

Diagnostika a terapie dny

Karel Pavelka

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Dna je zánětlivé, metabolicky podmíněné onemocnění indukované krystaly. Prevalence dny stále vzrůstá. V klinické praxi je často špatně diagnostikována a terapie především akutního záchvatu není adekvátní. V první části publikace jsou rozebírány diagnostické možnosti dnavé artritidy. Především je zdůrazněna výhodnost analýzy synoviálního výpotku a přímého průkazu krystalů v polarizačním mikroskopu. Při nedostupnosti materiálu na krystalografickou analýzu je nutné použít kombinaci klinických kritérií tak, jak např. uvádí ve svých doporučeních Evropská liga proti revmatismu (EULAR). V druhé části je rozebírána terapie dny, která je rozdělena na období asymptomatické hyperurikémie, akutního dnavého záchvatu, interkritického období a chronické tofózní dny. Asymptomatickou hyperurikemii léčíme pouze při opakovaně vyšších urikemiích než 540 $\mu\text{mol/l}$ nebo při přítomnosti dalších rizikových faktorů a komorbidit. Pro léčbu akutního dnavého záchvatu je důležitější včasné zahájení léčby než výběr preparátu. Alternativou jsou NSA, kolchicin nebo glukokortikoidy. Nově registrovaným lékem pro léčbu refrakterního akutního zánětu je inhibitor IL1 kanakinumab. Při léčbě hyperurikémie se uplatňují režimová opatření, dietní opatření, abstinence a hypourikemická léčba. K dispozici jsou inhibitory xantinoxidázy alopurinol a febuxostat, který je vhodnější u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí. Novým lékem pro léčbu těžké refrakterní tofózní dny je peglotikáza.

Klíčové slova: dnavá artritida – kolchicin – nesteroidní antirevmatika

Diagnosing and therapy of gout

Summary

Gout is an inflammatory, metabolically conditioned crystal-induced disease. Prevalence of gout is on the increase. In clinical practice it is frequently wrongly diagnosed and the therapy of acute attacks in particular is not adequate. The first part of the publication discusses diagnostic possibilities of gouty arthritis. First of all the advantage of the analysis of synovial exudate and of direct evidence of crystals in the polarization microscope is emphasized. If the material for crystallographic analysis is not available, it is necessary to use a combination of clinical criteria as specified e.g. in the recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR). The second part focuses on the therapy of gout which is divided into the periods of asymptomatic hyperuricemia, acute gouty attack, intercritical and chronic tophaceous gout. Asymptomatic hyperuricemia is only treated when uricemia greater than 540 $\mu\text{mol/l}$ occur repeatedly, or when other risk factors and comorbidities are present. In the treatment of acute gouty attack its early start is more important than the choice of a preparation. Alternatives are NSA, colchicine or glucocorticoids. A newly registered medicine for the treatment of refractory acute inflammation is the IL-1 inhibitor canakinumab. The treatment of hyperuricemia involves regimen and diet measures, abstinence and hypouricemic therapy. Available are the xanthine oxidase inhibitors, allopurinol and febuxostat; the latter is better suited for patients with moderate renal insufficiency. A new medicine for the treatment of severe refractory tophaceous gout is pegloticase.

Key words: gouty arthritis – colchicine – nonsteroidal antirheumatic drugs

Úvod

Dnavá artritida je zánětlivé revmatické onemocnění způsobené ukládáním krystalů natrium urátu do kloubů a měkkých tkání v důsledku zvýšené hladiny kyseliny močové v plazmě (hyperurikémie). Dna patří mezi metabolická onemocnění a mezi onemocnění vyvolaná krystaly. Zároveň jde o zánětlivé onemocnění s imunitní komponentou, přičemž imunopatologie se nacházející především v oblasti vrozené imunity.

Dna je časté onemocnění, které postihuje 1–2 % populace, jeho prevalence se zvyšuje u mužů starších 65 let na 7 % a u žen starších 85 let nad 3 % [1]. Např. ve studii v USA za pomoci patientského dotazníku byl pozorován výskyt dny 3,9 % [2]. Příčiny zvyšující se prevalence dny jsou následující: zvyšující se výskyt tzv. komorbidit, které mají vztah k hyperurikemii, jako je hypertenze, obezita, metabolický syndrom, diabetes 2. typu a chronické onemocnění ledvin. Dalšími faktory

Tab. 1. Příčiny hyperurikémie

	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 fosforibózy/transferázy	
	deficience fruktóza-1 fosfát aldolázy	
získané příčiny	dieta s vysokým obsahem purinů	hypertenze, chronické selhání ledvin (jakékoliv etiologie)
	hypertriglyceridemie	léky: cyklosporin, tiazidy, furosemid (a další kličková diuretika), etanbutol, pyrazinamid
	konzumace alkoholu	intoxikace olovem
	myeloproliferativní onemocnění	pooperační dehydratace a lačnění
	lymfoproliferativní onemocnění	toxemie v těhotenství
	chemoterapie	
	psoriáza	

jsou nevhodné dietní návyky, zvyšující se konzumace alkoholu a předepisování tiazidových a kličkových diuretik u kardiovaskulárních onemocnění.

Klasifikace hyperurikémie a dny

Zvýšená hladina kyseliny močové je definována jako hodnota $> 400 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $> 360 \mu\text{mol/l}$ u žen. Každá hyperurikémie by měla být klasifikována jako primární (idiopatická) nebo sekundární, která vzniká v návaznosti na jiné onemocnění nebo používání léků (tab. 1). U každého pacienta je nutné zjistit léky, které užívá a které mohou mít vztah k hyperurikémii. Je také vhodné analyzovat užívané léky z hlediska jejich nezbytnosti pro pacienta, a zda je možné je vysadit, či nahradit jinou alternativou. Toto se týká např. tiazidových a kličkových diuretik. Je také diskutován vliv nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové, která se používá v indikaci prevence ischemické choroby srdeční (ICHS), na vznik hyperurikémie. Celkový přínos kyseliny salicylové pro pacienta je hodnocen jako vyšší než mírný vliv kyseliny salicylové na hladinu urikémie. Proto je doporučeno v léčbě nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové u dnaveců pokračovat.

Podle patogeneze vzniku hyperurikémie může být dále hyperurikémie klasifikována jako hyperurikémie z nadprodukce urátů nebo z jejich nedostatečného vylučování. V klinické praxi převažují pacienti s dnou primární, nicméně sekundární dnou je nutné vždy vyloučit, neboť dna může být projevem jiného, závažného a zatím nepoznaného onemocnění.

Diagnóza dny

Základem diagnózy je **klinické vyšetření**. Anamnéza zahrnuje pečlivou rodinnou anamnézu, anamnézu jiných onemocnění asociovaných s dnou (tab. 2), dále pak rozbor možných vyvolávajících faktorů a samozřejmě rozbor vlastního kloubního onemocnění. Podezření na

Tab. 2. Onemocnění asociovaná s dnou

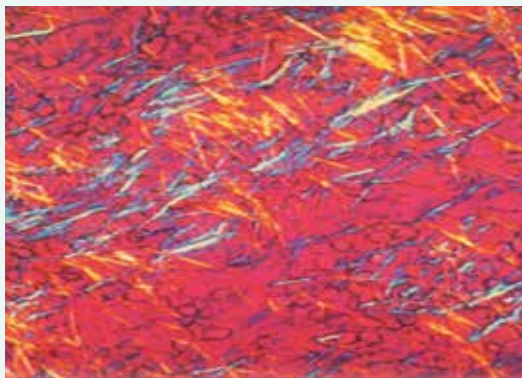
obezita
metabolický syndrom
hypertenze
diabetes
ateroskleróza

dnou musí vzbudit každá monoartritida nebo oligoartritida především dolních končetin, zvláště u mužů středního věku. Klasický obraz podagry se zarudnutím a epizodickým průběhem kořenového kloubu palce nohy se vyskytuje především u mladších nemocných a více u mužů, ve vyšším věku nad 70 let již převažují spíše polyartikulární a méně typické obrazy. Polyartritida může do jisté míry připomínat revmatoidní artritidu. Zde se již vyrovnává poměr mužů a žen a přibývá sekundárních forem dny při užívání diuretik (tab. 3). Velmi důležité je i vlastní fyzikální vyšetření především kloubů, dále je třeba pátrat po přítomnosti tofů na ušních boltcích, na extenzorových částech kloubů a v oblasti burs (např. bursa olecrani, Achillova šlacha).

Základním stavebním kamenem diagnózy je **průkaz urátových krystalů**. Téměř výhradně se k analýze používá kloubní výpotek, méně často tkáň získaná z tofu, protože ta většinou vyžaduje invazivní výkon k získání materiálu na analýzu. Nejčastěji se provádí punkce z kolenního kloubu, ale někdy i z metatarzofalangeálního kloubu palce u nohy či jiného přístupného kloubu s předpokládaným výpotkem. Krystaly natrium urátu jsou viditelné i v běžném mikroskopu, ale k jejich jednoznačné identifikaci slouží především kompenzovaný polarizační mikroskop, ve kterém se krystaly jeví jako negativně dvojlomné (obr. 1). Výpotek při dnave

Tab. 3. Rozdíly mezi typickou dnou a dnou se začátkem ve stáří. Upraveno podle [20]

rys	typická dna	dna se začátkem ve stáří
věk při začátku obtíží	vrchol mezi 30. a 40. rokem věku	> 65 let
distribuce podle pohlaví	muži > ženy	muži = ženy
klinická prezentace	akutní monoartritida	polyartikulární začátek častější
	dolní končetiny (podagra 60 %)	horní končetiny častější
		častěji postižené prsty
tofy	po letech záchvatů	může vzniknout časné i bez atak v minulosti
	lokty > prsty	častěji prsty
asociované rysy	obezita	renální insuficience
	hyperlipidemie	užívání diuretik (zvláště ženy)
	hypertenze	alkoholizmus méně častý
	výrazný alkoholizmus	

Obr. 1. Krystaly natrium urátu z tofu v polarizačním mikroskopu

artritidě je silně zánětlivý s počtem leukocytů vyšším než 2 000/μl, ale často přesahujícím 20 000/μl. V rámci diferenciální diagnózy akutní dnavé artritidy je nutné vždy poslat výpotek na kultivaci k vyloučení septické artritidy.

Z **laboratorních metodik** se provádí vyšetření krevního obrazu a reaktantů akutní fáze (FW a CRP), které bývají silně zvýšené. Klíčové je i stanovení urikemie, které se doporučuje provádět 2krát v odstupu 2 týdnů. Při interpretaci výsledku urikemie je však nutná obezřetnost, protože na jedné straně může být hladina kyseliny močové u některých záchvatů normální, na druhé straně většina pacientů s hyperurikémií dnu nemá. Dalším možným vyšetřovacím postupem je vyšetření vylučování urátů močí za 24 hod. Do jisté míry umožňuje rozlišovat pacienty s nadprodukcí urátů od pacientů se sníženým vylučováním, ale u většiny pacientů se nachází normální nález, takže vyšetření urikémie není možné doporučit jako základní pro všechny pacienty v rámci standardní diagnostiky dny. Nález vysoké urikémie (vylučování > 700–1 000 mg/24 hod)

však může identifikovat pacienty s rizikem litiázy, kteří nejsou vhodní na urikosurickou léčbu. Vhodné je také vyšetření pH moči, a při kyselém pH je doporučováno moč alkalizovat a snížit riziko litiázy. Pro vyšetření urikémie jsou vhodní pacienti, kteří mají rodinnou anamnézu dny, pacienti se začátkem dny před 25. rokem, ženy a pacienti s ledvinovými kameny. Vysoká urikémie může vzbuzovat podezření na možnost enzymatického defektu a být indikací pro jeho vyšetření.

Pro diagnózu dny se již mnoho let doporučuje používat **klasifikační kritéria** Americké koleje revmatologů (ACR), která jsou jednoduchá a mají i při použití pouze kombinace klinických kritérií uspokojivou senzitivitu a specifitu. Při splnění 6 ze 12 klinických kritérií byla senzitivita 87 % a specifita 97 % [3]. Prakticky definitivní diagnózu dny však umožňuje nález krystalů natrium urátu ve výpotku nebo v materiálu z tofu.

Poněkud jinou formou jsou prezentována **doporučení EULAR** [4]. Jsou prezentována pomocí 10 doporučení, která mají sloužit jako praktický návod v ordinaci vyšetřujícího lékaře, nikoliv pro klasifikaci pro potřebu epidemiologických či klinických studií (tab. 4). Byly také vypočítány faktory, které mají největší klinický diagnostický význam (tzv. LR – likelihood ratio). Nejvyšší LR má stanovení krystalů natrium urátu (LR = 567), následuje obraz klasické podagra (LR = 30,6) a přítomnost tofů (LR = 39), dále pak hyperurikémie (LR = 9,7). RTG metodiky mají malý přínos při diagnostice akutní dny, u dny chronické však může mít značný význam především v diferenciální diagnostice nález závažných změn při asymetrickém otoku (LR = 4,1) a nález subkortikálních změn bez erozí, které reprezentují tofy (LR = 6,4).

V poslední době se také diskutuje možná úloha **ultra-sonografického vyšetření a magnetické rezonance (MRI)** pro diagnózu dny, ale další studie jsou nutné.

U každého pacienta s dnou je nutné určit také vývojovou fázi jeho onemocnění. V průběhu onemocnění se dají vyčlenit následující fáze: období asymptomatické hyperurikémie, akutní dnavé artritidy (záchvat),

Tab. 4. EULAR doporučení pro diagnózu dny

1.	Vysoké podezření na krystaly podmíněný zánět vzniká při akutních záchvatech, když dochází k rychlému vývoji závažné bolesti, otoku, zarudnutí a palpační citlivosti kloubu, které dosahují maximum za 6–12 hod. Tento obraz však není zcela specifický pro dnu.
2.	Při typických projevech dny (jako je rekurentní podagra s hyperurikémií) je klinická diagnóza relativně přesná, ale ne definitivní bez průkazu krystalů.
3.	Průkaz krystalů natrium urátu v synoviální tekutině nebo tofu umožňuje definitivní diagnózu dny.
4.	Rutiní vyšetření na průkaz krystalů natrium urátu ze synoviální tekutiny je doporučeno u všech zánětů kloubů, které zatím nemají stanovenou diagnózu.
5.	Identifikace krystalů natrium urátu z asymptomatických kloubů může umožňovat definitivní diagnózu v interkritickém období.
6.	Dna a sepse mohou koexistovat. Když je podezření na septickou artritidu, mělo by být provedeno barvení podle Grama a kultivace synoviální tekutiny i v případě, že krystaly natrium urátu již byly identifikovány.
7.	Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro dnu je zvýšení hladiny kyseliny močové, které však nepotvrzuje, ani nevylučuje dnu. Mnoho lidí s hyperurikémií finálně nedostane dnu a během akutních záchvatů mohou být hladiny kyseliny močové normální.
8.	Renální vylučování kyseliny močové u pacientů s dnou by mělo být vyhodnoceno zvláště u pacientů s rodinnou anamnézou dny a začátku v mladém věku, zvláště při začátku dny před 25. rokem nebo u pacientů s ledvinovými kameny.
9.	Rentgenogramy mohou být užitečné v rámci diferenciální diagnózy a mohou ukazovat typické znaky pro chronickou dnu, nejsou příliš užitečné při potvrzení diagnózy u časně nebo akutní dny.
10.	Rizikové faktory na dnu a asociovaná onemocnění by měly být vyhodnoceny včetně podezření na metabolický syndrom (obezita, hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertenze).

Tab. 5. Hodnocení závažnosti dnové artritidy podle ACR. Upraveno podle [5]

závažnost akutní dnové artritidy	intenzita založená na hodnocení bolesti pacientem na škále 0–10
mírná	< 4
střední	5–6
silná	> 7
trvání dnového záchvatu od začátku symptomů	
časný	< 12 hod od začátku záchvatu
etablovaný	12–36 hod po začátku záchvatu
pozdní	> 36 hod po začátku záchvatu
rozsah akutní dnové artritidy založené na počtu aktivních kloubů	
jeden nebo dva velké klouby	
definované jako: kotník, koleno, zápěstí, loket, kyčel, rameno	
polyartikulární	
4 a více kloubů definováno jako artritida postihující více než jednu oblast	
oblast definována jako přední noha (metatarzofalangeální klouby a prsty), střední noha, tarsální kosti, kotník, zadní noha, koleno, kyčel, prsty, zápěstí, loket, rameno jiné	
akutní dna postihující 3 odlišné velké klouby je považována za formu polyartikulární dny	

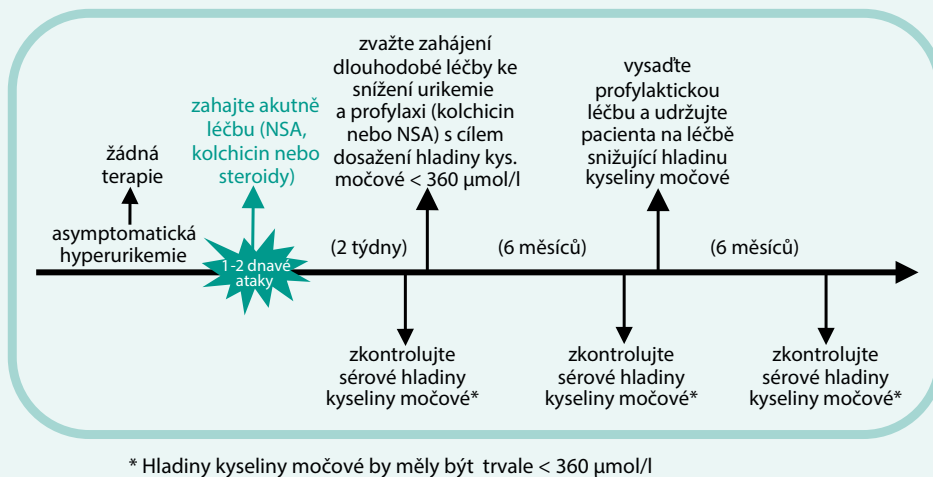
tzv. období interkritické (pacient již prodělal záchvat, ale je bez příznaků) a stadium chronické tofózní dny. Do stadia chronické tofózní dny však se vyvine pouze 5–10 % pacientů.

Před zahájením léčby je také vhodné definovat závažnost dnové artritidy. Pro akutní artritidu navrhuje ACR [5] především hodnotit intenzitu záchvatu (škála bolesti 0–10), dále pak frekvenci těchto záchvatů na záchvaty nečasté (méně než 1 za rok), záchvaty časté (2–6 za rok) záchvaty velmi časté (> 7 za rok) (tab. 5). U chronické dny pak závažnost mírnou, střední a vysokou. Pro

hodnocení funkce a kvality života je také možné užít dotazník Health assessment questionnaire (HAQ).

Terapie dny

Terapii dny lze rozdělit na problematiku terapie v období asymptomatickém, v období léčby akutního záchvatu, dále léčbu snižující hladinu kyseliny močové a prevenci dalších atak, léčbu chronické tofózní dny a léčbu asociovaných onemocnění (schéma). Léčba musí být komplexní a obsahovat edukaci pacienta, režimová a dietní opatření, abstinenci a dále léčbu farmakologickou.

Schéma. Terapie dny**Tab. 6. Terapie akutního záchvatu**

aplikace chladu
ihned zahájit protizánětlivou léčbu (čas důležitější než výběr léku)
NSA, kolchicin, glukokortikoidy (i.m., nebo systémově)
etablovaná diagnóza nekomplikované dny – NSA
nepřijímá ústy, aktivní vřed, renální insuficience – glukokortikoidy
nejistá diagnóza, kontraindikace NSA – kolchicin

Léčba asymptomatické hyperurikémie

Hyperurikémie je v populaci relativně častá (kolem 10–15 %), ale dna se vyskytuje pouze v 1 %. Proto zatím není považováno za odůvodněné léčit každého pacienta s hyperurikémií. Nicméně stále se přehodnocuje možný vliv zvýšené hladiny kyseliny močové na endoteliální cévní buňky a možný vztah ke vzniku endoteliální dysfunkce a metabolického syndromu. V doporučeních EULAR a dalších se sice uvádí, že jasnou indikací pro aplikaci hypourikemické léčby jsou opakovaně hladiny $> 540 \mu\text{mol/l}$, nicméně u pacientů s asociovanými onemocněními a vyšším kardiovaskulárním rizikem je vhodné zahájit léčbu již při nižších hodnotách a docílit doporučené hladiny urikémie $< 360 \mu\text{mol/l}$.

Léčba akutního dnavého záchvatu

ACR doporučuje u každého akutního dnavého záchvatu vyhodnotit určité parametry (tab. 5), které mohou mít vliv na výběr preparátu (tab. 6). Vyhodnocuje se intenzita bolesti, trvání dnavého záchvatu od začátku (kategorie časný, etablovaný a pozdní) a dále počet postižených kloubů (1 nebo 2 velké klouby, polyartikulární).

Akutní dnavý záchvat je velmi bolestivý, a proto je nutné zahájit léčbu ihned a některé zdroje uvádějí i fakt, že čas je důležitější než výběr léku. Prvním nemedikamentózním opatřením je uvedení pacienta do přechod-

ného částečného klidového režimu a aplikace chladu na postižený kloub, např. formou speciálních kryosáček.

Z farmakologických postupů lze zvolit nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin nebo lokálně nebo systémově podávané glukokortikoidy, ev. adrenokortikotropní hormon (ACTH). Všechny postupy jsou účinné a přímé srovnávací studie nebyly provedeny, takže není možné určit postup první či další volby, rozhodnutí je na ošetřujícím lékaři a jeho posouzení individuálního scénáře u pacienta.

U většiny nemocných s akutním záchvatem vystačíme s monoterapií jedním protizánětlivým lékem. U závažných případů polyartikulární dny je možné zvážit kombinaci léků např. kolchicin + NSA, nebo NSA + glukokortikoidy.

Nesteroidní antirevmatika jsou účinná u dny, jak prokázala řada dvojité slepých pokusů oproti placebo. Iniciálně je doporučováno plné, protizánětlivé dávkování podle definice regulačních agentur. Příklady jsou uvedeny v tab. 7. Celosvětově se nejvíce užívá indometacin, diklofenak, ibuprofen, sulindak, naproxen, ale lze použít i jiná NSA. Základní strategií aplikace NSA u dny je aplikace vysokých dávek na začátku léčby a po zlepšení symptomů po 2–3 dnech redukce dávky. Nesteroidní antirevmatika však mohou vyvolávat celou řadu nežádoucích účinků, především v oblasti gastrointestinální a kardiovaskulární [6]. U pacientů s vyšším rizikem NSA indukované gastropatie je vhodné aplikovat současně blokátory protonové pumpy, nebo COX2 selektivní léky, tzv. koxiby – např. celekoxib nebo etorikoxib, který má i úspěšnou randomizovanou studii v indikaci dnové artritidy [7]. U koxibů je nutné brát zřetel na možné nežádoucí účinky NSA v oblasti kardiovaskulární a respektovat i event. kontraindikace léčby.

NSA se podávají u všech případů především etablované dny, protože jejich efekt nemá specifický diagnostický význam. Jejich aplikace je také vhodná při delším

Tab. 7. NSA v léčbě akutní dnové artritidy

NSA	iniciální (1–2 dny)	po částečné úlevě (2–4 dny)	po odeznění bolesti (5 – do odeznění)
indometacin	4 × 50 mg	3 × 50 mg	1–3 × 25 mg
diklofenak	3 × 50–75 mg	3 × 25 mg	1–2 × 25 mg
ibuprofen	3 × 800 mg	3 × 600 mg	1–3 × 400 mg
naproxen	2 × 500 mg	2 × 250 mg	1 × 250 mg
celecoxib	2 × 400 mg	1 × 200 mg	1 × 100–200 mg
etorikoxib	1 × 120 mg	1 × 90 mg	1 × 60 mg

intervalu mezi trváním symptomů a zahájením léčby (tab. 5). NSA se mají podávat, pokud trvají symptomy, takže rozhodnutí je individuální.

Kolchicin je na jedné straně historickým lékem u dny známým již ve starověku, ale na druhé straně existují i 2 novější randomizované, klinické studie, které přinášejí důkaz o účinnosti kolchicinu ve smyslu medicíny založené na důkazech [8]. Kolchicin by se měl používat, pouze pokud léčba není zahájena později než 36 hod po začátku příznaků, protože jeho účinnost je lepší v časných stádiích zánětu. Další indikací může být stav nejasné diagnózy artritidy, kdy pozitivní odpověď na kolchicin může podporovat diagnózu dnové artritidy, protože jeho efekt je relativně specifický. Další indikací podání kolchicinu může být kontraindikace podávání NSA.

Problémem aplikace kolchicinu je výskyt nežádoucích účinků, především významných průjmů, které se vyskytují u více než poloviny pacientů v době nebo ještě před nástupem účinku. Proto se v poslední době změnil názor na dávkování kolchicinu. Původně se doporučovala jako úvodní dávka 1 mg následovaný 0,5 mg každé 2 hod do maximální dávky 5–6 mg první den. Byla provedena studie s menšími dávkami kolchicinu, která dosahovala stejných účinků. Na základě této studie se doporučuje podat jako úvodní dávku 2krát 0,5 mg kolchicinu a další 0,5 mg za hodinu. Pokud záchvat trvá dále, je možné opakovat po 12 hod. Při nutnosti dalšího podávání se doporučuje 3krát denně 0,5 mg [5]. V současné době se kolchicin více než k vlastní léčbě akutního dnového záchvatu užívá k profylaxi dalších záchvatů při zahajování hypourikemické léčby v dávce 1–2 tablety denně.

Glukokortikoidy (GK) se u dnového záchvatu mohou použít jak ve formě lokální aplikace do kloubů, tak systémově per os, ev. intramuskulárně, nebo jako ACTH. Lokální aplikace GK do kloubů se běžně používá, i když evidence o účinnosti je pouze z otevřených studií [9]. Aplikace GK se doporučuje pouze při postižení maximálně 1–2 kloubů přístupných snadno zevní aplikací. Dávkování GK je podle velikosti postižených kloubů. Lokální aplikace GK se může použít jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými protizánětlivými postupy. Před lokální aplikací GK je vždy nutné vyloučit možnost septické artritidy. Systémové podání GK se doporučuje pouze při závažné oligoartritidě nebo polyartritidě. Iniciální doporučená dávka je 0,5 mg/kg váhy,

podávaná 5–10 dní a následuje diskontinuace, alternativně lze použít plnou dávku 2–5 dní, dalším snížením během 7–10 dní a dalším vysazením [5]. Alternativou může být podání GK v intramuskulární injekci s následnou perorální aplikací. Intramuskulární aplikace ACTH se doporučuje pouze v případě nemožnosti přijímat léky perorálně.

Strategie léčby akutního dnového záchvatu. Mezi základní principy léčby akutního dnového záchvatu patří:

- Každý akutní dnový záchvat by měl být léčen farmakologickou léčbou.
- Farmakologická léčba by měla být zahájena v průběhu 24 hod od začátku dnového záchvatu.
- Již probíhající hypourikemická léčba by neměla být v průběhu záchvatu měněna a nová zahajována.
- NSA, kolchicin a glukokortikoidy představují první linii léčby.
- Zpravidla se začíná léčba monoterapií, kombinace se používají pouze u velmi závažných forem (VAS > 7, polyartritida) nebo u forem refrakterních na léčbu.

Nové postupy – biologická léčba akutní dny. V poslední době byl interleukin 1 (IL1) identifikován jako klíčový cytokin spouštějící zánětlivou reakci u dny. Ze zkoušených blokátorů IL1 získal v současné době EMA indikaci pro dnovou artritidu **kanakinumab**. Jde o plně humánní, monoklonální protilátku, která blokuje IL1β. Kanakinumab byl účinným v léčbě akutního dnového záchvatu u nemocných s refrakterní dnou, kteří nedostatečně reagovali (nebo nemohli dostat) kolchicin a nesteroidní antirevmatika [10]. Kanakinumab je schválen pro léčbu akutního dnového záchvatu v dávce 150 mg s.c., přičemž léčba musí být zahájena v průběhu prvních 5 dní. Jeho indikací jsou pacienti s velmi závažnou formou onemocnění, kteří jsou navíc zcela refrakterní na léčbu první linie, a to včetně kombinací. Protože kanakinumab snižuje výskyt dalších záchvatů, jsou cílovou populací také pacienti s častými atakami (více než 3 za 12 měsíců) a intolerancí běžné léčby. Přesné znění indikačního omezení a úhrady kanakinumabu v České republice se nyní řeší na úrovni národní regulační agentury.

Hypourikemická léčba

Dna je metabolické onemocnění podmíněné krystalizací kyseliny močové ve formě urátů v pojivových tká-

ních. Jestliže je zabráněno další krystalizaci a stávající krystaly jsou rozpouštěny, choroba je vlastně léčena. Sérová hladina kyseliny močové je považována za nepřímý ukazatel tkáňové koncentrace urátů. Několik studií prokázalo lineární vztah mezi stupněm snížení hladiny kyseliny močové a rozpouštěním tofů [11]. Analýza těchto studií také prokázala, že je nutné snížení sérových hladin kyseliny močové < 360 $\mu\text{mol/l}$, a to dlouhodobě. Tato sérová hladina totiž odpovídá tkáňové koncentraci, která je pod saturačním bodem krystalizace kyseliny močové.

Hypourikemická léčba by měla být komplexní a skládat se z dietních opatření, omezení alkoholu a redukce váhy u obézních. Je logické, že na začátku léčby je nutná edukace pacienta. Tato edukace může být slovní v ordinaci a doplněná ev. o písemné materiály, včetně vhodných dietních doporučení a kuchařek, nebo formou elektronickou.

Dietní opatření a režimové životní změny jsou důležité pro všechny pacienty s dnou. Tyto změny nejen snižují hladinu kyseliny močové, a tím riziko vzniku artritidy a nefrolitiázy [12], ale zlepšují celkové zdraví pacientů s dnou a ovlivňují rizikové komorbidity, jako je ischemická choroba srdeční, obezita, metabolický syndrom, diabetes mellitus, hyperlipidemie a hypertenze.

Dietní opatření jsou velmi racionálně uvedena v doporučeních ACR [5]. Obsahují všeobecná doporučení pro životní styl, potraviny a alkohol, jsou rozdělena do 3 kategorií – vyvarovat se, omezit, doporučit (tab. 8).

Farmakologická léčba hyperurikémie

Alternativy léčby hyperurikémie jsou uvedeny v tab. 9. Léky lze rozdělit do několika skupin, přičemž nejvýznamnější je skupina tzv. urikostatik a urikosurik. Urikostatika snižují urikemii snížením syntézy purinů de novo, urikosurika zvýšením vylučování močí.

Urikostatika

Nejčastěji používaným lékem první volby je **alopurinol**, který efektivně snižuje hladinu kyseliny močové inhibicí xantinoxidázy, a tím syntézy purinů. Efekt alopurinolu je závislý na dávce, a každé zvýšení dávky o 100 mg alopurinolu snižuje urikemii přibližně o 60 $\mu\text{mol/l}$. Alopurinol je lék poměrně bezpečný, nicméně může vyvolávat nežádoucí účinky a někdy i závažné. Život ohrožující může být tzv. alopurinol hypersenzitivní syndrom, který se skládá z erytematózní, kožní olupující vyrážky, teploty, hepatitidy, eozinofilie a zhoršení renálních funkcí. Jeho výskyt v USA se udává 1 : 1 000 a mortalita asi 25% [13]. Aby se snížilo riziko vzniku této hypersenzitivní reakce, je doporučováno začínat léčbu s nízkou dávkou alopurinolu, ne vyšší než 100 mg denně, a dávku titrovat do nalezení účinné dávky, která přináší docílení cílové hladiny urikémie < 360 $\mu\text{mol/l}$. Z randomizovaných klinických studií, v nichž alopurinol sloužil jako referenční lék, však vyplynulo, že při použití obvyklé dávky 300 mg alopurinolu bylo cílových hladin urikémie dosaženo < 50 % pacientů [14]. Proto je u těchto pacientů nutné užívat vyšší dávky, které by však neměly překračovat 800 mg denně. Při poruše funkce ledvin se doporučuje používat nižší dávky alopurinolu, a to jak iniciační, tak udržovací. Při zahajování léčby alopurinolem je také zvýšené riziko dnavých záchvatů, a proto je také doporučeno užívat profylaktické dávky kolchicinu.

Novým nepurinovým selektivním inhibitorem xantinoxidázy je **febuxostat**. Febuxostat je metabolizován v játrech a je jimi i vylučován, takže u pacientů se středním stupněm renální insuficience není nutná adjustace dávky, stejně jako u pacientů s mírným stupněm hepatopatie. Schválenou dávkou febuxostatu je 80 mg denně. Tato dávka byla v klinických studiích účinnější než 300 mg alopurinolu denně, když u většího počtu

Tab. 8. Dieta a životní způsob doporučené u pacientů s dnou. Upraveno podle [5]

• snížení váhy tak, aby body mass index (BMI) garantoval celkové zdraví • celkově zdravá dieta • cvičení – docílit dobrého fyzického stavu • přestat kouřit • dobře se hydratovat		
vyhnout se	omezit	doporučit
masné výrobky s vysokým obsahem purinů (játra, ledvinky, brzlík)	omezené porce: – hovězí – jehněčí – vepřové – mořské plody s vysokým obsahem purinů (sardinky, mušle)	nízkotučné mléčné výrobky
slazené nápoje s vysokým obsahem fruktózy	ovocné džusy s přirozeně vysokým obsahem cukru kostkový cukr a slazené nápoje a moučníky sůl, včetně omáček	zelenina
nadužívání alkoholu (definované jako 2 nápoje u mužů a 1 nápoj u žen) u všech pacientů s dnou žádný alkohol u dny během častých zánětů a pokročilé dny se špatnou kontrolou	alkohol – zvláště pivo, ale také víno a destiláty u všech dnavých pacientů	

Tab. 9. Farmakologická léčba hyperurikémie

urikosurika	probenecid
	benzbromaron
	sulfinpyrazon
inhibitory xantinoxidázy	alopurinol
	febuxostat
urikázy	nativní (URICOZYME)
	rekombinantní (rasburikáza, FASURTECK)
	pegylované (PURICASE)

pacientů bylo docíleno normourikémie, ale docházelo i ke snížení počtu záchvatů a regresi tofů [15]. Tolerance febuxostatu je obvykle dobrá, elevace jaterních testů se vyskytují v 3–5 %. Febuxostat je v současné době indikován jako lék druhé volby léčby hyperurikémie při nesnášenlivosti nebo kontraindikaci alopurinolu, nebo při nedostatečné účinnosti alopurinolu [16]. Další indikací jsou pacienti s dnou a středním stupněm renální insuficience, u kterých není nutné snižovat dávky. Dlouhodobé snížení urikémie febuxostatem také zachovává funkci ledvinného parenchymu [17].

Urikosurika

Urikosurika inhibují postsekreční, renální reabsorpci kyseliny močové a zvyšují ledvinnou eliminaci kyseliny močové. Zvýšená urikosurie může vést k depozicím urátů v ledvinných tubulech a vzniku nefrolitiázy. Prevencí tohoto nežádoucího účinku je zajištění vysoké diurézy (> 2 l denně) a v případě kyselé moči její alkalizací. Urikosurika jsou také kontraindikována u nemocných s ledvinným postižením. Jinak jde o léky velmi dobře snášené, bez větších nežádoucích účinků a levné. V klinickém použití jsou celosvětově probenecid, sulfinpyrazon a benzbromaron. V současné době není žádné urikosurikum v České republice na trhu.

Strategie farmakologické léčby hyperurikémie

První otázkou zůstává, které pacienty léčit. Jednoznačně jsou indikováni pacienti s častými záchvaty. Dále pak pacienti s chronickou dnou (viz dále), s tofy a progredujícími destrukcemi na RTG. Nejednoznačný názor je, jak postupovat u pacientů s řídkými, nebo velmi řídkými záchvaty. Někteří doporučují všechny pacienty, kteří již prodělali dnový záchvat, doživotně léčit, jiní doporučují léčbu při řídkých záchvatech (< 1 ročně) ukončit. Zde je nutné postupovat individuálně a zvážit další okolnosti (spolupráce pacienta při dietě, další komorbidit, další léky atd.). Je také nutné upozornit na hypourikemickou léčbu v době záchvatu. V těchto případech se doporučuje léčbu nezahajovat a počkat až po odeznění akutního záchvatu. V případě, že pacient byl hypourikemickou léčbou již léčen, je doporučeno v nezměněné podobě v době záchvatu pokračovat.

Léčba chronické, tofózní dny

Nejdůležitějším opatřením je dlouhodobá normalizace hladiny kyseliny močové. Tato normalizace vede jednak ke snížení počtu dnových záchvatů, jednak ke zmenšení počtu a velikosti tofů. Ve studii s febuxostatem došlo k normalizaci urikémie v 5. roce léčby u 93 % pacientů. Zatímco na začátku léčby mělo akutní záchvat během roku 47 % pacientů, v 5. roce léčby klesl počet vzplanutí na nulu. K redukci tofů došlo u 69 % pacientů [18].

Pokud mají pacienti příznaky akutní či chronické synovitidy, je nutné podávat protizánětlivou léčbu, a to ve formě nesteroidních antirevmatik nebo přechodně i glukokortikoidů. Při chronickém průběhu, který je doplňován akutními záchvaty, je možné podávat i profylaktické dávky kolchicinu.

Nové léčebné postupy při léčbě chronické dny

Menší část pacientů je refrakterní na výše uvedené postupy. Příčinnou může být i velmi pomalá redukce tofů a urátových depozit z organismu. Novým lékem je pegylovaná urikáza, která rozkládá kyselinu močovou na více rozpustný allantoin, který je pak vylučován ledvinami. Pegylovaná urikáza je vysoce účinná při snižování urikémie a redukci tofózních depozit během krátké doby [19]. V USA byla zaregistrována pro léčbu dospělých pacientů s chronickou tofózní dnou refrakterní na konvenční způsoby léčby, tzn. u kterých se nepodařilo dosáhnout normalizace urikémie při použití adekvátních dávek inhibitorů xantinoxidázy, nebo u kterých je tato léčba kontraindikována. Podává se v dávce 8 mg každé 2 týdny v pomalé infuzi. Může vyvolávat alergické reakce. Zvyšuje počet záchvatů na začátku léčby a profylaktická léčba kolchicinem je nutná.

Chirurgická léčba dny

Tofy někdy mohou způsobovat mechanické problémy např. na ploškách nohou při chůzi, nebo v oblasti rukou při funkci rukou. Pak je možné uvažovat o jejich chirurgickém odstranění.

Závěr

Incidence i prevalence dny se v západním světě zvyšuje, přičemž příčiny mohou být jak v dietních zvyklostech a zvýšené konzumaci alkoholu, tak v nezdravém životním stylu, nárůstu obezity, ale i používání některých léků, které zvyšují urikemii. Diagnostika dny stále činí v běžné praxi obtíže. Mnohem více by se měla využít analýza výpotku k průkazu krystalů natrium urátu. V případě nedostupnosti výpotku na krystalografickou analýzu je možné použít klasifikační kritéria pro dnu ACR nebo doporučení EULAR, která v rukou zkušeného lékaře lze použít i jako diagnostická.

Terapii dny lze rozdělit do období léčby asymptomatického období, akutního zánětu, tzv. interkritického období mezi záchvaty, a léčbu chronické tofózní dny u nemocných, kteří do tohoto stadia dospějí. V léčbě se musí kombinovat postupy nefarmakologické a farmakologické. Při akutním záchvatu je nutné léčbu zahájit

ihned. Lze použít nesteroidní antirevmatika, kolchicin nebo glukokortikoidy. U forem s artritidou 1–2 kloubů dostupných opichu lze použít i lokální aplikaci glukokortikoidů, avšak až po pečlivém vyloučení septické artritidy.

Hypourikemická léčba se vždy zahajuje až po odeznění záchvatu, ale v případě kontinuální léčby se nepřerušuje. Indikováni jsou pacienti s častými záchvaty, RTG progresí destrukce a s chronickou tofózní dnou. Lékem první volby je alopurinol, který by se neměl podávat ve vyšší iniciální dávce než 100 mg denně a postupně titrovat dávku, která docílí cílových hladin nižších než 360 $\mu\text{mol/l}$. Alternativou hypourikemické léčby je febuxostat, který je výhodný u pacientů s poškozením funkce ledvin v dávce 80 mg denně. Z nových preparátů již registrovaných na našem trhu je možné zmínit první biologický lék dny kanakinumab, který inhibuje interleukin 1. Kanakinumab je v současné době schválen regulačními agenturami pro léčbu pro použití v indikaci akutní dnové artritidy jako on demand terapie pro podkožní podání 150 mg co nejdříve během záchvatu. Dalším novým lékem, který ale zatím není u nás registrovaný, je peglotikáza, která je určena pro pacienty s těžkou tofózní dnou, u kterých se nepodařilo dosáhnout kompenzace urikemie při použití adekvátních dávek inhibitorů xantinoxidázy.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

Literatura

1. Mikuls TR, Farrar JT, Bilek WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practise Research Database 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 267–272.
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136–3141.
3. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20(3): 895–900.
4. Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1301–1311.
5. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna JP et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of gout. Part 1, Systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64(10): 1431–1446.
6. Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. *Rheumatology*. 2-Volume Set. 4th ed. Elsevier-Mosby 2008: 403–410. ISBN 978-0323033640.
7. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324(7352): 1488–1492.
8. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP et al. Does colchicin work? Results of the first controlled study in acute gout. *Aust NZ Med J* 1987; 17(3): 301–304.
9. Fernandez C, Noguera R, Gonzales JA et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999; 26(10): 2285–2286.
10. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active controlled, double blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(11): 1839–1848.
11. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijaa J et al. Effect of urate lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47(4): 356–360.
12. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(2): 165–172.
13. Arrelano F, Sacristan J. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27(3): 337–343.
14. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals In Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(8): 1372–1374.
15. Becker MA, Schumacher HR, 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 Care Res* 2008; 59(11): 1540–1548.
16. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dnové artritidy. *Čes Revmatol* 2012; 20(2): 82–92.
17. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2626>>.
18. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E et al. Febuxostat in the treatment of gout. 5 year findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(2): 188–194.
19. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011; 306(7): 711–720.
20. Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(1): 33–55.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

✉ pavelka@revma.cz

Revmatologický ústav, Praha

www.revma.cz

Doručeno do redakce 26. 1. 2015

Přijato po recenzi 6. 3. 2015