

Dna a kardiovaskulární riziko

Petr Němec

Revmatologická ambulance II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn

Dna představuje heterogenní skupinu metabolických onemocnění, pro kterou je charakteristická tvorba a ukládání depozit krystalů natriumurátů v různých tkáních. V důsledku depozice natriumurátu ve strukturách pohybového aparátu se rozvíjí dnavá artritida, manifestující se akutními dnavými záchvaty a rozvojem chronické tofózní dny. Nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik dny je hyperurikemie, tedy patologické zvýšení hladiny kyseliny močové v séru. Dna, ale i samotná hyperurikemie, představuje významný nezávislý rizikový faktor zvýšené celkové a kardiovaskulární morbidity a mortality. U významné části pacientů s hyperurikemií a dnou jsou přítomna i jiná onemocnění a rizikové faktory provázející metabolický syndrom. Nezbytnou podmínkou pro úspěšnou léčbu dny je udržení sérové hladiny kyseliny močové pod hodnotou 360 $\mu\text{mol/l}$, rozpuštění usazenin natriumurátu v tkáních a zabránění jejich tvorbě. V léčbě chronické hyperurikemie se kromě nefarmakologických opatření využívají i léky snižující sérovou hladinu kyseliny močové, zejména inhibitory enzymu xantinoxidáza nebo urikosurika. Úspěšná léčba hyperurikemie může přispět ke snížení kardiovaskulárního rizika pacientů s hyperurikemií a dnou.

Klíčová slova: dna – hyperurikemie – kardiovaskulární riziko – kyselina močová – metabolický syndrom – terapie

Gout and cardiovascular risk

Summary

Gout represents a heterogeneous group of metabolic disorders characterized by production and deposition of sodium urate crystals in various tissues. The consequence of this deposition in musculoskeletal system causes gouty arthritis often presented by acute recurrent attack and development of chronic tophi. The most important risk factor is hyperuricemia which means higher level of acid uric in blood. Gout or hyperuricemia alone represents significant independent risk factor of all-cause and cardiovascular morbidity and mortality. Many patients with hyperuricemia and gout have risk factors typical for metabolic syndrome or suffer from other diseases. Maintaining the acid uric serum levels below 360 $\mu\text{mol/l}$, dissolution of sodium urate deposits and prevention of their formation are crucial for successful treatment. In addition to the non-pharmacological approaches, medications as xanthine oxidase inhibitors or uricosuric agents are used for lowering serum uric acid levels in treatment of chronic hyperuricemia. The successful treatment may contribute to reduce cardiovascular risk in patients with hyperuricemia and gout.

Key words: gout – hyperuricemia – cardiovascular risk – uric acid – metabolic syndrome – treatment

Úvod

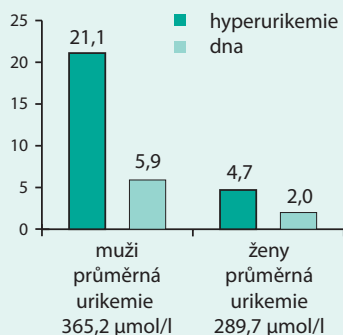
Dna představuje heterogenní skupinu metabolických onemocnění, pro kterou je charakteristická tvorba a ukládání depozit krystalů natriumurátů v různých tkáních. V důsledku depozice natriumurátu ve strukturách pohybového aparátu se rozvíjí dnavá artritida. Jako hyperurikemii označujeme patologické zvýšení hladiny kyseliny močové v séru.

Dnavá artritida je nejčastější artritidou mužů starších 40 roků a ve vyspělých zemích postihuje přibližně 1–2 % dospělých [1–4]. Muži bývají dnavou artritidou postiženi 4–9krát častěji než ženy. Avšak v kategorii osob starších 65 roků může být poměr postižených žen a mužů téměř

vyrovnaný. Prevalence onemocnění narůstá s věkem, např. ve Velké Británii trpí dnavou artritidou přes 7 % mužů starších 65 let a téměř 3 % žen starších 85 let [2]. Data získaná ze dvou národních průzkumů zdravotního stavu obyvatelstva USA (National Health and Nutrition Examination Surveys) prováděná v letech 1988–1994 a 2007–2008 prokázala, že prevalence dny se v tomto období zvýšila o 1,2 % a prevalence samotné hyperurikemie vzrostla dokonce o 3,2 % [5]. V letech 2007–2008 byla hyperurikemie prokázána u 21,1 % mužů a 4,7 % žen a dnou trpělo 5,9 % mužů a 2,0 % žen (graf 1). Mezi nejčastěji uváděné příčiny nárůstu prevalence hyperurikemie a dny patří zvyšující se průměrný věk, častější onemocnění ledvin,

Graf 1. Prevalence hyperurikémie a dny v USA v letech 1988–2008, National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)

2007–2008 prevalence dny 3,9 %
2007–2008 vs 1988–1994
prevalence dny + 1,2 % (95 % CI 0,6–1,9)
prevalence hyperurikémie + 3,2 % (95 % CI 1,2–5,2)
průměrná urikémie + 8,92 $\mu\text{mol/l}$



narůstající prevalence obezity, změna stravovacích návyků nebo extenzivní používání některých léků, zejména diuretik.

Hyperurikémie

Nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem vývoje dny je hyperurikémie. Její prevalence v populaci je nejčastěji udávána mezi 4–40 % [6]. Kyselina močová je u člověka konečným produktem metabolismu purinů exogenního i endogenního původu, které jsou prostřednictvím enzymatické kaskády metabolizovány na hypoxantin a xantin a za přispění enzymu xantinoxidáza (XO) na výsledný produkt kyselinu močovou. U většiny savců, s výjimkou lidí a primátů, tvoří součást jejich enzymatické výbavy i enzym urikáza, který katalyzuje přeměnu kyseliny močové na dobře rozpustný allantoin. Lidé a primáti proto mají vyšší sérové hladiny kyseliny močové ve srovnání s většinou savců. Role kyseliny močové v organismu je ambivalentní. V její struktuře jsou obsaženy labilní elektrony, a proto má značný oxidačně redukční potenciál. Na jedné straně je kyselina močová významným antioxidantem schopným vychytávat volné kyslíkové radikály a na druhé straně může být zdrojem urátových reaktivních forem kyslíku (např. urátový anion, aminokarbonyl). Bylo prokázáno, že v určitých situacích (zánět, ischemie) dochází ke zvýšení exprese enzymu XO v makrofázích a endoteliálních buňkách. Nadprodukce kyseliny močové může přispět k navození oxidačního stresu, který se podílí na rozvoji endoteliální dysfunkce a předčasné aterosklerózy [7].

Příčinou hyperurikémie může být zvýšený příjem purinů potravou, závislý na množství a skladbě stravy, konzumaci alkoholu a slazených nápojů. Údaje z USA poukazují na souvislost mezi nadměrnou konzumací nápojů slazených fruktózou a nárůstem prevalence

hyperurikémie, poruchy glukózové tolerance, obezity a metabolického syndromu [8]. K dalším příčinám hyperurikémie patří zvýšená produkce kyseliny močové v organismu v důsledku vrozeného metabolického defektu nebo z důvodu zvýšeného buněčného obrátu. Nejčastěji je ale hyperurikémie spojena se snížením exkrece kyseliny močové ledvinami (90 %). Příčinou tohoto stavu je buď vrozený defekt transportních mechanismů zajišťujících transport kyseliny močové v ledvinných tubulech, nebo častěji pokles ledvinných funkcí v důsledku chronického ledvinného onemocnění a rovněž v důsledku užívání některých léků, zejména diuretik.

Dna

Dna je klinický syndrom, který vzniká ve spojitosti s tvorbou a ukládáním krystalů natriumurátu v různých tkáních (např. pohybový aparát, ledviny). Riziko tvorby těchto usazenin významně narůstá s vyšší urikémií. Hladina nasycení natriumurátu v biologickém roztoku je při 37 °C přibližně 380 $\mu\text{mol/l}$. Jestliže koncentrace kyseliny močové v séru přesáhne tuto kritickou hranici, dochází k tvorbě krystalů natriumurátů a jejich depozici v tkáních. Prospektivní hodnocení, které sledovalo 2 046 zdravých dobrovolníků po dobu 14,9 roků, prokázalo významný nárůst incidence dnavé artritidy v závislosti na výši urikémie [9]. Zatímco roční incidence dnavé artritidy ve skupině osob s urikémií nižší než 416 $\mu\text{mol/l}$ činila 0,1 %, ve skupině osob s urikémií nad 530 $\mu\text{mol/l}$ narostla na 4,9 %. Incidence dnavé artritidy byla rovněž 3krát vyšší u nemocných s hypertenzí oproti normotenzním jedincům. Mezi prediktivní faktory vývoje dny, které nebyly nezávislé na výši urikémie, patřil věk, body mass index (BMI), hypertenze, hladina cholesterolu a konzumace alkoholu.

Přítomnost krystalů natriumurátu v kloubním prostředí je nezbytnou, ale jak se zdá ne jedinou podmínkou vývoje dnavé artritidy. Klinicky manifestní dna se projevuje pouze u malé části jedinců s hyperurikémií. Přesto ultrasonografické studie prokazují depozita natriumurátu v kloubech a šlachách dolních končetin až u 20–25 % asymptomatických jedinců s hyperurikémií [10]. Klinickým projevem dny na pohybovém aparátu je buď akutní dnavá artritida nebo rozvoj chronické tofózní dny. Významným spouštěcím faktorem akutního dnavého záchvatu může být náhlý pokles hladiny kyseliny močové u jedinců s již vytvořenými urátovými depozity. Uvolněné krystaly natriumurátu aktivují prostřednictvím toll-like receptorů polymerní proteinový komplex tzv. inflammasome v cytoplazmě zánětlivých buněk, což vede k produkci zánětlivých cytokinů, zejména interleukinu 1 β a dalších mediátorů zánětu [11]. Pokud dojde z důvodu depozice krystalů natriumurátu ve strukturách pohybového aparátu k jejich trvalému poškození, označujeme tento stav jako chronickou tofózní dnavou artritidu. Spolu s rozvojem sekundární osteoartrózy postižených kloubů vede chronická tofózní dna k poklesu fyzických schopností a k poklesu kvality života pacientů s tímto onemocněním.

Poškození ledvin v rámci dny může zahrnovat tvorbu urátových konkrementů v močových cestách, akutní a chronické změny ledvininného parenchymu. Riziko vývoje poškození ledvin u jedinců s hyperurikémií však zřejmě není vysoké [12]. Diskutuje se o tom, zda chronické onemocnění ledvin je následkem nebo spíše příčinou chronické hyperurikémie.

Hyperurikémie, dna a kardiovaskulární riziko

U jedinců s hyperurikémií a dnou se častěji objevují onemocnění, která jsou součástí metabolického syndromu (MS). MS je soubor onemocnění a rizikových faktorů, které se často vyskytují společně. K jeho základním komponentám patří viscerální obezita, porucha glycidového metabolismu, aterogenní dyslipidemie a arteriální hypertenze. Předpokládá se, že hlavním faktorem vedoucím k rozvoji metabolického syndromu, je inzulínová rezistence [13]. Jednotlivé složky MS se různou měrou podílejí na vzniku chronického zánětu, prokoagulačního stavu, oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce. MS tak představuje významný rizikový faktor pro rozvoj předčasné aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění a rovněž pro rozvoj diabetes mellitus 2. typu a některých zhoubných nádorů. V České republice trpí MS přibližně 25 % populace v produktivním věku a až 40 % seniorů. Sledování 8 807 osob starších 20 roků zařazených do národního výzkumu zdravotního stavu obyvatelstva (NHANES III), prováděného v USA v letech 1988–1994, prokázalo rozdíly v prevalenci MS mezi jedinci s dnou a bez dny [14]. Prevalence MS mezi pacienty s dnou byla 62,8 % (51,9–73,6), zatímco u jedinců bez dny 25,4 % (23,5–27,3). Riziko vývoje MS u pacientů s dnou bylo tedy zvýšeno téměř 5násobně (OR 4,96; 95% CI 3,17–7,75).

Studie španělských autorů, kteří sledovali 394 pacientů s dnou v průběhu 14 let, prokázala, že prevalence některých přidružených onemocnění zahrnujících dyslipidemii, hypertenzi, chronické onemocnění ledvin nebo diabetes mellitus v průběhu onemocnění dnou významně narůstá [15].

Řada prací prokázala, že celková a kardiovaskulární mortalita pacientů s dnou je zvýšená. V práci kanadských autorů, kteří sledovali 51 297 mužů ve věku 40–75 roků po dobu 12 let, bylo u nemocných s dnou oproti jedincům bez dny zvýšeno celkové riziko úmrtí o 28 % (RR 1,28; 95% CI 1,15–1,41), riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo zvýšeno o 38 % (RR 1,38; 95% CI 1,15–1,66) a riziko úmrtí z důvodu fatálního infarktu myokardu bylo zvýšeno dokonce o 55 % (RR 1,55; 95% CI 1,24–1,93) [16]. Pacienti s dnou měli rovněž významně zvýšené riziko nefatálního infarktu myokardu (RR 1,59; 95% CI 1,04–2,41).

Nejen dna, ale i samotná asymptomatická hyperurikémie představuje nezávislý rizikový faktor celkové i kardiovaskulární mortality. Zajímavá data poskytl opět výzkum NHANES III [17]. Do sledování bylo zařazeno celkem 15 773 osob starších 20 roků. Mortální data byla sledována až do roku 2006. Průzkum prokázal zvýšení rizika celkové mortality u pacientů s dnou o 42 % (HR 1,42; 95%

CI 1,12–1,82) a rizika kardiovaskulární mortality o 58 % (HR 1,58; 95% CI 1,13–2,19). Analýza dat dále prokázala, že každé zvýšení urikémie o 60 $\mu\text{mol/l}$ zvyšuje celkovou i kardiovaskulární mortalitu o 16 %. Po rozdělení souboru jedinců bez manifestní dny do 4 kvartilů podle výše urikémie byla celková i kardiovaskulární mortalita u osob zařazených do 2 nejvyšších kvartilů, ve srovnání s osobami zařazenými do nejnižšího kvartilu, zvýšena o 9 %, respektive 37 %.

Obdobná data poskytla i prospektivní studie, do které bylo zařazeno 1 423 finských mužů středního věku bez kardiovaskulárního onemocnění, diabetes mellitus a malignity [18]. Průměrná délka sledování byla 11,9 roků. Soubor byl rozdělen podle výše urikémie na 3 početně rovnoměrně rozdělené skupiny s urikémií pod 300 $\mu\text{mol/l}$, 300–349 $\mu\text{mol/l}$ a 350 $\mu\text{mol/l}$ a více. U osob s urikémií $\geq 350 \mu\text{mol/l}$ bylo riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin zvýšeno 2,7násobně proti osobám zařazeným do skupiny s nejnižší urikémií. Po eliminaci vlivu ostatních onemocnění, která jsou součástí MS, bylo toto riziko zvýšeno dokonce téměř 5násobně. I tato studie potvrdila, že samotná hyperurikémie představuje významný nezávislý rizikový faktor kardiovaskulární mortality. Jiné práce rovněž prokázaly, že hyperurikémie představuje nezávislý rizikový faktor nejen pro kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění, ale i pro ledvinové selhání, hypertenzi a diabetes mellitus 2. typu.

Podívejme se na problematiku vztahu mezi hyperurikémií a ostatními chorobami MS z opačného pohledu. Bylo prokázáno, že hyperurikémie je častěji přítomna u jedinců se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, tedy obecně u mužů, postmenopauzálních žen, obézních, u hypertoniků zejména s orgánovými komplikacemi, u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemií. U jedinců s hypertenzí a současně s metabolickým syndromem byla prokázána přímá korelace mezi hladinou kyseliny močové v séru a hodnotou BMI, lačnou glykemií a indexem inzulínové rezistence HOMA-IR [5]. Inzulínová rezistence může být zodpovědná za zvýšenou renální reabsorpci kyseliny močové [19]. Toto zjištění podporuje fakt, že až 76 % pacientů s hyperurikémií a chronickou tofózní dnou má rovněž MS.

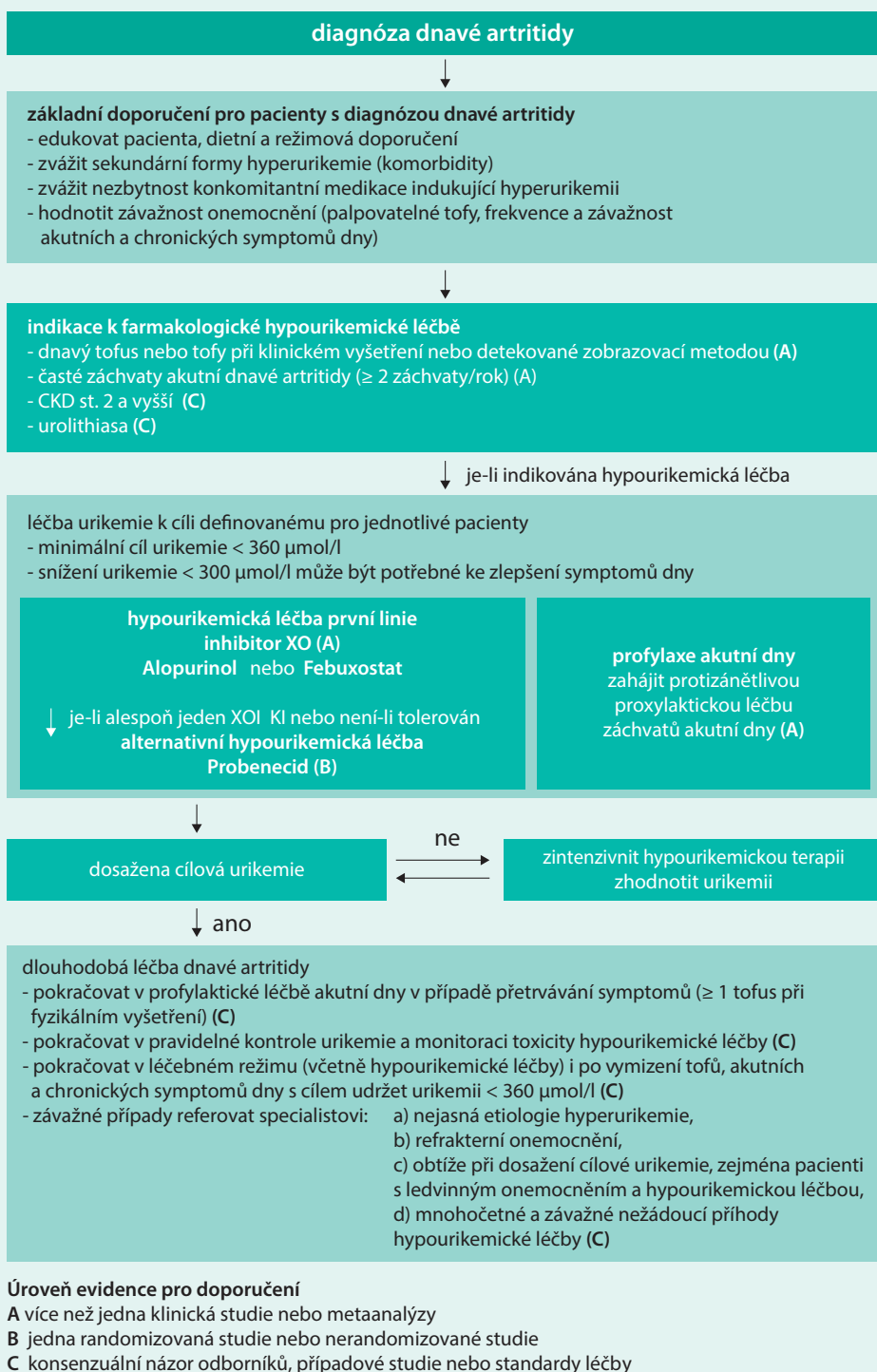
Některé práce prokázaly, že viscerální obezita je spojena s výskytem hyperurikémie bez depozice, ale i s depozicí krystalů natriumurátu. Takahashi et al prokázali přímou korelaci mezi množstvím viscerálního tuku a urikémií ($r = 0,37$; $p < 0,01$) a nepřímou korelaci s renální clearancí kyseliny močové ($r = -0,34$; $p < 0,05$) [20]. V jiné práci byl studován vliv snížení tělesné hmotnosti na sérovou hladinu kyseliny močové. Práce prokázala, že snížení hmotnosti o $7,7 \pm 5,4$ kg vedlo ke snížení frekvence akutních dnových záchvatů z $2,1 \pm 0,8$ na $0,6 \pm 0,7$ za měsíc ($p = 0,002$) [21].

Hyperurikémie může být na jedné straně rizikovým faktorem pro vývoj hypertenze a na straně druhé patologickým stavem podmíněným její přítomností. Recentní práce prokázala, že hypertenze je spojená s rizikem vývoje hyperurikémie [7]. Ve zmíněné práci byla

hyperurikemie přítomna u 25 % neléčených hypertoniků, 50 % hypertoniků léčených diuretiky a u více než 75 % jedinců s maligní hypertenzí. Zvýšené riziko hyperurikemie bylo zaznamenáno i u osob s prehypertenzí

(STK 120–140 mm Hg, DTK 80–90 mm Hg) a s mikroalbuminurií [22]. Jedinci s mikroalbuminurií měli statisticky významně vyšší hladiny kyseliny močové v séru ve srovnání s jedinci bez mikroalbuminurie. Tento vztah

Schéma. Terapie dny a hyperurikemie



nebyl pozorován u normotenzních osob. V jiné studii, do které bylo zařazeno 2 280 osob, z nichž u 892 mužů se vyvinula hypertenze během téměř 22letého sledování, byla hyperurikemie identifikována jako nezávislý rizikový faktor pro vývoj hypertenze (RR 1,10; 95% CI 1,06–1,15; $p < 0,001$) [23]. Tato asociace byla prokázána nezávisle na faktorech MS, konzumaci alkoholu a ledvinných funkcích.

Terapie dny a hyperurikemie

Terapie dnave artritidy zahrnuje léčbu akutních dnavých záchvatů, snahu o snížení sérové hladiny kyseliny močové s cílem snížit depozici natriumurátu v tkáních a rovněž prevenci opakování záchvatů dnave artritidy. Expertní skupina Evropské ligy proti revmatizmu (EULAR) publikovala svá doporučení k léčbě dny v roce 2006 [24]. Americká kolej revmatologů (ACR) zveřejnila svá dvoudílná doporučení k léčbě hyperurikemie a akutní dnave artritidy v roce 2012 [25,26] (schéma). Česká revmatologická společnost vydala svá doporučení k léčbě dnave artritidy rovněž v roce 2012 [27].

Jak již bylo uvedeno dříve, hyperurikemie je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj dnave artritidy, ledvinného postižení a dalších onemocnění. Základním předpokladem léčby pacientů s chronickou dnou je proto snížení sérové hladiny kyseliny močové s cílem podpořit rozpouštění depozit natriumurátu v tkáních a prevence jejich vzniku. Podle doporučení EULAR a ACR může být tohoto cíle dosaženo, pouze pokud je sérová hladina kyseliny močové snížena pod hodnotu 360 $\mu\text{mol/l}$, případně u rizikových pacientů až pod hodnotu 300 $\mu\text{mol/l}$ [24–27]. Léčba hyperurikemie by měla být komplexní a měla by zahrnovat jak nefarmakologické, tak farmakologické postupy.

Nepostradatelnou součástí léčby hyperurikemie jsou režimová opatření. V klinické praxi však nejsou vždy uplatňována. K významným nezávislým rizikovým faktorům vývoje hyperurikemie patří vysokopurinová dieta, konzumace alkoholu a slazených nápojů, centrální obezita, hypertenze a inzulinová rezistence. Z potravin je nutno omezit zejména konzumaci masa a mořských plodů. Dieta s nízkým obsahem purinů je schopna snížit sérovou hladinu kyseliny močové o 10–15 %. Doporučována je redukce hmotnosti, omezení konzumace alkoholu, zejména piva a destilátů, a fruktózou slazených nápojů. Důležité je dbát na dostatečný příjem tekutin, který zajistí přiměřený objem moči. Nezbytnou součástí léčby hyperurikemie by mělo být i ovlivnění ostatních rizikových faktorů přispívajících k celkovému kardiovaskulárnímu riziku pacientů s dnou, zejména korekce hypertenze a poruch metabolismu cukrů a tuků. V neposlední řadě je nutné myslet na racionální farmakoterapii léky, které mohou zvyšovat hladinu kyseliny močové.

Indikace k zahájení hypourikemické léčby:

- opakované záchvaty (více než 1) akutní dnave artritidy
- chronická tofózní dna
- radiografické známky postižení kloubů dnovou artritidou

- dnave tofy
- komplikace hyperurikemie (nefrolitiáza)
- postižení ledvin (intersticiální nefritida)
- nemocní s asymptomatickou hyperurikemií se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem

Hypourikemická léčba by neměla být zahájena, upravována nebo ukončována v průběhu akutního dnaveho záchvatu. Důvodem je mobilizace depozit natriumurátu, která by mohla být příčinou zhoršení projevů akutní dny.

Základním lékem je alopurinol, který je k léčbě hyperurikemie používán již od roku 1965 [28]. Alopurinol je purinový inhibitor enzymu XO, který inhibuje redukovanou formu tohoto enzymu. Je metabolizován převážně v játrech na svůj aktivní metabolit oxipurinol. Přibližně 10 % denní dávky je vylučováno glomerulární filtrací v podobě alopurinolu a 70 % v podobě oxipurinolu, zbývajících 20 % denní dávky je vyloučeno v nezměněné formě stolici. U pacientů s renální insuficiencí se clearance alopurinolu a jeho aktivního metabolitu snižuje, což může vést ke zvýšení jejich plazmatických hladin a nárůstu toxicity. U pacientů s renální insuficiencí by denní dávka alopurinolu neměla přesáhnout 100 mg, což značně omezuje jeho terapeutické použití a snižuje pravděpodobnost dosažení cílové urikemie. Při terapii alopurinolem je nutné počítat rovněž s jeho toxicitou (5 %), zejména s projevy gastrointestinální intolerance, hepatotoxicitou, útlumem kostní dřeně, bolestmi hlavy nebo hypersenzitivní reakcí.

V roce 2012 byl na český trh uveden nový lék této skupiny febuxostat. Jedná se o silný, nepurinový selektivní inhibitor XO, který inhibuje jak oxidované, tak redukované formy tohoto enzymu [29]. Při terapeutických koncentracích febuxostat neinhibuje další enzymy účastnící se metabolismu purinů a pyrimidinů. Metabolizuje se v játrech konjugací v enzymatickém systému uridindifosfátglukuronosyltransferázy a oxidací v systému cytochromu P450, jehož aktivitu neovlivňuje. Eliminace z organismu se poté děje játry i ledvinami. Farmakokinetika febuxostatu není významně ovlivněna poklesem ledvinných nebo jaterních funkcí. U pacientů s mírným nebo středně závažným poklesem ledvinných a jaterních funkcí a u osob vyššího věku proto není nutná úprava dávky. Léčba febuxostatem je indikována v případech, v nichž léčba alopurinolem nevede k dosažení cílové urikemie $\leq 360 \mu\text{mol/l}$, u nemocných, u kterých je léčba alopurinolem spojena s výskytem nežádoucích příhod nebo v případech, kdy je léčba alopurinolem kontraindikována. V rozsáhlém klinickém výzkumu byl febuxostat účinnější ve srovnání s alopurinolem 300 mg resp. 100 mg denně ve snížení sérové hladiny kyseliny močové pod doporučených 360 $\mu\text{mol/l}$ [30–32]. Dlouhodobá léčba febuxostatem vedla k redukcí počtu akutních dnavých záchvatů a k redukcí velikosti a počtu dnavých tofů [32–35]. Doporučená denní dávka febuxostatu je 80 mg v jedné denní dávce podávané nezávisle na příjmu stravy. Pokud po 2–4 týdnech léčby přetrvává zvýšená sérová hladina kyseliny močové $> 360 \mu\text{mol/l}$, může být dávka zvýšena na 120 mg jednou denně. Rovněž při

léčbě febuxostatem je nutné počítat s rizikem nežádoucích příhod. Poruchy jaterních testů se objevují u 3–5 % pacientů. Alergické reakce jsou poměrně vzácné. Léčbu febuxostatem není doporučeno zahajovat u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo městnavým srdečním selháním. Důvodem byl vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod ve studiích APEX a FACT. Výsledky těchto studií měla potvrdit nebo vyvrátit studie CONFIRMS, která zmíněné riziko nepotvrdila. Studie neprokázala žádné statisticky významné rozdíly mezi febuxostatem a alopurinolem ani příčinnou souvislost mezi zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod a léčbou febuxostatem. Přesto bylo zmíněné doporučení ponecháno v platnosti. Při současné léčbě febuxostatem a 6-merkaptopurinem nebo azatioprinem je třeba pacienty pečlivě monitorovat a před zahájením léčby snížit dávky merkaptopurinu nebo azatioprinu podobně jako při léčbě alopurinolem. Febuxostat v dávce 80 mg denně může být nově používán i u pacientů, kteří jsou současně léčeni teofylinem bez rizika zvýšení jeho plazmatických hladin. Přesto se doporučuje opatrnost při současném užívání obou preparátů.

Další alternativou léčby hyperurikémie, zejména u pacientů, u kterých předpokládáme poruchu exkrece urátů ledvinami, jsou urikosurika (probenecid, sulfinpyrazon a benzbromaron). Tyto léky zvyšují renální exkreci kyseliny močové tím, že zabraňují její zpětné resorpci v ledvinných tubulech [28]. Urikosurika nejsou v současnosti v České republice registrovaná. Je možné je získat pouze formou mimořádného dovozu. Jsou indikována u pacientů s hyperurikémií bez poškození ledvinných funkcí a při nesnášenlivosti inhibitorů XO. Např. benzbromaron je účinnější než alopurinol i u pacientů s mírným ledvinným postižením, jeho použití je však limitováno jeho hepatotoxicitou.

U pacientů, kteří mají současně hypertenzi nebo hyperlipidemii, je možné zvážit podání antihypertenziva losartanu, případně hypolipidemika fenofibrátu, které mají rovněž urikosurické účinky.

Terapeutické ovlivnění zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů s hyperurikémií a dnou

Položme si nyní otázku, zda úspěšná farmakologická léčba hyperurikémie může přispět k redukci rizika celkové a kardiovaskulární mortality pacientů s hyperurikémií a dnou. Ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích, do kterých byly zařazováni pacienti s chronickým srdečním selháním (New York Heart Association třídy II–III), byl sledován vliv terapie alopurinolem trvající 1 měsíc na endoteliální dysfunkci [36]. K hodnocení byla použita venózní okluzní pletyzmografie hodnotící krevní tok na předloktí. V první studii byla srovnávána terapie alopurinolem 300 mg a 600 mg denně s placebem a v druhé studii byla srovnávána terapie probenecidem 1 000 mg denně s placebem. Alopurinol v dávce 600 mg/den signifikantně zvyšoval průtok krve předloktím v odpovědi na podání acetylcholinu ve srovnání s alopurinolem v dávce

300 mg/den a placebem. Probenecid neměl žádný efekt na endoteliální funkce. Léčba vysokou dávkou alopurinolu 600 mg/den vedla ke kompletní eliminaci oxidačního stresu navozeného podáním kyseliny askorbové. Léčba vysokými dávkami alopurinolu tedy zlepšovala endoteliální dysfunkci svou schopností redukovat navozený oxidační stres, nikoli pouze snížením sérové hladiny kyseliny močové.

V letošním roce byly zveřejněny výsledky metaanalýzy klinických studií hodnotících vliv léčby alopurinolem na endoteliální dysfunkci [37]. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 11 studií (2 observační a 9 randomizovaných). Do jednotlivých studií byl zařazen relativně nízký počet pacientů. Endoteliální dysfunkce byla hodnocena rozdílnými metodami. Ve studiích hodnotících endotel dependentní vazodilataci (Flow Mediated Dilation, vazodilatace acetylcholinem) vedla léčba alopurinolem ke zlepšení endoteliální dysfunkce. V jedné studii hodnotící endotel independentní vazodilataci (vazodilatace nitroprusidem sodným) neměla léčba alopurinolem žádný vliv na endoteliální dysfunkci.

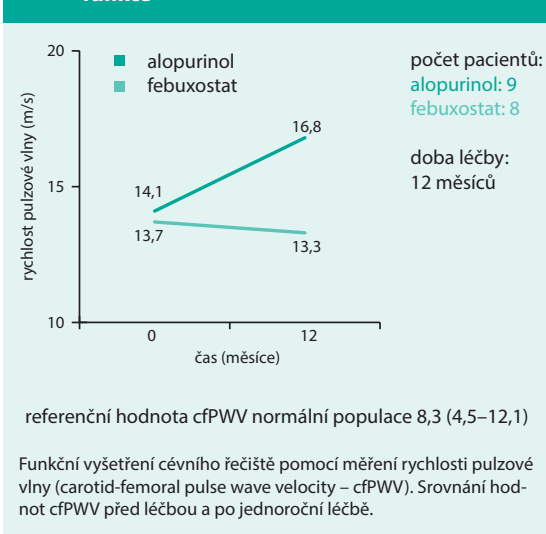
V roce 2013 byla publikována analýza dat ze studie EXCEL [38]. Do této dlouhodobé otevřené studie, která sledovala dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby febuxostatem nebo alopurinolem, přecházeli pacienti s hyperurikémií a dnou, původně zařazení do 2 velkých klinických hodnocení 3. fáze (APEX, FACT). Kohortu tvořilo celkem 1 086 pacientů léčených iniciálně febuxostatem 80 mg nebo 120 mg denně nebo alopurinolem 300 mg denně. Léčba mohla být upravována tak, aby se cílová urikémie pohybovala v rozpětí ≥ 180 a < 360 $\mu\text{mol/l}$. Pro hodnocení bylo vybráno 551 pacientů, kteří byli v průběhu celé studie (≤ 48 měsíců) léčeni pouze febuxostatem. Analýza prokázala pozitivní vliv léčby febuxostatem na ochranu ledvinných funkcí. Každé dlouhodobé snížení sérové hladiny kyseliny močové o 60 $\mu\text{mol/l}$ u pacientů s dnou bylo spojeno s udržením glomerulární filtrace vyšší o 1,15 ml/min. Obdobné výsledky byly pozorovány i v jiné práci sledující léčbu hyperurikémie febuxostatem u 116 pacientů s dnou po dobu až 5 roků. V současné době probíhá klinické hodnocení, které si klade za cíl sledovat vliv febuxostatu na ochranu ledvinných funkcí u pacientů s asymptomatickou hyperurikémií a chronickým onemocněním ledvin (CKD) stupně 3.

V recentní prospektivní studii byli sledováni nově diagnostikovaní pacienti s dnou starší 40 roků, kteří neměli známky kardiovaskulárního onemocnění [39]. Pacienti byli rozděleni na 2 podsoubory zahrnující stejné počty pacientů léčených alopurinolem (2 483 pacientů) a bez léčby alopurinolem. Obě kohorty se nelišily v parametrech věku, pohlaví, výskytu diabetes mellitus, hypertenze, dyslipidemie a fibrilace síní. Riziko vzniku kardiovaskulárních příhod bylo v průběhu sledování (medián 5,25 roků) dokonce mírně vyšší ve skupině léčené alopurinolem než ve skupině neužívající tento lék (HR 1,25; 95% CI 1,10–1,41). Pacienti léčení urikosuriky měli mírně nižší riziko vývoje kardiovaskulárních příhod ve srovnání s pacienty léčenými alopurinolem (HR 0,83; 95% CI 0,73–0,95).

V letošním roce byly zveřejněny výsledky prospektivní studie, která srovnávala vliv 12měsíční léčby inhibitory XO alopurinolem a febuxostatem na parametry oxidačního stresu a vaskulární funkce u pacientů s chronickou tofózní dnou [40]. Do studie byli zařazováni pacienti s těžkou formou onemocnění (dnavé tofy, velký počet postižených kloubů, dlouhé trvání choroby, časté akutní dnavé záchvaty). Před vstupem do studie byla u všech pacientů optimalizována léčba přidružených onemocnění, zejména hypertenze, dyslipidemie a diabetes mellitus a tato léčba nebyla v jejím průběhu měněna. V opačném případě byl pacient ze sledování vyřazen. Do studie bylo zařazeno celkem 19 pacientů a 12měsíční léčbu dokončilo 17 z nich. Dva pacienti byli vyřazeni, jeden z důvodu nasazení esomeprazolu pro gastroezofageální reflux a druhý z důvodu nasazení perorálních antikoagulantů pro intermitentní fibrilaci síní. Primární cíle studie zahrnovaly sledování sérové hladiny kyseliny močové a laboratorních parametrů zánětu (C-reaktivní protein – CRP, tumor nekrotizující faktor α – TNF α). K sekundárním cílům patřilo monitorování laboratorních parametrů oxidačního stresu a funkční vyšetření cévního řečiště pomocí měření rychlosti pulzové vlny (carotid-femoral pulse wave velocity – cfPWV). Velikost vybraného dnavého tofu byla měřena pomocí ultrasonografie. Devět pacientů bylo léčeno alopurinolem a 8 pacientů febuxostatem. Oba soubory se významně nelišily ve většině vstupních parametrů s jedinou výjimkou vyššího zastoupení jedinců se sníženou funkcí ledvin (eGFR < 60 ml/min) mezi pacienty léčenými febuxostatem. Všichni zařazení pacienti byli současně nekuřáci. Léčba byla vedena s cílem dosáhnout cílové hodnoty urikémie < 360 μ mol/l. U pacientů se sníženou funkcí ledvin byla proto přednostně zahajována léčba febuxostatem, protože se předpokládala nutnost zvyšovat dávku alopurinolu nad 300 mg denně. 16 ze 17 pacientů současně dostávalo profylaktickou léčbu akutních dnavých záchvatů, kolchicin v dávce 0,5 mg denně nebo ibuprofen 600 mg denně.

V obou skupinách bylo dosaženo významného snížení urikémie. V případě alopurinolu (průměrná dávka 461 mg/den) klesla průměrná sérová hladina kyseliny močové po roce léčby na hodnotu 298 ± 47 μ mol/l ($p < 0,004$), v případě febuxostatu (průměrná dávka 90 mg/den) pak na hodnotu 286 ± 97 μ mol/l ($p < 0,001$). Hodnoty CRP se v obou skupinách v průběhu léčby významně neměnily. Iničiálně vyšší hladiny TNF α významně klesaly v průběhu studie pouze u pacientů léčených febuxostatem. Ve skupině pacientů léčených alopurinolem k poklesu hladiny TNF α nedocházelo. Frekvence akutních dnavých záchvatů klesla v obou skupinách ze $4,4 \pm 1,9$ případů za rok na $0,4 \pm 0,8$ případů. U všech pacientů došlo k významnému zmenšení velikosti sledovaného dnavého tofu, ve skupině léčené alopurinolem o 62 %, ve skupině léčené febuxostatem o 64 %. Ze sledovaných parametrů oxidačního stresu docházelo pouze k poklesu aktivity NADPH oxidázy (NOX) u všech léčených pacientů. V případě jedinců léčených

Graf 2. Vliv alopurinolu a febuxostatu na vaskulární funkce



febuxostatem byl pokles aktivity statisticky významný. U ostatních parametrů oxidačního stresu nedocházelo k významným změnám.

Zajímavé výsledky přineslo hodnocení cfPWV. Vstupní hodnoty se mezi oběma soubory významně nelišily (alopurinol: $14,1 \pm 3,4$ m/s; febuxostat: $13,7 \pm 2,7$ m/s). Všichni pacienti měli vstupní hodnoty cfPWV vyšší, než jsou referenční hodnoty běžné populace (průměr 8,3; 4,4–12,1 m/s), což dokumentovalo narušené vaskulární funkce pacientů s chronickou tofózní dnou. V průběhu 12 měsíců léčby došlo k signifikantnímu nárůstu hodnoty cfPWV ($16,8 \pm 4,3$ m/s, $p = 0,001$) ve skupině léčené alopurinolem, zatímco ve skupině léčené febuxostatem zůstávaly hodnoty cfPWV na stejné úrovni ($13,3 \pm 2,3$ m/s, $p = 0,55$), graf 2.

Studie potvrdila, že léčba alopurinolem a febuxostatem je účinná ve snížení sérové hladiny kyseliny močové, redukcí počtu dnavých záchvatů a velikosti dnavých tofů, ale febuxostat navíc dokázal účinně předcházet progresi postižení cévní stěny u pacientů s chronickou tofózní dnou.

Závěr

Dna představuje heterogenní skupinu metabolických onemocnění, pro kterou je charakteristická tvorba a ukládání depozit krystalů natriumuratů v různých tkáních. V důsledku depozice natriumuratů ve strukturách pohybového aparátu se rozvíjí dnavá artritida, která je nejčastější artritidou mužů starších 40 let. Nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem pro rozvoj dny je hyperurikémie. Prevalence hyperurikémie a dny v posledních desetiletích narůstá. Mezi hlavní příčiny tohoto stavu patří zvyšující se průměrný věk, častější onemocnění ledvin, narůstající prevalence obezity, změna stravovacích návyků nebo extenzivní používání diuretik. Riziko tvorby depozit natriumuratů narůstá v závislosti

na výši sérové hladiny kyseliny močové. Za určitých situací může přítomnost krystalů kyseliny močové vést k vyvolání zánětlivé reakce manifestující se akutním dnavým záchvatem. Neadekvátní léčba dny může přispět k rozvoji chronické dnové artritidy a k tvorbě dnavých tofů v měkkých tkáních. Pacienti s opakovanými dnavými záchvaty a chronickou tofózní dnou vyžadují kromě režimových opatření dlouhodobou léčbu snižující sérovou hladinu kyseliny močové. Cílem léčby by mělo být dosažení urikémie < 360 $\mu\text{mol/l}$. Pouze takto cílená léčba je schopna snížit frekvenci akutních dnavých záchvatů, bránit rozvoji chronické dny a vést k redukci velikosti a počtu dnavých tofů. Ke snížení sérové hladiny kyseliny močové se nejčastěji používají inhibitory XO alopurinol a nověji febuxostat.

U mnoha pacientů s hyperurikémií a dnou bývají přítomny přidružené rizikové faktory a onemocnění, která jsou součástí MS. Prevalence dyslipidemie, hypertenze, chronického onemocnění ledvin nebo diabetes mellitus v průběhu onemocnění dnou významně narůstá. Bylo zjištěno, že dna i samotná hyperurikémie představují nezávislý rizikový faktor celkové a kardiovaskulární morbidita a mortality.

Výsledky některých prací naznačily, že terapie inhibitory XO může přispět ke snížení kardiovaskulárního rizika pacientů s hyperurikémií a dnou. Hyperurikémie a s ní spojená zvýšená aktivita enzymu XO přispívá k rozvoji oxidačního stresu, který se podílí na vzniku endoteliální dysfunkce a poškození cévní stěny. Některé práce prokázaly pozitivní ovlivnění vaskulárních funkcí alopurinolem. Metaanalýza několika klinických studií však nepřinesla jednoznačné výsledky. Navíc se ukazuje, že pozitivní efekt na vaskulární funkce mají pouze vysoké dávky alopurinolu.

Prospektivní studie, která srovnávala vliv léčby alopurinolem a febuxostatem na parametry oxidačního stresu a vaskulární funkce, potvrdila, že oba léky vedly k účinnému snížení sérové hladiny kyseliny močové, snížení frekvence dnavých záchvatů a zmenšení velikosti dnavých tofů u pacientů s chronickou tofózní dnou. Avšak pouze léčba febuxostatem vedla ke snížení zánětlivé odpovědi, oxidačního stresu a stabilizaci vaskulárních funkcí. Tento rozdíl lze zřejmě vysvětlit vyšší afinitou febuxostatu k enzymu XO, a tím výraznějším vlivem na jeho aktivitu. V jedné z prací byl srovnáván efekt alopurinolu a febuxostatu na inhibici aktivity XO vázané na endoteliální buňky [41]. Febuxostat vykazoval významně vyšší afinitu k tomuto enzymu. Srovnatelného inhibičního efektu bylo dosaženo pouze vysokými dávkami alopurinolu okolo 600 mg denně.

Závěrem lze konstatovat, že u pacientů s opakovanými dnavými záchvaty nebo s chronickou tofózní dnou vede léčba febuxostatem a vyššími dávkami alopurinolu k efektivnímu snížení sérové hladiny kyseliny močové, a tím ke zlepšení klinických příznaků onemocnění. Febuxostat, díky svému silnému inhibičnímu potenciálu na aktivitu XO, může výraznějším způsobem potlačit zánětlivou odpověď organismu, snižovat

oxidační stres a bránit tak poškození cévní stěny. Ve svém důsledku tak může léčba inhibitory XO, zejména febuxostatem, vést ke snížení kardiovaskulární morbidita a mortality pacientů s hyperurikémií a dnou.

Literatura

1. Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1301–1311.
2. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 267–272.
3. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7): 960–966.
4. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4(3): 130–136.
5. Grassi D, Ferri L, Desideri G et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2013; 19(13): 2432–2438.
6. Pavelka K. Dna (arthritis urica). In: Pavelka K, Rovenský J et al. *Klinická reumatologie*. Galén: Praha 2003: 347–358. ISBN 8072621742.
7. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6): 1183–1190.
8. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolite syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(3): F625–F631.
9. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82(3): 421–426.
10. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC et al. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27(6): 592–595.
11. Žurek M. Patogeneze, diagnostika a léčba dny. *Vnitř Lék* 2006; 52(7–8): 736–741.
12. Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron* 1999; 81(Suppl 1): 45–49.
13. Souček. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2009; 55(6): 618–621.
14. Choi HK, Ford ES, Li C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57(1): 109–115.
15. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 177–182.
16. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116(8): 894–900.
17. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013; 106(7): 647–658.
18. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164(14): 1546–1551.
19. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266(21): 3008–3011.
20. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z et al. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism* 1997; 46(10): 1162–1165.
21. Desseins PH, Shipton EA, Stanwix AE et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated

- fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(7): 539–543.
22. Lee JAE, Kim YG, Choi YH et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47(5): 962–967.
 23. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48(6): 1031–1036.
 24. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1312–1324.
 25. 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.
 26. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(10): 1447–1461.
 27. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dnové artritidy. *Čes Revmatol* 2012; 20(2): 82–92.
 28. Pavelka K. Terapie dny. In: Pavelka K et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Grada Publishing: Praha 2005: 345–351. ISBN 80–247–0459–5.
 29. Okamoto K, Nishino T. Crystal structures of mammalian xanthine oxidoreductase bound with various inhibitors: allopurinol, febuxostat, and FYX-051. *J Nippon Med Sch* 2008; 75(1): 2–3.
 30. Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(9): 1014–1024.
 31. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59(11): 1540–1548.
 32. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2450–2461.
 33. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful long term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009; 36(6): 1273–1282.
 34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-year findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(2): 188–194.
 35. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3): 916–923.
 36. George J, Carr E, Davies J et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114(23): 2508–2516.
 37. Kanbay M, Siritopol D, Nistor I et al. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 39(4): 348–356.
 38. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S et al. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med* 2013; 125(1): 106–114.
 39. Kok VC, Horng JT, Chang WS et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One* 2014; 9(6): e99102. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0099102>>.
 40. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int* 2014; 34(1): 101–109.
 41. Malik UZ, Hundley NJ, Romero G et al. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO: implications for targeting vascular ROS production. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(1): 179–184.

doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.

✉ petr.nemec@fnusa.cz

Revmatologická ambulance II. interní kliniky LF MU
a FN u sv. Anny, Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 14. 7. 2014

Přijato po recenzi 19. 8. 2014