

Liečba dny, využitie klasickej a novej farmakoterapie

Ján Kamenický, Monika Laššánová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Dna (arthritis urica) je chronické metabolické multifaktorové ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku hyperurikémie. Ide o poruchu v metabolizme purínov. Patrí medzi liečiteľné reumatické ochorenia. Vzniká na hereditárnom podklade alebo pod vplyvom vonkajších faktorov. Medzi patologické prejavy dny patrí akútna dnová artritída, chronická dnová artritída, tvorba tofov, poškodenie obličiek a urolitiáza. Akútnemu dnovému záchvatu predchádza obdobie asymptomatickej hyperurikémie. Najdôležitejším laboratórnym nálezom je hyperurikémia. V liečbe dny sa využívajú nefarmakologické opatrenia a farmakoterapia. K nefarmakologickým opatreniam patrí nízkopurínová diéta a úprava životosprávy. Z farmakoterapie sa na liečbu dny používajú liečivá s protizápalovým účinkom (nesteroidné antiflogistiká (NSA), kolchicín, monoklonálne protilátky, glukokortikoidy) a liečivá znižujúce hyperurikémiu (urikostatiká, urikozuriká, urikázy). Urikozuriká sa momentálne v Slovenskej republike nepoužívajú, rovnako nie sú v súčasnosti dostupné ani v Českej republike, pegylovaná urikáza nie je aktuálne registrovaná v Európskej únii. Liekmi prvej voľby na zníženie zápalu a bolesti pri dne sú kolchicín a NSA, na zníženie hyperurikémie allopurinol. Liekom druhej voľby na zníženie hyperurikémie je febuxostat. Nové liečebné možnosti – monoklonálne protilátky a urikázy – sú liekmi druhej voľby. Lieky druhej voľby sú určené pre pacientov, ktorí netolerujú klasickú farmakoterapiu alebo trpia na ťažkú polyartikulárnu dnu.

Kľúčové slová: dna, hyperurikémia, arthritis urica, liečba dny, farmakoterapia dny.

Treatment of gout, traditional and new pharmacotherapy use

Gout (arthritis urica) is chronic metabolic multifactor disease as a result of the hyperuricaemia. The disease is purine metabolism disorder. It belongs to treatable rheumatic diseases. Its origin is based on genetic or external factors. Gout's pathological manifestations are acute and chronic gouty arthritis, tophi formation, kidney impairment and urolithiasis. The asymptomatic hyperuricaemia period comes before acute gouty attack. Hyperuricaemia is the most crucial laboratory finding. In treatment management of gout there are used nonpharmacological measures and pharmacotherapy. To nonpharmacological measures there belong low purine diet and lifestyle modifications. Pharmacotherapy of gout is as follows: anti-inflammatory drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, monoclonal antibodies, glucocorticoids) and hyperuricaemia decreasing drugs (uricostatics, uricosuric agents, uricasers). Uricosuric agents are not being presently used in the Slovak Republic just as in the Czech Republic, pegloticase is not being registered in the European Union at the moment. Colchicine and NSAIDs are first choice medicine for inflammation and pain reduction and allopurinol for hyperuricaemia reduction. Febuxostat is second choice medicine for hyperuricaemia reduction. Monoclonal antibodies and uricasers as a new treatment management are second choice medicine. Second choice medicine is recommended for the patients with traditional pharmacotherapy intolerance or suffering from severe polyarticular gout.

Key words: gout, hyperuricaemia, arthritis urica, treatment of gout, pharmacotherapy of gout.

Úvod

Dna (arthritis urica) patrí medzi liečiteľné reumatické, kryštálmi indukované artropatie. Urátové kryštály sa ukladajú v kĺboch

a mäkkých tkanivách ako dôsledok chronickej hyperurikémie, čo spôsobuje zápalovú reakciu organizmu. Je to najčastejšia zápalová artritída u mužov a azda aj u všetkých

dospelých (1). Najdôležitejším laboratórnym nálezom je hyperurikémia. Je definovaná ako sérová koncentrácia kyseliny močovej vyššia ako 420 μmol/l u mužov a vyššia ako

360 $\mu\text{mol/l}$ u žien (2). Vzniká na hereditárnom podklade, alebo pod vplyvom vonkajších faktorov (alkohol, strava s vysokým obsahom purínov, lieky, olovo, trauma, chirurgický výkon). Hyperurikémiu a dnu možno deliť na dva typy: metabolickú a renálnu, pričom oba typy môžu byť primárne alebo sekundárne. Metabolická hyperurikémia je zapríčinená zvýšenou syntézou kyseliny močovej, renálna hyperurikémia zníženou schopnosťou vylučovať kyselinu močovú do moču. Primárne poruchy sú vyvolané hereditárnym defektom metabolizmu purínových nukleotidov alebo exkrécie kyseliny močovej v tubuloch obličiek. Podľa genetických štúdií existuje súvis medzi výskytom hyperurikémie a určitými genetickými polymorfizmami pre urátové prenášače, ako napríklad GLUT9 a ABCG2 (1). Sekundárne poruchy sú zapríčinené iným ochorením, ktoré má za následok nadprodukciiu kyseliny močovej. Sekundárnu hyperurikémiu môže spôsobiť aj nadmerný príjem purínov. Ďalšou príčinou zvýšenia sérovej koncentrácie kyseliny močovej pri sekundárnej hyperurikémii môže byť jej znížené vylučovanie z tela v dôsledku získaného ochorenia obličiek, ktoré znižuje vylučovanie kyseliny močovej (3).

Akútnemu dnovému záchvatu predchádza obdobie asymptomatickej hyperurikémie, ktoré môže u niektorých jedincov pretrvávajúť po celý život (3). Prvý akútny záchvat dny zvyčajne nastane po mnohých rokoch prítomnosti asymptomatickej hyperurikémie. Typické je postihnutie 1. metatarzofalangálneho kĺbu nohy (70% prípadov) (4). Približne v 10% prípadov ide o polyartikulárne postihnutie (členok, metatarzus, koleno, malé kĺby ruky, zápästie) (1). Pokiaľ nie je dna dlhodobo liečená, dochádza k opakovaným atakom a postupne sú zasiahnuté viaceré kĺby, vzniká chronická dnová artropatia a tofózna dna. Uráty sa môžu nachádzať aj v okolitých tkanivách kĺbu, dochádza tiež k poškodeniu obličiek a k urolitiáze (5). Z epidemiologických údajov je zrejmé, že pacienti s dnou majú vyššie riziko predčasnej smrti a úmrtia z kardiovaskulárných príčin (1).

Liečba dny

V liečbe dny sa využívajú nefarmakologické opatrenia a farmakoterapia. **K nefarmakologickým opatreniam** patrí nízkopurínová

Tab. 1. Delenie liečiv používaných pri liečbe dny (11)

Liečivá s protizápalovým účinkom	Liečivá znižujúce hyperurikémiu
NSA	Urikostatiká
Kolchicín	Urikozuriká
Monoklonálne protilátky (biologická liečba)	Urikázy
Glukokortikoidy	
NSA – nesteroidné antiflogistiká	

diéta a úprava životosprávy. Pri žiadnom inom ochorení kĺbov nie je diéta tak dôležitá, ako je to pri dne (6). Pacientom s dnou sa odporúča v prípade nadváhy redukcia telesnej hmotnosti a pravidelné cvičenie. Je potrebné obmedziť príjem cukrom sladených nápojov, ťažkých jedál, morských plodov a veľkého množstva mäsových jedál. Pitie alkoholu, najmä piva a destilátov, nie je vhodné. Odporúča sa konzumácia nízkotučných mliečnych produktov (7). Existujú štúdie, podľa ktorých je pre pacientov s dnou veľmi vhodná konzumácia čerešní (8). Ich konzumácia znižuje hladinu urikémie a riziko vzniku akútneho dnového záchvatu. Predpokladá sa, že za tento účinok sú zodpovedné antokyány alebo iné fenolové zlúčeniny obsiahnuté v čerešniach (9).

Farmakoterapia dny

Z farmakoterapie sa na liečbu dny používajú liečivá s protizápalovým účinkom (NSA, kolchicín, monoklonálne protilátky, glukokortikoidy) a liečivá znižujúce hyperurikémiu (urikostatiká, urikozuriká a urikázy). Urikozuriká sa momentálne v Slovenskej republike nepoužívajú (10), rovnako ani v Českej republike (11). Pegylovaná urikáza nie je od roku 2016 v Európskej únii registrovaná (12). Farmakoterapia akútneho záchvatu dny sa zameriava na zmiernenie zápalu a potlačenie silnej bolesti. Zvýšenú sérovú koncentráciu kyseliny močovej počas akútneho záchvatu neznižujeme, pretože by to mohlo vyvolať opakované záchvaty. Po ústupe akútneho ataku sa začnú podávať farmaká zamerané na zníženie hyperurikémie. Normalizácia koncentrácie kyseliny močovej v sére < 360 $\mu\text{mol/l}$ je profylaxiou ďalších záchvatov (11). V prípade závažnej dny s tofmi alebo s častými záchvatmi je cieľom liečby dosiahnuť úroveň urikémie < 300 $\mu\text{mol/l}$ (1). Ak sa u asymptomatického pacienta opakovanne zistí urikémia nad 540 $\mu\text{mol/l}$, odporúča sa hyperurikémiiu farmakologicky znižovať z dôvodu vyššieho rizika orgánových komplikácií (1). Urikostatikum

alopurinol je u dospelých indikované v prípade všetkých foriem hyperurikémie, ktoré nie je možné kontrolovať diétou (13).

Pri dne sa ako lieky prvej voľby na zníženie zápalu a bolesti najčastejšie podávajú kolchicín a NSA a na zníženie hyperurikémie urikostatikum alopurinol. Glukokortikoidy sa používajú ako alternatíva NSA v prípade nedostatočného účinku NSA alebo ich kontraindikácie. Febuxostat, urikostatikum druhej voľby, sa aplikuje v prípade zlej tolerancie alopurinolu alebo zníženej funkcie obličiek.

NSA. Počas akútneho dnového záchvatu pacient trpí silnými bolesťami, preto NSA treba nasadiť čo najskôr v maximálnych dávkach, s postupným znižovaním podľa toho, ako ustupujú príznaky (11). Najvyššie dávky sa podávajú počas iniciálneho až 2. dňa, po čiastočnej úľave sa znižujú až po 4. deň. Od 5. dňa až do ústupu bolesti sú dávky najnižšie. NSA sa po per os (p.o.) podaní dobre vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu (GIT) a sú ľahko rozpustné v tukoch (10). Výhodné môže byť začatie terapie parenterálnou aplikáciou (1). V prípade akútneho dnového záchvatu najlepšie účinkujú diklofenak a indometacín. Z koxibov je pri dne indikovaný etorikoxib. Pri dlhodobom užívaní NSA je nevyhnutné brať do úvahy ich vedľajšie účinky a s nimi spojené riziká (11).

Kolchicín patrí medzi antiuratiká. Pacientovi s dnovým záchvatom sa po jeho podaní uľaví od bolesti, avšak samotný kolchicín nemá analgetický účinok (14). Začína sa podávať čo najskôr po začiatku záchvatu. Užívanie sa ukončuje po ústupe bolesti alebo po nástupe nežiaducich účinkov. Niekedy sa aplikuje aj profylakticky. Kolchicín je indikovaný aj v tom prípade, keď je podanie NSA kontraindikované. Je účinný v prípade dny, pri iných zápaloch je však neúčinný (11). Podáva sa p.o. 1 mg a následne každé 1 až 2 hodiny 0,5–1,5 mg až do ústupu bolesti, pričom celková denná dávka nemá prekročiť 8 mg (15). Na druhý deň sa dávky znižujú. Najnovšie sa odporúča nižšie dávkovanie

3× denne 0,5 mg, ktoré je takisto účinné a ne-
žiaduce účinky sú menšie (11). Profylakticky sa
podáva 0,5–1,5 mg denne alebo každý druhý
deň (15).

Glukokortikoidy sa pri dne využívajú naj-
mä pri jej výraznej polyartikulárnej forme pre
ich antiflogistický účinok. K použitiu glukokor-
tikoidov ako antiflogistík treba pristupovať
obozretne vzhľadom na ich výrazné nežiaduce
účinky (metabolické, hormonálne, imunolo-
gické, psychické, neurologické, kardiovasku-
lárne, očné, kožné) (10). Systémová aplikácia
je vhodná pre pacientov s dnovými záchvatmi
s ťažkou oligoartritídou alebo polyartritídou,
najmä ak sú postihnuté kĺby, pri ktorých je
intraartikulárna (i. a.) aplikácia ťažko dostupná.
Sú to napríklad kĺby strednej nohy. Vhodná
je tiež pri kontraindikácii NSA (1). Lokálne sa
aplikuje 40 mg depotného metylprednizo-
lónu, prípadne triamcinolónu hexacetonidu
(11). Dlhodobý pôsobiaci glukokortikoid sa
môže aplikovať do kĺbovej dutiny, i. a. aplikácia
glukokortikoidov sa odporúča u pacientov
s dnovou monoartritídou alebo oligoartrití-
dou. Ak má pacient s dnovou polyartritídou
po NSA nežiaduce účinky alebo je liečebný
efekt nedostatočný, môžu sa glukokortikoidy
tiež aplikovať i. a. (1).

Alopurinol blokuje terminálnu fázu
premeny hypoxantínu a xantínu na kyselinu
močovú (14). Začína sa podávať až po ústupe
zápalu, nie počas neho, nakoľko môže vy-
provokovať ďalšie dnové záchvaty. Terapia je
dlhodobá (11). V počiatočnej fáze terapie sa
môže vyskytnúť akútny dnový záchvat, z toho
dôvodu sa užíva spolu s kolchicínom a NSA.
Liečba sa zväčša začína dennou dávkou 100 až
300 mg, pri nedostatočnom účinku sa dávky
zvyšujú. Alopurinol sa podáva p. o. od 100 do
900 mg za deň. Dávky treba znížiť u pacientov
s ochorením obličiek (11).

Febuxostat je nepurínový selektívny
inhibitor xantinoxidázy. K interakcii s ostat-
nými enzýmami nedochádza. Je eliminovaný
pečeňou a obličkami. Priemerný polčas elimi-
nácie je 5 až 8 hodín (16). Pri farmakoterapii
dny je to liek druhej voľby, a to v prípade
zlej tolerancie alopurinolu alebo zníženej
funkcie obličiek, pokiaľ je klírens kreatinínu
> 30 ml/min. Užíva sa p. o. v jednej dennej
dávke 80 mg (11). Denná dávka 80–120 mg
znižuje hyperurikémiu účinnejšie ako 300 mg

alopurinolu. S alopurinolom je porovnateľný
aj vplyv na regresiu dnových tofov a zníženie
frekvencie dnových záchvatov (4). Pri refrak-
térnej hyperurikémii sa užíva denná dávka
120 mg (11). Podľa štúdie, kde sa na hypouri-
kemickú liečbu použil febuxostat, bola nor-
malizácia hyperurikémie po 5 rokoch liečby
zaznamenaná u 93 % pacientov. Na začiatku
liečby sa akútny záchvat vyskytoval u 47 %
pacientov, v piatom roku liečby tento po-
čet klesol na nulu (1). Ak je klírens kreatinínu
< 20 ml/min, febuxostat je kontraindikovaný.
Kontraindikovaný je aj pri strednej a závažnej
alkoholovej hepatopatii, závažnej ischemic-
kej chorobe srdca a u pacientov liečených
plnými dávkami azatioprínu (1). Pri užívaní fe-
buxostatu sa ako nežiaduci účinok môže vy-
skytnúť neznášanlivosť v GIT, alergické preja-
vy a elevácia pečeňových testov. Z dôvodu
vyššieho výskytu kardiovaskulárnych príhod
Európska lieková agentúra (EMA) pristúpila
k reštrikcii v užívaní febuxostatu u pacientov,
ktorým bola diagnostikovaná závažnejšia
ischemická choroba srdca (11).

**Lesinurad, benzbromarón a probene-
cid** sa zaraďujú medzi urikozuriká. Zvyšujú vy-
lučovanie kyseliny močovej močom. Aplikujú
sa p. o. Sú použiteľné len u pacientov, ktorí ne-
majú znížené renálne funkcie (11). Urikozuriká
sú určené ako alternatíva k urikostatikám v prí-
pade kontraindikácie alebo nedostatočného
účinku urikostatík (1). U starších pacientov je
použitie urikozurík zriedka účinné vzhľadom
na častejší výskyt obličkových ochorení (17).

Nové liečebné možnosti farmakoterapie dny

Tieto terapeutické postupy majú uplatne-
nie u pacientov s dnou, ktorí netolerujú klasic-
kú farmakoterapiu, alebo u pacientov s ťažkou
polyartikulárnou alebo tofóznou dnou nedo-
statočne reagujúcou na liečbu. Patria k nim
monoklonálne protilátky, z urikáz pegylovaná
urikáza. Sú liekmi druhej voľby.

Canakinumab je plne humánna mono-
klonálna protilátka. K jeho zaradeniu ako
indikovaného liečiva pri dne viedlo zistenie,
že pri mechanizme vzniku dnového záchvatu
má úlohu vrodenná imunita, vznik inflamazó-
mu a interleukín 1β. Mechanizmom účinku
canakinumabu je inhibícia interleukínu 1β.
Na tento cytokín sa selektívne viaže a neu-

tralizuje ho (18). Kryštály nátrium urátu mô-
žu v inflamazóme aktivovať proteín NLRP3
(NOD-like receptor P3), čím sa aktivujú me-
chanizmy vrodenej imunity (1). Canakinumab
znižuje výskyt aj intenzitu dnových záchva-
tov. Indikovaný je u pacientov, u ktorých sa
záchvat dny vyskytol najmenej 3× za po-
sledných 12 mesiacov, u ktorých sú kolchi-
cín a NSA kontraindikované, netolerované
alebo neposkytujú dostatočnú terapeutickú
odpoveď a u ktorých nie je vhodné opako-
vané užívanie glukokortikoidov. Aplikuje sa
subkutánne jednorazovo 150 mg čo najskôr
počas dnového záchvatu (11). Mal by byť po-
daný počas prvých piatich dní záchvatu (18).
Maximálne sérové koncentrácie dosahuje o 7
dní. Účinok trvá niekoľko mesiacov. Aplikáciu
možno v prípade potreby opakovať (11). Ak
je u pacienta odpovedajúceho na liečbu po-
trebné opakované podanie, interval pred
aplikáciou ďalšej dávky má byť najmenej 12
týždňov. Canakinumab sa nemá opakova-
ne podávať pacientom, ktorí nereagujú na
iniciálnu liečbu (19). Ako nežiaduce účinky
sa môžu pridružiť reakcie z precitlivenosti,
zvýšenie sérových transamináz, neutropénie
a leukopénie, zvýšený výskyt infekcií, niekedy
aj závažných. Pri súčasnom podaní s inhibí-
tormi TNF (tumor nekrotizujúci faktor) stúpa
riziko závažných infekcií. Takáto kombinácia
sa neodporúča (11).

Urikázy sú ďalšou novou liečebnou mož-
nosťou na zníženie hyperurikémie. Patrí sem
pegylovaná urikáza – peglotikáza, ktorá je
indikovaná pri závažnej chronickej tofóznej
dne u pacientov, ktorí nemôžu užívať klasické
antiuratiká, alebo ak klasické antiuratiká ne-
poskytujú dostatočný liečebný efekt. Podáva
sa vo forme intravenózneho infúzie (20). Po
podaní peglotikázy klesá koncentrácia uriké-
mie a má tiež priaznivý vplyv na liečbu tofov.
Aplikuje sa spolu s kolchicínom z dôvodu ri-
zika vzniku dnového záchvatu počas liečby
(21). Pegylovaná urikáza nie je od roku 2016
v Európskej únii registrovaná (12).

Záver

Dna je ochorenie, pri ktorom je rovnako
dôležité dodržiavanie farmakoterapie, ako aj
režimových opatrení vrátane diéty. Prognóza
ochorenia je pri liečenej dne dobrá. Pri nelie-
čenom priebehu prechádza veľká časť pacien-

tov do chronického štádia ochorenia s tofmi a deformáciami postihnutých kĺbov. Liečba sa tradične začína kombináciou kolchicínu a NSA s cieľom zmierniť zápal a potlačiť silnú bolesť počas akútneho dnového záchvatu. Na tlmenie zápalu sa okrem NSA používajú aj glukokortikoidy, ktoré majú výrazný antiflogistický účinok. Glukokortikoidy sú pre nežiaduce účinky liekom druhej voľby, používajú

sa pri polyartikulárnej dne, alebo ak sú NSA kontraindikované. Zvýšenú sérovú koncentráciu kyseliny močovej počas akútneho záchvatu neznižujeme, pretože by to mohlo vyvolať opakované záchvaty. Po ústupe záchvatu sa na zníženie sérovej koncentrácie hyperurikémie pacientovi najčastejšie podáva urikostatikum alopurinol. Urikostatikum druhej voľby je febuxostat. Používa sa u pacientov, ktorí alopurinol

zle tolerujú. Aplikácia febuxostatu je možná aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek, pokiaľ je klírens kreatinínu > 30 ml/min. Novou liečebnou možnosťou tlmiacou zápal pri dne je monoklonálna protilátka canakinumab. Indikáciou na jej aplikáciu je výskyt dnových záchvatov najmenej 3× za posledných 12 mesiacov, nedostatočný terapeutický efekt NSA, kontraindikácia NSA alebo glukokortikoidov.

LITERATÚRA

1. Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. Revmatologie. Praha: Maxdorf; 2018.
2. Bošmanský K. Reumatické choroby a ich vplyv na pohybové ústrojenstvo. Bratislava: Ústav zdravotnej výchovy; 1997.
3. Rovenský J, et al. Klinická reumatológia. Martin: Osveťa; 2000.
4. Ďurišová E. Dna: manažment a novšie terapeutické možnosti. Zdravotnícke noviny. Lekárske listy. 2021;70(4):12-15.
5. Mohan H. Patológia. Bratislava: Balneotherma; 2015.
6. Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny. Bratislava: SAP; 2001.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017;76:29-42. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/1/29.long>.
8. Líška D. Nefarmakologická liečba dny. Vnitř Lék [Internet]. 2021;67(e2):e25-e28 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://casopisvnitřnilekarství.cz/pdfs/vnl/2021/02/14.pdf>.
9. Lamb KL, Lynn A, Russell J, et al. Effect of tart cherry juice on risk of gout attacks: protocol for a randomised controlled trial. BMJ [Internet]. 2020;10:e035108 [cited 2022 Jan 04]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073821/>.
10. Mirossay L, Mojžiš J. Základná farmakológia a farmakoterapia. Košice: Equilibria; 2021.
11. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. Farmakologie. Praha: Grada; 2020.
12. Krystexxa Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-krystexxa-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
13. Súhrn charakteristických vlastností lieku Alopurinol Sandoz 100 mg Alopurinol Sandoz 300 mg tablety [Internet]. [cited 2020 Aug 01]. Available from: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=9727B.
14. Mirossay L, et al. Základná farmakológia a farmakoterapia. Košice: Equilibria; 2009.
15. Súhrn charakteristických vlastností lieku Colchicum-Disper 0,5 mg obalené tablety [Internet]. [cited 2020 Aug 01]. Available from: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=26600.
16. Súhrn charakteristických vlastností lieku ADENURIC 80 mg filmom obalené tablety [Internet]. [cited 2021 Dec 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-epar-product-information_sk.pdf.
17. Rovenský J, et al. Gerontorevmatologie. Praha: Galén; 2014.
18. Tesáľ V, et al. Biologická a cilená liečba. Praha: Mladá fronta; 2018.
19. Súhrn charakteristických vlastností lieku Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok [Internet]. [cited 2022 Mar 04]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_sk.pdf.
20. EPAR summary for the public Krystexxa pegloticase [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/krystexxa-epar-summary-public_en.pdf.
21. Pavelka K. Nové pohľady na liečbu hyperurikémie a dny. Interní Med [Internet]. 2008;10(6):268-272. [cited 2021 Dec 07]. Available from: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/06/02.pdf>.