Kontroverze v léčbě dny

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch²

¹Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

²Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha

Souhrn

Autoři pojednávají o současných možnostech v léčbě dny (akutní dnavý záchvat, profylaxe, hypourikemická léčba) a asymptomatické hyperurikemie. Poukazují na rozdíly v jednotlivých doporučených postupech z hlediska spektra používaných léků, jejich preferencí, dávkování, titrování dávek, cílech léčby, i na odlišný přístup v otázkách asymptomatické hyperurikemie. Diskutují o novějších poznatcích o kyselině močové a jejím vztahu k některým neurologickým a kardiovaskulárním nemocem. Zmiňují se také o zcela odlišných doporučených postupech amerických praktických lékařů a jejich principech. Závěrem konstatují, že odpovědi na některé sporné otázky v léčbě dny dají jen výsledky správně zadáných a provedených klinických studií.

Klíčová slova: alopurinol – dna – glukokortikoidy – kolchicin – kyselina močová – nesteroidní antirevmatika

Controversies in the treatment of gout

Summary

The authors discuss current options on the treatment of gout (acute gout attack, prophylaxis, management of hypouricemia) and asymptomatic hyperuricemia. They highlight the differences in individual guidelines in terms of the spectrum of drugs used, their preferences, dosing, dose titration, and goals of treatment as well as different positions over asymptomatic hyperuricemia. Further, the authors provide an overview of latest concepts related to uric acid and its association with some neurologic and cardiovascular diseases. Another issues discussed in the article are the completely different guidelines for general practitioners and their principles. In conclusion, the authors note that answers to some controversies in the treatment of gout can only be provided by data obtained from properly designed and conducted clinical trials.

Key words: allopurinol – colchicine – glucocorticoids – gout – non-steroidal anti-inflammatory drugs – uric acid

Úvod

Činnost lékaře v každodenní praxi výrazným způsobem ovlivňují doporučené postupy. Na jednu nemoc však mohou existovat vícero doporučené postupy, které vypracují různé odbornosti, výzkumné skupiny apod. Dna je onemocněním spadajícím do oboru revmatologie, ale v praxi více než 90 % pacientů s dnou léčí ve světě praktičtí lékaři nebo internisté. Jednotlivé doporučené postupy se mohou lišit, ale doposud to nebylo nic zásadního, malé odlišnosti byly i u národních doporučení a většinou šlo o preferenci jednotlivých léků a jejich dávkování [1–4]. Největší rozdíly se týkaly hypourikemické léčby. K zásadním odlišnostem došlo až při vypracování doporučených postupů pro léčbu dny americkými praktickými lékaři – The American College of Physicians (ACP) publikovaných nedávno [5]. Zatímco doporučené postupy amerických a evropských revmatologů [6–10] možno označit jako „léčbu k cíli“, doporučené postupy ACP jsou označovány jako „léčba symptomů“, což autoři zdůvodňují chyběním důkazů pro jiný postup. Dále poukážeme na rozdíly v léčbě akutního dnavého záchvatu, prováděné profylaxe,

hypourikemické léčby a asymptomatické hyperurikemie v posuzovaných doporučených postupech ve světě (tab).

Akutní dnavý záchvat

V léčbě se uplatňují 3 skupiny látek: nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin a glukokortikoidy. Všechny tyto skupiny pokládáme za léky první volby. Jejich preference v léčbě je v jednotlivých zemích různá. Ve výběru se lékař rozhoduje na základě současných komorbidit pacienta. V britských doporučených postupech se lékař řídí preferencí pacienta, stavem renálních funkcí a přítomností ostatních komorbidit [10]. Správný výběr léku může být u polymorbidního pacienta obtížný i pro zkušeného lékaře. V práci Keenana et al [11] mělo aspoň jednu kontraindikaci pro použití NSA více než 90 % pacientů, pro kolchicin jen 30 %.

Kolchicin

V Evropě je od roku 2016 [8] preferovaným lékem pro léčbu akutního dnavého záchvatu kolchicin, pokud je léčba zahájena do 12 hod od vzniku symptomů a u pacienta nejsou

kontraindikace pro jeho použití. Americká doporučení (ACR) uvádějí, že kolchicin lze použít až do 36 hod od začátku záchvatu. Přetrvání použití kolchicinu až do současnosti je zajímavé, protože jednoznačný písemný důkaz o jeho použití v léčbě dny pochází již od Alexandra z Trallu ze 6. století n. l. [12]. K největším změnám došlo v dávkování kolchicinu. Na rozdíl od dřívějšíka používáme dnes nízké dávky kolchicinu, které jsou, jak se prokázalo, stejně účinné jako dávky vysoké, ale mají méně nežádoucích účinků [13]. V této americké studii byl nízké dávkovaný kolchicin (1,8 mg) 1. den stejně účinný jako vysoké dávky (4,8 mg). Nežádoucí účinky v nízké dávkované skupině byly stejné jako u placebové skupiny [13]. Nízké dávky se v amerických a evropských doporučených postupech liší jen minimálně, což je dáno malým rozdílem obsahu kolchicinu v 1 tabletě – v Evropě 0,5 mg, v USA 0,6 mg. Jako první dávku podáváme 2 tbl., tj. 1 mg u nás a 1,2 mg v USA a za hodinu další tbl (tj. 0,5 vs 0,6 mg). Pokračování léčby není stanoveno jednotně. Další dávka se může aplikovat nejdříve za 12 hod. Obvykle se popisuje jako dávka druhého dne. Podle ACR se může pokračovat v profylaktických dávkách 0,6 mg 1–2krát za den, v zemích s 0,5 mg kolchicinem – maximálně 3krát 0,5 mg za den. V Evropě o pokračování léčby po prvním dni rozhoduje rozsah poškození (monoartikulární resp polyartikulární, velikost postiženého kloubu, intenzita bolesti, odezva na léčbu první den, atd).

Britská doporučení pro léčbu akutního dnaveho záchvatu uvádějí kolchicin v dávce 0,5 mg 2–4krát denně [10], což je podobné jako starší evropská doporučení z roku 2006 – kolchicin 3krát 0,5 mg denně [14].

Použití kolchicinu je vhodné i u pacientů s diagnostickou nejistotou, u nichž přiznává odpověď na kolchicin může podpořit diagnózu dny.

U pacientů, kteří současně užívají silné inhibitory cytochromu P450 3A4 (klaritromycin, fluoxetin, ketokonazol a další) nebo inhibitory P-glykoproteinu (cyklosporin), dávku kolchicinu redukuje. Opatrně postupujeme i u pacientů užívajících statiny. V kombinaci s kolchicinem je popisován zvýšený výskyt rabdomyolýz [15]. V nedávno publikované práci nebylo toto zvýšené riziko potvrzené [16], práce však byla kritizována za nevhodně použitou statistickou metodu [17].

Nesteroidní antirevmatika

V léčbě akutního dnaveho záchvatu můžeme použít jak tradiční, tak i selektivní COX2 inhibitory [18]. Všechna NSA v léčbě akutního dnaveho záchvatu jsou účinná a neexistuje jednoznačný vědecký důkaz, že některá jsou účinnější. Proto jsou rozhodujícím faktorem pro výběr NSA komorbidita pacienta, aby byly nežádoucí účinky NSA co nejmenší. V některých zemích na severu Evropy byla tradičně preferována NSA, ve světě jsou jednoznačně preferována např. v Japonsku [4]. Kolchicin se zde používá jen v profylaxi (0,5 mg/den), nikoli v léčbě akutní dnave artritidy.

Z farmakologického hlediska bychom měli upřednostňovat NSA s krátkým poločasem (indometacin, diklofenak, ketoprofen, ibuprofen), ale dnes se používají i NSA s dlouhým poločasem, např. naproxen (12–17 hod), etorikoxib (20–22 hod). U etorikoxibu to umožňuje dávkování 1krát za den (120 mg). NSA obvykle podáváme

Tab. Parametry sledované v jednotlivých doporučených postupech

doporučené postupy	ACR (2012)	3e-Initiative (2014)	A + NZ (2015)	EULAR (2016)	ACP (2016)	BSR (2017)
preferovaný lék pro akutní dnu	NSA, glukokortikoidy, kolchicin	NSA, glukokortikoidy, kolchicin	NSA, kolchicin, glukokortikoidy	kolchicin	glukokortikoidy	NSA nebo kolchicin
preferovaný lék pro profylaxi	kolchicin	kolchicin	kolchicin	kolchicin	kolchicin nebo NSA	kolchicin nebo NSA
doba profylaxe	minimálně 6 měsíců, nebo podle definovaných podmínek	neudaná	do dosažení cílové urikémie	6 měsíců	více než 8 týdnů	až 6 měsíců
preferovaný lék pro léčbu hyperurikémie	první linie: alopurinol nebo febuxostat	alopurinol	alopurinol	alopurinol	nedoporučují začít léčbu po prvním záchvatu nebo u pacientů s nízkou frekvencí záchvatů	alopurinol
cílové hodnoty KM	< 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl), přechodně i < 300 $\mu\text{mol/l}$	< 360 $\mu\text{mol/l}$	< 360 $\mu\text{mol/l}$ u tofózní dny < 300 $\mu\text{mol/l}$	< 360 $\mu\text{mol/l}$	neudává	< 300 $\mu\text{mol/l}$
léčba asymptomatické hyperurikémie	ne	ne	ne	ne	ne	ne

ACR – American College of Rheumatology, 3e-Initiative – Evidence, Expertise, Exchange (mezinárodní sdružení revmatologů) A + NZ – Austrálie a Nový Zéland EULAR – European League Against Rheumatism ACP – American College of Physicians BSR – British Society for Rheumatology KM – kyselina močová

v maximálních dávkách minimálně 1. den, při ústupu bolestí a v případě otoku dávku redukuje. Doporučené postupy ACP doporučují ibuprofen 800 mg 3–4krát denně, což je až 3 200 mg/den, přičemž maximální denní dávka je 2 400 mg. To je také v rozporu s jiným doporučením, podle kterého nemá být denní dávka ibuprofenu > 1 200 mg vzhledem ke kardiovaskulárnímu riziku vyšších dávek ibuprofenu [19].

Glukokortikoidy

Podle doporučených postupů amerických praktiků (ACP) jsou glukokortikoidy jednoznačně preferovaným lékem pro léčbu akutního dnavého záchvatu, neboť jsou bezpečnější i levnější. V ostatních doporučeních (EULAR, ACR, 3e-Initiative) jsou glukokortikoidy alternativou ke kolchicinu a NSA. Glukokortikoidy jsou vysoce účinné a rychle působící látky, které se účinkem vyrovnají NSA [20]. Můžeme je podávat perorálně, intravenózně, intramuskulárně nebo intraartikulárně. Nejčastěji se podává perorálně prednison nebo prednisolon 30–35 mg/den, obvykle v jedné nebo rozděleně ve 2 dávkách. Naproti tomu ACR z roku 2012 doporučují prednison/prednisolon v dávce 0,5 mg/kg/den, což u většiny dobře živých dnavců znamená mnohem vyšší dávky. Nejednota je i v tom, jak dlouho se glukokortikoidy mají podávat. EULAR je doporučuje podávat po dobu 3–5 dní, dávkování podle ACR je umožňuje podávat v režimu plné dávky po dobu 5–10 dní, a potom náhle vysadit, nebo 5 dní plnou dávku, a potom snižovat a do 10. dne vysadit. Jiní autoři doporučují snižovat dávku postupně, aby se snížilo riziko znovuzplanutí dnavého záchvatu a postupné snižování a vysazení dávky doporučují prodloužit na 10–14 dní a někteří dokonce až na 21 dní [21].

Adrenokortikotropní hormon

Adrenokortikotropní hormon (ACTH) v léčbě akutního dnavého záchvatu byl použit již dávno [22]. Zatímco se ACR postupy zmiňují o možnosti použít ACTH u pacientů, u kterých není možná perorální léčba, v doporučení ACP je možné v léčbě dnavého záchvatu použít ACTH zvířecího původu (40 i.u.). Použití ACTH v Evropě dlouhodobě prosazovali řecí autoři [23]. Poslední doporučené postupy EULAR se o něm ani nezmiňují.

Kombinovaná léčba

Zahajujeme ji u pacientů s těžkým dnavým záchvatem (bolest 7/10 VAS), u pacientů s dnovou polyartritidou, nebo při postižení více než jednoho velkého kloubu. Nejčastější doporučené kombinace jsou: kolchicin + NSA, perorální glukokortikoidy + kolchicin, intraartikulární glukokortikoidy s některou uvedenou modalitou. Z hlediska dávkování podáváme plnou dávku prvního zvoleného léku a profylaktické dávky dalšího léku do kombinace [7].

Biologická léčba

V roce 2006 se poznalo, že klíčovou roli v zánětu vyvolaném urátovými krystaly má cytokin IL1β [24]. Hu-

mánní monoklonální protilátka proti IL1β je **kanakinumab**. V léčbě akutního dnavého záchvatu 150 mg s.c. v jedné dávce byl účinnější než triamcinolon 40 mg s.c. v jedné dávce [25]. Kritici však namítali, že dávka triamcinolonu, s níž byl porovnáván, byla poddávkováná a měla být vyšší – 60 mg, podobně jako v jiných studiích, i v posledním doporučení ACR [7]. Kanakinumab je v této indikaci registrován pouze v Evropě. Je indikován jen u pacientů, u kterých nelze použít kolchicin, NSA a glukokortikoidy.

Anakinra je rekombinantní antagonistu receptoru interleukinu 1 (IL1RA). V dávce 100 mg s.c. denně snižovala bolest u pacientů s dnavým záchvatem [26]. Ze 40členné skupiny byla u 23 pacientů anakinra podávána po dobu 3 dnů, u ostatních i déle.

Rilonacept (IL1Trap) je fúzní protein, který blokuje interleukin 1β. Má delší dobu působení než anakinra. V léčbě akutního dnavého záchvatu měl rilonacept v porovnání s indometacinem menší účinnost i častější nežádoucí účinky [27], spíše se s ním počítá v profylaxi při zahájení hypourikemické léčby, protože významně snižoval počet recidiv dnavých záchvatů [28].

Ve většině případů akutní dnavý záchvat netrvá déle než 5–7 dnů, pokud je léčba zahájena včas, tj. do 12–36 hodin od vzniku klinických symptomů.

Profylaxe

Zahájení hypourikemické léčby zvyšuje frekvenci akutních dnavých záchvatů. Vznik nového dnavého záchvatu i při správně prováděné léčbě může podlomit důvěru pacienta a vést ke snížení adherence k léčbě, popřípadě k ukončení léčby. Proto pacientovi doporučujeme profylaktickou léčbu. Ještě před 3 lety panel expertů doporučoval zvažovat profylaktickou léčbu na základě individuálního posouzení stavu pacienta (doba trvání nemoci, frekvence dnavých záchvatů, přítomnost tofů apod) [9]. Dnes se provádí rutinně, vždy při nasazení hypourikemické léčby, resp. i několik dnů předtím, podle Bernala ideálně 1–2 týdny před zahájením hypourikemické léčby [29]. Samozřejmě i dnes zvažujeme riziko a předpokládaný přínos léčby. V případě vysokého rizika profylaxi neprovádíme.

Zatímco ACR doporučuje v profylaxi výběr ze všech 3 možností a podáváme nízké dávky uvedených léků: kolchicin (0,5–1 mg/den), NSA (např. naproxen 250 mg 2krát denně), glukokortikoidy jako léky 2. linie (prednison/prednisolon pod 10 mg/den), EULAR preferuje nízké dávky kolchicinu a jen v případě jeho kontraindikací můžeme použít nízké dávky NSA. Glukokortikoidy v profylaxi EULAR neuvádí, podobně jako britské doporučené postupy, a zdůvodňují to chyběním důkazů o jejich prospěšnosti.

Ani z hlediska doby trvání profylaxe neexistuje jednotné stanovisko, ale jednotlivá doporučení se více méně shodují: ACP více než 2 měsíce, ACR 3–6 měsíců (podle upřesňujících kritérií), EULAR 6 měsíců. Britské doporučené postupy se také kloní k 6 měsícům, i když konstatují, že podklady pro určení optimální doby trvání

profylaxe v literatuře chybí [10]. Citují práci, ve které autoři sledovali recidivu dnavého záchvatu ve 3 skupinách s různou dobou trvání profylaxe kolchicinem (3–6 měsíců, 7–9 a 12 měsíců). Rekurence akutního dnavého záchvatu v jednotlivých skupinách byla 54 %, 28 % a 23 % [30]. Současně upozorňují, že u dlouhodobé profylaxe je třeba zvážit její riziko ve vztahu ke komorbiditám a současně užívaným lékům i lékovým interakcím. Někteří známí autoři doporučují ještě delší trvání profylaxe, a to 6–12 měsíců, zejména u tofózní dny [31].

Hypourikemická léčba

U hypourikemické léčby nebyla v minulosti jasná shoda hlavně v tom, u koho ji indikujeme, kdy se má začít a jaká je cílová hodnota kyseliny močové (KM).

Indikace a doba zahájení hypourikemické léčby

V minulosti se léčba hyperurikemie začínala až za několik týdnů po odeznění dnavého záchvatu a ještě před 10 lety evropské doporučené postupy doporučovaly hypourikemickou léčbu jen u závažných forem dny, u lehčích forem po 1. dnavém záchvatu ponechávaly rozhodnutí o zahájení léčby podle vyhodnocení rizika a preferencí pacienta [14]. Dřívější britská doporučení uvádějí u lehkých forem zahájit léčbu až po 2. dnavém záchvatu [32].

Dnes je situace zcela jiná a podle posledních evropských, britských a amerických doporučení má být pacientovi nabídnuta hypourikemická léčba při stanovení diagnózy dny. Podle posledních evropských doporučení je léčba indikována vždy u pacientů s opakovaným dnavým záchvatem, s přítomností tofů, dnovou artropatií a urolitiázou. Doporučuje se také mladým jedincům (pod 40 let věku), pacientům s vysokou hodnotou kyseliny močové (nad 480 $\mu\text{mol/l}$) a přítomností komorbidit (poškození ledvin, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční nebo srdeční selhání). Na rozdíl od minulosti je dnes možné hypourikemickou léčbu zahájit již během akutního dnavého záchvatu. Hypourikemická léčba alopurinolem zahájená během akutního dnavého záchvatu neprodlužovala dnavý záchvat [33], v jiné studii alopurinol neovlivňoval denní bolest, recidivu, nebo zánětlivé markery [34]. Evropská doporučení se o zahájení hypourikemické léčby během akutního dnavého záchvatu blíže nevyjadřují, jen konstatují, že léčbu možno začít v období prvního akutního záchvatu. Britské postupy doporučují informovat pacienta o hypourikemické léčbě až po odeznění bolesti, aby mohl lépe vnímat poučení o přínosech a riziku léčby a spolurozhodovat o jejím případném zavedení.

Kromě rychlejšího dosažení cílových hodnot urikemie se za hlavní výhodu včasného nasazení hypourikemické léčby pokládá zlepšená adherence k léčbě. Obvyklý alopurinol tak pacient dostává v období akutního dnavého záchvatu, a ne až v období, kdy je už zcela bez obtíží a tehdy mu „vnucujeme“ lék na celoživotní léčbu. Až 50 % pacientů po prvním roce přestává alopurinol užívat [35,36].

Cíl hypourikemické léčby

Cílem hypourikemické léčby je dosažení hodnot KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl). V tom se shodují poslední doporučení ACR i EULAR. Obě doporučení umožňují snížit hodnotu KM < 300 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl) u závažných forem dny, např. k rychlejšímu vyplavování urátů z dnavých tofů.

Britská doporučení současná i minulé [10,32] mají přísnější cílové hodnoty, a to vždy < 300 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl) na začátku léčby. O uvolnění chronické léčby (KM < 360 $\mu\text{mol/l}$) lze uvažovat např. u pacientů s úplným vymizením tofů a bez ostatních klinických známek onemocnění.

Zcela odlišný přístup doporučují ACP. Jsou proti zahájení hypourikemické léčby u většiny pacientů po 1. záchvatu a také u pacientů, u kterých jsou dnavé záchvaty málo časté (méně než 2 záchvaty za rok). Zvýšené riziko je u pacientů s urikemií > 476 $\mu\text{mol/l}$ (8 mg/dl). S těmi lékaři probírá rizika a eventuální přínos léčby, ekonomickou náročnost a nechá pacienta rozhodnout, zda preferuje chronickou hypourikemickou léčbu, nebo jen symptomatickou léčbu nových dnavých záchvatů. Na rozdíl od ACR, EULAR, 3e-Initiative nepodporují pravidelné kontroly sérových koncentrací KM, ani titraci dávek léků za účelem dosažení jejich cílových koncentrací. Připomínáme, že členové panelu pro vypracování postupů nesměli mít žádné vztahy s výrobci léků. Publikování těchto doporučení vyvolalo odmítavé reakce ze strany revmatologů [37,38], mají však i své zastánce [39,40].

Inhibitory xantinoxidázy

Lékem první volby v Evropě je inhibitor xantinoxidázy – **alopurinol**. Na rozdíl od minulosti léčbu začínáme nízkými dávkami alopurinolu, které postupně zvyšujeme. Začínající dávka je 100 mg, kterou zvyšujeme po 100 mg každé 2–4 týdny až po dosažení požadovaného cíle (v USA zvyšují dávku o 50–100 mg po 2–5 týdnech). Nejčastější aplikovaná celková denní dávka v Evropě je 300 mg/den, při které velká část pacientů nedosáhne požadovaného snížení KM. Maximální denní dávka alopurinolu je 800 mg, v Británii 900 mg, takže je zde velký prostor pro zvyšování, avšak o bezpečnosti dlouhodobé léčby vysokými dávkami chybí klinické údaje. V dávce 600–800 mg denně dosáhne cílovou hodnotu KM 75–80 % léčených [8,41,42].

Vyplavování urátů z organismu při hypourikemické léčbě trvá poměrně dlouho, což potvrdila i nedávno publikovaná práce [43]. Pacienti užívali > 300 mg alopurinolu denně a průměrná doba léčby trvala 5,1 let. Přesto u pacientů s urikemií < 360 $\mu\text{mol/l}$ byla prokázána depozita urátů až u 46,9 % a ve skupině s urikemií > 360 $\mu\text{mol/l}$ dokonce u 90 % pacientů [43]. Autoři se domnívají, že cílové hodnoty KM musí být ještě nižší než současně doporučované.

U Korejců, Číňanů (populace Chan) a Thajců se před nasazením alopurinolu provádí test na přítomnost genu *HLA B*5801*. Přítomnost tohoto genu zvyšuje riziko hypersenzitivní reakce s vysokou mortalitou. Riziko zvyšují také některé léky (např. tiazidová diuretika), poškození ledvin nebo vyšší startovací dávky [44].

V USA je prvoliniovým lékem i **febuxostat**. Začínající dávka je 40 mg, kterou titrujeme na 80 mg, a pokud jsme nedosáhli cílových hodnot KM, můžeme zvyšovat až na 120 mg/den. Výhodou febuxostatu je, že u lehkého a středně těžkého poškození ledvin nemusíme redukovat dávku. V Evropě je febuxostat lékem druhé linie. Podáváme ho až v případech, že alopurinol nelze použít, nebo při podávání alopurinolu nebylo dosaženo cíle. Americká FDA nedávno oznámila, že podle předběžných výsledků analýz léčba febuxostatem zvyšuje kardiovaskulární riziko [45].

Urikosurika

Mezi starší přípravky patří probenecid, sulfinpyrazon a benzbromaron. Žádný z nich není v současné době v ČR registrován, lze je zajistit pouze na mimořádný dovoz. Počáteční dávka **probenecidu** je 250 mg 2krát denně p.o., po týdnu se zvyšuje na 500 mg 2krát denně a dále ho můžeme titrovat až k maximální denní dávce 2 000 mg. Často se používá v kombinaci s inhibitory xantinoxidázy.

V posledních letech ožívá zájem o **benzbromaron**, který byl v roce 2003 stažen výrobcem (Sanofi Synthelabo) z trhu pro hepatotoxicitu. Později se ukázalo, že toto riziko v evropské populaci je relativně nízké (1 : 17 000) a v některých evropských zemích byl znovu zaveden do léčby, obvykle s indikačním omezením [29]. Benzbromaron je účinnější než probenecid. Startovací dávka benzbromaronu je 50 mg denně, podle potřeby se zvyšuje po 50 mg až do maximální dávky 200 mg za den. Pravidelně se provádějí kontroly markerů jaterního poškození, častěji zejména v prvním roce léčby. V USA benzbromaron není a nikdy nebyl povolen.

Lesinurad inhibuje proteinové transportéry v ledvinách, a tím blokuje reabsorpci KM v ledvinách [46]. FDA ho povolila v prosinci roku 2015 a vzápětí také EMA pro léčbu refrakterní hyperurikémie. V léčbě může být použit jen v kombinaci s inhibitory xantinoxidázy [47]. Je kontraindikován u dialyzovaných nebo u pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min. Při léčbě jsou popisovány častější kardiovaskulární příhody (akutní infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) i renální poškození. V Evropě se používá v dávce 200 mg 1krát denně.

Urikázy

Peglotikáza byla nedávno stažena výrobcem z evropského trhu. V USA se nadále používá, a to v případě neúspěšné léčby inhibitory xantinoxidázy, urikosuriky, nebo jejich kombinacemi. Peglotikáza má časté nežádoucí účinky.

Rasburikáza je urikáza podobná peglotikáze (bez polyetylen glykolu) s krátkým poločasem a používá se v onkologii jako profylaxe a léčba akutní hyperurikémie při chemoterapii (tumor lysis syndrom) [48].

Asymptomatická hyperurikémie

V současnosti neexistuje jednotná definice hyperurikémie, protože různé populace mají odlišné hodnoty urikémie. Při epidemiologickém přístupu (průměr + 2 SD) bychom v různých populacích zjišťovali odlišné hod-

noty. Proto byl upřednostněn fyzikálně-chemický přístup vycházející z rozpustnosti urátu. Při hodnotách 404–416 $\mu\text{mol/l}$ [6,8–7,0 mg/dl] je kyselina močová v plazmě v nasyceném roztoku, v němž za určitých okolností může krystalizovat ve formě natrium urátových krystalů. Za horní limit normy kyseliny močové se obecně v lidské populaci pokládá koncentrace v séru 416 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) při normálním pH (7,4) a teplotě 37 °C. V literatuře se nejčastěji tradovala horní hranice normy 420 $\mu\text{mol/l}$ pro muže a 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/ml) pro ženy, poslední návrh respektovaných autorů je pro všechny 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) [49]. Pro úplnost uvádíme, že hypourikémie je nejčastěji definována jako hodnota KM ≤ 2 mg/dl (119 $\mu\text{mol/l}$) [50].

V Evropě i USA se asymptomatická hyperurikémie medikamentózně neléčí, i když je jakkoliv vysoká (nemluvíme o sekundárních příčinách hyperurikémie a ojedinělých výjimkách, např. u pacientů s urolitiázou apod). Hyperurikemii pokládají za laboratorní nález, ne nemoc. Moderní vyšetřovací metody však prokazují depozita urátu v organizmu také u asymptomatické hyperurikémie [43,51], což vyvolává mezi odborníky diskusi o změně dosavadního postupu [52,53]. Naproti tomu v Japonsku a Číně se léčí i asymptomatická hyperurikémie (v Japonsku v případech, že je hyperurikémie > 476 $\mu\text{mol/l}$ (8 mg/dl), v závislosti na přítomnosti komorbidit) [4]. V Číně se asymptomatická hyperurikémie léčí vždy, pokud je > 535,5 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg/dl). V případě, že je u pacienta přítomen i jen jeden kardiovaskulární rizikový faktor, se asymptomatická hyperurikémie léčí už od hodnoty 476 $\mu\text{mol/l}$ (8 mg/dl). Cílové hodnoty léčby asymptomatické hyperurikémie jsou stejné jako u dny, tj. < 360 $\mu\text{mol/l}$ [54].

Dlouho trvaný názor, že KM je jen inertní, odpadový produkt metabolismu purinů, je dávno překonaný. Dnes víme, že KM má důležitou roli v regulaci nitrobuněčného metabolismu [55–57]. Zatímco hyperurikemii se připisuje protektivní efekt u neurologických onemocnění [58,59], naopak zhoršené vyhlídky jsou popisovány u kardiovaskulárních [61] a renálních onemocnění [62,63]. Někteří autoři pokládají hyperurikemii za nezávislý rizikový faktor pro velké kardiovaskulární příhody [64].

Stejně důležitá jako farmakologická je i nefarmakologická léčba dny [65], která není předmětem sporu a o které se vzhledem k rozsahu článku zmiňujeme jen okrajově. Nefarmakologická léčba musí být individualizovaná podle životního stylu pacienta, stavu onemocnění, komorbidit, užívání dalších léků a vytýčených cílů. Důležitá jsou dietní opatření (vyloučení červeného masa, mořských plodů, alkoholu, jídel a nápojů s vysokým obsahem fruktózy atd), redukce hmotnosti a pravidelné cvičení.

Závěr

Přesto, že dna byla známa již ve starověku [66], i v dnešní době je onemocněním s mnoha nejasnostmi. Zatímco v léčbě akutního dnového záchvatu jsou stanoviska odborníků víceméně jednotná, ve všem ostatním se liší. Doporučené postupy jsou doporučené, ne nařízené. Nemusí a ani nemohou být vhodné pro některé paci-

enty, protože každý pacient je originál. Konečné rozhodnutí je vždy na ošetřujícím lékaři, aby na základě současných znalostí zvolil nejvhodnější postup pro konkrétního pacienta. V našich podmínkách se většina lékařů bude držet doporučených postupů evropských revmatologů (EULAR). Také autoři článku jsou stoupenci těchto doporučení. Přesto jsou však doporučené postupy ACP cenné v tom, že odvážně poukázaly na to, „že císař je nahý“, tj. pro podstatnou část doporučení neexistují podklady z klinických studií, resp. nejde o tvrzení na podkladě důkazů, ale o subjektivní názory skupiny expertů, navíc často spolupracujících s farmaceutickým průmyslem. To má významný dopad i do jiných oborů. V klinických studiích, ze kterých se vychází při tvorbě doporučení, se často sledují odvozené markery (jak lék ovlivňuje např. krevní tlak, cholesterol, glykemii atd., ne tvrdá data – morbiditu, mortalitu atd.). Také cílová hodnota KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) v doporučených postupech ACR byla získána na základě retrospektivního hodnocení studií sledujících hodnoty KM (odvozený marker) místo projevů klinických (frekvence dnových epizod) [67]. Proto jednoznačné odpovědi na sporné otázky v léčbě dny přinesou až výsledky správně zadaných a provedených klinických studií.

Literatura

- Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *Int J Rheum Dis* 2015; 18(3): 341–351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12557>>.
- Manara M, Bortoluzzi A, Favero M et al. Italian Society of Rheumatology recommendation for the management of gout. *Rheumatismo* 2013; 65(1): 4–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2013.4>>.
- [Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases]. Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases. *Chin Med J* 2017; 130(20): 2473–2488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.216416>>.
- Yamanaka H. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011; 30(12): 1018–1029. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/15257770.2011.596496>>.
- Qaseem A, Harris RP, Forciea AF et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166(1): 58–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M16-0570>>.
- Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP et al. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21772>>.
- Khanna D, Khanna PP, FitzGerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part II. Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(10): 1447–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21773>>.
- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendation for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 29–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203325>>.
- Hui M, Carr A, Cameron S et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2017; 56(7): e1–e20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex156>>.
- Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011; 124(2): 155–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.09.012>>.
- Puschmann T. Alexander von Tralles: Original-Text und Übersetzung nebst einer einleitenden Abhandlung: ein Beitrag zur Geschichte der Medicin. 2voll. Wilhelm Braumüller: Wien 1878–1879. vol. I: 75–87.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 1060–1068. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.27327>>.
- 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1312–1324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>>.
- Frydrychowicz C, Pasieka B, Pierer M et al. Colchicine triggered severe rhabdomyolysis after long-term low-dose simvastatin therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11(1): 8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13256-016-1169-z>>.
- Kwon OC, Chang B, Kim YG et al. Risk of colchicine in gout: Influence of concomitant use of statin. *Am J Med* 2017; 130(5): 583–587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.12.006>>.
- Ayubi E, Safiri S. Risk of colchicine-associated myopathy in gout: Influence of concomitant use of statin; Methodologic issues. (Lett). *Am J Med* 2017; 130(10): e467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.032>>.
- van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD010120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010120.pub2>>.
- [No authors listed]. NSAIDs and serious cardiovascular disorders: especially cox-2 inhibitors and diclofenac. *Prescrire Int* 2016; 25(167): 14–16.
- Janssens HJ, Janssens M, van de Lisdonk EH et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371(9627): 1854–1860. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60799-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60799-0)>.
- Becker MA. Treatment of acute gout. UptoDate. 2018. Dostupné z WWW: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-gout>>.
- Gutman AB, Yü TF. Effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in gout. *Am J Med* 1950; 9(1): 24–30.
- Daoussis D, Antonopoulos I, Yiannopoulos G et al. ACTH as first line treatment for acute gout in 181 hospitalized patients. *Joint Bone Spine* 2013; 80(3): 291–294. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.009>>.
- Martinon F, Pétrilli V, Mavor A et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440(7081): 237–241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature04516>>.
- Schlesinger N, Alten RE, Bardin T et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: result from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(11): 1839–1848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200908>>.

26. Ottaviani S, Molto A, Ea HK et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arth Res Ther* 2013; 15(5): R123.
27. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): R25. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/ar4159>>.
28. Mitha E, Schumacher R, Fouche L et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: result from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(7): 1285–1292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket114>>.
29. Bernal JA, Quilis N, Andrés M et al. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(2): 135–144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2040622315618393>>.
30. Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P et al. Different duration of colchicine for prevention recurrence of gouty arthritis. *J Res Med Sci* 2006; 11(2): 104–107.
31. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther* 2015; 32(1): 31–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-014-0175-z>>.
32. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(8): 1372–1374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem056a>>.
33. Hill EM, Sky K, Sit M et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol* 2015; 21(3): 120–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000235>>.
34. Taylor T, Mecchella J, Larson R et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012; 125(11): 1126–1134.e7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.025>>.
35. De Vera MA, Marcotte G, Rai S et al. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(10): 1551–1559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22336>>.
36. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract* 2015; 69(7): 757–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12604>>.
37. Jansen TL, Jansen M. The American College of Physicians and the 2017 guideline for the management of acute and recurrent gout: treat to avoiding symptoms versus treat to target. *Clin Rheumatol* 2017; 36(11): 2399–2402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3840-1>>.
38. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout/Hyperuricemia a Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(9): 561–568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.126>>.
39. Newberry SJ, Fitz Gerald JD, Motala A et al. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166(1): 27–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M16-0462>>.
40. Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD et al. Management of gout: A systematic review in support of an American College of Physicians Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2017; 166(1): 37–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M16-0461>>.
41. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 892–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091462>>.
42. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1522–1528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210872>>.
43. Dalbeth N, Nicolaou S, Baumgartner S et al. Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(3): 364–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212046>>.
44. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome. A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2529–2536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.34488>>.
45. Uloric (febuxostat): Drug Safety Communication – FDA to Evaluate Increased Risk of Heart-related Death. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm585281.html>>.
46. Miner JT, Tan PK, Hyndman D et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1107-x>>.
47. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 811–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209213>>.
48. Yu X, Liu L, Nie X et al. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumour lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(1): 18–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12479>>.
49. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Cur Opin Rheumatol* 2014; 26(2): 186–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000028>>.
50. Ma L, Li X, Zhou Z et al. New insight into hypouricemia. Gout and Hyperuricemia 2016; 3(3): 71–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3966/GH1609030302>>.
51. Andres M, Quintanilla MA, Sivera P et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(6): 1531–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39581>>.
52. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol* 2017; 36(12): 2637–2644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3851-y>>.
53. Levy G, Cheetham TC. Is it time to start treating asymptomatic hyperuricemia? *Am J Kidney Dis* 2015; 66(6): 933–935. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.002>>.
54. Guo L. Interpretation of the Chinese expert consensus: Recommendations for diagnosis of treatment of asymptomatic hyperuricemia complicated with cardiovascular diseases. *J Transl Intern Med* 2014; 2(3): 93–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2224-4018.135617>>.
55. Cantor JR, Abu-Remaih M, Kanarek N et al. Physiologic medium rewires cellular metabolism and reveals uric acid as an endogenous inhibitor of UMP synthase. *Cell* 2017; 169(2): 258–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.023>>.
56. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014; 12(1): 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5049/EBP.2014.12.1.1>>.
57. Kanbay M, Jensen T, Solak Y et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29: 3–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.026>>.
58. Fang P, Li X, Luo JJ et al. A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain Disord Ther* 2013; 2(2): 109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2168-975X.1000109>>.
59. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 547–551. <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206917>>.
60. Li M, Hu X, Li K et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality: a systematic review and dose – re-

sponse meta-analysis. Sci Rep 2016; 6: 19520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep19520>>.

61. Liu P, Wang H, Zhang F et al. The effect of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: A three-year randomized parallel-controlled study. Intern Med 2015; 54(17): 2129–2137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4310>>.

62. Sircar D, Chatterjee S, Wikhom R et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Kidney Dis 2015; 66(6): 945–950. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.017>>.

63. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrol Dial Transplant 2013; 28(9): 2221–2228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft029>>.

64. Capuano V, Marchese F, Capuano R et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. J Cardiovasc Med (Hagerstown)

2017; 18(3): 159–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000000347>>.

65. Pavelka K. Diagnostika a terapie dny. Vnitř Lék 2015; 61(6): 517–526.

66. Alušík T, Alušík Š. Tradiční medicína a současnost: terapie dny. Čas Lék Čes 2017; 156(8): 454–457.

67. McLean RM. The long and winding road to clinical guidelines on the diagnosis and management of gout. Ann Intern Med 2017; 166(1): 73–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M16-2426>>.

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

✉ alusik@ipvz.cz

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

www.ipvz.cz

Doručeno do redakce 30. 1. 2018

Přijato po recenzi 10. 3. 2018