

NOVÉ POHLEDY NA LÉČBU HYPERURIKÉMIE A DNY

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

V úvodu práce se autor zabývá problémem časně a správné diagnostiky dnové artritidy. Definitivní diagnostika dny je při průkazu krystalů natrium urátu v polarizačním mikroskopu v kloubním punktátu. Pokud není krystalografická analýza z různých důvodů provedena, je nutné kombinovat klinická kritéria. V tomto smyslu je vhodné použít nově publikovaná „Doporučení EULAR pro diagnostiku dny“.

Cílem léčby je ukončit co nejdříve dnový záchvat, odstranit depozita urátu normalizací urikémie, prevence dalších atak, prevence a reverze komplikací a asociovaných onemocnění. Při akutním záchvatu aplikujeme chlad, ihned zahajujeme protizánětlivou léčbu (čas je důležitější než výběr léku) a aplikujeme buď nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin či kortikosteroidy. NSA jsou účinná, a to i při opožděném podávání, jejich efekt však nemá diagnostickou cenu. Používáme vyšší dávky NSA na začátku onemocnění, u rizikových pacientů aplikujeme účinný gastroprotektivní princip (inhibitory protonové pumpy + NSA nebo koxiby). Z koxibů 2. generace má indikaci dny etorikoxib. Kolchicin se používá při diagnostické nejistotě, nebo při nemožnosti podávání NSA. U mono či oligoartritidy lze užít i. a. kortikosteroidy, při polyartritidě pak kortikosteroidy i systémově (30–60 mg prednisonu denně jako úvodní dávka).

Ke korekci hyperurikémie se používají nefarmakologické (dieta, úprava životního režimu) i farmakologické postupy. Prakticky jediným lékem dostupným na našem trhu je v současnosti inhibitor xanthinoxidázy allopurinol. Ve stadiu zkoušení je nový nepurinový inhibitor xanthinoxidázy, který je selektivnější – febuxostat. Ve fázi III. klinického zkoušení je PEG – urikáza, která je při korekci hyperurikémie velmi účinná, problémem zůstává její antigenicita a také cena.

Klíčová slova: hyperurikémie, dna, allopurinol.

NEW INSIGHTS IN TREATMENT OF HYPERURICEMIA AND GOUT

In introductory part discusses author problems of early and accurate diagnosis of gouty arthritis. The definitive diagnosis is confirmed by findings of natrium – urate crystals in polarized microscopy in synovial effusion. If material for crystal analysis is not available, diagnosis could be done by combination of clinical criteria. Recently published EULAR recommendations for diagnosis of gouty arthritis can be applied with advantage.

The main aim of the therapy of acute gouty arthritis is the termination of the acute attack, elimination of natrium urate crystals deposits, prevention of future attacks, prevention or reversal of complications and associated features of gout.

The treatment of acute gouty arthritis we start with application of local ice and immediately start with antiinflammatory therapy (time more important than choice of drug) and we apply either nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAIDs), colchicin or corticosteroids. NSAIDs are effective also when used with some delay after start of the attack, but their efficacy has no diagnostic value. We use higher initial doses of NSAIDs with later reduction, but we introduce concomitantly effective gastroprotective principle (PPI inhibitors + nonselective NSAIDs or coxibs) for patients with higher risk for NSAIDs induced gastropathy. From coxibs of 2nd generation, has etoricoxib indication of gout, after successful study.

Colchicine is preferred for patients in whom the diagnosis of gout is not confirmed, eventually by patients, where NSAIDs are contraindicated. In patients with mono oligoarthritis, i. a. corticosteroids can be applied and for patients with polyarthritis, systemic steroids with initial dose of 30–60 mg of prednison or its equivalent can be used.

For the control of hyperuricemia both nonpharmacologic (regime, diet) and pharmacologic modalities should be used. Only available drug on Czech market at present time is inhibitor of xanthinoxidase allopurinol. In the phase of clinical testing of phase III is new nonpurine inhibitor of xanthinoxidase febuxostat. Another drug also in phase III of clinical studies is PEG uricase, which is very effective, but there are problems with immunogenicity, induction of gout attacks and cost.

Key words: hyperuricemia, gout, allopurinol.

Interní Med. 2008; 10(6): 268–272

Terapie dny

Dnavá artritida patří mezi **zánětlivá revmatická onemocnění**, a protože příčinou artritických projevů jsou krystaly natrium urátu, hovoříme také o **krystalicky indukovaných onemocněních**. *Conditio sine qua non* dny je zvýšení hladiny kyseliny močové, tzv. hyperurikémie, a proto dnu řadíme i do širšího kontextu **metabolických – kostně-kloubních onemocnění**.

Výskyt dny kolísá od 0,2–1 % a některé zdroje uvádějí i zvyšující se výskyt v souvislosti s měnícími se dietetickými faktory, stárnutím populace a dalšími

faktory (3). V patogenezi primární dny se uplatňují jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. Příčiny vedoucí k hyperurikémii a dně jsou uvedeny v tabulce 1. V nedávno dokončených epidemiologických studiích ve Velké Británii byla probírána silná souvislost rizika vzniku dny s příjmem alkoholu (12), masa a mošských plodů (13), zatímco vysoký příjem mléčných výrobků snižoval riziko vzniku dny. Při dně se často vyskytují i tzv. asociovaná onemocnění, mezi která řadíme hypertenzi, obezitu, dyslipidémii a ischemickou chorobu srdeční (ICHS) (22), nověji se pak hovoří o vztahu k metabolickému syndromu (23).

Vztah hyperurikémie k ICHS je numericky v podstatě jasný, nicméně předcházející analýzy spíše vinily právě asociovaná onemocnění než hyperurikémii samotnou. Některé novější práce ukazují na fakt, že hyperurikémie může být i závažným rizikovým faktorem ICHS (15). Základním předpokladem časně léčby dny je především přesná diagnóza a určení ev. asociovaných onemocnění.

Absolutním průkazem dnové artritidy je potvrzení přítomnosti krystalů natrium urátu v polarizačním mikroskopu (ev. jinou sofistikovanější metodou). Nejčastěji se materiál získává při punkci oteklého kolenního

Tabulka 1. Příčiny hyperurikémie

Nadprodukce kyseliny močové	
Genetické příčiny	– enzymatické defekty – HGPRT deficiencie (Lesch-Nyhanův syndrom) – zvýšená aktivita syntázy fosforibosyltransferázy – deficiencie fruktóza – 1 fosfát aldolázy
Získané příčiny	– dieta s vysokým obsahem purinů – hypertriglyceridemie – konzumace alkoholu – myeloproliferativní onemocnění – lymfoproliferativní onemocnění – chemoterapie – psoriáza
Snížené vylučování kyseliny močové	
Genetické příčiny	– polycystické ledviny – Downův syndrom
Získané příčiny	– hypertenze, chronické selhání ledvin (jakékoliv etiologie) – léky: cyklosporin, thiazidy, furosemid (a další tricyklická diuretika), ethanbutol, pyrazinamid – intoxikace olovem – pooperační dehydratace a lačnění – toxémie v těhotenství

kloubu (pozn. autora: v Česku není krystalografická analýza dostatečně provozována, přestože jde o spolehlivé, nenáročné a levné vyšetření). Pokud nemáme k dispozici materiál pro krystalografickou analýzu, je možné užít klinická kritéria dle ACR, kdy přitom při 6 kritériích je senzitivita a specifita kritérií kolem 90% (tabulka 2) (24). Evropská liga proti revmatizmu navrhla „Doporučení pro diagnostiku dny“, které bylo vypracováno skupinou expertů a které je uspořádáno do 10 doporučujících bodů (26) (tabulka 3).

Obecně ale myslíme na dnu u každé:

- akutní artritidy,
- recidivující artritidy,
- oligoartritidy, zvláště dolních končetin u mužů středního věku,
- při zarudnutí kloubů,
- při přítomnosti artritických projevů a urolitiázy,
- při artritidě a metabolickém syndromu.

V klinickém obrazu dny se rozeznávají tři základní období:

- období asymptomatické hyperurikémie
- akutní dnávy záchvat
- interkritické období
- chronická tofózní dna.

Terapeutické strategie se v jednotlivých obdobích liší.

Období asymptomatické hyperurikémie

Pacient má hyperurikémii, ale bez klinické manifestace (artritidy či nefropatie). Většina autorů doporučuje hyperurikémii medikamentózně neléčit a pacientovi pouze doporučit dietní opatření. Výjimku

tvorí pacienti, kteří mají urikémii opakovaně vyšší než 540 $\mu\text{mol/l}$, kde je již riziko artritidy i litiázy vyšší a kde se doporučuje podat léky na snížení urikémie. Pokud se potvrdí experimentální data ze zvířecích modelů v humánní medicíně, které ukazují vliv hyperurikémie na epitelální dysfunkci, je možné, že pohled na asymptomatickou hyperurikémii bude změněn.

Akutní dnávy artritida

Jde o vysoce zánětlivou akutní reakci, která vzniká na kloubní depozita natrium urátu (obrázek 1). Akutní zánětlivý proces je zprostředkován mechanismy vrozené imunity, když dochází k reakci mezi exprimovanými proteiny na krystalu a zánětlivými buňkami, respektive receptory na jejich povrchu (TLR2, TLR4)

Tabulka 2. ACR kritéria pro klasifikaci dny (Wallace et al. 1977) (24)

- přítomnost krystalů natrium urátu v synoviálním výpotku
- průkaz tofu obsahujícího natrium urát (průkaz chemicky nebo v polarizačním mikroskopu)
- přítomnost 6 z 12 klinických kritérií

Klinická kritéria pro akutní dnu

1. maximum zánětu 1 den
2. více než 1 ataka
3. monoartritida
4. zarudnutí
5. bolest a otok 1. MTP
6. unilaterální postižení 1. MTP
7. unilaterální postižení tarzu
8. suspektní tofus
9. hyperurikémie
10. asymetrický otok
11. subkortikální cysty, žádné eroze
12. negativní kultivace výpotku

Splněno 6 a více kritérií: SENZITIVITA / 87,6 %

SPECIFICITA / 97,2 %

Obrázek 1. Akutní dnávy artritida (záchvat)



a různými mediátory ze skupiny cytokinů a chemokinů (např. IL-8a CXC) (8).

Když uvážíme výše zmíněný mechanismus vzniku akutní dnávy artritidy, je logické, že je nutné zvážit intenzivní protizánětlivou léčbu. V podstatě máme tyto alternativy: nesteroidní antirevmatika, kolchicin a kortikosteroidy.

Dnávy záchvat má být léčen co nejdříve a rychlost zavedení léčby může být i důležitější než výběr preparátu.

Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou dnes nejvíce užívanou alternativou léčby dny. V podstatě se dá

Tabulka 3. EULAR doporučení pro diagnostiku dny

1. Při akutní atace je rychlý rozvoj závažné bolesti, palpační citlivosti a zarudnutí, který dosahuje maxima za 6–12 hodin vysoce podezřelým z dnávy zánětu, i když není zcela specifický pro dnu.
2. Klinická prezentace dny ve formě recidivující podagry je relativně přesná pro diagnózu, ale není definitivní bez nálezu krystalů.
3. Demonstrace krystalů natrium urátu ve výpotku či v tofu umožňuje definitivní diagnózu dny.
4. Rutinní vyšetřování synoviální tekutiny na krystaly natrium urátu je doporučováno u všech vzorků synoviální tekutiny u pacientů, kde zatím nebyla stanovena diagnóza.
5. Identifikace krystalů z asymptomatických kloubů v intermitentním období může pomoci k diagnóze.
6. Dna a sepse mohou koincidovat, takže Gramovo barvení a kultivace synoviální tekutiny by měly být v suspektních případech provedeny, i když krystaly natrium urátu byly již identifikovány.
7. Hyperurikémie je sice nejdůležitějším rizikovým faktorem pro dnu, ale nález hyperurikémie není potvrzující ani vylučující faktor, protože řada lidí má hyperurikémii bez přítomné artritidy a obecně část atak vznikne při normální urikémii.
8. Renální vylučování kyseliny močové by mělo být provedeno u vybraných pacientů, zvláště u těch s rodinnou anamnézou začátku dny v mladém věku do 25 let nebo s ledvinovými kameny.
9. Ačkoliv mohou být rentgenogramy užitečné v diferenciální diagnóze a mohou ukazovat znaky typické pro chronickou dnu, nejsou příliš užitečné pro potvrzení diagnózy dny v akutním stadiu.
10. Rizikové faktory pro dnu a asociovaná onemocnění by měly být vyhodnoceny včetně rysů metabolického syndromu (obezita, hyperglykemie, hyperinzulinemie, hypertenze).

Tabulka 4. NSA v léčbě dny

NSA	Iniciální (1–2 dny)	Po částečné úlevě (2–4 dny)	Po odeznění bolesti (5 dnů – do odeznění)
Indometacin	4 x 50 mg	3 x 50 mg	1–3 x 25 mg
Diclofenac	3 x 50–75 mg	3 x 25 mg	1–2 x 25 mg
Ibuprofen	3 x 800 mg	3 x 600 mg	1–3 x 400 mg
Naproxen	2 x 500 mg	2 x 250 mg	1 x 250 mg
Rofecoxib	1 x 50 mg	1 x 25 mg	1 x 12,5–25 mg
Celecoxib	2 x 400 mg	1 x 200 mg	1 x 100–200 mg
Etoricoxib	1 x 120 mg	1 x 90 mg	1 x 60 mg

užt jakékoliv NSA, celosvětově nejvíce se stále užívá indometacin a diklofenak. Výhodná mohou být NSA s rychlým nástupem účinku. V indikaci dny používáme NSA odlišně než v jiných indikacích v revmatologii. Jde o akutní bolest a intenzita zánětu a bolesti je nejvyšší na samém začátku. Proto začínáme hned vysokými (maximálními) dávkami, které postupně redukuje (tabulka 4). Odpověď na NSA nemá diagnostický význam, a proto NSA používáme především u pacientů s etablovanou diagnózou. NSA jsou účinná i při opožděném zahájení léčby akutní dny.

NSA mohou vyvolávat řadu nežádoucích účinků, zvláště v oblasti gastrointestinální, ale i kardiovaskulární a další (5, 14). Proto musíme před zahájením léčby NSA zvažovat i rizikové faktory např. NSA indukované gastropatie a v případě jejich přítomnosti zavést účinnou gastroprotektivní strategii – buď COX-2 selektivní lék, nebo neselektivní NSA v kombinaci s inhibitory protonové pumpy. Z koxibů byl u akutní dny testován etoricoxib, který byl v dávce 120 mg stejně účinný jako 150 mg indometacinu při lepší GIT snášenlivosti (18). Je však nutné akceptovat, že současně podaný aspirin v malé dávce lepší GIT bezpečnostní profil zhoršuje (19). Nutné je zvažovat i možné zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků po koxibech (20), i když některé práce ukazují, že toto riziko je zvýšené i po neselektivních NSA (6). V každém případě by podávání NSA mělo být i dle doporučení EMEA časově omezené, což lze ve většině případů u dnové artritidy dodržet.

Kolchicin

Kolchicin je alkaloid z ocúnu, jehož terapeutická účinnost u dny je známa přes 2000 let. Zásadním mechanismem účinku kolchicinu je schopnost blokovat mikrotubulární systém mikrotubulů v neutrofilech a ostatních zánětlivých buňkách, což vede ke snížení fagocytózy a transportu krystalů natrium urátu do lysozomů (9). Nověji byl prokázán inhibiční efekt kolchicinu na aktivaci NALP3 kaspázy 1 a tím tvorby IL-1 (16).

Navržených schémat podávání je celá řada. Nejčastěji se doporučuje podat 1 mg kolchicinu p. o., a pak ve 2hodinových intervalech do maximální dávky 5–6 mg za prvních 24 hodin. Druhou alternativou je podání menších dávek tzv. 3–4 x 0,5 mg první

den. Kolchicin je účinný a podstatné úlevy od bolesti a potlačení zánětu je dosaženo u 75 % pacientů za 48 hodin (1). Kolchicin by se měl podávat jednak v případech s nejasnou diagnózou, protože pozitivní odpověď na kolchicin má diagnostickou cenu, dále pak u pacientů s kontraindikacemi NSA. Nejlepší efekt má kolchicin při časném podání na začátku záchvatu.

Limitujícím faktorem použití kolchicinu je jeho gastrointestinální toxicita – nauzea, zvracení, ale především často výrazné průjemy. Kolchicin má velmi malé terapeutické okénko a v době nástupu účinku má již většina pacientů nežádoucí účinky.

Dříve doporučované intravenózní podávání 2 mg kolchicinu je již opuštěno, protože byly popisovány i fatální celkové reakce (dřeňové útlumy) a těžké lokální nekrózy při ne striktní intravenózní aplikaci.

Kolchicin se dnes více než k vlastní léčbě akutního záchvatu užívá k profylaxi záchvatu u pacientů, kteří měli četnou frekvenci záchvatů. Podává se 0,5–1 mg denně po dobu 2–3 měsíců, zvláště při zahajování hypourikemické léčby.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (KS) se používají v léčbě dny od roku 1952, a to ve formě systémového podávání i lokální aplikace, nicméně kontrolované studie provedeny nebyly.

Při systémovém podávání se doporučuje iniciální dávka 40–60 mg prednisonu denně 3 dny, pak redukce každé 3 dny o 10–15 mg až do vysazení (26). Je také možné užít 100–150 mg methylprednisolonu první nebo maximálně i druhý den (25).

Kortikosteroidy se používají zřídka, a to především u pacientů s kontraindikacemi podávání NSA. Nejsou vhodné u pacientů s hyperglykemií. Někteří autoři kortikosteroidy nedoporučují, protože po jejich vysazení vznikají často další záchvaty v rámci tzv. rebound fenoménů.

Lokální použití kortikosteroidů je ve formě intraartikulární aplikace např. triamcinolonu acetonidu, kdy dochází k výraznému potlačení zánětu do 48 hodin (10). Intraartikulární aplikace KS je indikována především u pacientů s mono či oligoartikulární formou dny. Před aplikací musíme jednoznačně diferenciatně diagnosticky vyloučit septickou artritidu.

Chronická tofózní dna

Korekce hyperurikémie

Korekce hyperurikémie se provádí u pacientů s intermitentní formou dny v interkritickém období, u pacientů s chronickou tofózní dnou je indikováno trvale.

Ke korekci hyperurikémie je možné užít nefarmakologické způsoby, ke kterým počítáme korekci životního stylu a dietní opatření a dále pak farmakologické prostředky (tabulky 5, 6). Zvyšující se BMI zvyšuje hladinu kyseliny močové a riziko vzniku záchvatu. Naopak redukce váhy snižuje hladiny kyseliny močové (9). Proto je u obézních doporučena redukce váhy.

Asociace dny s příjmem potravin bohatých na puriny, především maso, je známa dlouho. Nicméně byla znovu potvrzena v novější již výše zmíněné práci Choie (13). Dříve zvláště zakazované vnitřnosti se dnes obecně konzumují méně, zajímavý je naopak vysoce rizikový faktor požívání určitého „módního“ pokrmu, tzv. mořských plodů. Dřívější dietní doporučení nedoporučovala potraviny rostlinného původu (např. luštěniny), ale Choiova práce jejich rizikovitost nepotvrdila (13). Vysoce rizikovým faktorem zůstává alkohol, kde stupeň rizika je závislý na denní dávce alkoholu, a proto abstinence je nutná. Zcela nevhodný je silný alkohol (likéry), což bylo známé, ve výše zmíněné studii pak bylo rizikovým faktorem pití piva (více než 2 püllitry denně) a překvapivě nižším rizikovým faktorem bylo pití vína (obrázek 2).

Všem pacientům je také doporučováno pravidelné cvičení, které rovněž snižuje urikémii a především ovlivňuje příznivě tzv. asociovaná onemocnění u dny.

Tabulka 5. Možné způsoby korekce hyperurikémie

I. Nefarmakologické	redukce váhy
	dieta s omezením purinů
	omezení příjmu alkoholu
	větší fyzická aktivita
II. Farmakologické	omezení léků interferujících s vylučováním urátů (diuretika, malé dávky ASA, cyklosporin)
	urikostatika
	allopurinol, febuxostat
	urikázy

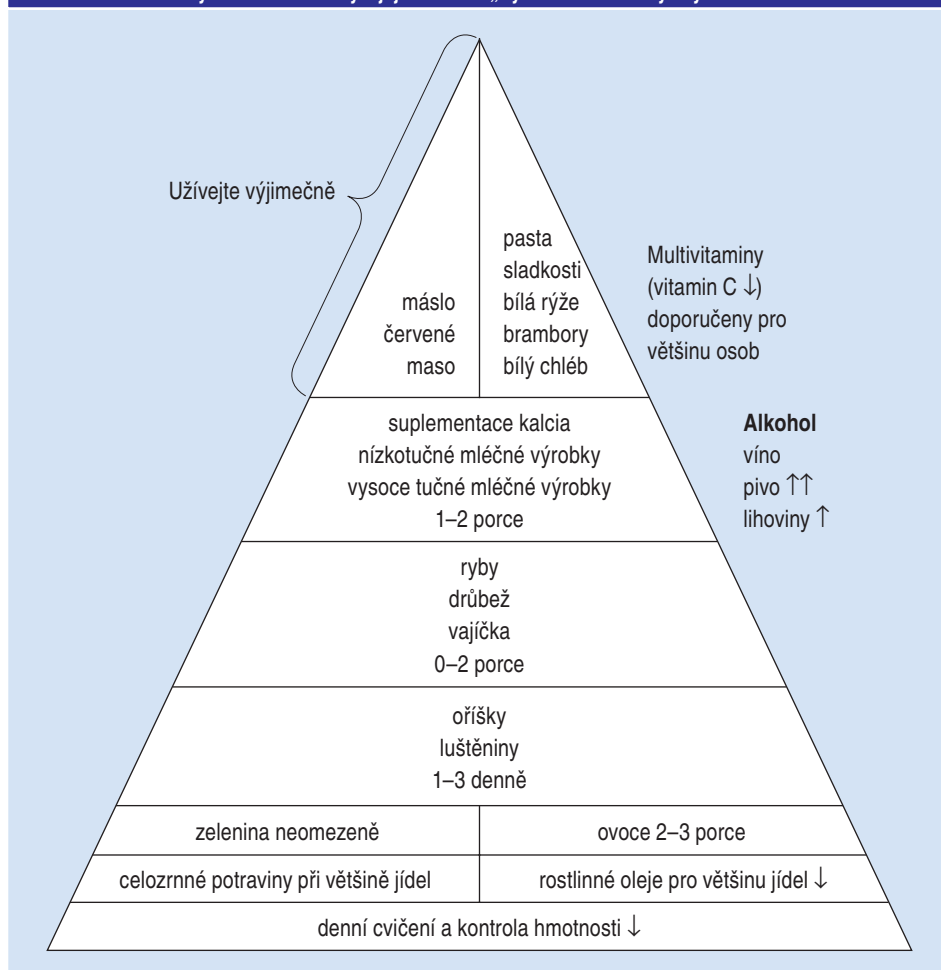
Tabulka 6. Farmakoterapie hyperurikémie

Urikostatika	inhibice xanthioxidázy
	allopurinol
	febuxostat **
Urikosurika	probenecid
	sulfinpyrazon
	benzofurany
Urikázy	rasburikáza*
	peglyované urikázy (pegylázy)* PEG 20

* u dny v klinickém zkoušení

** v registračním řízení

Obrázek 2. Dietní vlivy a rizikové faktory a jejich vliv na „Pyramidu zdravé výživy“



U každého pacienta s hyperurikémií je také nutné vyhodnotit současně používané léky. Nejčastěji hyperurikémií vyvolávají diuretika, malé dávky aspirinu (< 300 mg ASA denně) užívaného k prevenci ICHS (7) a dále cyklosporin a takrolimus používané v transplantologii. V některých případech vzniku refrakterní dny je vhodné uvažovat i o změně preparátu.

Farmakoterapie hyperurikémie

V klinické praxi se používají buď léky blokující xanthinoxidázu – tzv. allopurinol, nebo léky potencující vylučování kyseliny močové ledvinami – urikosurika. Při volbě mezi oběma skupinami je jednoduché pravidlo – urikosurika jsou kontraindikována při jakémkoliv poškození ledvin.

Tabulka 7. Závažné problémy při léčbě allopurinolem

raš asi u 2 % pacientů

další intolerance – do 10 % pacientů (hepatotoxicita, GIT intolerance, CNS)

hypersenzitivní syndrom na allopurinol < 1/1000 pacientů, ale až 20 % fatálních reakcí

prodloužená renální eliminace aktivního metabolitu oxypurinolu vyžaduje redukci dávky u ledvinových onemocnění s poškozenou renální funkcí

kontraindikováno u pacientů s azathioprinem a 6-merkaptopurinem

Nejčastěji se používá allopurinol, který je kompetitivním inhibitorem xanthinoxidázy a aplikuje se v dávkách 200–800 mg denně. U většiny pacientů je účinný a dobře tolerovaný. Asi 10 % pacientů však allopurinol netoleruje, u 2 % vznikají kožní raše. Hypersenzitivní syndrom je vzácný, ale může být i fatální (tabulka 7) (2). Bohužel v současné době je allopurinol jediným preparátem na našem trhu, který snižuje hladinu kyseliny močové.

Novým inhibitorem xanthinoxidázy je febuxostat, který má non-purinový charakter a který je více selektivní pro xanthinoxidázu. Z pacientů, kteří užívali 120 mg febuxostatu denně, docílilo hladin nižších než 6 mg/dL 99 % pacientů (4). Registrace febuxostatu se očekává v příštím roce.

Urikosurika zvyšují vylučování kyseliny močové ledvinami především u tzv. „underexkretorů“ (normální vylučování 1,8–3,6 mol/24 hod). Řadíme mezi ně benzbromaron, probenecid a sulfapyrazon. Dají se aplikovat u nemocných bez nefropatie a s normální funkcí ledvin. Je nutné zajistit účinnou diurézu

a zkontrolovat, zda-li nemocní nemají kyselou moč, kterou je nutné alkalizovat (Alkalit). Někteří autoři urikosurika s poukazem na jejich potenciální vliv na ledviny (lithiázu) zcela odmítají. Na druhé straně jde o léčbu jednak bezpečnou, levnou a alternativu při netoleranci allopurinolu.

Zcela novým principem je používání urikáz. Urikáza (urát oxidáza) katalyzuje oxidaci kyseliny močové na více rozpustný allantoin. Ačkoliv je urikáza přítomna u většiny savců, lidé tento enzym nemají. Proto se již před 40 lety začaly zkoušet nativní urikázy a později byla vyvinuta stejnou společností biosyntetická rekombinantní urikáza, tzv. rasburikáza (11). Rasburikáza je schválena v USA i v Evropě pouze pro iniciační fázi léčby hyperurikémie k prevenci syndromu lýzy tumoru na začátku chemoterapie. Problémem léčby rasburikázou jsou nejen anafylaktické reakce, methemoglobinémie, teplota a neuropatie, ale i vznik protilátek proti rasburikáze v 7–14 %. Nová urikáza z Candida utilis, která je pegylovaná (PEG), má delší poločas a nižší antigenitu. Byla podávána v rámci zkoušení fáze II. a III. nemocným s chronickou tofózní dnou (21). Pacienti dostávali infuze se 4 mg PEG urikázy každé 2–4 týdny. Efekt léčby byl vynikající, k dramatickému poklesu urikémie docházelo velmi rychle. Nebyly zaznamenány žádné anafylaktické reakce, nicméně počet nežádoucích účinků byl významný, zvláště vznik akutního dnavého záchvatu (až v 80 %). Proto bude nutné vždy dávat profylakticky kolchicin. Během krátké doby docházelo k rychlé resoluci tofů. Protizánětlivá léčba ve fázi chronické artritidy spočívá v aplikaci NSA a eventuálně přechodně i kortikosteroidů. Při nasedajících záchvatech akutní dny postupujeme jako u akutní dny.

Závěr

Byly učiněny významné pokroky v pochopení patogeneze dnavé artritidy a v její terapii.

Cílem léčby musí být rychlé ukončení zánětu a přijetí preventivních opatření k dalším zánětům – tzn. normalizace urikémie u vyplavení depozit urátů. U chronické dny je nutné udržovat normální urikémii, kontinuálně aplikovat protizánětlivé dávky NSA či kortikosteroidy a někdy i malé profylaktické dávky kolchicinu. Z nových léků používaných v léčbě hyperurikémie se testuje febuxostat a PEG urikázy.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav
Na Šlupí 4, 128 50 Praha 2
e-mail: pavelka@revma.cz

Literatura

1. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust. N Z J Med 1987; 17: 301–304.
2. Arellano F, Sacristen JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother 1993; 27: 337–343.
3. Arromdee E, Michet CJ, Croowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? J Rheumatol 2002; 29: 2403–2406.

4. Becker MA, Schumacher HR, Wortman RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthinoxidase. 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: 916–923.
5. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
6. Cannon DC, Curtis SP, Garret A, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with OA and RA in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long Term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781.
7. Caspi D, Lubart E, Graff E, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103–108.
8. Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: (Suppl 1): S 3.
9. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334: 445–451.
10. 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: 2285–2286.
11. Goldman S. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 89–93.
12. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1227–1281.
13. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine – rich foods, dairy and protein intake, and risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093–1103.
14. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 489–504.
15. Madsen TE, Müllestein JB, Carlquist JF. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. *Am J Nephrol* 2005; 25: 45–49.
16. Martinon F, Pettili V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP 3 inflammasome. *Nature* 2006;
17. Pascual E, Sineri F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 122–127.
18. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1482–1482.
19. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity of drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised, controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247–1249.
20. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
21. Sundy JS, Becker MA, Baraf HSB, et al. A phase II. study of multiple doses of intravenous polyethylene glycol (PEG) – uricase in patients with hyperuricemia and refractory gout. *Arthritis Rheum* 2005; 52: S679.
22. Torum M, Yardim S, Simsek B, et al. Serum uric acid levels in cardiovascular diseases. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 25–29.
23. Yoo WT, Sung KCH, Skin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928–933.
24. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895–900.
25. Werhen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal – induced arthritis: an effective alternative to NSAIDs. *Rev Rheum Engl Ed* 1996; 63: 248–254.
26. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I. Diagnosis: Report of task force of the ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2006; doi: 10. 1136/ard. 2006. 055251.

XIV. ANGIOLOGICKÉ ČESKO - SLOVENSKÉ SYMPOZIUM 2008



Lázňe Aurora, Třeboň
12. - 14. června 2008

Hlavní témata:

1. Amputace
2. Cévní diagnostika
3. Žilní trombóza ve zvláštních klinických situacích a lokalizacích
4. Nové doporučené postupy
5. Sekce sester

Lékaři a sestry obdrží potvrzení o účasti s příslušným počtem kreditů jednotlivých profesních organizací (ČLK, ČAS).

Bližší informace, on-line registrace a rezervace ubytování jsou k dispozici na www.angiologie.cz.

Sekretariát sympozia: AMCA, spol. s r.o., Újezd 450/40, 118 01 Praha 1

tel.: 257 007 629, 731 496 060, fax: 257 007 622, e-mail: angiologie@amca.cz