

# Hyperurikemie a dnavá artropatie – diagnostika a léčba

**MUDr. Radka Svobodová**

Revmatologický ústav Praha

Jako hyperurikemii označujeme patologicky zvýšenou hodnotu kyseliny močové v séru. Dlouhotrvající hyperurikemie může vést k tzv. dnavé artropatii, která se projevuje reakcí organismu na ukládání krystalů kyseliny močové (natrium urátu) do kloubů, ale i do měkkých tkání. Hyperurikemie může být zpočátku asymptomatická, později se může projevit jako akutní dnavá artritida. Pokud dojde při ukládání krystalů natrium urátu do tkání a kloubních struktur k jejich destrukcím, hovoříme o chronické artropatické tofózní dně, při ukládání natrium urátu do ledvin o urátové nefropatii. Diagnóza dny je založena na klinickém, laboratorním, rentgenovém obraze a hlavně na průkazu krystalů v polarizačním mikroskopu. Terapeutickým cílem je potlačit probíhající zánět a snížit intenzitu bolesti, udržet koncentraci kyseliny močové v séru pod 360  $\mu\text{mol/l}$ , odstranit depozita natrium urátu ze tkání a předejít dalším dnavým atakám. Za tímto účelem jsou používány nefarmakologické i farmakologické postupy.

**Klíčová slova:** hyperurikemie, dnavá artritida, alopurinol, febuxostat.

## Hyperuricaemia and gouty arthropathy: diagnosis and treatment

Hyperuricaemia refers to a pathological increase in serum uric acid level. Long-lasting hyperuricaemia can lead to so-called gouty arthropathy that is manifested by a response of the body to uric acid (sodium urate) crystal deposition in joints as well as soft tissues. Hyperuricaemia can initially be asymptomatic; later on, it can present as acute gouty arthritis. When during sodium urate crystal deposition in tissues and articular structures their destruction occurs, this is referred to as chronic arthropathic tophaceous gout; when there is sodium urate deposition in the kidneys, it is called urate nephropathy. The diagnosis of gout is based on clinical, laboratory, and radiological presentation and mainly on the demonstration of crystals under a polarised microscope. The therapeutic target is to suppress ongoing inflammation and reduce pain intensity, maintain serum uric acid concentration below 360  $\mu\text{mol/l}$ , remove sodium urate deposits from tissues, and prevent further gout attacks. For this purpose, non-pharmacological and pharmacological strategies are used.

**Key words:** hyperuricaemia, gouty arthritis, alopurinol, febuxostat.

## Úvod

Dna je zánětlivé metabolické revmatologické onemocnění charakterizované nadprodukcí nebo sníženou exkrecí kyseliny močové (KM), produktu purinového katabolizmu, fyziologicky vylučované močí. Při dlouhotrvající hyperurikemii dochází k ukládání krystalů natrium urátu do kloubů a měkkých tkání. Typickým klinickým projevem dny je akutní dnavá artritida způsobená zánětlivou reakcí na tyto urátové mikrokristaly, proto toto onemocnění řadíme mezi tzv. „kry-

staly indukované artritidy“. Nejvíce jsou postiženi muži středního věku a nejčastěji postiženými klouby jsou I. metatarzofalangeální kloub (MTP), hlezna a kolena. Kromě akutní dnavé ataky jsou dalšími projevy chronická artropatie, přítomnost tofů v měkkých tkáních a urátová nefrolitiáza. Prevalence dnavé artritidy narůstá s věkem, je výrazně vyšší u mužů než u žen (4:1). Ve vyspělých zemích postihuje přibližně 1–2 % dospělých, s věkem výskyt onemocnění narůstá a u mužů nad 65 let dosahuje až 7 %. Hyperurikemie a dna

jsou často asociovány s chronickými onemocněními, které jsou součástí metabolického syndromu. Dle doporučení EULAR (Evropské ligy proti revmatizmu) je zásadní u pacientů s chronickou hyperurikemií a urátovými depozity udržení sérové hladiny KM pod hodnotou 360  $\mu\text{mol/l}$  (1).

## Hyperurikemie

Hladina KM v séru je závislá na pohlaví a věku. V prepubertálním věku je hladina KM nízká u obou pohlaví. V pubertě se však u chlapců

**Obr. 1.** Akutní dnavá artritida MTP kl. LDK a kloubů zánártních PDK



**Obr. 2.** Chronická dnavá artritida s tofy



**Obr. 3.** Rentgenový obraz chronické dnavé artritidy



hladina výrazně zvyšuje, u dívek se zvyšuje jen mírně a po celou dobu menarche je nižší než u mužů (cca 240  $\mu\text{mol/l}$ ) díky urikosurickému efektu estrogenu (2). Prevalence hyperurikémie v populaci je udávána mezi 4–40% (3). KM je u člověka konečným produktem metabolismu purinů endogenního i exogenního původu. Ty jsou prostřednictvím metabolické kaskády metabolizovány na hypoxantin a xantin a za přispění enzymu xantinoxidázy (XO) na konečný produkt KM. Nejčastější příčinou vedoucí ke vzniku hyperurikémie je snížená renální exkrece KM (> 90%), nadprodukce KM se na hyperurikémii podílí jen asi 10%. Renálními mechanismy podmíněná hyperurikémie může být způsobena sníženou glomerulární filtrací, zvýšenou zpětnou reabsorpcí či sníženou tubulární sekrecí KM (4). Často může jít o kombinovanou poruchu. Hlavním zdrojem nových purinů v těle je jejich zvýšený příjem potravou a slazenými nápoji, alkohol přispívá ke

vzniku hyperurikémie zvýšenou produkcí a sníženou exkreací urátů. K dalším příčinám hyperurikémie patří zvýšená produkce KM v organismu v důsledku vrozeného metabolického defektu nebo z důvodu zvýšeného buněčného obrátu. Riziko vzniku dny stoupá v závislosti na hodnotě sérové hladiny KM. Do 5 let se objeví ataka dnavé artritidy pouze u 2% pacientů s hladinou KM mezi 420–470  $\mu\text{mol/l}$ , ale více než u 20% pacientů s hodnotami KM nad 540  $\mu\text{mol/l}$  (2).

## Klinický obraz

**Asymptomatická hyperurikémie** je běžná laboratorní abnormalita, jejíž prevalence v posledních 40 letech celosvětově stoupá. Hyperurikémii definujeme jako koncentraci KM nad 360  $\mu\text{mol/l}$  a je hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj dny, nicméně většina mužů a žen s hyperurikémií dnu nevyvine. **Akutní dnavá artritida** se objevuje nejčastěji v druhé polovině noci kolem 3. hodiny ránní, kdy jsou pacienti probuzeni náhle vzniklou bolestí postiženého kloubu, který je zároveň výrazně oteklý, zarudlý až lividně zbarvený a horký. Nejčastěji bývá postižen I. MTP kloub palce (80–90%) (Obr. 1). Artritidu mohou doprovázet celkové projevy: nevolie, subfebrilie až teploty, schvácenost. Méně často akutně postiženými klouby bývá hlezenní nebo kolenní kloub, klouby zánártní. Tato forma akutní artritidy je ale typická hlavně pro muže středního věku, ve stáří se stírá rozdíl v četnosti postižení mužů a žen a objevují se více formy atypické. Artritida mívá méně bouřlivý průběh a postihuje více kloubů současně. Většinou odezní během několika dnů, těžší ataky mohou perzistovat až několik týdnů. Polyartikulární forma dnavé artritidy se jako 1. ataka dnavé artritidy manifestuje u 10–20% pacientů. V klinickém

obrazu dominují nevýrazné známky zánětu, postižení může být asymetrické i symetrické, nejčastěji lokalizované na zápěstí nebo postihuje drobné klouby rukou. Rizikovými faktory vyvolávajícími dnavý záchvat jsou zvýšená konzumace alkoholu, dietní chyba (zvýšený příjem purinů), hladovění, trauma, operace, akutní onemocnění, hospitalizace, léky modifikující hladinu KM. **Období mezi jednotlivými dnavými atakami se nazývá interkritické** a mívá různě dlouhé trvání. Dlouhotrvající neléčená dna může vést k ukládání krystalů KM (tzv. „dnavých tofů“) do kloubů a jejich okolí, ale i do měkkých tkání (Obr. 2). Tento stav označujeme jako **chronickou tofózní dnu**. V kloubech mohou dnavé tofy způsobovat destrukce až eroze přilehlé kosti (na rtg jakoby „průbojníkem vyražené léze“). V měkkých tkáních se nejčastěji objevují v okolí drobných kloubů nohou a rukou, v okolí kotníků a kolen, nad olekanem a ulnární částí předloktí a na ušních boltcích. U pacientů s hyperurikémií a dnou se častěji vyskytují onemocnění, která jsou součástí metabolického syndromu – arteriální hypertenze, obezita, porucha glycidového metabolismu a dyslipidemie (5). V důsledku asociace s těmito chorobami mají pacienti s dnou zvýšené riziko úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin (6), proto by pacienti s hyperurikémií měli být cíleně vyšetřeni na přítomnost těchto onemocnění a při jejich potvrzení i adekvátně léčeni. Byl prokázán příznivý efekt losartanu a blokátorů kalciových receptorů na hladinu KM (7).

**Diagnostika dnavé artritidy:** Diagnóza dnavé artritidy se opírá o klasifikační kritéria American College of Rheumatology (ACR) (8) (Tab. 1). V roce 2006 vypracovala Evropská liga proti revmatismu (EULAR) doporučení pro diagnostiku dny (9) (Tab. 2).

**Tab. 1.** Klasifikační kritéria ACR dnavé artritidy (Wallace a spol. 1977)

1. Průkaz krystalů natrium urátu v kloubní tekutině nebo v dnavém tofu
2. Nebo přítomnost 6 z níže uvedených kritérií:
1. Maximum zánětu první den
2. Více než jedna ataka akutní dnavé artritidy
3. Monoartritida
4. Zarudnutí kůže nad kloubem
5. Bolest a zduření I. MTP
6. Jednostranné postižení I. MTP
7. Jednostranné postižení tarzálního kloubu
8. Podezření na přítomnost nebo průkaz dnavého tofu
9. Hyperurikémie
10. Asymetrický otok kloubu
11. Subkortikální cysty na noze v rtg obraze
12. Negativní výsledek kultivace synoviálního výpotku během ataky

**Tab. 2.** Doporučení EULAR pro diagnostiku dny (Zhang W. 2006)

1. Akutní ataka s maximem kruté bolesti, otoku a citlivosti za 6–12 hodin (zvláště s místním erytémem) je typická pro krystalový původ, ale není specifická pro dnu
2. Při typických klinických projevech dny (jako je rekurentní podagra s hyperurikémií) je klinická diagnóza poměrně přesná, ale nikoliv definitivní bez průkazu krystalů
3. Průkaz urátových krystalů v synoviální tekutině nebo v aspirátu z tofu umožňuje definitivní diagnózu dny
4. Rutinní pátrání po krystalech urátů se doporučuje ve všech vzorcích synoviální tekutiny odebraných z nediagnostikovaných zánětlivých kloubů
5. Identifikace urátových krystalů z asymptomatických kloubů umožňuje definitivní diagnózu v interkritických obdobích
6. Dna a septická artritida mohou probíhat současně, takže při klinickém podezření na septickou artritidu je třeba provést Gramovo barvení a kultivaci synoviální tekutiny i tehdy, když byly ve vzorku identifikovány urátové krystaly
7. Zvýšené hladiny kyseliny močové v séru jsou sice významný rizikový faktor pro dnu, ale stanovení hladiny urátů v séru nemůže potvrdit ani vyloučit dnu, protože u mnoha lidí s hyperurikémií se nikdy dna nevyvine a v průběhu akutní ataky mohou být hladiny urátů v normě
8. Renální exkrece kyseliny močové by měla být stanovena u vybraných pacientů s dnou, zvláště u těch s rodinnou anamnézou časného vzniku dny, při vzniku dny do 25 let nebo u pacientů s urolitiázou
9. Ačkoliv rentgenové vyšetření může být užitečné pro diferenciální diagnózu a může ukazovat typický obraz při chronické dně, není užitečné k potvrzení časně dny ani při akutní dně atace
10. U každého pacienta s dnou by měly být posouzeny rizikové faktory pro dnu a přidružené komorbidity včetně znaků metabolického syndromu (obezita, hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze)

Důležitá je dobrá osobní i rodinná anamnéza (akutní monoartritida na dolních končetinách, dnavá artritida v rodině a pečlivé klinické vyšetření pacienta (klouby i měkké tkáně). Jednoznačným potvrzením diagnózy je ale průkaz krystalů natrium urátu ve výpotku nebo dnavém tofu pomocí polarizačního nebo elektronového mikroskopu. Dalšími pomocnými vyšetřeními jsou laboratorní vyšetření se známky zánětu a hyperurikemie, ale je nutno pamatovat, že až u 20 % pacientů s atakou dnavé artritidy bývá normourikemie. Kloubní výpotek bývá zánětlivý až septický s negativním mikrobiologickým vyšetřením. Pro dnu je typický, ale extrémně vzácný, rentgenový obraz cystických lézí „jakoby průbojníkem vyražené“, kalcifikace tofů, marginální eroze, zúžení kloubní šterbiny (Obr. 3). Osteolytické léze, deformity a subluxace bývají přítomny v pozdějších chronických fázích onemocnění.

**Diferenciální diagnostika:** Akutní dnavá artritida většinou probíhá dost specificky, proto její diagnóza není obtížná, ale při netypickém průběhu artritidy nebo chronicky probíhajícím onemocnění je potřeba brát v úvahu celou řadu jiných onemocnění (Tab. 3).

**Terapie:** Základním předpokladem úspěšné léčby je včasná a přesná diagnostika onemocnění. Dále je třeba stanovit, zda se jedná o primární či sekundární dnu (Tab. 4) a posoudit funkci ledvin. Terapii dny musíme rozdělit podle stadia onemocnění na léčbu asymptomatické hyperurikemie, akutního dnavého záchvatu, léčbu v období interkritické dny a chronické tofózní dnavé artritidy. **Terapie asymptomatické hyperurikemie:** Hyperurikemie se vyskytuje až u 15 % populace, zatímco dna u 1 %, takže většina jedinců dnu nikdy nedostane. Při opakovaně vyšších hodnotách

kyseliny močové nad 540  $\mu\text{mol/l}$  se objevuje manifestní dna přibližně u 20 % pacientů do 5 let a zároveň roste riziko vzniku orgánových komplikací, a proto se doporučuje nemocné s hyperurikémií nad 540  $\mu\text{mol/l}$  léčit. **Terapie akutní dnavé artritidy:** Akutní dnavý záchvat je jedna z nejintenzivnějších kloubních bolestí, kdy by léčba měla být zahájena neprodleně. Z nefarmakologických opatření má velký efekt lokální aplikace chladu (kryoterapie) a klidový režim. Lékem první volby jsou **nesteroidní antirevmatika** (NSA) v plné protizánětlivé dávce 1–2 dny, poté můžeme snížit na dávky poloviční a postupně detrahotat až vysadit dle stavu pacienta (Tab. 5). Dlouhodobě neužívanějším NSA v léčbě akutní dnavé artritidy je indometacin, dále je často podáván diclofenac, ibuprofen, ale účinná jsou prakticky všechna NSA včetně COX-2 selektivních inhibitorů. Výhodné je používat NSA s rychlým nástupem účinku nebo v injekční formě. Je nutné přihlídnout ke komorbiditám pacientů, ke kontraindikacím a riziku vzniku nežádoucích účinků (NÚ) těchto léků, především k tzv. NSA indukované gastropatii, k jejich riziku KV a renálnímu. Dalším lékem u akutní dnavé artritidy nebo opakovaných dnavých záchvatů zvláště u pacientů, kde jsou NSA kontraindikovaná, je **kolchicin**. Kolchicin působí silně protizánětlivě, jeho efekt se projeví hned během prvního dne, a to až u 80 % pacientů. Jeho nevýhodou je jeho toxicita (průjem a zvracení), která se projevuje někdy ještě před nástupem účinku. Až dosud se podávala úvodní dávka 2 tablety kolchicinu po 0,5 mg, pak každé 2 hodiny 1 tableta až do dávky 6 mg (12 tablet) první den dnavé ataky. Léčba se redukovala nebo zcela ukončovala při podstatném zmírnění bolestí nebo při výskytu nežádoucích účinků. V současné době lze dle doporučení

EULAR jako stejně účinnou alternativu podávat kolchicin 3x denně 0,5 mg s minimálními nežádoucími účinky (1). Doba podávání kolchicinu je 1–3 dny, ale léčba musí být zahájena co nejdříve po vypuknutí ataky. Další možností je podání **glukokortikoidů** (GK), buď intraartikulárně (IA) u monoartritidy (po vyloučení septické artritidy), což vede k odeznění záchvatu během 12–24 hodin (10), nebo celkově perorálně ve středně vysoké dávce 30–50 mg denně s rychlou detrací během 7–9 dní. Systémová aplikace GK je možná u akutní dnavé artritidy s těžkou poly- nebo oligoartritiidou postihující klouby, které jsou obtížné na IA aplikaci (např. klouby střední nohy). Vhodní pro léčbu GK jsou také pacienti s kontraindikací NSA a kolchicinu. Pro vyšší riziko opakovaných dnavých atak je systémová aplikace GK považována až za postup druhé volby. V době akutního dnavého záchvatu nikdy nenasazujeme léky na snížení hladiny KM, protože bychom mohli vyvolat záchvat nový nebo prodloužit stávající. S nasazením léků snižujících urikemii vyčkáme do odeznění záchvatu, pokud je pacient již užívá, lék nevysazujeme a dávku nenavýšujeme. **Terapie v interkritickém období:** V období mezi záchvaty se snažíme udržet hladinu KM v normě (pod 360  $\mu\text{mol/l}$ ), abychom zabránili novým atakám dnavé artritidy, ukládání krystalů natrium urátu do měkkých tkání a podpořili rozpouštění depotů již vzniklých. Indikovaní k zahájení hypourikemické terapie jsou pacienti, kteří mají opakované, časté záchvaty, pacienti s tofózní dnou, s rentgenově prokázanou dnou a pacienti, kteří mají komplikace hyperurikemie (nefrolitiáza, intersticiální nefritida) a se zvýšeným KV rizikem. Léčba hyperurikemie by měla být komplexní a obsahovat postupy jak nefarmakologické, tak farmakologické. Nefarmakologické způsoby léčby hyperurikemie:

**Tab. 4.** Příčiny primární a sekundární dny

Primární dna
1. Zvýšený příjem potravy
2. Endogenní nadprodukce purinů
a) Deficit glukoso-6-fosfatázy
b) Deficit hypoxantin-guanin fosforiboxyl-transferázy (HGPRT)
c) Deficience adenin-fosforibosyltransferázy
d) Zvýšená aktivita ribosofosfátdifosfokinázy
3. Zvýšený buněčný obrat
4. Snížené ledvinové vylučování
a) Idiopatické
b) Sekundární
5. Snížené vylučování KM gastrointestinálním traktem
Sekundární dna
1. Nadprodukce KM
a) Lymfoproliferativní a myeloproliferativní onemocnění
b) Karcinomy
c) Hemolytická anémie
2. Snížené ledvinové vylučování KM
a) Chronická renální insuficience
b) Chronická otrava olovem
c) Dna vyvolaná léky (diuretika, salicyláty, pyrazinamid, ethambutol, cyklosporin)
d) Endokrinopatie

**Tab. 5.** Dávkování NSA u akutní dnavé artritidy

NSA	Iniciální (1–2 dny)	Po částečné úlevě (2–4 dny)	Po odeznění bolesti (5 dnů – do odeznění)
Indometacin	4 × 50 mg (2 × 100 mg)	2–3 × 50 mg	1–3 × 25 mg
Diclofenac	3 × 50 mg (2 × 75 mg)	3 × 25 mg	1–2 × 25 mg
Ibuprofen	3 × 800 mg (4 × 600 mg)	3 × 600 mg	1–3 × 400 mg
Naproxen	2 × 500 mg	2 × 250 mg	1 × 250 mg
Celecoxib	2 × 400 mg	1 × 200 mg	1 × 100–200 mg
Etoricoxib	1 × 120 mg	1 × 90 mg	1 × 60 mg

**Tab. 3.** Diferenciální diagnostika dnavé artritidy

1. Aktivovaná artróza zvlášť na palci nohy (hallux rigidus, hallux valgus)
2. Osteoartróza drobných kloubů rukou s Heberdenovými a Bouchardovými uzly
3. Psoriatická artritida
4. Septická artritida
5. Nodální forma revmatoidní artritidy
6. Pseudodna
7. Atropatie spojená s ukládáním hydroxyapatitu
8. Xantomy při hypercholesterolemii (tzv. „lipoidní dna“)
9. Kalcinosis cirkumskripta (tzv. „vápnenná dna“)

Mezi tyto způsoby terapie patří redukce váhy, abstinence a snížení množství purinů v potravě. Z potravin je nutno omezit příjem masa a mořských plodů, protože dieta s nízkým obsahem purinů snižuje urikemii až o 10–15 %. Dále je důležité vyhnout se konzumaci piva a destilátů a nápojů slazených fruktózou. Zvýšený příjem mléčných výrobků, vitamínu C a kávy je spojen s poklesem urikemie a prevalence dny. Nutný je dostatečný příjem tekutin k zajištění dostatečné diurézy (11). *Farmakologické způsoby léčby hyperurikemie:* Dlouhodobě, již od roku 1965, je v léčbě hyperurikemie používán **alopurinol** (12), který je 50% inhibitorem XO. Zahajovací dávka je 100–300 mg denně a může být podávána najednou.

Pokud nedojde k poklesu KM na doporučenou hodnotu, je možné alopurinol postupně navýšit až do maximální dávky 900 mg denně (13). Redukce hladiny KM vede k dlouhodobému poklesu frekvence dnavých záchvatů. Vzhledem k tomu, že po nasazení alopurinolu dochází k rychlému poklesu hladiny KM a mohla by se zvýšit frekvence dnavých záchvatů, je doporučováno při zahajování hypourikemické léčby současně podávat malé dávky kolchicinu po dobu 6 měsíců (0,5–1,0 mg denně, tj. 1–2 tbl.) (14). Alopurinol můžeme podávat i u pacientů s renální insuficiencí, ale vzhledem k tomu, že on i jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami, je při závažné renální nedostatečnosti nutná redukce

dávky na 100 mg/den i méně. NÚ, mezi které patří gastrointestinální intolerance, hepatotoxicita, útlum kostní dřeně, bolesti hlavy a hypersenzitivní syndrom (mírný průběh – kožní vyrážka, těžká forma s toxickou epidermální nekrolýzou, teplotou, eozinofilií, zhoršením renálních funkcí a dokonce úmrtím /DRESS syndrom/), se vyskytují až u 5 % pacientů. Je nutné také myslet na lékové interakce alopurinolu především s perorálními antikoagulanty, teofylinem, azathioprinem nebo merkaptopurinem. Při současném podávání těchto léků je nutné redukovat dávky alopurinolu o 20–30 % (1). V případě nedostatečné účinnosti, intolerance nebo výskytu NÚ alopurinolu je možné použít jako alternativu urikostatikum febuxostat nebo urikosurika. **Febuxostat** je nepurinový selektivní inhibitor XO, který neinterferuje s ostatními enzymy účastnicími se metabolismu purinů a pyrimidinů (15). Na český trh byl zaveden v roce 2012. Febuxostat je metabolizován v játrech konjugací v enzymatickém systému uridindifosfát glukuronosyltransferázy a oxidací v systému cytochromu P450. Eliminace z organismu se poté děje játry a ledvinami. U pacientů s mírným poškozením jaterních funkcí a se středním stupněm renální insuficience není nutná redukce dávky. Doporučenou počáteční dávkou je 80 mg denně, a pokud po 2–4 týdnech nedojde k dosažení cílové hladiny KM, může být dávka zvýšena na 120 mg denně. Vzhledem k tomu, že jde o velmi účinný lék vedoucí k výraznému snížení urikemie, doporučuje se podávat prvních 6 měsíců profylaktické dávky kolchicinu podobně jako u alopurinolu. V řadě klinických studií prokázal signifikantně vyšší účinnost než alopurinol, a to nejen v normalizaci urikemie (16, 17, 18), ale i ve snížení počtu dnavých záchvatů a regresi tofů i u pacientů se sníženou renální funkcí (19, 20). Tolerance febuxostatu je obvykle dobrá, z NÚ se může vyskytnout elevace jaterních testů u 3–5 % pacientů, dále byl pozorován nesignifikantně vyšší výskyt KV příhod, přesto se léčba febuxostatem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo městnavým srdečním selháním nedoporučuje. Alergické reakce jsou poměrně vzácné. Febuxostat je tedy indikován u pacientů, kteří nesnášejí alopurinol nebo u kterých je kontraindikován, a u pacientů, kteří nedosáhnou terapeutického cíle ani při podávání maximálně doporučených nebo pacientem tolerovaných dávek alopurinolu (1). Další možnosti léčby hyperurikemie, zvláště u pacientů s před-



pokládanou poruchou exkrece KM ledvinami, jsou **urikosurika** (probenecid, benzbromaron a sulfipyrazon). Tyto léky zvyšují ledvinnou eliminaci KM tím, že zabraňují její zpětné resorpci v ledvinných tubulech (12). V současné době nejsou v ČR registrována, proto nejsou běžně dostupná a je nutné žádat jejich zvláštní dovoz. Jsou indikována u nemocných bez ledvinného poškození při netoleranci alopurinolu i febuxostat. U pacientů s refrakterní hyperurikémií na léčbu je možno urikosurikum a alopurinol kombinovat. **Terapie chronické tofózní dnové artritidy:** Základním cílem v terapii chronické dny a v prevenci akutních dnavých záchvatů je snaha o dlouhodobé udržení hladiny KM pod 360 μmol/l, a tím snížení četnosti dnavých záchvatů a zmenšení počtu a velikosti tofů. Část pacientů s polyartikulárním postižením s nedostatečnou léčebnou odezvou vyžaduje kromě výše uvedených urikostatik a urikosurik ještě další léčbu, jako jsou NSA a někdy i přechodně systémové podá-

vání GK. Při častých akutních záchvatech je indikováno i dlouhodobé podávání kolchicinu (0,5–1,0 mg denně). Malá část pacientů je však na konvenční léčbu refrakterní. Zde je možno uvažovat o některém experimentálním způsobu léčby. Takovou léčbou je pegylovaná urikáza (PEG urikáza, peglotikáza), intravenózně podávaná, která prokázala vysokou potenci ve snížení urikémie a redukci tofózních depozit během poměrně krátké doby. V USA byla zaregistrována v roce 2010 pro léčbu dospělých pacientů s dnou, kteří jsou refrakterní na konvenční způsoby léčby. Po její aplikaci může být na začátku léčby exacerbace dnavých záchvatů, a proto je profylaxe kolchicinem nutná. Další terapeutickou možností je inhibice interleukinu 1β. Canakinumab je plně humánní monoklonální protilátka proti interleukinu 1β. V klinické studii prokazoval lepší profylaxi dnavých záchvatů ve srovnání s kolchicinem (21). Tyto léčebné možnosti jsou však finančně velmi nákladné.

## Závěr

Dna patří mezi heterogenní skupinu chronických metabolických onemocnění, pro kterou je charakteristická tvorba a ukládání depozit krystalů KM do různých tkání. Je nejčastější zánětlivou artritidou u dospělých a její prevalence ve vyspělých zemích stále roste. Chronická tofózní dna může vést k závažnému poškození kloubů a měkkých tkání. Je příčinou zvýšené morbidity a spolu s asociovanými onemocněními i mortality nemocných a vede ke snížení jejich kvality života a disabilitě. Klinický obraz dnové artritidy je značně charakteristický a léčba by měla být zahájena co nejdříve pomocí nesteroidních antiflogistik, kortikosteroidů nebo kolchicinu. Snížení koncentrace kyseliny močové má zásadní význam pro předcházení dalším dnavým záchvatům. Indikována jsou nefarmakologická opatření a při jejich neúčinnosti farmakoterapie alopurinolem, event. febuxostatem.

## LITERATURA

- 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: 1312–1324.
- Závada J, Pavelka K. Dnavá artritida. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. Revmatologie. Maxdorf 2012; s. 432–446.
- Pavelka K. Dna (arthritis urica). In: Pavelka K, Rovenský J, et al. Klinická revmatologie. Galén 2003; s. 347–358.
- Němec P. Dna a kardiovaskulární riziko. Acta Medicinæ. Reprint 2014; 7.
- Choi HK, Ford ES, Li C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2007; 57: 109–115.
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007; 116: 894–900.
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ; 2012; 344, d8190.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977; 20: 895–900.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65(10): 1301–1311.
- Gray RG, Tenenbaum J, Gottlieb NL, et al. Local corticosteroid injection treatment in rheumatoid disorders. Semin Arthritis Rheum 1981; 10: 231–254.
- Němec P. Febuxostat – nové možnosti v léčbě dny. Farmakoterapie. Reprint. 2012; 8(Supplementum 1).
- Pavelka K. Terapie dny. In: Pavelka K et al: Farmakoterapie revmatických onemocnění. Garada Publishing 2005; s. 345–351.
- Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3: 271–286.
- Bomalski JS, Clark M. Serum uric acid-lowering therapies: where are we fading in management of hyperuricemia and potential role of uricase. Curr Rheum Rep. 2004; 6: 204–207.
- Okamoto K, Nishino T. Crystal structures of mammalian xanthine oxidoreductase bound with various inhibitors: allopurinol, febuxostat, and FYX-051. J Nippon Med Sch. 2008; 75: 2–3.
- Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005; 353: 2450–2461.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effect of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59: 1540–1548.
- Singh JA, Akhras KS, Shiozawa. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. Arthritis Res Ther 2015; 17: 120–132.
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful long term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol 2009; 36: 1273–1282.
- Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout. 5 year findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology 2009; 48: 188–194.
- Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1839–1848.