

Symptomatická léčba dnavé artritidy

Hana Ciferská¹, Lenka Petrů¹, Jan Vachek²

¹Revmatologický ústav, Praha, a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

²Klinika nefrologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK Praha

Dnavá artritida náleží do skupiny krystaly indukovaných artropatií a patří k jednomu z nejčastějších zánětlivých kloubních onemocnění, které je často spojené s celou řadou metabolických onemocnění. Včasná diagnostika a zahájení adekvátní terapie zkracuje délku dnavé ataky. Mezi zlatý standard patří kloubní punkce, pokud je to technicky proveditelné, s analýzou kloubního punktátu s průkazem krystalů natrium urátu. Jestliže toto nelze provést, lze využít k diagnostice klasifikační kritéria dle ACR (Americká revmatologická společnost), která jsou kombinací klinických příznaků a paraklinických vyšetření. Terapie chronické dny je spojená jednak s prevencí akutních vzplanutí, jednak s ovlivněním hladin kyseliny močové a snahou o zabránění, či redukci tvorby tofů a rozvoji ledvinového poškození.

Klíčová slova: dna, hyperurikemie, kyselina močová, alopurinol, febuxostat, nesteroidní antirevmatika, kolchicin, biologická léčba.

Symptomatic treatment of gouty arthritis

Gouty arthritis belongs to the group of crystal-induced arthropathies and is among the most common inflammatory joint diseases that is often associated with a wide range of metabolic diseases. Timely diagnosis and initiation of adequate treatment reduces the duration of gouty attack. The gold standard is articular puncture, if technically feasible, with analysis of the articular aspirate with demonstration of sodium urate crystals. If this is not feasible, diagnosis can be made based on the ACR (American College of Rheumatology) classification criteria that are a combination of clinical symptoms and paraclinical examinations. The treatment of chronic gout is associated with both preventing acute exacerbations and affecting uric acid levels as well as an effort to prevent or reduce the formation of tophi and development of renal injury.

Key words: gout, hyperuricaemia, uric acid, allopurinol, febuxostat, non-steroid anti-inflammatory drugs, colchicine, biological therapy.

Úvod

Dnavá artritida patří do skupiny krystaly indukovaných artropatií a je spojená s vysokými hladinami kyseliny močové a ukládáním krystalů natrium urátu do kloubů a měkkých tkání. Jedná se o heterogenní revmatologický syndrom postihující nejen pohybový aparát, ale i další orgány v závislosti na depozici urátových krystalů. Dna je jedna z nejčastějších zánětlivých artropatií. Předpokládá se, že postihuje 1–2 % populace ve vyspělých státech. S rostoucím věkem její prevalence stoupá, u mužů nad 65 let na 7 % a u žen nad 85 na 3 %. Mezi rizikové faktory podílející se na rozvoji dny patří, krom mužského pohlaví, také genetická predispozice, věk, zvýšený příjem potravy bohaté na puriny, polymorbidita

spojená s metabolickým syndromem (obezita, hyperurikemie, diabetes mellitus, hypertenze), renální insuficience a užívání léků ovlivňujících eliminaci, či naopak způsobujících nadprodukcii kyseliny močové v organismu (diuretika, některá cytostatika a další) (4, 5).

Mezi klinické manifestace tohoto onemocnění patří opakované záchvaty akutní dnavé artritidy, které mohou přejít do podoby chronické dnavé artropatie s akumulací urátových krystalů ve formě tofózních depozit. Mezi závažné orgánové komplikace dny patří poškození ledvin spojené s ukládáním krystalů natrium urátu vedoucí k nefrolitíaze, dále u polymorbidních nemocných s chronickou dnou může dojít k rozvoji chronické dnavé nefropatie. Další

komplikace vysokých hladin kyseliny močové např. u tumor lysis syndromu v průběhu chemoterapie patří akutní renální selhání v důsledku urátové nefropatie.

Depozice a uvolňování krystalu natrium urátu vede k aktivaci silné zánětlivé odpovědi, která je typická pro ataku dnavé artritidy. Krystaly natrium urátu jsou fagocytovány neutrofily, které společně s makrofágy a lymfocyty infiltrují zbytečnou synoviální tkáň. Vznik akutního dnavého záchvatu je dán kombinací mnoha faktorů, jednak jsou to samotné krystaly natrium urátu, dále proteiny pokrývající krystaly a buněčně zprostředkované mechanismy zánětlivé odpovědi zahrnující aktivaci membránových receptorů spojených s uvolněním prozánětlivých cytoki-

nů. Vazba imunoglobulinu G (IgG) na krystaly natrium urátu vede k uvolnění lysozomálních enzymů z neutrofilů, které umožní přímou lýzu krystalů. Dnavé tofy jsou depozita krystalů natrium urátu obklopená granulomatózním zánětem, který vede důsledkem chronické zánětlivé odpovědi indukované krystaly k ovlivnění okolních tkání (synovie, chrupavky, kosti a výjimečně i parenchymatózních orgánů) (1, 2, 3).

Dna je jedna z nejčastějších zánětlivých artropatií. Předpokládá se, že postihuje 1–2% populace ve vyspělých státech. S rostoucím věkem její prevalence stoupá, u mužů nad 65 let na 7% a u žen nad 85 na 3%. Mezi rizikové faktory podílející se na rozvoji dny patří, krom mužského pohlaví, také genetická predispozice, věk, zvýšený příjem potravy bohaté na puriny, polymorbidita spojená s metabolickým syndromem (obezita, hyperurikemie, diabetes mellitus, hypertenze), renální insuficience a užívání léků ovlivňujících eliminaci, či naopak způsobujících nadprodukcí kyseliny močové v organismu (diuretika, některé cytostatika a další) (4, 5).

Primárním cílem terapie dnavého záchvatu je jeho rychlé ukončení, následně prevence recidivy spojená se snížením hladin kyseliny močové. Normální hladiny kyseliny močové dnavý záchvat nevyvolávají (6).

Hyperurikemie

Důležitým faktorem podílejícím se na patogenezi dnavé artritidy je kyselina močová. Kyselina močová je finálním produktem metabolické degradace purinů, které obecně v organismu pocházejí z několika zdrojů. Prvním zdrojem je rozpad tkáňových nukleoproteinů, druhým je vlastní biosyntéza kyseliny močové a konečně třetí zdroj představují puriny v potravě. Kyselina močová není jen odpadním produktem, ale má i silné antioxidační vlastnosti. Z organismu se vylučuje z 80% ledvinami, dále pak trávicím traktem. Za hyperurikemii se považuje zvýšení sérové hladiny kyseliny močové u mužů nad 420 $\mu\text{mol/l}$ a u žen nad 360 $\mu\text{mol/l}$. Na vzniku hyperurikemie se podílí celá řada faktorů, jednak nadměrný příjem/tvorba kyseliny močové, ale také snížená schopnost jejího vylučování ledvinami. Hyperurikemie je predispozicí k tvorbě krystalů natrium urátu a jejich predilekčnímu ukládání ve vnějších vrstvách chrupavky, subchondrální kosti a fibrózní tkáni. Vznik dnavého záchvatu iniciuje uvolnění krystalu do kloubního

prostoru s následným vyvoláním zánětlivé odpovědi. Dnavý záchvat se může objevit kdykoliv v průběhu života a to až u třetiny nemocných s hyperurikemií. Proč dochází ke vzniku dnavého záchvatu pouze u části pacientů nebylo dosud spolehlivě vysvětleno. Ovlivnění hladin kyseliny močové je jedním z cílů terapie dnavé artritidy, a to jednak prostřednictvím dietních opatření, tak i farmakologicky (3, 6, 7).

Klinický obraz dny

Vznik dnavého záchvatu iniciuje uvolnění krystalu do kloubního prostoru s následným vyvoláním zánětlivé odpovědi a vznikem akutní dnavé artritidy. Projevy dnavé artritidy mohou být u malé části pacientů jednorázovou záležitostí v průběhu života, u většiny mají ataky rekurentní charakter, obzvláště pokud jsou nemocní vystaveni provokačním faktorům (dietní chyba, změny v medikaci, stres a další) (8). Období klidu mezi jednotlivými záchvaty dnavé artritidy se označuje jako interkritické období. U neléčené dny se toto období zkracuje a zhruba u 5–10% přechází do chronického stadia s tvorbou dnavých tofů a s ireverzibilními změnami v oblasti kloubů postižených opakovanými dnavými atakami.

U mladších nemocných, převážně mužského pohlaví, probíhá dnavý záchvat nejčastěji pod obrazem akutní monoartritidy postihující I. metatarzofalangeální kloub (podagra), ale mohou být postiženy i jiné klouby. Atypické lokalizace či oligoartikulární/polyartikulární manifestace je typická pro starší nemocné nad 70 let věku.

Klinicky se projevuje akutní záchvat výraznou bolestivostí a zarudnutím v oblasti postiženého kloubu. Obtíže dosáhnou svého maxima v průběhu 12 až 24 hodin. Záchvat, pokud není léčen, odezní v průběhu několika dnů až týdnů. Nejčastěji začíná dnavý záchvat v průběhu noci nebo nad ránem, méně často dochází k jeho manifestaci v průběhu dne.

Polyartikulární akutní dnavý záchvat je přítomen jako první příznak dny u méně než 20% nemocných s dnou. Je typický pro nemocné s již etablovaným chronickým onemocněním při vzplanutí. Při recidivách dnavého záchvatu mohou být přítomny migrující polyartritidy, často jsou postiženy skupiny sousedících kloubů a přilehlých kloubních struktur (šlachy, burzy). Polyartikulární manifestace akutní dny je častější u nemocných, u kterých došlo k elevaci hladin

kyseliny močové v důsledku sekundárních příčin např. při léčbě malignit nejčastěji hematologických, méně často při solidních tumorech, dále pak u pacientů po orgánové transplantaci na imunosupresivní terapii (4, 5, 9).

Intekritické období bývá většinou asymptomatické a to i po velmi bolestivé a těžce probíhající atace dnavé artritidy. Jak už bylo řečeno, dnavý záchvat může být jednorázovou manifestací kloubních obtíží, ale pokud dochází k recidivám, většinou se bezpříznaková perioda zkracuje, obzvláště pak u neléčených nemocných s přetrvávající hyperurikemií. V tomto období, může docházet u některých nemocných k depozicí krystalů natrium urátu s postupným formováním dnavých tofů, či k plíživému vzniku kostních erozí typických pro chronickou tofózní dnu.

Chronická tofózní dna je spojená s chronickou zánětlivou odpovědí na depozita krystalů natrium urátu vedoucí často k tkáňovému poškození. Typická je přítomnost tofu například na ušním boltci, či strukturách obklopujících kloub. Tofy většinou nejsou na pohmat bolestivé, výjimku tvoří ty, které dráždí kloubní struktury při pohybu. Není výjimkou, že kloubní manifestace může přesahovat postižený kloub a klinicky může připomínat daktylitidu (3, 10, 11).

Mezi nejčastější orgánové manifestace dny patří vznik urátové nefropatie, která byla zmíněna již v předchozím textu.

Diagnóza dny

Základem včasné diagnózy a adekvátní léčby dny je dobře odebraná anamnéza s přihlédnutím nejen na samotný průběh kloubního onemocnění, ale zároveň i na přítomnost komorbidit, např. metabolického syndromu. Nutné je rovněž přihlédnout k farmakologické anamnéze a pátrat po rizikových lécích spojených s ovlivněním hladin kyseliny močové. Pro fyzikální vyšetření spojené se zhodnocením pohybového aparátu je typický nález zarudlého, horkého a extrémně bolestivého kloubu.

Diagnóza je postavena na punkci kloubní tekutiny, popřípadě pokud je možnost dnavého tofu, s průkazem krystalů natrium urátu polarizačním mikroskopem. Pokud nelze punkci kloubu provést, je možno diagnózu stanovit pokud pacient splňuje diagnostická kritéria dle ACR (American College of Rheumatology) (tab. 1) (3, 12, 16).

Tab. 1. Klasifikační kritéria akutní dnave artritidy dle ACR z roku 2015 (16)

Klasifikační kritéria akutní dnave artritidy dle ACR z roku 2015			
KLINICKÁ KRITÉRIA			
1. Vstupní kritéria (platí pouze pro níže uvedená kritéria, která splňují podmínky vstupních kritérií)		Alespoň 1 epizoda otoku, bolestivosti nebo citlivosti periferního kloubu nebo burzy	
2. Dostačující kritéria (pokud jsou splněna, je diagnóza dny definitivní, bez nutnosti splnění níže uvedených kritérií)		Prokázána přítomnost krystalů natrium urátu v postiženém kloubu nebo burze (v synoviální tekutině nebo tofu)	
Klinická kritéria			
			Skóre
Lokalizace postižení kloubu (mono/oligoartitida) nebo burzy)	Kotník nebo nárt		1
	I. MTP		2
Charakteristika symptomatické epizody	Erytém nad postiženým kloubem		1
	Nelze snést dotyk nebo tlak na kloub		1
	Velké obtíže při chůzi nebo pohybu v postiženém kloubu		1
Časový průběh epizody – přítomnost ≥ 2 příznaků, (nehlédě na protizánětlivou léčbu)	Čas do maxima bolesti < 24h	0 epizod	0
	Vymizení symptomů do ≤ 14 dnů	1 epizoda	1
	Úplné vymizení obtíží mezi epizodami	≥ 1 epizoda	2
Klinický obraz tofu	Křídovitý nebo secernující uzlík pod průhlednou kůží v typické lokalizaci		4
LABORATORNÍ A ZOBRAZOVACÍ KRITÉRIA			
Hladiny kyseliny močové v séru (ideálně měřená bez hypourikemické léčby v interkritické periodě >4 týdny od vzniku epizody)	< 240 μmol/l		-4
	240 – < 360 μmol/l		0
	360 – < 480 μmol/l		2
	480 – < 600 μmol/l		3
	≥ 600 μmol/l		4
Analýza synoviální tekutiny symptomatického kloubu nebo burzy	Neprovedeno		0
	Negativní		-2
Průkaz depozice urátu pomocí zobrazovací metody	US známky příznaku dvojité kontury	Negativní / neprovedeno	0
	Pozitivní DECT (výpočetní tomografie s duální energií záření X)	Alespoň jedna metoda +	+4
Zobrazovací známky poškození kloubu dnou	Typická RTG dnavá eroze		4
Maximální počet bodů – 23, diagnóza dny ≥ 8 bodů			

Diferenciální diagnóza

Diagnostika dny většinou nepředstavuje větší problém při své klasické manifestaci a pokud je získán kloubní výpotek k mikroskopické analýze. Diferenciálně diagnosticky je třeba myslet na onemocnění s klinickými projevy obdobnými pro akutní dnavu artritidu, či chronickou tofózní dnu. V první době je nutné vyloučení infekční artritidy a chronické osteomyelitidy, které představují potenciálně život ohrožující stav. Další krystaly indukované artropatie tvoří další skupinu kloubních a metabolických onemocnění, která se mohou manifestovat obdobně jako dna (tab. 2) (1, 8).

Terapie akutní dny

Cílem terapie akutního dnaveho záchvatu je co nejrychlejší úleva od bolesti a zkrácení doby trvání ataky. Neléčený záchvat odezní spontánně v průběhu několika dnů až týdnů, včasná léčba toto období výrazně zkrátí. Mezi základní terapeutické prostředky patří nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin a glukokortikoidy, jak systémové tak lokálně podávané. Terapie se zahajuje co možná nejdříve od vypuknutí symp-

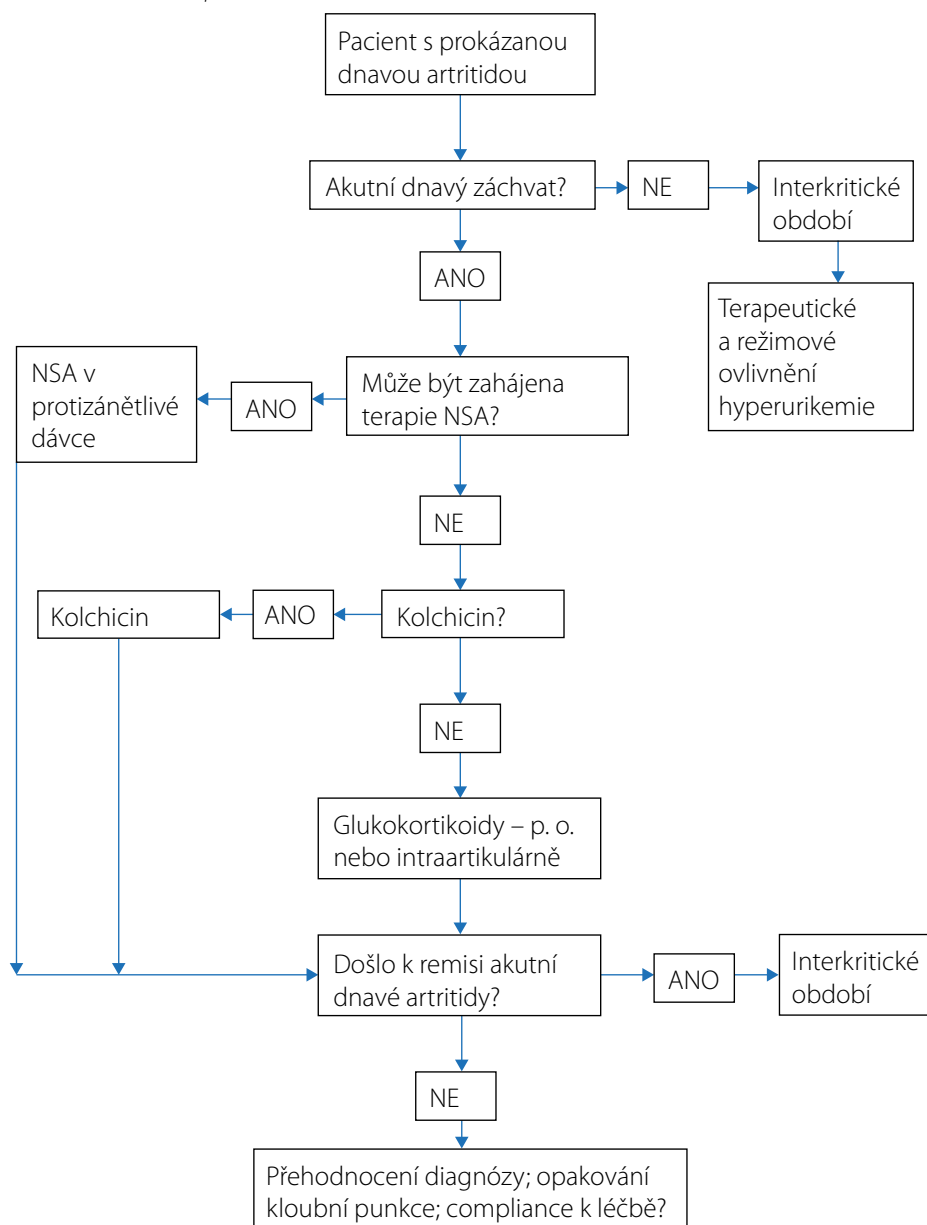
Tab. 2. Diferenciální diagnostika akutní dnave artritidy a chronické tofózní dny

Diferenciální diagnostika akutní dnave artritidy a chronické tofózní dny	
Akutní dnava artritida	Chronická tofózní dna
Septická artritida	Chronické stadium dalších krystalů indukujících artropatií
Další krystaly indukované artropatie: <ul style="list-style-type: none"> ■ Chondrokalcinóza ■ Pyrofosfátová dna ■ Artritida indukovaná calcium oxalátovými krystaly ■ Artritida indukovaná bazickým calcium fosfátem (např. Milwaukee shoulder) ■ Další krystaly indukované artropatie (cholesterol, xantin, cystin, kryoglobuliny, Charcot-Leydenovy krystaly (hypereosinofilie)) 	Revmatoidní artritida
Trauma	Daktylitida – psoriatická artritida
	Sarkoidóza
	Osteomyelitida

tomů, které jsou provázeny výraznou bolestivostí a typickým lokálním nálezem. Mezi režimová opatření patří lokální kryoterapie, často i fixace postiženého kloubu, abstinence alkoholu a dostatečný příjem tekutin. Nemocní s dnou mívají často i další komorbidity, na které je třeba brát zřetel při volbě adekvátní terapie (obr. 1). Pokud pacient užívá léky na snižování hladiny kyseliny močové, neměla by být tato léčba přerušována, jinak se doporučuje vyčkat s jejím zahájením, alespoň 3–5 týdnů po odeznění akutního dnaveho záchvatu (2, 3).

NSA – patří mezi léky první linie v terapii akutního dnaveho záchvatu. Iniciálně se podávájí v plné protizánětlivé dávce a s ústupem obtíží je možno úvodní dávku redukovat. V literatuře se udává, že při zahájení léčby NSA do 12 hodin od objevení se prvních symptomů, trvá délka terapie 5–7 dní a obvykle nedochází k rozvoji nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže a u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí může dojít k jejich zhoršení. U pacientů s rizikem gastrointestinálních komplikací se preventivně

Obr. 1. Schéma terapie akutního dnavého záchvatu



Tab. 3. Nesteroidní antirevmatika využívaná v terapii akutní dnavé artritidy (15)

Nesteroidní antirevmatika využívaná v terapii akutní dnavé artritidy			
	Iniciální dávka 1–2 dny	Po částečné úlevě 2–4 dny	Po odeznění bolesti 5 dní do odeznění
Indometacin	4 × 50 mg	3 × 50 mg	1–3 × 25 mg
Diklofenak	3 × 50–75 mg	3 × 25 mg	1–2 × 25 mg
Ibuprofen	3 × 800 mg	3 × 600 mg	1–3 × 400 mg
Naproxen	2 × 500 mg	2 × 250 mg	1 × 250 mg
Celecoxib	1 × 400 mg	1 × 200 mg	1 × 100–200 mg

doporučuje podávat blokátory protonové pumpy, eventuálně místo neselektivních NSA volit koxiby, avšak s přihlédnutím na jejich nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém.

Mezi nejčastěji užívané NSA v terapii akutního dnavého záchvatu patří neselektivní NSA: indometacin, ibuprofen, naproxen a další (tab. 3). Délka doby podávání je závislá na době trvání obtíží. Účinnost NSA v terapii akutního dnavého

záchvatu byla prokázána celou řadou klinických sledování. Dosud však chybí studie srovnávající efekt NSA s kolchicinem (13, 14).

Terapii NSA se nedoporučuje zahajovat u nemocných se závažným renálním selháváním, pokud je přítomná aktivní vředová choroba gastroduodena nebo závažné srdeční selhávání či nekontrolovaná hypertenzní nemoc. Mezi kontraindikace patří i alergie na konkrétní NSA.

I konkomitantní antikoagulační léčba představuje zvýšené riziko slizničního a GIT krvácení (2, 3, 15).

Kolchicin představuje alternativu tam, kde není možno zahájit terapii NSA v případě jejich kontraindikace či intolerance. Kolchicin je možno podat i z diferenciálně diagnostických důvodů. Kolchicin je alkaloid vyskytující se v rostlině *Colchicum autumnale* (Ocún jeseň). Tato rostlina byla využívána pro terapii dny již od starověku pro své protizánětlivé účinky (inhibuje migraci leukocytů, fagocytózu a tvorbu některých prozánětlivých cytokinů). Kolchicin byl i zneužíván pro své poměrně výrazné toxické účinky. Jedná se o silný mitotický jed. Úspěšnost a nástup efektu terapie dnavého záchvatu spočívá v jeho co nejvčasnějším podání. Kolchicin se vyskytuje v perorální a v intravenózní formě. Preferuje se tabletová forma pro výrazně méně nežádoucích účinků a menší toxicitu, navíc intravenózní kolchicin není v České republice dostupný. Existuje celá řada schémat podávání kolchicinu s různou mírou rizika toxicity, projevující se ve většině případů gastrointestinálními nežádoucími účinky v podobě úporných průjmů, bolestí břicha, nauzey a zvracení. Původní, pro pacienta poměrně náročné, dávkovací schéma doporučovalo zahájení terapie 1 mg kolchicinu následované podáním 0,5 mg každé 2 hodiny do maximální denní dávky 5–6 mg nebo do objevení se nežádoucích účinků (3, 6). Alternativní možností je podat 1 mg kolchicinu a dalších 0,5 mg za hodinu, při přetrvávání záchvatu lze toto zopakovat po 12 hodinách. Pokud je nutné v terapii pokračovat, podává se dávka 0,5 mg třikrát denně. Kolchicin je podáván i profylakticky při zahajování hypourikemické léčby v dávce 0,5 mg jednou nebo dvakrát denně (3).

Pokud je plánovaná dlouhodobá terapie kolchicinem, je třeba brát v úvahu jeho další možné nežádoucí účinky (cytopenie, myopatie, rabdomyolýza, periferní neuropatie, jaterní selhání, kožní léze) a také jeho ovlivnění cytochromu CYP3A4. Jsou popsány lékové interakce se statiny, cyklosporinem, amiodaronem, klaritromycinem a dalšími léky (3, 9, 15).

Glukokortikoidy jsou další skupinou léků využívaných v terapii akutního dnavého záchvatu, pokud nelze podat NSA nebo kolchicin anebo tato léčba selhala. Glukokortikoidy lze podat jak systémově, tak intraartikulárně, samostatně, nebo v kombinaci s NSA a kolchi-

cinem. Intraartikulární aplikace glukokortikoidů je podmíněna potvrzenou diagnózou dny. Při pochybách o etiologii akutní artritidy a pokud není vyloučená možnost infekční artritidy jsou kontraindikovány. Při postižení jednoho či dvou kloubů navodí punkce následovaná lokální aplikací glukokortikoidů postupně úlevu od obtíží tam, kde nelze zahájit obvyklou terapii NSA či kolchicinem. Pokud je přítomno polyartikulární postižení, je možno podávat glukokortikoidy celkově, doporučuje se úvodní dávka prednisonu 0,5 mg/kg podávaná po dobu 5–10 dní s následným přerušením, alternativně lze podávat plnou dávku po dobu 2–5 dnů s postupným snižováním a vysazením v průběhu 7–10 dnů (3, 6). Méně často se volí intramuskulární aplikace či podání ve formě pulzů. Efekt podávání glukokortikoidů je srovnatelný s NSA (9, 16).

Biologická léčba akutního dnaveho záchvatu je zatím v České republice nedostupná, nicméně EMA schválila v této indikaci canakinumab. Canakinumab (ILARIS) je plně humánní monoklonální protilátka, blokátor interleukinu 1 (IL-1). Podává se v dávce 150 mg v průběhu 5 prvních dnů dnaveho záchvatu. Cílovou skupinou jsou pacienti s těžkou formou dny refrakterní na jinou léčbu, nemocní s častými atakami i přes adekvátní terapii. V České republice dosud nebyla pro canakinumab schválena úhrada (3, 10, 15).

Terapie chronické dny

Cílem terapie nemocných s chronickou dnou je prevence vzplanutí akutního dnaveho záchvatu a vzniku tofů, či jejich redukci, pokud jsou již přítomny. Akutní manifestace chronické dnave artritidy bývají ve většině případů polyartikulární a krom NSA a kolchicinu se při jejich zvládnutí využívají u zvláště torpidních záchvatů glukokortikoidy. U nemocných s chronickou dnou je nutná dlouhodobá hypourikemická terapie spojená s režimovými a dietními opatřeními k prevenci vzniku akutního dnaveho záchvatu. Prolongovaná terapie NSA a kolchicinem sice snižuje riziko vzniku akutních dnavých záchvatů, nezabraňuje ale vzniku dnavých tofů či kostních erozí. Naopak léky snižující hladinu kyseliny močové redukují tvorbu dnavých tofů (7, 15). Režimová a dietní opatření by měla být součástí životního stylu pacientů s hyperurikémií a dnou (tab. 4). Tato doporučení jsou podpořena pouze observací a dlouhodobou klinickou zkušeností, ale nejsou podpořena daty z klinických studií (17, 18).

Tabul. 4. Potraviny s vysokým obsahem purinů rozdělných do skupin dle (17)

Potraviny s vysokým obsahem purinů rozdělných do skupin	
Skupina potravin	Zdroj urátů
Maso, vnitřnosti	Játra, srdce, ledviny, jiné vnitřnosti, masové extrakty
Ryby a mořské produkty	Ančovičky, krabi, sledi, makrely, sardinky, krevety
Jiné zdroje	Kvasnice, pivo, chřest, houby, luštěniny, špenát

Terapie hyperurikémie

Snížení hladiny kyseliny močové patří k dlouhodobé strategii léčby dny a prevence vzplanutí akutního dnaveho záchvatu společně s redukcí tvorby dnavých tofů a prevencí rozvoje urátové nefropatie. Mezi základní režimová opatření, jak bylo uvedeno, patří úprava diety s omezením příjmu purinů, alkoholu a při prevenci/přítomnosti nefrolitiázy je vhodné alkalizovat moč. Hyperurikémie většinou nebývá jediným problémem nemocného a pro její ovlivnění je třeba zvládnout i ostatní komorbidity často spojené s metabolickým syndromem, eventuálně zahájit profylaktická opatření.

Terapie pacientů s asymptomatickou hyperurikémií, by měla být pečlivě zvážena stran rizika rozvoje dnave artrópatie eventuálně ledvinového postižení. Hyperurikémie často provází řadu chorobných stavů, které je třeba vyloučit (psoriáza, metabolický syndrom, syndrom nádorového rozpadu, renální insuficience, otravy např. olovem a další) (7, 15, 16).

U pacientů s prokázanou dnovou artrópatí je dle doporučení EULARu (Evropská liga proti revmatizmu) cílová hladina kyseliny močové 360 μmol/l a méně, u které se předpokládá, že nedochází k ukládání krystalů natrium urátu do kloubů a měkkých tkání, naopak dochází k jejich postupnému rozpouštění. Farmakologická terapie hyperurikémie je indikovaná u nemocných s dnou v anamnéze, nebo u těch s prokázanou urátovou nefropatií (6, 15, 16).

Urostatika – inhibitory xantinoxidázy, mezi které patří u nás dostupný allopurinol a febuxostat. Mechanismem účinku těchto léků je inhibice přeměny hypoxantinu na xantin a xantinu na kyselinu močovou, čímž vedou k potlačení endogenní tvorby kyseliny močové. Z mechanismu účinku je zřejmé, že nedokážou ovlivnit exogenní formu kyseliny močové.

Allopurinol je kompetitivní inhibitor xantinoxidázy, který je využíván jako lék první volby v terapii hyperurikémie, pokud nejsou přítomny kontraindikace. Při zahájení terapie se obvykle začíná nízkou dávkou, která se postupně titruje dle tolerance a efektu léčby. Vstupně se zahajuje

dávkou 100 mg/den s postupným navýšením až na 900 mg/den dle stavu.

Febuxostat je nepurinový inhibitor xantinoxidázy, který prokázal dobrou účinnost a toleranci v terapii hyperurikémie. Srovnávací studie porovnávající febuxostat v dávce 80 a 120 mg proti allopurinolu v dávce 300 mg/den prokázala vyšší účinnost febuxostatu v dosažení a udržení cílových hladin kyseliny močové.

Úvodní dávka febuxostatu je 80 mg/den s postupným navýšením až na 120 mg/den. Febuxostat patří k lékům druhé linie a je určen pro pacienty s chronickou dnovou artrópatí, u kterých selhala předchozí terapie allopurinolem, nebo byla kontraindikována či intolerance (7, 14, 15, 19).

Urikosurika jsou léky mající cílovou strukturu účinku proximální tubuly ledvin, kde vedou k inhibici zpětného vstřebávání kyseliny močové a naopak podporují její vylučování. U nemocných dostávajících urikosurika je třeba dbát na zvýšený příjem tekutin k redukcí rizika vzniku urátové nefrolitiázy. V současné době není v České republice dostupný žádný ze zástupců patřících do této skupiny (benzbromaron, probenecid) (3, 20).

Peglotikáza je pegylovaná urikáza se schopností konvertovat kyselinu močovou na solubilní allantoin. Urikáza je fylogeneticky starý enzym, který se nachází u bakterií a zvířat, ale není přítomen u vyšších primátů a lidí. Léčba peglotikázou je vyhrazena pro pacienty s refrakterní hyperurikémií spojenou s rekurentními atakami dnave artritidy v terénu chronické tofózní dny. Silné hypourikemické účinky spojené s redukcí tofu jsou limitovány poměrně vysokou imunogenicitou. Peglotikáza se podává intravenózně v průběhu hospitalizace nemocného vzhledem k riziku alergické reakce (6, 15, 16).

Závěr

Dna patří mezi onemocnění, jehož výskyt byl popsán již ve starověku. Jedná se o jednu z nejčastějších a v období akutního záchvatu i nejbolestivějších forem zánětlivé artritidy. Včasná diagnostika a rychlé zahájení léčby (NSA,

kolchicin) vede ke zkrácení akutní dnavé ataky. Zlatým diagnostickým standardem je průkaz krystalů natrium urátu v kloubním punktátu. Přítomnost hyperurikémie je rizikovým faktorem rozvoje dny a často doprovází celou řadu závažných interních či onkologických onemocnění. V případě asymptomatické hyperurikémie je nutno postupovat individuálně, dle přítomnosti rizikových faktorů rozvoje kloubního či ledvinového onemocnění. Hypourikemická léčba je

indikovaná u nemocných s dnou a je cílena na snížení přísunu exogenní kyseliny močové (dietní opatření) a usnadnění vylučování endogenní formy (farmakologická terapie – allopurinol, febuxostat). Biologická terapie či substituce urikázy jsou léčebné postupy vyhrazené jen pro obzvláště závažné formy chronické tofózní dny spojené s obtížně korigovatelnými hladinami kyseliny močové. Cílem terapie je zabránění kloubního a ledvinového onemocnění.

Počet dostupných terapeutických prostředků ke zvládnutí jak akutní, tak chronické dny je stále neuspokojivě malý. Nicméně v současnosti probíhá celá řada klinických sledování s novými terapeutickými prostředky jak v léčbě akutního dnavého záchvatu, tak ke snížení sérových hladin kyseliny močové.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

LITERATURA

- Schlesinger N. Diagnosis of gout: clinical, laboratory, and radiologic findings. *Am J Manag Care*. 2005; 11(15 Suppl): S443-50; quiz S465-8.
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, et al. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1): 66–71.
- Pavelka K. Diagnostika a terapie dny Vnitř Lék 2015; 61(6): 517–526.
- Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1470.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10): 1431–1446.
- Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2): 328–335.
- Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170(13): 1120.
- Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19(1): 19–29.
- Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, et al. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 92: 15–25.
- Sunkureddi P. Gouty arthritis: understanding the disease state and management options in primary care. *Adv Ther*. 2011; 28(9): 748–760.
- Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10): 1789–1798.
- van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD010120.
- Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout- a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(11): 1422.
- Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dnavé artritidy. *Čes. Revmatol*. 2012; 20(2): p. 82–92.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312.
- Svačina Š, et al. Klinická dietologie. Grada Publishing a.s., 2008; 190–191.
- Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, et al. Lifestyle Interventions for the Treatment of Gout: A Summary of 2 Cochrane Systematic Reviews. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 92: 26–32.
- Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann Intern Med* 2014; 161: 617.
- Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280(2): 839–845.