

Patogeneze, diagnostika a léčba dny

M. Žurek

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: Dna je termín označující heterogenní skupinu metabolických onemocnění, pro kterou je charakteristická tvorba depozit krystalů natrium urátů ve tkáních. Dna se manifestuje jednak jako akutní dnavá artritida s klasickým klinickým obrazem, jednak jako chronická dnavá artropatie s periartikulárními a subkutánními depozity krystalů natrium urátů – tofy. V oblasti ledvin je to akutní či chronická dnavá nefropatie a urolitiáza. Tyto projevy se vyskytují izolovaně nebo se mohou vzájemně kombinovat. V případě primární dny je hyperurikemie způsobena častěji poruchou renálního vylučování než nadprodukcí kyseliny močové, sekundární hyperurikemie je spojena s celou řadou chorobných stavů i s podáváním léků. V patogeneze dnavé artritidy hrají zásadní roli krystaly natrium urátu a zánětlivá reakce organismu na ně. Nález hyperurikemie je součástí metabolického syndromu X a s tím souvisí nevyřešená otázka vztahu kyseliny močové k ateroskleróze. Přestože je dnavá artritida nejčastějším zánětlivým kloubním onemocněním u mužů mezi 40–50 lety, bývá mnohdy nesprávně diagnostikována a léčena. Při rozhodování o indikaci dlouhodobé hypourikemické terapie je nutné nejprve vyloučit sekundární příčiny hyperurikemie, přihlédnout k frekvenci atak dnavé artritidy a riziku jejich rekurence, následně cíleně pátrat po ledvinných projevech dny, v neposlední řadě je vhodné zaměřit pozornost na možnou přítomnost asociovaných onemocnění ze skupiny metabolického syndromu X.

Klíčová slova: dna – hyperurikemie – dnavá artritida – chronická tofózní dna – asymptomatická hyperurikemie – léčba dny

Pathogenesis, diagnostics and therapy of gout

Summary: Gout refers to heterogeneous group of metabolic diseases characterized by production of deposits of sodium urate crystals in tissues. Gout manifests as acute gouty arthritis with classic clinical picture, or as chronic gouty arthropathy with periarticular and subcutaneous deposits of sodium urate crystals, i.e. tophi. As for kidney, gout is manifested as acute or chronic gouty nephropathy and urolithiasis. These manifestations occur separately or they are combined. Hyperuricemia of primary gout is caused rather by impaired renal secretion than overproduction of uric acid. Secondary hyperuricemia is associated with many pathological conditions; it is also connected with the use of various medicaments. Pathogenesis of gouty arthritis is critically influenced by sodium urate crystals and inflammatory processes they induce. Hyperuricemia is part of metabolic syndrome X which is associated with unanswered question of the relationship between uric acid and atherosclerosis. Although gouty arthritis is the most frequent inflammatory disease of joints in men over 50 years of age, it is often diagnosed and treated inadequately. On that account, the indication of long-term hypouricemic therapy should be always based on the following criteria: secondary causes of hyperuricemia have to be excluded first; frequency of gout attacks and the risk of their recurrence should be taken into consideration; then it is necessary to search for renal manifestations of gout; and last but not least, we should check whether there are any associated diseases classified in metabolic syndrome X.

Key words: gout – hyperuricemia – gouty arthritis – chronic tophaceous gout – asymptomatic hyperuricaemia – therapy of gout

Úvod

Dna je onemocnění charakterizované tvorbou depozit krystalů natrium urátu ve tkáních a zánětlivou reakcí organismu na ně. Dna se manifestuje buď jako bolestivá akutní artritida, jako chronická artritida s depozity krystalů natrium urátu v měkkých tkáních, nebo v oblasti ledvin jako akutní dnavá nefropatie a urolitiáza.

Epidemiologie

Hyperurikemie se vyskytuje v populaci v rozmezí 2,3–41,4 %. V dospě-

losti bývá asociována se zvýšenou hladinou urey, kreatinu, s vyšší tělesnou hmotností; výškou, věkem a vyššími hodnotami krevního tlaku. Hladiny kyseliny močové jsou u žen až do menopauzy významně nižší než u stejně starých mužů. Nižší hladiny kyseliny močové u premenopauzálních žen jsou důsledkem působení pohlavních hormonů a relativně vyšší urikosurie při snížené tubulární resorpci urátů. Incidence manifestní dny v populaci se pohybuje mezi 1–15,3 %, stoupá s věkem

a hladinou kyseliny močové [1]. Roční incidence dnavého záchvatu je 4,9 % u pacientů s hladinou kyseliny močové nad 530 $\mu\text{mol/l}$, naproti tomu při hladině kyseliny močové pod 416 $\mu\text{mol/l}$ je roční incidence 0,1 % [2].

Patogeneze hyperurikemie

Koncentrace kyseliny močové v tělesných tekutinách je dána rovnováhou mezi produkcí a eliminací urátů. Hyperurikemie může být způsobena zvýšenou produkcí urátů, sníženým

Tab. 1. Rozdělení dny a hyperurikemie podle patogeneze.**Primární****Zvýšená produkce** (10 % z případů primární dny)

- zvýšená aktivita ribozofosfátdifosfokinázy (PRPP)
- deficit hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (HGPRT)
- deficit adenin-fosforybozyl-transferázy

Snížená sekrece (90 % případů primární dny)

- mutace enzymů ovlivňující metabolismus kyseliny močové v ledvinách:
 - inhibice tubulární sekrece
 - zvýšení distální tubulární reabsorpce

Sekundární**Zvýšená produkce**

- lymfo- a myeloproliferativní choroby, nádory
- zvýšený příjem purinů a alkoholu
- těžká fyzická zátěž
- obezita a hypertriglycerolemie

Snížená sekrece

- ledvinná onemocnění se snížením glomerulární filtrace a tubulární sekrece urátů
- léky (thiazidy, cyklosporin, nízké dávky acetylsalicylové kyseliny, pyrazinamid)
- hypertenzní nemoc

ledvinným vylučováním kyseliny močové či kombinací obou mechanismů. Primární hyperurikemie má v 90 % případů příčinu ve sníženém ledvinném vylučování kyseliny močové, toto může být způsobeno sníženou filtrací kyseliny močové zvýšenou reabsorpcí nebo sníženou tubulární sekrecí. Přesná lokalizace poruchy není známa. Zvýšená produkce kyseliny močové bývá nalezena pouze v 10 % případů primární dny. Sekundární hyperurikemie se sníženou exkrecí kyseliny močové provází ledvinná onemocnění spojená s poklesem glomerulární filtrace. Snížené vylučování kyseliny močové je podstatou vzniku léky indukované hyperurikemie. Tímto mechanismem vzniká hyperurikemie při léčbě thiazidovými diuretiky, nízkými dávkami aspirinu, etambutolu, pyrazinamidu, ale také u abúzu alkoholu. Podobným způsobem vzniká hyperurikemie u hypoparatyreózy, hypertyreózy i hypotyreózy. Nadprodukce kyseliny močové je přítomna u vrozených enzymových poruch metabolismu purinů, jako jsou deficiency hypoxantifosforybosyl-transferázy (Lesh-Nyhanův syndrom), glukózo-6-fosfatázy (von Gierkeho nemoc),

fruktózo-1-fosfatázy nebo zvýšenou aktivitou fosforibosylpyrofosfat-syntázy (PRPP-syntázy). Dále bývá hyperurikemie nacházena u onemocnění spojených se zvýšeným buněčným obratem, jako jsou myeloproliferativní a lymfoproliferativní choroby, mnohočetný myelom, hemolytické anémie, některé solitární tumory a psoriáza [3]. Přehled klasifikace dny a hyperurikemie z patogenetického hlediska udává tab. 1.

Patogeneze akutní dnové artritidy

Urátové krystaly jsou příčinou dnové artritidy. V akutní fázi bývají krystaly přítomny především intracelulárně fagocytované leukocyty. Krystaly natrium urátu jsou nacházeny v synoviální membráně a bývají uloženy na jejím povrchu, odkud se snadno uvolňují. Zvýšená koncentrace urátu v kloubní tekutině je jednou z podmínek vzniku akutní artritidy. K faktorům ovlivňujícím tvorbu krystalů natrium urátu patří teplota, změny pH kloubní tekutiny, přítomnost imunoglobulinů proteoglykanů v kloubní tekutině [3]. Faktory spouštějící zánětlivou reakci organismu na přítomnost krystalů

natrium urátu nejsou zcela známy. Krystaly natrium urátu bývají nacházeny v synoviálním výpotku a zčásti i fagocytované leukocyty v období interkritické fáze dny stejně jako v kloubech bez známek artritidy. Prozánětlivé vlastnosti krystalů závisí na jejich tvaru a povrchu. Urátové sferulity, což jsou nově tvořící se krystaly natrium urátu, jsou schopny indukovat zánětlivou odpověď mnohem více než typické jehlovité formy [4]. Dále je známo, že krystaly natrium urátu získané in vivo např. z tofů mají mnohem větší schopnost indukovat zánět než krystaly synteticky připravené. Tento náález může souviset s tím, že krystaly vzniklé in vivo mají na svém povrchu vázané IgG a apolipoproteiny [5]. Monocyty produkují prozánětlivé cytokiny zejména TNF α (tumor nekrotizující faktor α), interleukin-1, interleukin-6 a interleukin-8, polymorfonukleáry se dostávají do místa zánětu pomocí E-selektinu, ICAM-1 (intercelulární adhezivní molekula) a VCAM-1 (vasculární adhezivní molekula) molekul, jejichž expresi stimuluje IL-1 a TNF α produkovaný monocyty [6]. Polymorfonukleáry produkují další prozánětlivé látky (leukotrien B₄, kininy, latentní kolagenázu, kalikrein, prostaglandin E₂ a interleukin-1) [7]. Zánět trvá po dobu přítomnosti prozánětlivých cytokinů produkujících leukocytů. Trvání zánětlivé artritidy je regulováno apoptózou leukocytů, kterou indukuje TNF α a přesuny IgG z povrchu krystalů na lyzovaný materiál leukocytů se snížením schopnosti indukovat zánět. Na ukončení akutního zánětu se může podílet zlepšení rozpustnosti krystalů při zvýšené teplotě, zamezení vzniku nových krystalů a jejich odbourávání myeloperoxidázou. Superoxidázové anionty produkované zánětem mohou dále měnit strukturu krystalů stejně jako vlastnosti proteinů vázaných na jejich povrch [8]. Další roli v regulaci zánětlivého procesu může hrát diferenciace monocytů na zralé makro-

fágy, které jsou schopny fagocytovat krystaly a apoptotické mononukleáry bez produkce prozánětlivých cytokinů [9].

Klinický obraz

Asymptomatická hyperurikemie

Stadium asymptomatické hyperurikemie je charakterizováno laboratorním nálezem zvýšené hladiny kyseliny močové v séru bez manifestace dnave artritidy či přítomnosti urolitiázy. Toto stadium trvá v průměru 20 let a končí první atakou dnave artritidy nebo nálezem urolitiázy. Renální koliku ještě před první atakou dny prodělá asi 10–40 % pacientů [3].

Akutní dnavá artritida

První ataka dnave artritidy se obvykle objevuje u mužů ve věku 40–60 let, u žen po menopauze většinou po 60. roce věku. Pokud se objeví manifestní dna před 25. rokem věku, je nutno pomýšlet na sekundární formy dny, jako jsou vrozené poruchy metabolismu purinů, renální choroby nebo užívání cyklosporinu. První ataka bývá v 85–90 % monoartikulárního typu, polyartritida je jako první projev dny spíše vzácná a objevuje se u 3–14 % nemocných. Typickou lokalizací dnave artritidy je metatarzofalangeální kloub palce nohy, který je postižen u 90 % nemocných [3]. Dnavá artritida se převážně projevuje na kloubech nohy, kotníku, patě, zápěstí, kloubech prstů rukou a loktech. Velmi vzácně bývají postiženy ramena, kyčle, páteř, sakroilakální skloubení, akromioklavikulární kloub a kloub temporomandibulární. Dnavá burzitida prepatelární a olekranické bursy se rovněž vyskytují sporadicky. Začátek artritidy je náhlý, s intenzivní bolestí a s výraznými ostatními známkami zánětu – s otokem, zarudnutím a lokálně zvýšenou teplotou nad postiženým kloubem. Občas se může objevit lymfangoitida. Průběh neléčené dny je různý, projevy mírné ataky mohou

ustoupit do několika hodin či do 1–2 dnů, těžší ataky dnave artritidy mohou perzistovat několik dnů až týdnů. V laboratorním obraze nacházíme nespecifické zvýšení laboratorních ukazatelů zánětu (sedimentace erytrocytů, leukocytózu, CRP). K provokujícím faktorům dnaveho záchvatu patří faktory, které vedou ke kolísání hladiny urikemie – dietní chyba, exces v požití alkoholu, trauma, chirurgický zákrok, vlivy léků jako jsou thiazidová diuretika, intravenózní podání heparinu, allopurinol, cyklosporin a podání radiokонтрастních látek.

Interkritická fáze dny

Jako interkritická fáze dny bývá označováno asymptomatické období mezi záchvaty dnave artritidy. Frekvence atak dnave artritidy se zvyšuje u neléčených pacientů, ataky v dalším průběhu dny mají méně náhlý začátek, jsou častěji polyartikulární, průběh je delší, nicméně dochází ještě ke kompletnímu vymizení potíží.

Chronická tofózní dna

V chronické fázi dny nacházíme často tofy, což jsou depozita krystalů natrium urátu v měkkých tkáních. Tofy se objevují u poloviny nemocných za 10 let od první ataky dnave artritidy, ve většině případů se však jedná pouze o minimální depozita krystalů. Tvorba tofů souvisí s dobou trvání a stupněm hyperurikemie, k častější tvorbě tofů jsou náchylní jedinci s onemocněním ledvin a nemocní užívající dlouhodobě thiazidová diuretika. Tofy bývají zřídka přítomny v období první ataky dnave artritidy, pokud tomu však tak je, je třeba vyloučit sekundární příčiny dny, jako jsou myeloproliferativní choroby, glykogen strádající onemocnění, vrozené poruchy metabolismu purinů (Lesh-Nyhanův syndrom). Časně se vyskytující tofy bývají také u nemocných po transplantacích orgánů užívajících cyklosporin. Tofy se mohou objevit v různých lokaliza-

cích především periartikulárně v oblasti drobných kloubů nohou, rukou, kotníků, kolen a předloktí a v oblasti zevního ucha. Pro tuto fázi choroby jsou typické akutní rekurentní ataky mono-, oligo- až polyartritidy a chronická artritida s nevýraznými známkami zánětu a s deformitami způsobenými periartikulárními tofózními depozity [3].

Renální manifestace dny

V oblasti ledvin se dna může manifestovat jako akutní urátová nefropatie, chronická intersticiální urátová nefropatie a urátová nefrolitiáza. K poškození ledvinových funkcí zřejmě vedou hodnoty urikemie trvale přesahující u mužů hladinu 770 $\mu\text{mol/l}$, u žen 600 $\mu\text{mol/l}$ [3].

Akutní urátová nefropatie je způsobena precipitací krystalů natrium urátu v renálních duktách a ureterech. Tento syndrom bývá pozorován u nemocných s tumory s vysokým buněčným obrátem či při rozpadu buněk nádorů při jejich léčbě. *Chronická intersticiální urátová nefropatie* je charakterizována tvorbou depozit krystalů natrium urátu v intersticiu a obrovskobuněčnou reakcí. Tato nologická jednotka je dokumentována, avšak role hyperurikemie v její patogenezi není patrně zásadní a spíše souvisí s neléčenou hypertenzí a ev. jiným disponujícím renálním onemocněním. *Urátová nefrolitiáza* se objevuje u 10–25 % nemocných s primární dnou [3].

Dna a ostatní asociovaná onemocnění

Výskyt dny bývá asociován typicky s obezitou, dále rovněž s hypertriacylglycerolemií. Ta se zjišťuje v 75 až 80 % pacientů, hyperurikemie pak provází hypertriacylglycerolemií v 80 %. Diabetes mellitus bývá spojen s nálezem hyperurikemie ve 2–50 % případů, dnavá artritida je popisována u 0,1–9 % diabetiků. Hyperurikemie se nachází u 22–38 % pacientů s neléčenou hypertenzí, naopak se hy-

Tab. 2. Diagnostická kritéria dny podle Wallace et al [26].

Průkaz krystalů natrium urátu v synoviální tekutině v polarizačním mikroskopu či chemický průkaz nebo přítomnost 6 z 12 následujících známek:

- nejvýraznější známky zánětu v prvních 24 hodinách
- více než jedna ataka akutní artritidy
- monoartikulární artritida
- zarudnutí kůže nad kloubem
- bolest a otok I. metatarzofalangeálního kloubu
- unilaterální ataka postihující I. metatarzofalangeální kloub
- unilaterální ataka postihující tarzální skloubení
- podezření na přítomnost tofu
- hyperurikémie
- asymetrický otok uvnitř kloubu (radiologický nález)
- subkortikální cysty bez erozivních změn (radiologický nález)
- negativní kultivace kloubní tekutiny

pertenze vyskytuje u 20–50 % nemocných s dnou [3]. Nález hyperurikémie u hypertoniků může souviset s relativně nižší perfuzí ledvin u hypertenzní nefropatie. Navíc nálezy u laboratorních zvířecích modelů svědčí pro stimulační vliv kyseliny na proliferaci hladké svaloviny [10]. Hyperurikémie je součástí metabolického syndromu, její role v patogenezi aterosklerózy však není jasná. Výsledky studií zabývajících se vztahem aterosklerózy a hyperurikémie jsou rozporuplné [11]. Hyperurikémie se také často nachází i u nemocných se srdečním selháním a souvisí zřejmě se sníženou perfuzí tkání. Zvýšené hladiny kyseliny močové jsou u nemocných s chronickým srdečním selháním a u nemocných po infarktu myokardu spojeny s vyšší mortalitou [12,13].

Diagnostika dny

Nález hyperurikémie u pacienta s akutními nebo chronickými kloubními potížemi je, zvláště ve vyšším věku, relativně častý a rozhodně nelze pouze na základě laboratorního nálezu hyperurikémie a kloubních potíží diagnostikovat dnu. V období akutního dnavého záchvatu bývá až v 1/3 případů nacházena normální nebo dokonce snížená hladina kyseliny močové. Pro definitivní diagnózu dny má zásadní význam analýza

kloubního výpotku s průkazem krystalů natrium urátu při vyšetření polarizačním mikroskopem. Výpotek je obvykle zánětlivý, někdy až septického charakteru, proto je nutné vždy doplnit bakteriologické vyšetření výpotku k vyloučení infekční etiologie artritidy, přičemž se dnava a septická artritida mohou vyskytovat i současně. V ostatních laboratorních vyšetřeních nacházíme nespecifickou elevaci zánětlivých markerů (sedimentace erytrocytů, CRP, leukocytů), které nijak nepřispívají k diferenciální diagnostice etiologie kloubních potíží. Radiografické vyšetření prokazuje u prvních atak akutní dnavé artritidy otok měkkých periartikulárních tkání. V oblasti metatarzofalangeálního kloubu palce nohy jsou nacházeny erozivní změny někdy i bez anamnézy předchozích potíží. Charakteristickým RTG nálezem jsou defekty oválného tvaru, „průbojníkem vyražené“, se sklerotickým okrajem, které však nejsou pro dnu patognomonické a podobné změny se objevují u revmatoidní či psoriatické artritidy [14]. Klinický obraz zůstává základem pro diagnostiku dnavé artritidy. Existuje několik souborů různých diagnostických kritérií založených na klinických nálezech, laboratorním vyšetření a průkazu urátových krystalů v kloubní tekutině (tab. 2). Diferenciálně diag-

nosticky bývá nutno odlišit od dny v případě akutní artritidy se zarudnutím především pseudodnu, septickou artritidu, reaktivní artritidu či psoriatickou artritidu. Chronická tofózní dna může imitovat v případě dominujícího postižení v oblasti proximálních a metakarpofalangeálních kloubů revmatoidní artritidu, tofy v oblasti předloktí mohou napodobovat revmatoidní noduly. Při převažujícím postižení distálních interfalangeálních kloubů nebo při obrazu parkovitého otoku prstu je třeba pomýšlet na psoriatickou či chronickou reaktivní artritidu. Dnavé tofy v oblasti prstů rukou se mohou podobat hydroxyapatitovým depozitům u systémové sklerodermie, tyto však jsou na rozdíl od tofů radiograficky kontrastní [15].

Terapie dny

V terapii dny lze vymezit několik oblastí: 1. léčba akutního dnavého záchvatu, 2. prevence rekurence dnavé artritidy, 3. zabránění tvorby depozitů krystalů natrium urátu v kloubech, ledvinách a ostatních měkkých tkáních a 4. léčba asociovaných onemocnění, jako je obezita, hypertenze, diabetes mellitus a hypertriacylglycerolemie. Přítomnost asymptomatické hyperurikémie ve většině případů není indikací k farmakoterapii.

Léčba akutního dnavého záchvatu

U akutní dnavé artritidy je cílem léčby zmírnění symptomů a zkrácení doby trvání dnavého záchvatu. Z nefarmakologických opatření je namístě relativní klid postiženého kloubu a lokální aplikace chladu. Dávka léků ovlivňujících hladinu kyseliny močové nemá být v průběhu akutního dnavého záchvatu upravována, protože náhlé změny urikémie mohou záchvat samy vyvolat nebo zhoršit a prodloužit jeho průběh. Ve farmakoterapii akutního záchvatu užíváme nesteroidní antiflogistika (NSA), kolchicin a v případě jejich kontraindikací glukokortikoidy.

Nesteroidní antiflogistika jsou často považována za lék první volby. Indometacin je tradičním lékem volby v této indikaci. Používá se iniciálně v dávce 50–75 mg, dále 50 mg po 6 až 8 hodinách do celkové maximální denní dávky 200 mg/den. V této dávce se podává 1–2 dny a poté se přechází na udržovací terapii 3krát 50 mg. Rovněž ostatní NSA – piroxicam, ibuprofen, naproxen, sulindac mají klinicky prokázaný efekt [16]. Použité dávky mohou krátkodobě překročit maximální doporučené denní dávky.

Intraartikulární podání glukokortikoidů je vhodné u pacientů s monoartikulárním postižením v případě přítomnosti ledvinné nedostatečnosti, nebo když jsou ostatní léky plných dávkách relativně kontraindikovány. Glukokortikoidy lze podat také perorálně, například prednison v dávce 30–50 mg/den s rychlou detakcí a vysazením během 6–9 dnů [17].

Kolchicin působí snížení motility leukocytů efektem na jejich mikrotubuly – inhibuje E-selektinem mediovanou adhezi leukocytů, snižuje chemotaxi, IL-1 expresi, inhibuje expresi ICAM-1 na povrchu endoteliálních buněk, a snižuje expresi TNF α na povrchu makrofágů [18]. Kolchicin se užívá perorálně v iniciální dávce 1 mg, a poté opakovaně v hodinových intervalech po 0,5 mg do: 1. ústupu kloubních potíží, 2. vysokých nežádoucích účinků – nevolnost, zvracení nebo průjem, 3. do max. dávky 5–6 mg/den. Nežádoucí účinky GIT se objevují u 50–80 % pacientů a při jejich objevení je třeba podávání kolchicinu ihned ukončit. Kolchicin lze podávat i intravenózně 1–2 mg a tuto dávku je možno 1–2krát opakovat za 6 hodin. Tento způsob podání je spojen s vyšším rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Kolchicin je nevhodný u pacientů s leukopenií a u pacientů a závažným ledvinným nebo jaterním onemocněním.

Prevence opakování dnových záchvatů a prevence vytváření depozit krystalů natrium urátů ve tkáních

Nefarmakologická opatření

Dieta s nízkým obsahem purinů většinou nevede k většímu poklesu urikemie než 60 μ mol/l.

Hlavní opatření je vyloučení potravin s vysokým obsahem purinů ze stravy. Redukce hmotnosti může vést k potenciaci renální exkrece urátů [19]. Restrikce příjmu alkoholu má zásadní význam zvláště v případech jeho abúzu [20]. Dostatečný příjem tekutin s dostatečnou diurézou více než 1 400 ml/den usnadňuje renální vylučování urátů.

Farmakologická opatření

Při rozhodování o zahájení hypourikemické terapie je nutno přihlídnout k výšce hladiny kyseliny močové a k přítomnosti potenciálně reverzibilních faktorů vedoucích k hyperurikemii. Indikací k dlouhodobému podávání léků snižujících urikemii je: 1. vyšší frekvence atak dnové artritidy, tj. více než 2–3 ataky dnové artritidy za rok, 2. prodělaná ataka dnové artritidy a hladina kyseliny močové trvale vyšší než 540 μ mol/l, 3. erozivní změny v RTG obraze postižených kloubů, 4. dále chronická tofózní dna, 5. nález urolitiázy. Cílem hypourikemické terapie je dosažení hladiny kyseliny močové pod 360 μ mol/l. Urikemie trvale nižší než 300 μ mol/l by mohla zřejmě vést ke zmenšení velikosti tofů [21]. Hypourikemická terapie se zahajuje vždy až po kompletním ústupu známek zánětu kloubu a často se při zahájení hypourikemické léčby používá kolchicin v dávce 1–2krát 0,5 mg denně v profylaxi recidivy dnové artritidy při poklesu urikemie [22], jako alternativu kolchicinu lze použít i nesteroidní antiflogistika.

Allopurinol

Allopurinol jako izomer hypoxantinu, po konverzi na oxypurinol snižuje koncentraci urátů cestou inhibice

xantinoxidázy. Allopurinol se dobře vstřebává ve střevě, maximum účinku se objevuje po 4–14 dnech pravidelného užívání a po vysazení jeho efekt na metabolismus urátů přetrvává 3–4 dny. Z lékových interakcí allopurinolu je významná inhibice metabolismu azathioprinu, 6-merkaptopurinu a cyklofosfamidu, která vede ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Zvýšeno je také riziko vzniku exantému při podání ampicilinu nemocným dlouhodobě léčeným allopurinolem. Dávky allopurinolu používané v léčbě hyperurikemie se pohybují mezi 100–600 mg/den, vzhledem k renálnímu vylučování oxypurinolu ledvinami je nutné dávku redukovat při snížené glomerulární filtraci. Nejčastějším nežádoucím účinkem je izolovaná kožní reakce charakteru makulopapulózního exantému, velmi vzácně se může objevit exfoliativní dermatitida s horečkou, lymfadenopatií, artralgiemi a eozinofilií. Tato život ohrožující reakce se většinou objevuje u pacientů s poškozenými funkcemi jater a ledvin [23]. Dalším nežádoucím účinkem je gastrointestinální intolerance, kterou lze vyřešit podáváním allopurinolu s jídlem. Indikací k dlouhodobému podávání allopurinolu jsou: 1. recidivující ataky dnové artritidy (více než 3 ataky ročně), 2. dnávr artritida a urikemie nad 540 μ mol/l, 3. chronická tofózní dna, 4. prevence akutní urátové nefropatie.

Urikosurika

Podání urikosurik je indikováno u pacientů mladších 60 let, bez renálního onemocnění, bez urolitiázy, s prokázaným snížením vylučování kyseliny močové pod 1,8 mmol/den [24]. Doporučuje se zpočátku podávat nízké dávky a postupně je zvyšovat. Vhodná je alkalizace moči pomocí natrium bikarbonátu v dávce 4krát denně 500 mg, dále je nutný dostatečný příjem tekutin s diurézou 1 400 ml/den. Z urikosurik lze využít sulfonilpyrazon či

benzbromaron. Urikosurika nejsou v současné době v České republice registrována.

Asymptomatická hyperurikémie

Léčba hyperurikémie u pacientů s recidivující dnovou artritidou, nebo při přítomnosti tofů je oprávněná. V současné době není prokázáný přínos léčby asymptomatické hyperurikémie, pokud hodnoty urikémie nepřesahují 600 $\mu\text{mol/l}$. U nemocných, u kterých hladina kyseliny močové opakovaně přesahuje 600 $\mu\text{mol/l}$, je relativně vysoké riziko vzniku urolitiázy [25]. Léčba je také indikována v situacích akutní nadprodukce urátů (tumor lysis syndrom) s rizikem vzniku akutní urátové nefropatie.

Závěr

Dna se svými kloubními a ledvinnými projevy patří mezi často se vyskytující onemocnění v interní či revmatologické ambulanci, přesto bývá často nesprávně diagnostikována a léčena.

Diagnóza dnové artritidy je založena především na typickém klinickém nálezů s eventuálním průkazem krystalů natrium urátů v kloubní tekutině. Akutní dnová artritida je dobře léčitelná NSA a kolchicinem, v prevenci opakovaných dnových záchvatů či při renální manifestaci dny je nutno pečlivě zvážit indikaci podání hypourikemické terapie. Samotná asymptomatická hyperurikémie většinou není indikací k farmakoterapii. V případě laboratorního nálezů hyperurikémie či diagnózy dny nutno v neposlední řadě diagnostikovat a léčit přidružená onemocnění ze skupiny metabolického syndromu X.

Literatura

1. Ghei M, Mihailescu M, Levinson J et al. Pathogenesis of hyperuricemia. Recent advances. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 270–274.
2. Campion EW, Glynn RJ, deLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia: the risks

- and consequences. Am J Med 1987; 82: 421–426.
3. Harris E, Budd R, Firestein G et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7. ed. Philadelphia: WB Saunders 2004: 1402–1425.
4. Fam AG, Schumacher HR Jr, Clayburne G et al. A comparison of five preparations of synthetic monosodium urate monohydrate crystals. J Rheumatol 1992; 19: 780–787.
5. Stankovic A, Front P, Barbara A et al. Tophus-derived monosodium urate monohydrate crystals are biologically much more active than synthetic counterpart. Rheumatol Int 1991; 10: 221–226.
6. Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA et al. Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation: in vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. Arthritis Rheum 1977; 40: 955–965.
7. Roberge CJ, Brassi J, de Medicis R et al. Crystal-neutrophil interactions lead to interleukin-synthesis. Agents Actions 1994; 34: 38–41.
8. Tudan C, Fong D, Duronio V et al. The inhibition of spontaneous and tumor necrosis factor- α induced neutrophil apoptosis by crystals of calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate monohydrate. J Rheumatol 2000; 27: 2463–2472.
9. Landis RC, Yagnik DR, Florey O et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. Arthritis Rheum 2002; 46: 3026–3033.
10. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2288–2297.
11. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7–13.
12. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. J Card Fail 2000; 6: 306–313.
13. Bigger JT, Heller CA, Wenger TL et al. Risk stratification after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1978; 42: 202–210.
14. Pavelka K. Is diagnosis and therapy of gout a simple matter? Vnitř Lék 1993; 39: 1073–1079.

15. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. Rheumatology. 3. ed. Pittsburg: Mosby 2003: 1920–1921.
16. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? Curr Opin Rheumatol 1999; 11: 441–445.
17. Fernandez C, Moguera R, Gonzalez JA et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. J Rheumatol 1999; 26: 2285–2286.
18. Iacobuzio-Donahue CA, Lee EL, Abraham SC et al. Colchicine toxicity. distinct morphologic findings in gastrointestinal biopsies. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1067–1073.
19. Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. Ann Rheum Dis 1992; 51: 259–261.
20. Eastmond CJ, Garton M, Robins S et al. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. Br J Rheumatol 1995; 34: 756–759.
21. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA et al. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. Arthritis Rheum 1991; 34: 1489–1494.
22. Yu TF. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout – a reappraisal after 20 years. Semin Arthritis Rheum 1982; 12: 256–263.
23. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. Arthritis Rheum 1986; 29: 82–87.
24. Pavelka K. Dna (arthritis urica). In: Pavelka K, Rovenský J. Klinická revmatologie. Praha: Galén 2003: 447–458.
25. Pavelka K. Terapie dny. In: Pavelka K et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada 2005: 349–350.
26. Wallace SI, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1997; 20: 895–900.

MUDr. Martin Žurek
www.fnol.cz
e-mail: martin.zurek@fnol.cz

Doručeno do redakce: 8. 3. 2006