

Hyperurikémie a dnavá artritida

Jan Voříšek, David Suchý

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

Krystaly indukované artropatie vznikají ukládáním depozit krystalů v kloubních strukturách. Nejčastěji se v klinické praxi setkáváme s ukládáním krystalů urátu sodného, což je příčinou dnavé artritidy. Dnavá artritida v dospělosti představuje jedno z nejčastějších zánětlivých kloubních postižení. Zejména pak v rozvinuté části světa, kde v posledních letech vidíme trend k nárůstu tohoto onemocnění. Hlavní rizikový faktor pro vznik dnavé artritidy představuje hyperurikémie, tedy patologické zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi. Dnavá artritida ovlivňuje kvalitu života pacientů nejenom výraznou bolestivostí, ale i poměrně úzkým vztahem ke kardiovaskulárním komplikacím. V terapii využíváme jak farmakologické, tak nefarmakologické postupy. Do komplexní terapie je nutno zahrnout i kontrolu systémových rizik choroby.

Klíčová slova: allopurinol, dnavá artritida, febuxostat, hyperurikémie.

Hyperuricemia and gouty arthritis

Crystal-induced arthropathy is caused by the deposition of crystal deposits in joint structures. Most often in clinical practice we encounter the deposition of sodium urate crystals, which is the cause of gouty arthritis. Gouty arthritis in adulthood is one of the most common inflammatory joint disorders. Especially in the developed part of the world, where in recent years we have seen a trend towards an increase in this disease. The main risk factor for the development of gouty arthritis is hyperuricemia, i.e. a pathological increase in the level of uric acid in the blood. Gouty arthritis affects the quality of life of patients not only by significant pain, but also by a relatively close relationship to cardiovascular complications. In therapy, we use both pharmacological and non-pharmacological procedures. Control of the systemic risks of the disease must also be included in the comprehensive therapy.

Key words: allopurinol, gouty arthritis, febuxostat, hyperuricemia.

Úvod

Dnavá artritida je nejčastější z krystalů indukovaných artritid. Představuje heterogenní metabolické onemocnění, které se vyznačuje tvorbou a ukládáním krystalů urátu sodného v kloubu a kolemkloubních tkáních v důsledku zvýšené hladiny kyseliny močové (hyperurikémie).

Kyselina močová (KM) je konečným degradačním produktem purinů v lidském organismu. Vzniká ze tří zdrojů – externím příjmem potravin s vysokým obsahem purinů, sníženým vylučováním kyseliny močové střevem nebo ledvinami. Močí se za normálních okolností vylučuje většina kyseliny močové. Při poruše funkce ledvin pak může docházet k rozvoji hyperurikémie. Třetím zdrojem zvýšené hladiny kyseliny močové jsou příčiny metabolické, často genetické, tedy zvýšená syntéza de novo v játrech (1). V metabolismu kyseliny močové hraje klíčovou roli enzym xantinoxidáza. Tento enzym katalyzuje přeměnu hypoxantinu

na xantin a dále na kyselinu močovou v játrech, méně pak i v tenkém střevě (2).

Epidemiologie

Prevalence dnavé artritidy se celosvětově pohybuje v rozmezí 1–4 % a incidence kolísá mezi 0,1–0,3 %. Častěji se vyskytuje u mužů než u žen, a to v poměru 3 : 1 až 10 : 1. Incidence a prevalence dny se s každou dekádou života zvyšuje, přičemž prevalence se zvyšuje na 11–13 % a incidence na 0,4 % u lidí starších 80 let. Rasové menšiny v USA, Maorové na Novém Zélandu, Číňané Han a některé etnické skupiny v Asii mají vyšší výskyt dnavé artritidy oproti zbytku světové populace (3). Nárůst prevalence je způsoben nejen vyšším průměrným věkem populace, ale také změnou stravovacích návyků, zvyšujícím se výskytem obezity, častějším onemocněním ledvin a excesivním užíváním zejména

kličkových a thiazidových diuretik. U nemocných s dnávrá artritida také nacházíme vyšší výskyt komorbidit. Hypertenze je přítomna až u tří čtvrtin pacientů. Chronické onemocnění ledvin stupně 3 nebo vyšší závažnosti je přítomno u mnoha pacientů s dnávrá artritida. Zda je souvislost dny s metabolickým syndromem a diabetem kauzální, je stále kontroverzní. Vzhledem k biologickému antioxidačnímu účinku urátů v séru se aktivně zkoumá souvislost dny s neurodegenerativními poruchami (3).

Historie dnávrá artritida

Dnávrá artritida je známa lidstvu již od starověku. Historicky se toto onemocnění označovalo jako „nemoc králů“ či „nemoc bohatých“. Ebersův papyrus a papyrus Edwina Smithe (kolem 1550 př. n. l.) zmiňují artritidu prvního metakarpofalangeálního kloubu jako odlišný typ artritidy. Tyto starověké rukopisy citují ještě starší egyptské texty (kolem roku 2500 př. n. l.) o dnávrá artritida, jejichž autorství bylo připisováno Imhotepovi (4). V textech známého řeckého lékaře Hippokrata (kolem roku 400 př. n. l.) byla zaznamenána absence dnávrá artritida u eunuchů a premenopauzálních žen (5). Aulus Cornelius Celsus (30 n. l.) popsal souvislost s alkoholem, pozdější nástup u žen a souvislost s problémy s ledvinami. Nizozemský vědec Antonie van Leeuwenhoek poprvé popsal mikroskopický vzhled krystalů natrium urátů v roce 1679 (6). V roce 1848 anglický lékař Alfred Baring Garrod identifikoval nadbytek kyseliny močové v krvi jako příčinu dnávrá artritida (7).

Hyperurikémie

Výskyt hyperurikémie – tedy zvýšení hladiny kyseliny močové (KM) se ve vyspělých státech světa pohybuje kolem 20 procent a má tendenci se zvyšovat. Prevalence hyperurikémie se mezi roky 1988 až 2008 zvýšila o 3,2 % a lze ji prokázat u 21 % mužů a přibližně u 5 % žen (8). Jako patologické se bere zvýšení sérové koncentrace KM nad 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen a nad 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů (2). U vyšších primátů a člověka představuje KM konečný degradační produkt purinů. U ostatních savců je dále metabolizována na daleko lépe rozpustný allantoin. Vzhledem k této evoluční genetické změně mají i zdraví lidé hladinu KM blízkou jejímu saturačnímu prahu, při které může docházet k její krystalizaci ve formě urátů sodného a k následnému ukládání těchto krystalů do různých tkání – zejména pak chrupavky a vaziva (9). K produkci KM dochází v játrech, částečně také v tenkém střevě, pomocí enzymu xantinoxidázy. Příčinou zvýšené hladiny KM je tak nepoměr mezi její tvorbou a vylučováním. Uplatňují se faktory genetické i vlivy zevního prostředí. Většina exkrece KM se pak děje prostřednictvím ledvin, méně pak trávicím traktem. 90 % hyperurikémie vzniká v důsledku snížené renální exkrece KM ledvinami, 10 % v důsledku zvýšené produkce KM (8).

Jak už bylo zmíněno v úvodu, k hyperurikémii u člověka může docházet trojí cestou – jednak zvýšeným externím příjmem potravin bohatých na puriny (červené maso, vnitřnosti, mořské plody), zvýšenou degradací adenosintrifosfátu při nadměrné konzumaci fruktózy (slazené nápoje) a alkoholu (pivo, destiláty). Druhým důvodem jsou metabolické příčiny, často genetické, tedy zvýšená syntéza de novo v játrech. Poslední příčinou je pak snížená exkrece KM ledvinami (snížená glomerulární filtrace nebo tubulární sekrece, zvýšená tubulární reabsorpce).

Hyperurikémii můžeme rovněž rozdělit na primární – kam patří příčiny genetické a idiopatická hyperurikémie a na sekundární – nadprodukce KM (v důsledku zvýšeného buněčného obrátu – karcinomy, psoriáza), snížená exkrece KM (pokles renálních funkcí) a užívání některých léků (např. thiazidová a kličková diuretika, cyklosporin). Právě sekundární hyperurikémii je vždy nutné vyloučit, protože může být projevem jiného dosud nepoznaného onemocnění nebo užívání léků (viz Tab. 1).

Výskyt hyperurikémie je spojený s metabolickým syndromem (obezita, hypertenze, diabetes 2. typu, dyslipidemie). Hypertenze v rámci metabolického syndromu je zodpovědná za zvýšenou reabsorpci KM v ledvinných tubulech, naopak hyperurikémie sama patří mezi rizikové faktory vzniku hypertenze.

Klinický obraz dnávrá artritida

V klinickém obraze dnávrá artritida můžeme nalézt čtyři fáze průběhu onemocnění – asymptomatickou hyperurikémii, akutní dnávrá záchvat, interkritické období a chronickou tofózní dnu.

Asymptomatická hyperurikémie

Často bývá přítomna až roky před samotnou manifestací dnávrá artritida. U většiny pacientů se zvýšenou hladinou KM v krvi se dnávrá artritida nemusí objevit vůbec, avšak riziko vzniku dnávrá záchvatu je výrazně závislé na hladině KM. Roční incidence se udává 4,9 % u pacientů s hladinou KM nad 530 $\mu\text{mol/l}$ a pouze 0,1 % u hladiny kyseliny močové pod 416 $\mu\text{mol/l}$ (2).

Akutní dnávrá záchvat

První dnávrá záchvat obvykle postihuje mužské pohlaví mezi 40. a 50. rokem života (8). Pokud se vyskytne v nižším věku, je nutné po-

Tab. 1. Příčiny zvýšené hladiny kyseliny močové

	Nadprodukce kyseliny močové	Snížené vylučování kyseliny močové
Genetické příčiny	enzymatické defekty	polycystické ledviny
	deficience hypoxantin - gvanin fosforyl transferázy (HGPRT) (Leschův - Nyhanův syndrom)	Downův syndrom
	zvýšená aktivita syntázy fosforibózytransferázy	
	deficience fruktóza - 1 fosfát aldolázy	
Získané příčiny	dieta s vysokým obsahem purinů	hypertenze
	hypertriglyceridemie	chronické selhání ledvin (jakékoliv etiologie)
	konzumace alkoholu	léky: cyklosporin, thiazidy, furosemid (a další kličková diuretika), etanbutol, pyrazinamid
	myeloproliferativní onemocnění	intoxikace olovem
	lymfoproliferativní onemocnění	pooperační dehydratace a lačnění
	chemoterapie	toxemie v těhotenství
	psoriáza	

Převzato z: Pavelka K. Diagnostika a terapie dny, Vnitř Lék 2015;61(6):517-526

mýšlet na vrozený enzymatický defekt. Charakteristicky se ataka dnávká artritida objevuje ve druhé polovině noci, kdy je pacient probuzen výraznou bolestivostí postiženého kloubu. Tento kloub je zároveň výrazně oteklý, zarudlý a je přítomna zvýšená kožní teplota (10). V tomto případě je i pouhý dotyk kloubu velmi bolestivý a pacient často nesnese ani dotek přikrývky. Většinou se jedná o monoartikulární postižení v oblasti metatarzophalangeálního kloubu palce nohy (kolem 55 %) (8), ale postižena mohou být i zápěstí, kolena a hlezna. Polyartritida bývá v tomto stadiu vzácná. Laboratorně nalézáme zvýšené reaktanty akutní fáze zánětu. Z celkových příznaků pak může být přítomna schvácenost, tachykardie, subfebrilie a febrilie. Tato fáze pak obvykle nepřekračuje dobu trvání sedmi dnů.

Interkritické období

Asymptomatické nebo také bezpříznakové období představuje dobu mezi jednotlivými záchvaty dny, obvykle trvající 6–24 měsíců. U menší části pacientů se dnávká záchvat objeví pouze 1x za život.

Chronická tofózní dna

Výjimečně se chronická dnávká artritida může rozvinout bez přechodných akutních dnávkých záchvatů. Obvykle však navazuje na ataky akutní dnávká artritida, které nejsou adekvátně léčeny. V těchto případech pak dochází k rozvoji chronické tofózní dny, která se vyvine u 5 až 10 % pacientů. Tvorba tofů souvisí s dobou trvání a stupněm hyperurikémie, obvykle se objevují zhruba po 10 letech od první ataky dnávká artritida. Nejčastěji jsou lokalizovány v okolí kloubů (extenzorové plochy kloubů rukou a loktů, v oblasti palce nohou a jinde), ale mohou být i v oblasti ušního boltce (viz Obr. 1 a 2). Na rozdíl od akutní dny mohou mít pacienti v tomto stádiu častěji polyartritidu (2). Tofy představují depozita krystalů urátu sodného a na proteoglykany bohaté matrix v měkkých tkáních. V kloubech mohou dnávké tofy způsobovat destrukce až eroze přilehlé kosti (na RTG snímcích hovoříme o tzv. průbojníkových lézích).

Obr. 1. Typicky lokalizované tofy; archiv MUDr. Jan Voříšek



Chronická tofózní dna se častěji vyskytuje u renální insuficience nebo u uživatelů thiazidových diuretik.

Renální manifestace dnávká artritida

Kromě zmíněných kloubních postižení je významná i renální manifestace dnávká artritida, která se projevuje ve formě urátové nefropatie způsobené depozity krystalů urátu sodného v intersticiu ledvin anebo jejich depozity ve sběrných kanálcích ledvin.

Metabolický syndrom

U pacientů s hyperurikémií a dnávkou artritidou můžeme často pozorovat vyšší výskyt onemocnění, které jsou součástí metabolického syndromu. V důsledku toho je u této skupiny nemocných častější výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Diagnostika dnávká artritida

Zlatým standardem v diagnostice stále zůstává průkaz urátových krystalů. Specifita pro diagnózu dnávká artritida se v tomto případě rovná 100 %. Proto u každého pacienta s podezřením na dnávkou artritida je doporučeno pátrat po přítomnosti urátových krystalů ze synoviální tekutiny z kloubu nebo aspirací z dnávkého tofu (8). Krystaly natrium urátu jsou viditelné i při použití normálního mikroskopu, ale pro jednoznačný průkaz se používá kompenzovaný polarizační mikroskop, ve kterém se krystaly jeví jako negativně dvojlomné. V cytologii kloubního výpotku nalezneme silně zánětlivý výpotek. V rámci diferenciální diagnostiky je potřebné odeslat výpotek rovněž na bakteriologické vyšetření, protože je nezbytné vyloučení septické artritida. Z dalších laboratorních metod je zásadní stanovení sérové koncentrace hladiny KM. Diagnóza dnávká artritida by však neměla být stanovena pouze na podkladě přítomnosti hyperurikémie. Musíme mít na paměti, že až 10 % pacientů v době akutního záchvatu dnávká artritida může mít normální hladinu KM. Z toho důvodu se doporučuje odběr provádět dvakrát v odstupu dvou týdnů. V případě ataky dnávká artritida nacházíme elevaci reaktantů akutní fáze zánětu CRP, FW, bývá také přítomna mírná leukocytóza. Nutné je provádět i screening přidružených onemocnění v rámci metabolického syndromu (lipidogram, glykemie, jaterní testy).

Obr. 2. Typicky lokalizované tofy; archiv MUDr. Jan Voříšek



Tab. 2. Klasifikační kritéria ACR / EULAR (European League Against Rheumatism) pro dnava artritida z roku 2015

Kritérium	Charakteristika	Skóre
Vstupní kritérium – musí být naplněno	Alespoň 1 epizoda otoku, bolestivosti nebo citlivosti periferního kloubu nebo burzy	
Dostatečné kritérium		
Pokud je naplněno, má pacient dnava artritida	Prokázána přítomnost krystalů natrium urátu v postiženém kloubu nebo burze (v synoviální tekutině nebo tofu)	
Při nesplnění je požadováno dosažení 8 a více bodů splnění následujících kritérií:		
Klinická kritéria		
Kdykoli přítomnost symptomatických epizod se známkami postižení kloubu nebo burzy (otok, bolest)	Postižení hlezna nebo nártu (jako součást mono- nebo oligoartikulárního postižení bez postižení I. MTP kloubu)	1
	Postižení I. MTP kloubu (jako součást mono- nebo oligoartikulární epizody)	2
Kdykoli přítomnost charakteristických znaků symptomatických epizod:		
■ erytém překrývající rozsah postiženého kloubu	Jeden charakteristický znak	1
■ pacient nesnese dotek dotek nebo tlak na postižený kloub	Dva charakteristické znaky	2
■ velké obtíže s chůzí nebo nemožnost použít postižený kloub	Tři charakteristické znaky	3
Časový průběh epizod (kdykoli přítomnost dvou a více epizod, bez ohledu na protizánětlivou léčbu);		
■ maximální bolest v méně než 24 hodinách	Jedna typická epizoda	1
■ odeznění symptomů do 14 dnů	Opakované typické epizody	2
■ kompletní vymizení symptomů mezi epizodami		
Průkaz dnava tofu při klinickém vyšetření	Přítomen	4
Laboratorní kritéria		
Sérová hladina kyseliny močové (ideálně měřená bez hypourikemické léčby v interkritické periodě > 4 týdny od vzniku epizody)	< 240 μmol/l	-4
	240 ≤ 360 μmol/l	0
	360 ≤ 480 μmol/l	2
	480 ≤ 600 μmol/l	3
	≥ 600 μmol/l	4
Analýza synoviální tekutiny ze symptomatického kloubu nebo burzy	Bez průkazu krystalů natrium urátu	-2
Zobrazovací kritéria		
Průkaz depozit natrium urátu v symptomatickém kloubu		
■ ultrasonograficky	Pozitivní průkaz alespoň jednou z modalit	4
■ DECT		
Rentgenový průkaz poškození kloubu v souvislosti s dnava artritida (průkaz jedné a více erozí na RTG rukou a nohou)	Pozitivní průkaz	4

Převzato z: Němec P. a kolektiv. *Revmatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021*

Pokud je diagnóza dnava artritida nejistá a není možná identifikace urátových krystalů, je vhodné doplnit rovněž zobrazovací vyšetření. RTG vyšetření je základní metodou především ve fázi chronické tofózní dny, kde můžeme nálezt zmiňované typické kostní eroze, v akutní fázi je bohužel RTG vyšetření nepřínosné. Ultrasonografie představuje citlivou metodu vhodnou k detekci a měření velikosti urátových depozit v kloubech a periartikulárně. Z dalších metod je to pak DECT (dvouenergiová výpočetní tomografie) a MR vyšetření. MR vyšetření s gadoliniem se doporučuje v případě, kdy je nutné zhodnocení postižení šlachových pochev a v rámci diferenciální diagnostiky osteomyelitidy (11).

Alternativně lze použít k diagnostice dnava artritida klasifikační kritéria ACR / EULAR z roku 2015 (viz Tab. 2).

Terapie dnava artritida

Léčbu dnava artritida musíme rozdělit podle stadia onemocnění, a to na terapii asymptomatické hyperurikémie, akutního dnava záchvatu, léčbu v interkritickém období a chronické tofózní dnava artritidy. V léčbě využíváme jak farmakologické, tak nefarmakologické postupy, přičemž oba jsou stejně důležité.

Nefarmakologické léčebné strategie pro prevenci a léčbu dnava artritida se zaměřují na ovlivnitelné rizikové faktory (jako je obezita, arteriální hypertenze, diabetes mellitus atd.) a zahrnují léčbu komorbidních stavů, úpravu stravy a zvýšení cvičení. Takové strategie mohou být přínosem pro pacienty s dnava artritida nebo pro pacienty s rizikem rozvoje dny. U většiny pacientů je však nutná farmakoterapie snižující hladinu KM. Některé komorbidní stavy (např. obezita, chronické onemocnění ledvin) zvyšují riziko rozvoje dny a mohou přispívat k riziku následného vzplanutí dny a zhoršovat závažnost onemocnění u pacientů s již přítomnou dnava artritida. Léčba takových stavů může tato rizika zmírnit. U pacientů s nadváhou nebo obezitou je vhodné poskytnout poradenství o tom, jak může snížení hmotnosti snížit riziko vzniku dny a snížit hladiny KM, čímž se sníží riziko vzplanutí a přechod do chronické formy dnava artritida. Zásadní jsou zejména opatření, která se týkají zvýšeného příjmu purinů ve stravě. Pacienti by se měli vyhnout především vnitřnostem, mořským plodům (korýši) či fruktózou slazeným nápojům. Nutné je omezení konzumace alkoholických nápojů, především piva a tvrdého alkoholu. U vína se předpokládá neutrální vliv na hladinu KM. Při atace dnava artritida doporučujeme klid na lůžku a lokální aplikaci chladu.

Farmakologická léčba

Terapie asymptomatiká hyperurikémie: V doporučeních indikací Integrated Diabetes and Endocrine academy z roku 2020 se uvádí: zvážit terapii při hladině KM nad 540 $\mu\text{mol/l}$, kdy se již významně zvyšuje riziko vzniku dnavé artritidy (8). Terapie se v těchto případech zahajuje allopurinolem v dávce 50 až 100 mg jedenkrát denně s postupnou titrací dávky. Inhibitor xanthinoxidázy – allopurinol je základem hypourikemické terapie již řadu let. V nových doporučeních je rozšířena dávka, do níž je možno titrovat až na 900 mg/den (12, 13). Allopurinol má průkazný ochranný efekt na poškození ledvinových funkcí a zpomalení kardiovaskulární komorbidity (12). Nepurinový inhibitor xanthinoxidázy febuxostat lze použít v případě selhání, kontraindikace či nemožnosti podávání allopurinolu. Úvodní dávka febuxostatu je 80 mg/den s postupným navýšením až na 120 mg/den. U pacientů s poklesem ledvinových funkcí se podává febuxostat v úvodní dávce 40 mg 1x denně. Febuxostat patří k lékům druhé linie a je určen pro pacienty s chronickou dnavou artritidou, nicméně v případě poklesu ledvinových funkcí je v první linii doporučen febuxostat (8). Cílová hodnota hladiny KM je v těchto případech pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Urikosurika jako je benzbromaron a probenecid mají cílovou strukturu účinku proximální tubuly ledvin, kde vedou k inhibici zpětného vstřebávání kyseliny močové a naopak podporují její vylučování. V současné době není v České republice dostupný žádný ze zástupců této skupiny (13). Ve snaze snížit hladinu kyseliny močové lze využít i urikosurického efektu některých antihypertenziv (blokátory vápníkových kanálů, losartan), hypolipidemik, nebo perorálních antidiabetik (gliflozin) (8).

Akutní dnavá artritida: Pacienti v této fázi typicky vyžadují zahájení terapie systémovými protizánětlivými léky, jako jsou glukokortikoidy, nesteroidní antirevmatika (NSAID), kolchicin, adrenokortikotropní hormon (ACTH) nebo inhibitor interleukinu 1 (IL-1). Jako lokální adjuvantní léčba je doporučováno užití ledu (14). To vše jsou účinné možnosti léčby a měly by být zahájeny co nejdříve po propuknutí ataky dnavé artritidy. Časné zahájení léčby je důležitější než výběr léku. Dle posledních doporučení je lékem první volby kolchicin. Tato terapie by měla být zahájena do 12 hodin od začátku ataky dnavé artritidy. Úvodní dávka je 1 mg, o hodinu později se přidává ještě 0,5 mg v 1. dnu. V následujících dnech je možno podat kolchicin v dávce 0,5 mg 2x denně až do odeznění akutního dnavého záchvatu. Průměrná doba léčby je jeden až tři dny. Kolchicin by neměl být podáván pacientům, kteří dostávají silné inhibitory P-glykoproteinů a/nebo inhibitory CYP3A4, jako je cyklosporin nebo klarithromycin (15). Dříve doporučované

vyšší dávky kolchicinu byly často doprovázeny gastrointestinálními nežádoucími příznaky jako průjem, nauzea, zvracení, bolesti či křeče žaludku. Vzhledem k podobné účinnosti a nižšímu riziku nežádoucích účinků se důrazně doporučuje kolchicin v nízkých dávkách před vysokými dávkami kolchicinu (14). V případě těžké renální insuficience není použití kolchicinu doporučeno. V případě kontraindikace kolchicinu nebo jeho intolerance či při neúčinnosti podáváme NSAID. Ideální je podávat vysoké dávky s rychlým nástupem účinku. Často se využívá např. indometacin. Použít můžeme i koxiby, např. etorikoxib. Podle komparativní studie je etorikoxib v dávce 120 mg stejně účinný jako 150 mg indometacinu. Glukokortikoidy (prednisolon či jeho ekvivalent) využijeme v případě kontraindikace NSAID, např. u pacientů s těžkou renální insuficiencí. Obvyklá dávka prednisolonu je 30–35 mg/den po dobu 3–5 dnů podávaného perorálně, eventuálně intramuskulárně či intravenózně (16). V případě postižení jednoho nebo dvou kloubů můžeme glukokortikoidy aplikovat intraartikulárně, což lze spojit s odběrem synoviální tekutiny k laboratornímu zpracování. U pacientů s častými vzplanutími a kontraindikacemi kolchicinu, NSAID a glukokortikoidů ať už perorálních nebo injekčních by měly být zváženy blokátory IL-1. Současná infekce je kontraindikací použití blokátorů IL-1. Léčba glukokortikoidy (intramuskulární, intravenózní nebo intraartikulární) oproti inhibitorům IL-1 nebo ACTH se důrazně doporučuje u pacientů, kteří nejsou schopni užívat perorální léky (14) (viz Tab. 3).

Interkritické období: V případě zvládnutí akutní symptomatologie se pacient cítí zcela zdravý. Ovšem v tomto období je nutné pochopení dietních opatření, principů léčby a samozřejmě je nutná vysoká compliance pacienta (12). Samozřejmostí v této fázi je omezení nebo vynechání léků interferujících s vylučováním urátů (zejména thiazidová a kličková diuretika). Snahou je udržet hladinu KM pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Smyslem toho je zabránit vzniku nových atak dnavé artritidy, ukládání krystalů urátů do měkkých tkání a podpoření rozpouštění již vzniklých depozit.

Chronická tofózní dna: U pacientů s chronickou artropatií, přítomnými tofy nebo častými atakami by měla být hladina kyseliny močové držena pod 300 $\mu\text{mol/l}$ (16). Indikací pro zahájení hypourikemické terapie jsou tedy nemocní s častými záchvaty, s tofózní dnavou artritidou, s rentgenově prokázanou dnavou artritidou a jedinci, kteří mají komplikace hyperurikémie (nefrolitiáza). Pokud se u nemocných vyskytnou mechanické obtíže, které jsou způsobeny dnavými tofy (iritace měkkých tkání, subjektivní obtíže) nebo mají ulcerované dnavé tofy či septické komplikace, je na místě chirurgická extirpace tofů. Výsledky diagnostických zákroků, řešení mechanických problémů a zákroků

Tab. 3. Terapie akutního dnavého záchvatu

Doporučení	Síla doporučení
Použití kolchicinu, NSAID nebo glukokortikoidů (perorálních, intraartikulárních nebo intramuskulárních) je vhodná léčba první volby při záchvatech dny ve srovnání s inhibitory IL-1 nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) a důrazně se doporučuje u pacientů, u kterých došlo k záchvatu dny. Vzhledem k podobné účinnosti a nižšímu riziku nežádoucích účinků se důrazně doporučuje kolchicin v nízkých dávkách před vysokými dávkami kolchicinu.	vysoká
U pacientů s atakou dnavé artritidy, u kterých jsou jiné protizánětlivé léky špatně snášeny nebo kontraindikovány, lze podmíněčně doporučit použití inhibitoru IL-1 před ostatní terapií (kromě podpůrné analgetické léčby).	střední
Léčba glukokortikoidy (intramuskulární, intravenózní nebo intraartikulární) oproti inhibitorům IL-1 nebo ACTH se důrazně doporučuje u pacientů, kteří nejsou schopni užívat perorální léky.	vysoká
U pacientů s atakou dnavé artritidy se podmíněčně doporučuje lokální užití ledu jako adjuvantní léčby před non adjuvantní léčbou.	nízká

Převzato FitzGerald 2020 Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 May 11;72(6):744-760

s cílem kontrolovat bolest u dnávká artritida jsou velmi dobré a riziko komplikací je nízké (17). U těžké, refrakterní chronické dnávká artritida lze využít rekombinantní urikázu – Peglotikázu, která přeměňuje kyselinu močovou na rozpustnější alantoin. Podává se jako nitrožilní infuze každé dva týdny. Je vhodná k léčbě tofů, ale na druhou stranu zde nacházíme vysokou míru nežádoucích účinků (anafylaxe, infuzní reakce), které vedou k přerušení léčby (18). Asi u 40 % pacientů se časem vyvine rezistence na léčbu (19). Současné podávání methotrexátu zvyšuje míru odpovědi přibližně dvojnásobně. Botson JK et al. publikovali, že kombinace methotrexátu a i. v. podávané peglotikázy je u pacientů s nekontrolovanou dnou bezpečná a účinná. Jejich průzkumná otevřená klinická studie sledovala 17 pacientů a léčila 14 pacientů (všichni muži, 49,3 ± 8,7 let) i. v. podávanou peglotikázou, s MTX (15 mg/týden) a kyselínou listovou (1 mg/den) podávanými 4 týdny před léčbou a během léčby peglotikázou (20).

Nedílnou součástí terapie dnávká artritida je i řešení a léčba eventuálně přítomných komorbidit a kardiovaskulárních onemocnění (IHS, chronické onemocnění ledvin, arteriální hypertenze, obezita, diabetes mellitus, kouření). Zvýšená hladina KM je kardiovaskulární rizikový faktor (KV), který je třeba zohlednit při stratifikaci KV rizika. Nejednotné výsledky studií s antihyperurikemickou léčbou při zlepšování KV výsledků je možné vysvětlit existencí různých fenotypů hyperurikemie (21). Jednak se jedná o pacienta s dnou artritida, kde zvýšené KV je dáno depozicí krystalů KM v cévách, ledvinách a kloubech. Cílem KV prevence je rozpuštění krystalů KM a prevence depozice nových krystalů. Druhou skupinu představují pacienti se zvýšenou aktivitou xantinoxidázy, kde riziko rozvoje aterosklerózy a KV onemocnění je dáno hyperaktivitou xantinoxidázy. Léčba by

měla spočívat v potlačení aktivity xantinoxidázy. Poslední skupinu pak představují nemocní s hyperurikemií bez zvýšené aktivity xantinoxidázy. Hyperurikemie je dána sníženou renální exkrecí KM bez zvýšené aktivity xantinoxidázy. KV riziko v tomto případě není tak vysoké. V terapii se pak v tomto posledním případě jeví vhodnější urikosurika než inhibitory xantinoxidázy (22).

Závěr

Hyperurikemie – tedy zvýšení hladiny kyseliny močové se ve vyspělých státech světa pohybuje kolem 20 procent a má neustále tendenci se zvyšovat, přičemž u většiny pacientů se zvýšenou hladinou kyseliny močové se dnávká artritida nemusí objevit vůbec. Realitou dnešní doby je však nárůst prevalence dnávká artritida, což je způsobeno nejen vyšším průměrným věkem populace, ale také změnou stravovacích návyků, zvyšujícím se výskytem obezity, častějším onemocněním ledvin a excesivním užíváním některých farmak. U pacientů s hyperurikemií a dnou artritida můžeme často vysledovat onemocnění, která jsou součástí tzv. metabolického syndromu. Zlatým standardem v diagnostice stále zůstává průkaz urátových krystalů. Terapii dnávká artritida lze rozdělit podle stadia onemocnění. V případě ataky dnávká artritida musí být terapie zahájena co nejdříve. Lékem volby je v tomto případě kolchicin, při nemožnosti ho podávat lze alternativně volit glukokortikoidy či NSAID. U skupiny pacientů s četnými častými vzplanutími a kontraindikací výše zmíněných léčivých přípravků lze využít blokátory IL-1. Snížení hladiny KM má význam pro předcházení dalším dnávkým záchvatům. Využíváme jak nefarmakologická opatření, tak farmakoterapii – allopurinol či febuxostat. Urikosurika, jako je benzbromaron a probenecid, nejsou aktuálně v České republice dostupná.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Rychlík I, Widimský P, et al. Vnitřní lékařství II. díl. Praha: Maxdorf, 2024.
2. Suchý D. Základní fakta o hyperurikemii a dně. Prakt. lékař. 2011;7(6).
3. Jasvinder S, Angelo G. Gout epidemiology and comorbidities. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2020; 50(3):11-16.
4. Schwartz SA. Disease of distinction. Explore. 2006(6):515-519.
5. The Internet Classics Archive Aphorisms by Hippocrates. MIT. Archived from the original on 7 July 2010. Retrieved 27 July 2010.
6. Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM (2007). Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment". Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2007;65(3):215-221. PMID 17922673. Archived from the original on 16 December 2008.
7. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819-1907). Rheumatology. 2001;40(10):1189-1190.
8. Němec P, et al. Revmatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021.
9. Pavelka K, et al. Revmatologie – druhé aktualizované a rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2018.
10. Svobodová R. Hyperurikemie a dnávká artropatie – diagnostika a léčba. Interní Med. 2016;18(3):137-141.
11. Bruce M Rothschild, MD et al. Gout and pseudogout. Medscape. Jul 30, 2024.
12. Bradna P. Terapie hyperurikemie a dnávká artritida. Interní Med. 2019;21(4):212-216.
13. Cířská H, Petrů L, Vachek J. Symptomatická léčba dnávká artritida. Klin. Farmakol. Farm. 2016;30(2):32-37.
14. FitzGerald 2020 Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 May 11;72(6):744-760.
15. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European league against rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79:31-8.
16. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. BMJ. 2002;324:1482.
17. Öztürk R, Atalay İB, Bulut EK, et al. Place of orthopedic surgery in gout. Eur J Rheumatol. 2019;6(4):212-215.
18. Sriranganathan MK, Vinik O, Pardo Pardo J, et al. Interventions for tophi in gout". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;8(8):CD010069.
19. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet. 2016;388(10055):2039-2052.
20. John K, Botson J, John RP, et al. Pegloticase in Combination With Methotrexate in Patients With Uncontrolled Gout: A Multicenter, Open-label Study (MIRROR). The Journal of Rheumatology September 2020;200460.
21. Vrablík M, Borghi C, Rosolová H, et al. Diagnostika a léčba hyperurikemie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku. Expertní konsenzus českých a slovenských odborníků. 2024. Atero Review 2024;2:61-71.
22. Desideri G, Borghi C. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: Don't shoot in the dark. Eur J Intern Med. 2023 Jul;113:10-12.