renală</i> (deficit de excreție idiopatic, probabil poligenic) – circa 90% din hiperuricemiile primare.	<i>Renală:</i> insuficiență renală acută sau cronică; scăderea volumului plasmatic; alterarea funcției tubulare de către medicamente sau produse metabolice endogene (lactat, corpi cetonici).

*HGPRT: hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza

**PRPPS: fosforibozil-pirofosfat-sintetaza

*Dr. Cristian Diaconu, medic rezident medicină internă, Clinica medicală, Spitalul clinic „Colentina”, București

** Prof. Dr. Mircea Angelescu, Clinica de Boli Infecțioase, Inst. „Matei Balș”

Manifestari clinice

Hiperuricemia ca manifestare biologică poate fi clinic asimptomatică (cel mai frecvent) sau se poate concretiza printr-o afecțiune numită gută (la numai 5% din pacienți și aceasta după 20-30 ani de hiperuricemie asimptomatică), afecțiune care evoluează cu atingere articulară și renală. Exista și cazuri foarte rare de gută fără hiperuricemie (0,5%). Se constată un risc crescut de gută la pacienții cu antecedente heredo-colaterale de hiperuricemie sau gută, precum și la cei cu obezitate, hipertrigliceridemie, diabet zaharat tip II sau HTA.

Clasificarea etiologica a hiperuricemiilor este prezentată în **tabelul 1**.

În istoria sa naturală, gută trece prin 4 stadii: hiperuricemia asimptomatică, artrita acută, perioada intercritică și gută cronică tofacee. Afecțiile renale sunt considerate complicații ale gutei, acestea fiind litiaza urică, nefropatia urică acută și nefropatia uratică cronică.

Gută este o afecțiune cu netă predominantă masculină (90-95% din pacienți), debutând după 30 ani, cu un varf în a cincea decadă de viață. La femei, gută apare după instalarea menopauzei, fiind de obicei secundară unei cauze decelabile. Apariția primului atac de gută este în funcție de durata și de valoarea hiperuricemiei. În defectele enzimatice genetice, hiperuricemia apare încă de la naștere, gută debutând în adolescență. Hiperuricemia asimptomatică poate dura toată viața.

Artrita acută gutoasă se produce prin precipitarea intraarticulară a acidului uric sub formă de cristale de urat de sodiu, fagocitarea acestora de către leucocite (care însă nu dispun de echipamentul enzimatic necesar pentru a le cataboliza, ca urmare sunt distruse și deversează cantități mari de enzime lizozomale), activarea unor căi proinflamatorii (complement, kinine, leucotriene) cu fenomene chemotactice puternice pentru neutrofile și macrofage.

Episodul artriticoasă inițial este tipic monoarticular, în 90% din cazuri la nivelul articulației metatarsofalangiene a halucelui. Alte localizări (în ordinea descrescătoare a frecvenței): gleznă, călcâi, genunchi, pumn, degetele mâinii, cot. Este posibil și debutul extraarticular al gutei, cel mai frecvent la nivelul bursei olecraniene și al tendonului lui Ahile. Debutul este tipic nocturn, brusc, după abuzuri alimentare sau de alcool, putând fi precedat de simptome prodromale (dureri ușoare, parestezii). Durerea este foarte intensă, însoțită de tumefiere, eritem, hiperestezie cutanată. Uneori apare febra, leucocitoza, VSH accelerată. Criteriul cert de diagnostic este evidențierea în lichidul sinovial, la microscopul cu lumină polarizată, a cristalelor aciculare de urat de sodiu care nu prezintă birefrință spre deosebire de cristalele de pirofosfat de calciu din pseudoguta (condrocalcinoza) care sunt birefringente. Evoluția este regresivă, cu recuperare integrală. Caracteristica este descuamarea locală însoțită de prurit în cursul remisiunii.

Perioada intercritică are o durată variabilă. 7% din pacienți nu mai fac niciodată un episod artriticoasă, dar la aproape 2/3 al doilea episod se produce în mai puțin de 1 an. În absența tratamentului, episoadele artriticoase tind să devină poliarticulare, mai intense și mai durabile.

Gută cronică tofacee este consecința acumulării progresive de acid uric în organism, cu formare de depozite tisulare sub forma de tofi, localizați de elecție în cartilaj, tendoane, burse, sinoviale, țesuturi moi etc. Tofii sunt

nedureroși prin ei înșiși, însă determină prin prezența lor diminuarea mobilității articulare sau pot produce deformări și disfuncții articulare. Ei apar în medie după 10 ani de evoluție a bolii netratate.

Litiaza urică apare la 10-20% din bolnavii de gută; la 1/3 dintre bolnavi ea poate precede primul atac de gută cu până la 10 ani. Apare mai ales în perioadele îndelungate de hiperuricemie și hiperuricozurie importantă (peste 1100 mg/24 ore), în special în gută secundară (42%) și aproape niciodată în hiperuricemia saturniană.

Nefropatia cronică uratică apare la 10-20% dintre bolnavii de gută (în special în stadiul de gută cronică tofacee), prin precipitarea cristalelor de urat la nivelul interstițiului renal. Se manifestă la început prin scăderea capacității de concentrare urinară (izostenurie), proteinurie medie și HTA care accelerează evoluția suferinței spre insuficiență renală cronică.

Nefropatia acută urică (obstructivă) poate să apară în condițiile unei supraproducerii brutale de acid uric cu nivel seric de peste 20 mg%, ca în cazul sindromului de litiază tumorală (hemopatii maligne supuse unei chimioterapii agresive), șocului termic, efortului fizic excesiv, rabdomiolizei, status epilepticus. Acidul uric precipită în tubii renali și în pelvis cu obstrucție și insuficiență renală acută. Bolnavul prezintă oligoanurie, dureri renale colicative, hematurie macroscopică sau microscopică, creștere rapidă a creatininei serice, excreție urinară marcată de cristale de acid uric. Este utilă pentru diagnostic determinarea raportului dintre acidul uric urinar și creatinina urinară, raport ce are în această situație o valoare supraunitară, în timp ce în IRA de alte cauze este subunitară.

TRATAMENTUL HIPERURICEMIILOR

Se consideră ca hiperuricemiile sunt afecțiuni al căror tratament este printre cele mai puțin dificile și cu rezultate dintre cele mai bune. De asemenea este un domeniu în care nu s-au produs schimbări notabile în ultimele trei decenii, mijloacele terapeutice fiind, cu câteva excepții, aceleași.

Tratamentul igienico-dietetic

Are atât un rol profilactic la pacienții cu hiperuricemie asimptomatică, cât și terapeutic-ajutant la cei cu gută. Dacă în trecutul mai îndepărtat era singurul mijloc terapeutic (alături de colchicina – folosită încă din antichitate), rolul său a scăzut în ultimele decenii după introducerea terapiei uricozurice și uricoinhibitorii, după restricțiile alimentare nu mai sunt atât de severe. Astfel, se recomandă următoarele măsuri:

- Suprimarea aportului de alcool deoarece excesul acut determină hiperuricemie prin acțiunea acidului lactic de interferare a secreției tubulare de acid uric, iar consumul cronic duce la creșterea sintezei purinelor
- Reducerea aportului de purine, o dietă restrictivă ducând la o scădere a uricemiei cu 1-2 mg%. Trebuie eliminate alimentele bogate în purine și care precipită apariția atacului de gută: viscere, carnea de animal tânăr, vânat, moluște, crustacee, concentrate de carne (supă și ciorbe de carne) și preparatele bogate în gelatine (piftie, tobă) – măresc sinteza acidului uric. Cafeaua și ceaiul pot

fi consumate deoarece, deși conțin metilpurine, ele nu se transformă în organism în acid uric (vezi tabelul 2)

- Reducerea aportului de proteine la 0,8-1 g/kg corp, deoarece unii aminoacizi sunt purinogeni, iar pe de altă parte, consumul excesiv de carne duce la acidifierea urinei cu scăderea secreției urinare de acid uric
- Creșterea diurezei și alcalinizarea urinei, prin consumul a 2,5-3 litri de lichide /zi; în acest scop se pot folosi ceaiuri diuretice și ape minerale cu efect alcalinizant și hipouricemiant (Borsec, Hebe, Slanic Moldova, anumite izvoare de la Olanești, Căciulata și Cozia)
- Combaterea obezității (normalizarea greutateii corporale poate scădea uricemia cu până la 2 mg%)

Tabel 2 Clasificarea alimentelor după conținutul în purine

Alimente foarte bogate în purine (150-1000mg/100 g)	<i>Momite, sardele, extracte de carne, icre de hering, midii, inima</i>
Alimente bogate în purine (75-150 mg/100 g)	<i>Carne de vițel, vânat, anumite păsări (curcan, găscă), moluște, suncă, ficat, rinichi</i>
Alimente cu conținut mediu de purine (15-75 mg/100 g)	<i>Pește, carne de porc, vită, pui, ciuperci, mazăre, fasole, spanac, limbă, creier, pateu de ficat</i>
Alimente sarace în purine sau fără purine (0-15 mg/100 g)	<i>Pâine, cereale, paste făinoase, unt, ouă, grăsimi de orice fel, lapte și lactate, fructe, sucuri de fructe, dulciuri (cu excepția celor care contin fructoză – crește puternic sinteza de acid uric), legume (cu excepția celor menționate mai sus)</i>

• Kinetoterapia, constând în gimnastica medicală ușoară și mers zilnic pe jos, are un rol benefic în tratamentul hiperuricemiilor: ajută la scăderea în greutate, evită apariția complicațiilor musculo-articulare și duce la adaptarea hiperuricemiei reactive la efort (la persoanele sedentare, efortul fizic brusc, intens sau prelungit poate declanșa atacul de gută).

Tratamentul medicamentos

Obiectivele tratamentului hiperuricemiei și gutei sunt următoarele:

- stoparea cât mai rapidă a atacului acut de gută;
- prevenirea recurențelor artritice;
- prevenirea complicațiilor renale ale bolii;
- prevenirea formării tofilor;
- tratamentul afecțiunilor asociate;
- controlul hipertrigliceridemiei cu fibrați, statine, acid nicotinic;
- controlul HTA, evitând cu strictețe diureticele tiazidice și într-o mai mică măsură furosemidul. Se recomandă folosirea unui diuretic cu proprietăți

uricozurice și structura asemănătoare acidului etacrinic-acidul tienilic (Ticrynafen, Diflurex, Selacryn) – 250 mg/zi, în 1-2 prize;

- tratamentul afecțiunilor generatoare de hiperuricemie secundară este prioritar.

Medicamentele folosite în tratamentul hiperuricemiilor se împart în trei categorii principale:

1. preparate folosite în tratamentul atacului acut de gută;
2. uricoinhibitorii sau uricofrenatoare;
3. uricozurice;
4. uricolitice.

Preparate folosite în tratamentul atacului acut de gută: colchicina (tablete și fiole de 0,5 și 1 mg); antiinflamatoare nesteroidiene (AINS); mai puțin folosite – antiinflamatoarele steroidiene.

Uricoinhibitorii (folosiți în hiperuricemiile prin supraproducție primară sau secundară de acid uric, precum și în gută însoțită de complicații renale): inhibitorii de xantin-oxidaza (alopurinolul – Milurit®, Zyloric®, Alopron® etc. tb. De 100 și 300 mg și derivații săi – tiopurinolul, oxipurinolul) și acidul orotic (Orotyl® – cp. 0,5 g, Oroturic® – granule).

Uricozurice (se folosesc în hiperuricemiile cu deficit de excreție renală a acidului uric, la bolnavi fără afectarea funcției renale): probenecid (Benemid® – cp. 500 mg, Benesop®, Probenecide), sulfpiranoza (Anturan®, Rabenid® tb. 200 mg), benzbromarona (Desuric®, Normurat®, Azubromaron®, Hipurik®, Uricovac®), benziodarona, acidul acetilsalicilic în doze mari.

Uricolitice: uratoxidaza (uricaza) – preparată din *Aspergillus flavus*, transformă acidul uric în allantoină solubilă, ușor de eliminat urinar. Se utilizează în hiperuricemiile severe, asociate insuficienței renale sau litiazei urice.

Tratamentul atacului acut de gută

Obiectivele tratamentului atacului acut de gută sunt întreruperea imediată a lanțului de fenomene care determină procesul inflamator articular și scăderea durerii.

În primul rând articulația afectată trebuie pusă în repaus (orice solicitare mecanică măbind inflamația locală), iar medicația să fie instituită cât mai precoce. Unii autori recomandă ca prim gest evacuarea lichidului articular care este încărcat cu acid uric, eliminând astfel elementul cauzal al artritei acute exsudative. În plus, artrocenteza stabilește diagnosticul de certitudine al gutei. Regimul dietetic trebuie să fie sarac în calorii și bogat în lichide (2-3 litri/zi). După remisia atacului acut se recomandă efectuarea unui program de mobilizare progresivă a articulației și o plimbare zilnică de o oră.

În timpul atacului acut de gută nu trebuie modificat, nici instituit, nici întrerupt, tratamentul hipouricemiant, deoarece fluctuațiile rapide ale uricemiei pot agrava evoluția. În general, mijloacele terapeutice folosite pentru reducerea uricemiei nu au nici un efect asupra atacului acut de gută și invers, cele folosite în atacul acut nu intervin în metabolismul acidului uric. Tratamentul medicamentos al artritei acute gutoase este foarte eficient, fiind reprezentat, la alegere, de colchicina sau de antiinflamatoare nesteroidiene.

Colchicina, alcaloid extras din bulbul brandușei de toamnă (Colchicum autumnale) este preparatul de elecție. Răspunsul terapeutic rapid la colchicina (în maxim 48 ore) este un criteriu de diagnostic pentru etiologia gutoasă a

artritei, nerezolvarea atacului în acest interval ridicând posibilitatea unei alte afecțiuni. Eficacitatea ei este maximă dacă este administrată în primele 24 ore de la debut. Este un toxic al fusului nuclear, legându-se de tubulină, împiedică agregarea acesteia în microtubuli, ceea ce duce la oprirea mitozei în metafaza, împiedicând astfel exercitarea funcțiilor leucocitare necesare pentru dezvoltarea și perpetuarea atacului de gută. Astfel, efectele antiinflamatorii ale colchicinei se exercită prin reducerea migrării leucocitare spre focarul inflamator, micșorarea fagocitării cristalelor de acid uric, deprimarea metabolismului polimorfonuclearelor din zona inflamată, inhibarea eliberării conținutului lizozomal, scăderea producției de leucotriena B4.

Colchicina are o bună absorbție digestivă, iar eliminarea se face în special pe cale biliară, iar 20% se elimină pe cale renală, în forma activă.

Administrarea pe cale orală se face în priza inițială de 0,5 mg-1 mg, urmată de câte 0,5 mg din oră în oră sau 1 mg la 2 ore, până la regresia fenomenelor clinice sau până la apariția semnelor de toxicitate digestivă (greață, vărsături, diaree, crampe abdominale), întâlnite la majoritatea bolnavilor. Se pot administra maxim 6 mg/24 ore. În zilele următoare, doza se reduce cu câte 1 mg/zi. Unii autori recomandă administrarea în prima zi a 4 mg, 3 mg în a doua și a treia zi, 2 mg în zilele a patra și a cincea și 1 mg în zilele a șasea și a șaptea. Tulburările digestive se pot corecta prin utilizarea de bismut, loperamida, tinctura de opiu, antispastice, antiemetice. Doza toxică rămâne constantă la același pacient, astfel încât la atacurile ulterioare ea poate fi evitată.

Administrarea i.v. este preferabilă la pacienții cu diagnostic cert sau cu intoleranță digestivă, deoarece acțiunea este mai rapidă, iar incidența efectelor adverse mai redusă. Inițial se injectează strict i.v. 1,5-2 mg colchicină, diluată în 30 ml ser fiziologic. La nevoie se poate repeta 1 mg la 6 ore, până la o cantitate maximă de 4-5 mg/24 ore. Trebuie evitată injectarea paravenoasă din cauza acțiunii necrozante și sclerozante. Primele semne de toxicitate în cazul administrării intravenoase a colchicinei sunt cele hematologice, necesitând monitorizare. Poate determina supresie medulară potențial letală și neuromiopatie, chiar la doze mici, motiv pentru care unii autori nu recomandă aceasta cale de administrare. Contraindicațiile absolute sunt insuficiența renală, afecțiunile hepatice, depresia medulară, stările septică, iar cele relative – utilizarea recentă a colchicinei orale, funcția hepatorenală la limită, infecțiile localizate, vârsta înaintată, vene de calibru mic, friabile.

Pentru profilaxia repetării atacului acut de gută, se administrează timp de 6-12 luni o doză de 0,5-1,5 mg/zi, pe cale orală, în funcție de toleranța individuală.

Ca alternativă la colchicină se pot folosi **antiinflamatoare nesteroidiene** (AINS) timp de 7 zile, cu efecte foarte favorabile asupra artritei acute guttoase. Datorită siguranței lor și a toxicității marcate a colchicinei, mulți autori le recomandă cu prioritate.

Clasic era recomandată fenilbutazona, considerată cea mai eficientă dintre AINS, în doze de 600 mg în primele 24 ore, apoi 100 mg de 3-4 ori/zi. Totuși, s-a constatat ca uneori accesul de gută se agravează sub acest tratament, explicația fiind ca fenilbutazona dislocă de pe proteinele plasmatică o parte din acidul uric legat de acestea. De asemenea este cunoscut riscul crescut de hemoragie digestivă superioară și de depresie medulară al fenilbutazonei, în multe țări acest medicament fiind abandonat. Actualmente, cele mai eficiente AINS în tratamentul atacului acut de gută s-au dovedit a fi

indometacinul și naproxenul.

Indometacinul se administrează în doza inițială de 75 mg, urmat de 50 mg la 6 ore, maxim 200 mg în primele 24 ore. În zilele următoare dozele se reduc progresiv: a doua zi – 150 mg, a treia zi – 100 mg, ulterior 75 mg, până la 7 zile. Reacțiile adverse sunt cele cunoscute pentru AINS, particulare fiind tulburările psihice.

Naproxenul se folosește în doza inițială unică de 750 mg, urmată de 250 mg de 3 ori pe zi, timp de 6 zile.

Corticosteroidii, pe cale generală, au o eficacitate redusă în gută. Se pot folosi în administrare intraarticulară (betametazona, dexametazona, triamcinolon, hexacetonid); în cazul monoartritei (în special la nivelul unei articulații mari) sau a bursitei, frecvent după artrocenteza diagnostică, însă întotdeauna asociat cu colchicina sau AINS pe cale sistemică.

Dacă atacul de gută este foarte sever, rezistent la tratament sau survine după o intervenție chirurgicală, în special pe tub digestiv, se poate administra ACTH i.m. sau în perfuzie lentă în doză de 40 u. De 3 ori/zi, 1-2 zile, apoi dozele se reduc la jumătate pentru încă 1-2 zile.

Tratamentul hiperuricemiei asimptomatice, al perioadei intercritice a gutei și al gutei cronice tofacee

Un rol important în aceste stadii îl au măsurile de ordin igienico-dietetic amintite anterior. Nu exista un consens deplin asupra valorilor uricemiei la care se impune începerea tratamentului hipouricemiant medicamentos în hiperuricemia asimptomatică și în perioada intercritică ce urmează primului atac.

În privința hiperuricemiei asimptomatice, atitudinea cea mai potrivită pare a fi începerea terapiei la o valoare a acidului uric peste 9 mg% în cazul absenței antecedentelor heredo-colaterale de gută sau la o uricemie peste 8 mg% în cazul prezentei acestor antecedente.

În privința perioadei intercritice, după artrita acută de debut, unii autori recomandă doar terapia profilactică cu colchicină, 0,5-1,5 mg/zi pe cale orală, timp de 6-12 luni, iar terapia hipouricemiantă abia după al doilea atac, dacă acesta se mai produce. Având însă în vedere faptul ca la majoritatea pacienților al doilea atac survine în mai puțin de 1 an, iar ulterior evoluția bolii se agravează, guta tinzând să devină poliarticulară și distructivă, aderăm la opinia acelor autori care indică începerea tratamentului hipouricemiant după primul atac. Acest tratament trebuie în general urmat toată viața, deoarece uricemia crește la valorile inițiale la 7-10 zile de la întreruperea lui. Este un tratament nu lipsit de riscuri, însă el previne apariția distrucțiilor articulare, a tofilor și a complicațiilor renale, fapt cu implicații deosebite asupra prognosticului funcțional și vital al pacientului cu gută, știut fiind faptul că insuficiența renală cronică este principala cauză de deces la bolnavii netratați.

În guta cronică tofacee, în care implicațiile renale și distrugerile articulare cu impotență funcțională își fac simțită prezența, necesitatea tratamentului hipouricemiant este evidentă, pentru „topirea” depozitelor uractice fiind necesară reducerea uricemiei sub 4,5-5 mg%. Deoarece frecvent este necesară o perioadă de 2-3 ani pentru dispariția tofilor, în cazul în care aceștia stânjenesc mecanica articulară sau comprimă nervul median în canalul carpian, se indică

tratamentul chirurgical. Unii recomandă acest lucru pentru toți tofi, datorită avantajului eliminării rapide a unei cantități mari de acid uric din organism.

Eficiența tratamentului hipouricemiant se apreciază după 6-12 luni. Scopul este profilaxia apariției atacurilor acute de gută, a complicațiilor renale, dispariția tofilor dacă există, precum și evitarea instalării artropatiei degenerative. Uricemia trebuie menținută la valori de 5-6 mg% (cu excepția gutei cronice tofacee).

Tratamentul hipouricemiant nu se începe niciodată în timpul unui atac de gută. Este de menționat faptul că în primele săptămâni sau luni de la instituirea tratamentului hipouricemiant pot să apară atacuri de gută care pot fi parțial prevenite prin administrare concomitentă de colchicina (0,5-1 mg/zi, 3 luni) sau AINS timp de 10-14 zile (în caz de intoleranță la colchicină). Este preferabil ca medicația protectoare să fie instituită cu 2 zile înaintea începerii tratamentului hipouricemiant.

Există 2 categorii de medicamente hipouricemiant: uricoinhibitorii și uricozurice. Pentru alegerea uneia dintre cele 2 clase farmacologice se ține cont de valoarea uricozuriei determinată în urină din 24 ore. Astfel, dacă uricozuria este scăzută sub 750-800 mg/24 ore (indicând o hiperuricemie prin deficit de eliminare renală) se vor alege uricozuricele (cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată), iar dacă uricozuria depășește 750-800 mg/zi, se vor prefera uricoinhibitorii. Cu toate acestea, deși majoritatea pacienților sunt slab excretori de acid uric mai degrabă decât cu supraproducție, cel mai folosit medicament în tratamentul hiperuricemiei și al gutei este un uricoinhibitor – alopurinolul. Preferința pentru alopurinol (D.C.I.) se datorează în mare măsură temerilor exagerate ca uricozuricele ar putea crește riscul de litiaza urică, problema care apare la începutul tratamentului (când acidul uric crește tranzitor), putând fi însă rezolvată printr-o bună hidratare și prin alcalinizarea urinei.

Cele 2 grupe medicamentoase pot fi uneori asociate pentru a menține o valoare convenabilă a acidului uric (de exemplu în guta cronică tofacee).

Uricoinhibitorii sunt medicamente care scad uricemia prin scăderea producției de acid uric. Sunt reprezentați de inhibitorii de xantin-oxidază (alopurinolul și derivații săi) și de acidul orotic.

Alopurinolul este un compus de sinteză analog xantinei (precursor al acidului uric) și care acționează prin inhibarea xantin-oxidazei – enzimă ce catalizează ultimele 2 etape ale catabolismului purinelor (hipoxantina → xantina → acid uric). Inhibiția este atât de competitivă, exercitată de medicamentul ca atare, cât și necompetitivă printr-un metabolit al acestuia (aloxantina – oxipurinolul).

Alopurinolul scade uricemia cu 35% și uricozuria cu 30%. În schimb, în urină apar xantina și hipoxantina, rămase nemetabolizate, care însă au o solubilitate mai mare și precipită mult mai greu (se descriu rar litiaza și nefropatia xantinică produse de alopurinol).

Alopurinolul este indicat în tratamentul hiperuricemiei prin supraproducție (cu uricozurie crescută), în guta cronică tofacee, la pacienții cu complicații renale (litiaza urică, nefropatia uratică cronică, nefropatia urică acută) și la cei cu sindrom de liza tumorală.

Alopurinolul are o bună absorbție digestivă și un timp de înjumătățire de 2-3 ore. Aloxantina, deși are o acțiune inhibitorie mai slabă asupra xantin-oxidazei, persistă în organism un timp mai îndelungat decât alopurinolul (timp de

înjumătățire: 18-30 ore), ceea ce permite administrarea medicamentului în priza unică.

Dozele de alopurinol variază între 100 și 900 mg/zi, în funcție de necesități. Tratamentul se începe cu 50-100 mg/zi, crescând progresiv cu 100 mg/săptămână, sub protecție de colchicină sau AINS, pentru a evita declanșarea unui atac acut de gută. Dozele medii necesare sunt 200-300 mg/zi (în priză unică, după masă), doze care controlează hiperuricemia la majoritatea pacienților. În insuficiența renală cronică severă (clearance la creatinina sub 10 ml/minut) dozele se înjumătățesc. Doze mult mai mari se administrează la bolnavii neoplazici cu risc de a face sindrom de liză tumorală. Tratamentul cu alopurinol trebuie început cu 2 zile înainte de chimioterapie, în doze de 600-900 mg/zi, doze care se adaptează ulterior pentru menținerea uricemiei la valori sub 7 mg%.

Nivelul uricemiei scade după 2-4 zile de tratament cu alopurinol (mai lent în insuficiența renală), efectul maxim fiind după 2 săptămâni.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt cele digestive (epigastralgie, greață, diaree) – mai ales dacă medicamentul este administrat pe stomacul gol, erupții papuloeritematoase pruriginoase (care impun oprirea tratamentului deoarece prevestesc un sindrom Stevens-Johnson sau o dermatită exfoliativă), hepatita, vasculita, alopecie, depresie medulară, nefropatie și litiaza xantinică (se previn printr-o hidratare bună a pacientului cu 2-3 l/zi). Nu se administrează în sarcină.

Alopurinolul prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase de care trebuie ținut cont. Astfel, asocierea cu unele uricozurice (probenecid, benzbromarona) crește eliminarea aloxantinei, scăzându-i eficacitatea. Alopurinolul scade bioactivarea azatioprinei și mercaptopurinei, motiv pentru care dozele acestora trebuie reduse la 1/3-1/4 din cele obișnuite; scade metabolizarea anticoagulantelor orale; crește riscul de depresie medulară la asocierea cu ciclofosfamida; crește concentrația plasmatică a teofilinei; crește efectul hipoglicemiant al clorpropamidei la bolnavii diabetici cu insuficiență renală. Administrarea concomitentă de alopurinol și diuretice tiazidice produce reacții de hipersensibilitate la bolnavii cu insuficiență renală. Alopurinolul nu se administrează concomitent cu terapia marțială deoarece favorizează acumularea hepatică de fier. La asociere cu ampicilina determină apariția unui rash.

Oxipurinolul (aloxantina), metabolitul principal al alopurinolului, se utilizează rar, la cei cu hipersensibilitate la alopurinol, însă are o absorbție digestivă foarte redusă.

Tiopurinolul, un inhibitor slab al xantin-oxidazei are în schimb o acțiune puternic inhibitorie asupra fosforibozil-amidotransferazei, ceea ce determină scăderea globală a sintezei purinelor. Este ineficient în sindromul Lesch-Nyhan deoarece trebuie activat prin metabolizare de către HGPRT. Se administrează în doză de 200-400 mg/zi.

Acidul orotic inhibă formarea acidului inozinic, precursor al hipoxantinei. Are o eficacitate mai redusă față de alte uricoinhibitorii, dar este bine tolerat și nu influențează nefavorabil funcția renală. Are și efect uricozuric. Doza uzuală este de 3 g/zi, în 3 prize.

Uricozuricele cresc eliminarea urinară a acidului uric prin inhibarea reabsorbției sale în tubul proximal. Sunt indicate în special în hiperuricemiile cu deficit de eliminare (uricozurie scăzută), la pacienți cu funcție renală păstrată (clearance la creatinina peste 80 ml/minut), vârsta sub 60 ani. Sunt contraindicați în litiaza renală uratică.

Uricozuricele pradispuie la dezvoltarea litiazei, la începutul

tratamentului, când se excretă cantități crescute de urați cu precipitarea acestora. Din acest motiv se începe tratamentul cu doze progresiv crescânde, se asigură o bună hidratare a bolnavului (2-3 l/zi), se alcalinizează urina cu bicarbonat de sodiu (3-5 g/zi), citrat de sodiu sau potasiu, regim bogat în vegetale sau acetazolamida (Ederen) – 250 mg de 3 ori/zi.

Uricozuricele pot induce un atac acut de gută prin mobilizarea acidului uric din depozitele tisulare și prin scăderea cantității de acid uric legat de albuminele plasmatiche. De aceea se asociază timp de câteva luni colchicina sau AINS.

Acțiunea uricozuricelor este redusă de salicilați și saluretice.

Probenecidul inhibă competitiv resorbția tubulară a acidului uric, dublând cantitatea de urat eliminată urinar. Este eficace și în hiperuricemia produsă de diureticele tiazidice. În 25% din cazuri, controlul hiperuricemiei pe termen lung este inadecvat. Are o bună absorbție digestivă și un timp de înjumătățire de 6-12 ore. Se leagă în proporție mare (85-95%) de proteinele plasmatiche.

Tratamentul se începe cu 500 mg/zi (în 2 prize) timp de 1-2 săptămâni, apoi se continuă cu doza uzuală de 1-1,5 g/zi (în 2-4 prize). Doza maximă care se poate administra la nevoie este de 3 g/zi.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt cele digestive (contraindicat în ulcerul activ), erupțiile cutanate, afectarea hepatică sau renală, anemie aplastică. Dacă nu se respectă indicația de hidratare corespunzătoare și de alcalinizare a urinei, probenecidul poate produce litiaza renală, colici nefretice și afectarea funcției renale. Probenecidul nu se folosește în hiperuricemiile prin supraproducție, mai ales în cele secundare hemopatiilor maligne.

Probenecidul crește nivelul plasmatic al penicilinei G; scade eliminarea renală a indometacinului, salicilatilor, tiazidelor, metotrexatului (risc de toxicitate), nitrofurantoinului (scade efectul antiinfecțios urinar al acestuia); crește efectul anticoagulantelor cumarinice din cauza deplasării de pe proteinele plasmatiche; scade excreția urinară a unor substanțe organo-iodate folosite în scop diagnostic.

Acidul acetilsalicilic micșorează efectul uricozuric al probenecidului, asocierea fiind contraindicată.

Sulfpirazona, un derivat de fenilbutazonă, este unul dintre cele mai puternice uricozurice, de 4-6 ori mai eficientă ca probenecidul. Are și efect antiagregant plachetar și un slab efect antiinflamator. Utilizarea unor doze mai mici decât cele recomandate inhibă excreția acidului uric.

Este rapid absorbită digestiv, însă este rapid eliminată pe cale renală, ceea ce impune administrarea în 4-5 prize/zi. Tratamentul se începe cu 50 mg de 2 ori /zi, apoi se crește lent doza și frecvența, cu câte 100 mg la 1 luna, până la 400 mg/zi – doza uzuală. Maximul admis zilnic este de 800 mg/zi. Asocierea cu probenecidul în doze mari prelungeste acțiunea sulfpirazonei deoarece îi inhibă eliminarea urinară.

Sulfpirazona este mai bine tolerată decât probenecidul. Principalele efecte adverse sunt fenomenele de iritație gastrointestinală (mergând până la sângerări și ulcer), reacțiile alergice. Are un risc mai ridicat de nefrolitiază decât probenecidul. Afectarea toxică hepatorenală este rară. Sarcina în primul trimestru contraindică administrarea.

Sulfpirazona nu se administrează concomitent cu aspirina deoarece îi anulează acțiunea uricozurică; crește efectul hipoglicemiant al sulfamidelor antidiabetice; crește riscul hemoragiar în asociere cu anticoagulatele orale sau cu alte antiagregante plachetare. Nu se asociază cu diuretice tiazidice sau cu furosemid.

Benzbromarona este un uricozuric puternic și cu efect prelungit, având și un slab efect de inhibare a xantin-oxidazei. Se activează prin dehalogenare hepatică. Induce rapid scăderea uricemiei cu circa 60%. Se administrează oral, în doză unică de 50-100 mg/zi. Spre deosebire de celelalte uricozurice, își pastrează eficiența și la pacienții cu creatinină serică de peste 2 mg%, putând fi astfel utilizat și în insuficiența renală. Principalul efect advers este diareea (la 5% din pacienți). Este contraindicat în sarcină. Nu se asociază cu acidul acetilsalicilic, cu sulfpirazona sau cu pirazinamida (împiedică efectul uricozuric).

Salicilații au acțiune uricozurica numai în doze mari (4-5 g/zi), greu tolerate. În doze mici împiedică eliminarea renală a acidului uric, putând declanșa atacuri de gută. Blochează acțiunea probenecidului și a sulfpirazonei.

Tratamentul complicațiilor renale ale hiperuricemiilor

Tratamentul litiazei uratice, ca și al nefropatiei cronice uratice se bazează pe o bună hidratare și pe alcalinizarea urinei, prin metodele amintite anterior, la care se adaugă tratamentul hipouricemiant cu alopurinol.

Hiperuricemiile severe asociate cu insuficiența renală beneficiază de tratament uricolitic cu uratoxidază (uricază), substanță preparată din *Aspergillus flavus*, care transformă acidul uric în allantoină, substanță cu solubilitate mare și care se poate elimina urinar în cantități crescute, fără dificultăți. Se administrează pe cale intravenoasă în doze de 1000 u./zi timp de 6-8 zile, după care se continuă cu alopurinol (100-200mg/zi) timp îndelungat până la normalizarea uricemiei.

În nefropatia urică acută, care răspunde greu la măsurile de hidratare și alcalinizare a urinei, se încearcă restabilirea diurezei cu furosemid și manitol, însă frecvent este necesară hemodializa, cu recuperarea funcției renale în majoritatea cazurilor, mai ales la cele tratate precoce.

În concluzie, tratamentul corect efectuat și atent monitorizat al hiperuricemiilor asigură bolnavului un pronostic vital și funcțional foarte bun, cu excepția cazurilor cu debut în copilărie sau adolescență. Hiperuricemiile secundare au același pronostic cu al afecțiunii cauzale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Carpenter A., Plum B. și col.** – „Cecil, Esentialul în Medicina”, Ed. M.A.S.T. 1999, Bucuresti
2. **Ciocalteu Al.** – „Nefrologie clinica”, Ed. Infomedica 1998, Bucuresti
3. **Gluhovschi Gh. și col.** – „Ghid de nefrologie”, Ed. Helicon 1993, Bucuresti
4. **Hancu N., Veresiu I.A.** – „Diabetul zaharat, nutritia, bolile metabolice”, Ed. National 1999, Bucuresti
5. **Hellman D.** – „Arthritis and Musculoskeletal disorders” în *Current Medical Diagnosis and Treatment*, Ed. L.M. Tierney et al., 37-th edition, 1998
6. **Mogos V.** – „Ghid terapeutic în bolile de nutriție și metabolism”, E.D.P. 1994, Bucuresti
7. **Popescu E., Ionescu R.** – „Compendiu de reumatologie”, Ed. Tehnica 1997
8. **Stroescu V.** – „Bazele farmacologice ale practicii medicale”, editia a VI-a, Ed. Medicala 1998, Bucuresti
9. **Suteanu St., Codreanu C.** – „Artritele microcristaline și dismetabolice” în *Tratat de medicina interna* –

Boli psihosomatice în practica medicală

*B. Luban-Plozza, W. Poldinger, F. Kroger, Editions Roche,
Editura Medicala, 2001, 237 p., 72000 lei*

Reflectată mult timp în oglinda stramba a „teoriei corticoviscerale a lui Bakov și Kurtan”, pentru ca apoi sa fie, în mod superficial și abuziv, catalogată drept încă una dintre modalitățile „alternative” ale terapiei, cu conotația negativă a speculării arghirofile a efectului placebo al „magnetismului” personal al terapeutului, medicina psihosomatică, totuși, „este o șansă reală pentru pacient și familia lui”. Aceasta constatare, rod al câtorva decenii de experiență, este formulată de către celebrul profesor helvet Boris Luban-Plozza – și investită cu imperativul modernității terapeutice prin sugestiva exprimare sintetică „trebuie depășit șanțul dintre high tech și high touch”, în fermecătoarea sa autobiografie „Legături de viață” (Editura Medicală, 2001). „Cartea se adresează în primul rând și cu precădere neofitului, adică medicului care, deși corect format în tradiția „medicinii axate pe bolnav”, se simte stingherit în față multor pacienți ale căror biografii nu pot fi înțelese și ale căror suferințe nu pot fi atenuate pe baza a ceea ce el a învățat”, scria Michael Balint în Prefață, reprodusă și în ediția de față, cea de a doua în limba română. Dar, așa cum insistă autorii, „cartea este adaptată pentru toți medicii din practica particulară, pentru clinicieni și alte cadre medicale”, ea fiind concepută „atractiv” și pentru studenții în medicină. Intitulat Fundamente psihosomatice, primul capitol se deschide cu o erudită introducere istorică, din care cititorul află, printre numeroase alte amănunte vrednice de interes, că prima mențiune atestând imposibilitatea de a se despărți „sănătatea corpului de cea a minții” poate fi întâlnită în Cartea lui Iov, iar una dintre cele mai recente formulări îi aparține internistului Jores (1970), creatorul conceptului de „afecțiuni umane”, exprimând îndeosebi „problemele de viață ale pacientului și eșecurile acestuia”. Sunt apoi expuse complexele relații psihosomatice și, la sfârșit, se oferă definițiile bolii și medicinei psihosomatice, ultima reprezentând „o abordare generală care ia în considerație interacțiunile somato-psihosociale implicate în dezvoltarea unei boli, în mod particular importanța lor în structurarea terapiei”. Un larg spațiu este acordat tulburărilor psihosomatice (afecțiuni ale organelor respiratorii, tulburări cardiovasculare, aspecte ale comportamentului față de hrană, afecțiuni gastrointestinale, tulburări ale sistemului endocrin, aspecte ale alergiei, bolile pielii, durerea de cap, pacientul cu insomnie, tulburări ginecologice, tulburări ale sistemelor osos și muscular), acoperind un vast teritoriu al patologiei, presărat cu numeroase manifestări, adesea etichetate drept funcționale sau sine materia. În continuare sunt prezentate sindroamele psihoautonome care „pun adesea probleme grele medicului practicant”, tulburările psihosexuale acuzate „din ce în ce mai frecvent”, cu indicarea „căilor posibile de tratament”, aspectele psihologice și psihosomatice în stomatologie, domeniu în care „cursurile postuniversitare cu orientare de psihologie (...) ar aduce o contribuție prețioasă la reumanizarea tuturor profesiilor medicale și chirurgicale și ar umple lacunele pregătirii prea îngust specializate și prea tehnic orientate”. Următoarele două capitole atacă problematica specifică pacientului psihosomatic dincolo de vârsta mijlocie și a bolnavului de cancer cu prognoză nefavorabilă, cu focalizarea atenției nu numai asupra terapiei psihologice ci și a profilaxiei, prin influențarea factorilor emoționali și psihosociale, pentru ca, în continuare să fie analizate diferitele aspecte ale anxietății și depresiei mascate, tulburări frecvente care întunecă evoluția și prognosticul a numeroase afecțiuni „organice”. În sfârșit, după examinarea tuturor aspectelor vizând abordarea psihosomatică a pacientului (prin-un dialog adaptat) sunt expuse elementele de tratament specific, iar secțiunea finală este dedicată psihofarmacoteuticii și îmbinării psihoterapiei cu psihofarmacoterapia, în care „medicamentul psihotrop continuă să ocupe un loc remarcabil”. Se cuvine a adauga că traducerea (semnata de dl. Eugeniu Toma) are meritul de a oferi cititorului – medic sau profan – un text caracterizat prin fluentă, în care precizia alternează cu perifraza țintită, bine echivalată în românește, care se urmărește cu interes și adesea, cu reală încântare. Postfața, scrisă de dl. prof. dr. I. B. Iamandescu – care a asigurat și redactarea volumului – aduce complementul de informație referitoare la „noile achiziții în domeniul psihosomaticii” în perioada care a trecut de la precedenta ediție a lucrării.

Dr. Valeriu MIHAILĂ