

# Dna – diagnostika a liečba

prof. MUDr. Ivan Rybár, PhD.

Klinika reumatológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Národného ústavu reumatických chorôb, Piešťany

Dna je choroba spôsobená metabolickou poruchou, ktorá spôsobuje nahromadenie kyseliny močovej v organizme v dôsledku nadprodukcie purínových báz alebo ich nedostatočného vylučovania obličkami. Pôvodne bezpríznaková hyperurikémia pri dlhšom trvaní následne prechádza do postihnúťia podporného a pohybového systému, čo sa prejavuje najprv akútnymi dnavými záchvatmi striedanými následne pokojným interkritickým obdobím a nakoniec trvalou chronickou dnovou artropatiou s tofmi. Práca podáva prehľad súčasných možností liečby dny.

**Kľúčové slová:** artritída, dna, akútny dnavý záchvat, kolchicín, allopurinol, febuxostat.

## Gout – diagnosis and the therapy

Gout is a disease which is caused by a metabolic disorder that causes an accumulation of uric acid in the body due to overproduction of purine bases, or their insufficient renal excretion. During longer duration originally asymptomatic hyperuricaemia proceeds to involvement of locomotor system, which is at first manifested by acute gout attacks, then relieved by calm intercritical period. After longer duration of the disease can pass to chronic gouty arthropathy with tophi. The article gives an overview of current treatment options days.

**Key words:** arthritis, gout, acute gout arthritis, colchicine, allopurinol, febuxostat.

Via pract., 2014, 11(5): 154–158

Dna (synonymá: podagra, lámka) je metabolicky podmienená kĺbová choroba charakterizovaná recidivujúcimi epizodickými, neskôr pretrvávajúcimi artritídami, ktoré postihujú v úvode zvyčajne jeden kĺb, neskôr kĺby viaceré. Spomedzi periférnych kĺbov býva najčastejšie postihnutým I. metatarzofalangeálny kĺb (MTP), prípadne iné MTP kĺby, členok alebo koleno. V neskorších štádiách sa dna prejavuje ako chronická pretrvávajúca artropatia, ktorá popri kĺboch dolných končatín postihuje kĺby horných končatín, vytvára kožné uzlíky – tofy a býva sprevádzaná nefrolitiázou, poruchou činnosti obličiek a metabolickým syndrómom. Dna je metabolická choroba s poruchou metabolismu purínov, ktorých nedostatočné odbúranie, prípadne nadmerná produkcia spôsobujú zvýšenie hladiny kyseliny močovej v organizme (1). Nátrium urát sa za určitých okolností (chlad, acidóza, nadmerná fyzická aktivita) môže vyzrážať v synoviálnej membráne kĺbu, šlachového puzdra, v mäkkých podkožných tkanivách či parenchýme vnútorných orgánov. Mikrokryštály nátrium urátu sú fagocytované polymorfo-celulárnymi leukocytmi. V priebehu fagocytózy sa uvoľňujú lyzozomálne enzýmy, ktoré vedú k uvoľneniu zápalových reaktantov predovšetkým interleukínu IL-1 beta s následným vznikom akútnej artritídy alebo akútnej tenosynovitídy.

**Epidemiológia:** Prevalencia dny kolíše v kaukazskej populácii medzi 1 % – 2 % (2), ale výskyt hyperurikémie je u kaukazskej rasy vyšší a kolíše medzi 5 % – 8 % (3). Príčinou frekvencie výskytu stúpa s vekom. Výška hladiny kyseliny močovej

v organizme je ovplyvnená približne v 60 % geneticky. S dnou sa spája prítomnosť dvoch génov – SLC2A9 a ABCG2, ktorých prítomnosť zvyšuje riziko vzniku dny na dvojnásobok. Navyše môže byť komplikovaných dnou niekoľko zriedkavých genetických porúch, ako sú familiárna juvenilná hyperurikemická nefropatia, polycystóza obličiek alebo Lesch-Nyhanov syndróm (deficit hypoxantin-guanin-fosforibozyltransferázy).

**Etiológia a patogenéza:** K hromadeniu kyseliny močovej v organizme dochádza v dôsledku nasledujúcich príčin:

- nadmerným príjmom purínov v potrave, endogénnej nadprodukcie purínov v dôsledku metabolického defektu či ako dôsledok zvýšeného bunkového obratu, alebo
- zníženým vylučovaním purínov obličkami.

Bohatým zdrojom purínov je strava s vysokým obsahom mäsa, vnútorností, rýb a ďalších morských plodov (ustrice, lastúry, mušle, krevety, homáre, garnáty), týmus, pankreas a droždie, najmä ak sa kombinuje s alkoholom a nedostatočnou telesnou aktivitou. Z alkoholických nápojov je nebezpečné vo vzťahu k hyperurikémii a dne pivo a destiláty. Z metabolických defektov sa zistil deficit glukóza-6-fosfatázy, deficit hypoxantin-guanin-fosforibozyl-transferázy, ďalej čiastočný deficit adenosín-fosforibozyl-transferázy i zvýšená aktivita ribóza-fosfát-difosfokinázy. Zvýšený bunkový obrat je zdrojom kyseliny močovej ako odpadového produktu pri lymfoproliferatívnych a myeloproliferatívnych chorobách, karcinómoch, hemolytických anémiiach i pri psoriáze. Hladina kyseliny močovej

sa zvyšuje aj pri chronickom zlyhaní obličiek, chronickej otrave olovom a vplyvom niektorých liekov, ako sú diuretiká, salicyláty, levodopa, cyklosporín, tacrolimus a antituberkulotiká pyrazinamid a etambutol.

Mikrokryštály nátrium urátu sú negatívne dvojlomné, inhlicovité útvary s dĺžkou približne do 20 µm a šírkou do 2 µm identifikovateľné v polarizačnom mikroskope. Kyselina močová v ľudskom tele tvorí pri sérovej koncentrácii vyššej ako 416 µmol/l (7 mg/dl) nasýtený roztok, z ktorého vplyvom zníženia teploty a/alebo poklesom pH môžu vypadávať kryštály nátrium urátu. Tieto sa obaľujú imunoglobulínmi, predovšetkým imunoglobulínom G, a sú fagocytované polymorfonukleárnymi leukocytmi. Uvoľnením lyzozomálnych enzýmov sa aktivujú ďalšie zápalové cytokíny a vzniká kryštálmi indukovaná synovitída, ktorá postihuje rýchlo všetky oblasti synoviálneho tkaniva kĺbu. Rozvoj akútneho dnavého záchvatu je veľmi rýchly a vrcholí spravidla v priebehu 6 – 12 hodín.

## Formy choroby

Priebeh ochorenia možno rozdeliť do štyroch fáz (2):

**Hyperurikémia** je prvou a bezpríznakovou fázou, keď patologické zmeny v organizme charakterizuje len zvýšenie sérových hladín kyseliny močovej. Definuje sa ako sérová hladina kyseliny močovej vyššia než 416 µmol/l (7 mg/dl) u mužov a 360 µmol/l (6,0 mg/dl) u žien.

**Akútny dnavý záchvat:** je v úvode charakterizovaný postihnutím jedného kĺbu – monoar-

**Tabuľka 1.** Diagnostické kritériá dnavej artritídy

Diagnostické kritériá dny	
<b>A</b>	<b>Dôkaz mikrokryštálikov nátrium urátu v synoviálnej tekutine</b>
<b>B</b>	<b>Dôkaz mikrokryštálikov nátrium urátu v tofe</b>
<b>C</b>	<b>≥ 6 z 12 klinických a rádiologických znakov</b>
1	> 1 záchvat
2	zápal dosiahne vrchol v priebehu 1 dňa
3	monoartritída
4	začervenanie kože nad kĺbom
5	citlivosť alebo opuch MTP I.
6	jednostranné postihnutie MTP I.
7	jednostranné postihnutie tarzálneho kĺbu
8	podozrenie na tofus
9	hyperurikémia
10	asymetrický opuch kĺbu (na rtg.)
11	subkortikálna cysta bez erózií (na rtg.)
12	negatívna kultivácia synoviálnej tekutiny pri ataku

tritídou, ktorá prebieha epizodicky. Zvyčajne začína náhle a ustupuje spontánne do 10 – 14 dní. Spravidla postihuje I. metatarzofalangeálny kĺb alebo iný MTP kĺb, prípadne členok alebo koleno. Akútny dnavý záchvat je výrazne bolestivý. Postihnutý kĺb je mimoriadne bolestivý, opuchnutý a koža nad kĺbom môže byť presiaknutá a začervenaná, takže niekedy pripomína flegmónu. V priebehu opakovania akútne dnave záchvatu prestávajú mať charakter monoartritídy a postupne počet postihnutých kĺbov môže narastať. Chronická tofózna dnava artropatia postihuje zvyčajne viac ako 5 kĺbov (polyartritída).

*Interkritické obdobie:* je obdobie pokoja medzi dvoma akútnymi dnavými záchvatmi. Môže trvať niekoľko hodín, dní, týždňov alebo mesiacov. V priebehu choroby postupne záchvaty recidivujú a ich trvanie sa predlžuje. Interkritické – pokojné obdobie sa skraca až mizne a choroba prechádza do konečného štádia – do chronickej dnavej artritídy s tofmi.

*Chronická dnava artritída:* iritačné synovitídy sa stávajú pretrvávajúcimi. Kĺbové opuchy neustupujú a môžu sa extenzívne šíriť. Nepostihujú už len kĺby na dolných končatinách, ale postihujú aj končatiny horné. V tomto štádiu sa môžu ukladať v mäkkých tkanivách alebo vo vnútorných orgánoch uzlovité nahromadenia kryštálikov nátrium urátu, tzv. tofy. Tofy môžu podmieňovať vznik uzlíkov v koži a v podkoží, ale môžu sa nachádzať aj vo vnútorných orgánoch. Kĺby postihnuté pretrvávajúcimi iritačnými synovitídami a ukladaním kryštálikov kalciumpyrofosfátdihydrátu menia svoj vzhľad, deformujú sa, zhoršuje sa ich funkcia a vznikajú deformity.

*Koincidujúce stavy:* vo všetkých štádiách choroby sa môže pridružiť metabolický syndróm (hypertenzia, hypercholesterolémia, ab-

**Tabuľka 2.** Odporúčania EULAR pre diagnostiku dnavej artritídy 2006 (Zhandg et al., 2006, 1.)

Odporúčania EULAR pre diagnostiku dnavej artritídy
Akútny kĺbový atak s rýchlym vývojom bolesti, opuchom a palpačnou citlivosťou, ktorý vrcholí v priebehu 6 – 12 hodín a je sprevádzaný erytémom nad postihnutým kĺbom, poukazuje na kryštámi indukovanú synovitídu, ale nemusí byť špecifický výlučne len pre dnu.
Pri typických záchvatoch synovitídy s hyperurikémiou možno stanoviť klinickú diagnózu, ale túto je nutné potvrdiť až dôkazom mikrokryštálikov.
Konečnú diagnózu dny potvrdzuje dôkaz mikrokryštálikov nátrium urátu v synoviálnej tekutine alebo v aspiráte z tofov.
Pátranie po mikrokryštálikoch je nevyhnutné vo všetkých vzorkách synoviálnej tekutiny získanej z inflamovaných nediagnostikovaných kĺbov.
Identifikácia kryštálikov nátrium urátu v synoviálnej tekutine asymptomatického kĺbu umožňuje stanoviť diagnózu aj v pokojnom interkritickom období.
Dna a septická artritída môžu koexistovať, preto sa odporúča urobiť mikroskopické vyšetrenie farbením podľa Grama spolu s kultiváciou synoviálnej tekutiny pri všetkých inflamovaných kĺboch s potvrdenými mikrokryštálikmi v synoviálnej tekutine.
Hoci hyperurikémia je najzávažnejším rizikovým faktorom dny, jej sérové hladiny dnu nepotvrdzujú ani nevylučujú. U mnohých ľudí s hyperurikémiou dna nevznikne a zasa v priebehu akútneho dnaveho záchvatu sa môžu hladiny kyseliny močovej nachádzať v medziach normy.
Vylučovanie kyseliny močovej obličkami by sa malo vyšetriť v určitých skupinách chorých s dnou, predovšetkým u chorých s rodinnou anamnézou vzniku dny v mladosti, u chorých so vznikom dny vo veku nižšom ako 25 rokov a u chorých s nefrolitiázou.
Hoci rádiologické vyšetrenie môže byť užitočné v diferenciálnej diagnostike a môže vykazovať určité črty typické pre chronickú dnu, nie je smerodajné vo včasnej diagnostike dny ani v diagnostike akútneho dnaveho záchvatu.
U chorých s dnou je nutné vyšetrovať rizikové faktory a sprievodné choroby (komorbidity), predovšetkým metabolický syndróm (obezitu, hyperglykémiu, hyperlipidémiu, hypertenziu).

dominálny typ centrálnej nadváhy a inzulínová rezistencia).

V súčasnosti sa na základe niekoľkých štúdií publikoval návrh na novú charakteristiku hyperurikémie a dny. Podľa tohto návrhu by štádium A zahŕňalo hyperurikémiu bez depozície nátriumurátových kryštálov, štádium B by charakterizovala depozícia nátriumurátových kryštálov, ale bez znakov a príznakov dny, štádium C depozícia nátriumurátových kryštálov s epizódami predchádzajúceho alebo súčasného akútneho dnaveho záchvatu a štádium D by bolo rezervované pre pokročilú chronickú dnava artropatiu (4).

## Diagnostika

Dnava artritída sa diagnostikuje dvoma spôsobmi – prvým z nich je priamy dôkaz kryštálikov nátrium urátu v synoviálnej tekutine alebo tofoch. No dnu bolo možné diagnostikovať aj nepriamo pomocou zložených diagnostických kritérií, za predpokladu, že pacient spĺňa minimálne 6 z 12 definovaných (tabuľka 1) (5). Posledné odporúčanie EULAR (European League Against Rheumatism – Európska liga proti reumatizmu) na diagnostiku dny dôsledne poukazuje na dôkaz mikrokryštálov nátrium urátu v synoviálnej tekutine alebo v tofoch ako na jediný diagnostický dôkaz dny (6). Základným diagnostickým pilierom je dôkaz negatívne dvojomných mikrokryštálikov nátrium urátu v synoviálnej tekutine pri vyšetrení v polarizovanom svetle mikroskopu alebo pozitívna murexidová skúška na dôkaz kryštálikov nátrium urátu v materiáli exstirpovanom z dnaveho tofu. Obe priame diagnostické metódy majú

prednosť pred nepriamym dôkazom sprostredkovaným splnením zložených diagnostických kritérií. Odporúčania EULAR z roku 2006 (tabuľka 2) poukazujú na nasledovné problémy týkajúce sa diagnostiky hyperurikémie a dny (6).

## Liečba dny

Cieľom liečby dny v jednotlivých štádiách choroby je znížiť sérovú koncentráciu urátov na 360  $\mu\text{mol/l}$  (6,0 mg/dl). Základným opatrením je úprava životosprávy a diéty. Diétou sa znižuje prívod purínov do organizmu. Pacient s hyperurikémiou by sa mal vyvarovať mäsa, vnútornosti, mäsových štiav, rýb, zvlášť haringov, ale aj iných plodov mora, ako sú krevety, ustrice a mušle. Acidifikácia organizmu pri konzumácii nadmerného množstva alkoholu, zvýšenej fyzickej námahe, horúčke, operácii a traume spôsobuje stav, pri ktorom sa kyselina močová môže rýchlejšie a ľahšie vyzrážať v tkanivách, predovšetkým v synoviálnej membráne kĺbu, výstelke šlachového puzdra alebo v podkožných tkanivách. Na začiatku a v priebehu akútneho dnaveho záchvatu sa odporúča piť dostatok tekutín 1 až 2 litre, uprednostniť alkalizujúce minerálky. Optimálny pitný režim umožňuje chorým s dnou aj v interkritickom období a pri chronickej dne znižovať riziko urolitiázy.

## Prehľad farmakoterapie jednotlivých foriem dny

*Kolchicín:* liečba akútneho dnaveho záchvatu a prevencia akútneho dnaveho záchvatu v úvo-de hypourikemickej liečby.

**Urikozuriká:** benzbromaron, probenecid a sulfapyrazon inhibujú organický aniónový transportný systém v obličkách, ktorý vychytáva kyselinu močovú v tvoriacom sa moči a vracia ju do krvi. Inhibícia tohto systému vedie k inhibícii reabsorpcie kyseliny močovej z moču. Ideálnym pacientom pre liečbu urikozurikami je chorý s hyperurikémiou, ktorý je hyposekretorom, čo znamená, že vylučuje menšie množstvo urátov v moči za 24 hodín a má neporušenú funkciu obličiek. Za hypersekretora pre kyselinu močovú sa považuje pacient s hyperurikémiou, ktorého vylučovanie kyseliny močovej močom za 24 hodín predstavuje hodnotu  $\geq 800$  mg kyseliny močovej za deň a má neporušenú funkciu obličiek. Hyposekrécia kyseliny močovej nastáva, keď celkové množstvo vylučovanej kyseliny močovej klesne pod hodnotu 250 mg za deň.

**Urikostatiká** sa indikujú v liečbe hyperurikémie u pacientov bez ohľadu na funkciu obličiek. V súčasnosti sa používajú dve účinné látky, allopurinol a febuxostat, obe sú inhibítormi xantín-oxidázy, ale s rozdielnym miestom inhibície, obe boli povolené Európskou liekovou agentúrou EMEA. Allopurinol – inhibítor enzýmu xantín-oxidázy sa používa v dlhodobej liečbe urikémie v dávkach od 100 mg do 900 mg. Febuxostat je ďalší selektívny inhibítor xantín-oxidázy. Podľa výsledkov klinických štúdií výraznejšie znižuje hladinu kyseliny močovej a jeho vplyv na frekvenciu akútnych dnových záchvatov je porovnateľný s allopurinolom. Je indikovaný v liečbe dny v prípadoch intolerancie na allopurinol. Odporúča sa užívať v dávkach 80 mg alebo 120 mg za deň.

**Urikazy:** peglotikáza a rasburikáza. Peglotikáza je liek určený na liečbu závažných prípadov chronickej dnavej artritídy, ktoré nezaberajú na liečbu bežnými antiuratikami. Liečba znižuje hladinu kyseliny močovej a znižuje aj depozity kryštálov nátrium urátu v kĺboch a mäkkých tkanivách. Peglotikáza je urikáza vyrobená rekombinantnou technikou. Urikáza katalyzuje premenu kyseliny močovej na allantoin, ktorého rozpustnosť v porovnaní s kyselinou močovou je 5 až 10-násobne vyššia (2). Podobný mechanizmus účinku má aj rasburikáza, ale peglotikáza je pegylovaná, čím sa jej eliminačný polčas predĺžil z pôvodne 8 hodín na 10 – 12 dní, a súčasne sa znížila imunogenecita pre cudzorodé bielkoviny, čo umožňuje peglotikázu aplikovať jedenkrát za 2 až 4 týždne. Rasburikázu povolila EMEA v roku 2009 na liečbu akútnej hyperurikémie v prevencii akútneho zlyhania obličiek u pacientov s hematologickými malignitami, hoci problémom liečby môžu byť anafylaktické reakcie, zvýšená teplota, methemoglobinémia

a vznik protilátok. Peglotikáza je povolená FDA v USA vo vyššie uvedených indikáciách a v roku 2013 získala povolenie EMEA v Európe na liečbu chronickej dnavej artropatie s tofmi.

**Liečba hyperurikémie:** Farmakoterapia hyperurikémie sa indikuje, ak hladina kyseliny močovej presiahne hodnotu 535  $\mu\text{mol/l}$  (9 mg/dl). Hodnoty kyseliny močovej medzi horným okrajom normy 410 – 530  $\mu\text{mol/l}$  (7 – 8,9 mg/dl) si vyžadujú diétne opatrenia a starostlivé monitorovanie jej hladiny v sére. Pitie kávy, užívanie vitamínu C, mlieka a mliečnych výrobkov, ako aj fitness aktivity pomáhajú znižovať riziko rozvoja dny prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie.

**Liečba akútneho dnaveho záchvatu:** V liečbe akútneho dnaveho záchvatu sa používa kolchicín, krátkodobý náraz p. o. alebo parenterálne aplikovaných nesteroidových antiflogistík alebo intraartikulárna aplikácia depotného kortikoidu (7). Z nesteroidových antiflogistík majú prednosť tie, ktoré disponujú súčasne urikozurickým účinkom (tabuľka 3). Porovnateľný účinok ako naproxen má aj krátkodobá perorálna liečba prednisolonom v dávke 35 mg denne po obdobie 5 dní (8). Kolchicín zabraňuje uvoľňovaniu chemotaktických pôsobkov z lyzozómov v priebehu fagocytózy mikrokryštálikov, popri tom inhibuje migráciu leukocytov a fagocytózu. Potvrdilo sa, že jeho protizápalový účinok je sprostredkovaný inhibíciou polymerizácie cytoskeletálnych mikrotubulov (9), ale aj zmenami na úrovni transkripcie (10). Zvyčajne sa podáva na úvod 1 dávka 1 mg a následne po 0,5 mg tablete každé 2 hodiny do nástupu účinku a zmiernenia artritídy alebo do vzniku nežiaducich prejavov – celkovej nevoľnosti, hnačky, abdominálnych kŕčov. Prvý deň dávka neprekračuje 6 mg, v ďalších dňoch sa zmierňuje o 2 mg. Po nástupe účinku alebo vzniku nežiaducich účinkov sa liečba kolchicínom ukončí. Lokálna kryoterapia aplikovaná na postihnutý kĺb podporuje analgetický účinok medikamentózne liečby kolchicínom alebo prednisolonom (11). Kolchicín má priemernú absorpciu po perorálnej aplikácii, metabolizuje sa v pečeni hydroxyláciou s cytochromovým systémom cestou CYP 3A4, viaže s albumínom (39 %) a eliminuje sa močom – po jednej dávke do 6 hodín a viacerých dávkach do 24 – 26 hodín. Výskyt nežiaducich účinkov kolchicínu sa môže pri súčasnej liečbe inými inhibítormi CYP 3A4 zväčšovať, predovšetkým súčasná liečba so statínmi a fibrátmi sa spája s vyššou frekvenciou myopatie prípadne až rabdomyolýzy (9). Od roku 2006 EULAR odporúča v liečbe akútneho dnaveho záchvatu nižšie dávky kolchi-

cínu, ktoré disponujú rovnakou účinnosťou, ale nižším výskytom nežiaducich účinkov ako dávky pôvodné (tabuľka 4) (7). EMEA (Európska lieková agentúra) registrovala v roku 2013 biologický liek kanakinumab – monoklonovú protilátku proti interleukínu-1-beta, ktorá predstavuje alternatívu pre liečbu pacientov s recidivujúcimi dnavými záchvatmi, u ktorých je hypourikémická liečba bežnými dostupnými liekmi neúčinná. Kanakinumab sa podáva v jednej dávke 150 mg s. c. na začiatku akútneho dnaveho záchvatu pacientom, ktorí za posledných 12 týždňov mali minimálne 3 recidívy dnových atakov. Uvedená liečba rozširuje súčasné možnosti liečby tejto formy dny a z nežiaducich účinkov sa pozornosť ošetrojúceho personálu musí sústrediť na vyššie riziko infekčných a alergických komplikácií.

**Liečba v interkritickom období a liečba chronickej dny:** indikácie na zavedenie hypourikemickej liečby zahŕňajú nasledujúce kritériá:

- vyššiu hladinu kyseliny močovej ako 535  $\mu\text{mol/l}$ ,
- častý výskyt akútnych dnových záchvatov,
- vývoj tofov,
- výskyt komplikácií hyperurikémie a dny,
- vznik hypertenzie,
- postihnutie obličiek.

K dispozícii sú v súčasnosti dva druhy liekov: urikozuriká a urikostatiká. K urikozurikám patrí benzbromaron, probenecid a sulfapyrazon, k urikostatikám zasa allopurinol a febuxostat. Liečba urikozurikami sa indikuje u pacientov, ktorí majú intaktné obličky a patria do skupiny hypoekretorov kyseliny močovej, čo znamená, že močom vylučujú za 24 hodín menej ako 1,8 mmol kyseliny močovej (menej ako 350 mg/deň). Ostatní pacienti s nadprodukciou urátov, poškodením funkcie obličiek alebo obličkovým ochorením, ako aj hyperexkretori, ktorí vylučujú denne močom viac ako 4,2 mmol/deň kyseliny močovej (800 mg/deň), sú indikovaní na liečbu allopurinolom, prípadne pri jeho zlyhaní febuxostatom.

Úvodná dávka benzbromaronu je zvyčajne 100 mg denne a následne sa znižuje na 50 mg ev. 100 mg obdeň. V prípade allopurinolu je nutná dávka prispôbiť stavu metabolizmu kyseliny močovej u individuálneho pacienta. Zvyčajne sa ako úvodná dávka používa dávka 100 mg denne, ktorá sa môže zvyšovať alebo znižovať v závislosti od pohybu sérových hladín kyseliny močovej a schopnosti pacienta dodržiavať diétu. Dávka allopurinolu sa upravuje spravidla po 2, prípadne 4 týždňoch.

**Liečba koincidujúcich stavov:** hypertenzie, hyperglykémie, hyperlipoproteinémie a reduk-

**Tabuľka 3.** NSA pri akútnom dnavom záchvate (Pavelka, 2008)

NSA	Úvodná dávka (1 – 2 dni)	Po čiastočnej úlave (2 – 4 dni)	Po odznení bolesti (od 5 dní do odznenia)
Indometacín	4 x 50 mg	3 x 50 mg	1 – 3 x 25 mg
Diklofenak	3 x 50 až 75 mg	3 x 25 mg	1 – 2 x 25 mg
Ibuprofén	3 x 800 mg	3 x 600 mg	1 – 3 x 400 mg
Naproxén	2 x 500 mg	2 x 250 mg	1 x 250 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

**Tabuľka 4.** Odporúčania EULAR pre manažment dnavej artritídy (Zhandg et al., 2006, I.)

Optimálna liečba dny v súčasnosti zahŕňa aplikáciu farmakologických aj nefarmakologických terapeutických postupov, ktoré musia byť individuálne prispôbené pacientovi so zohľadnením (Zhang, 2006, II., 6):

1. špecifických rizikových faktorov (hladina kyseliny močovej, predchádzajúce ataky, radiologický kĺbový nález),
2. klinickej fázy choroby (hyperurikémia, dnavé záchvaty, interkritické obdobie, chronická tofózna dna),
3. všeobecných rizikových faktorov: vek, pohlavie, obezita, konzumácia alkoholu, lieky zvyšujúce hladinu kyseliny močovej, interakcie liekov, komorbidita).

Kľúčové miesto v manažmente má dostatočná informovanosť pacienta a rady s redukciami telesnej hmotnosti, diéty a zníženie konzumácie alkoholu (predovšetkým piva).

Hlavnou súčasťou manažmentu chorého s dnou je ovplyvnenie komorbidít a rizikových faktorov, predovšetkým hyperlipidémie, hypertenzie, hyperglykémie, obezity a fajčenia.

V liečbe akútneho dnaveho záchvatu sú liekmi prvej voľby za predpokladu chýbania kontraindikácií: perorálny kolchicín a/alebo systémové nesteroidové antiflogistiká.

Vysoké dávky kolchicínu môžu spôsobiť nežiaduce účinky, zatiaľ čo nízke dávky (spravidla 3 x 0,5 mg denne) môžu byť pre niektorých pacientov dostatočné a disponujú lepším bezpečnostným profilom.

Bezpečnou a účinnou liečbou akútneho dnaveho záchvatu je aj intraartikulárna aspirácia a aplikácia depotného glukokortikoidu.

Hypourikémická liečba sa indikuje pacientom s recidivujúcimi dnavnými záchvatmi, chronickou artritídou, tofmi a s rádiologickými zmenami na kĺboch.

Terapeutickými cieľom hypourikemickej liečby je uľahčiť rozpustenie kryštálov a predchádzať tvorbe nových kryštálov; čo sa dosahuje poklesom hladiny kyseliny močovej v sére pod bod nasýtenia séra pre kyselinu močovú t. j.  $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ .

Vhodným hypourikemickým liekom na dlhodobú liečbu je allopurinol. Liečba začína spravidla dávkou 100 mg denne a môže sa zvyšovať o ďalších 100 mg každé 2 – 4 týždne v závislosti od hodnôt hladiny kyseliny močovej v sére, pričom sa dávka musí prispôbiť prípadnému poškodeniu obličkovej funkcie; ak sa v súvislosti s allopurinolom zaznamená toxicita, liek sa zamení za iný inhibitor xantín oxidázy alebo urikozurický liek, prípadne sa odporúča desenzitizácia allopurinolom (len v prípade ľahkého exantému).

Urikozuriká ako probenecid alebo sulfínyprazon sa môžu použiť ako alternatíva k allopurinolu u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ale sú kontraindikované u chorých s nefrolitiázou; benzbromaron sa môže použiť u pacientov s miernou alebo strednou obličkovou insuficienciou, ale u týchto chorých nesie malé riziko hepatotoxicity.

V prevencii dnavých záchvatov v prvých mesiacoch hypourikemickej liečby sa používa nízкодávkový kolchicín, (0,5mg – 1,0 mg denne) a/alebo nesteroidové antiflogistiká (v indikovaných prípadoch spolu s gastroprotektívnou liečbou).

Ak sa dna kombinuje s diuretickou liečbou, ak to je možné, diuretiká by sa mali zastaviť; pre hypertenziu alebo hyperlipoproteinémiu uvážiť liečbu losartanom alebo fibrátmi, prípadne kombináciou oboch spolu (disponujú urikozurickým účinkom).

cia telesnej hmotnosti môžu výrazne ovplyvniť nielen morbiditu asociovanú s dnou, ale aj očakávanú dĺžku života postihnutých.

V manažmente pacientov s dnou odporúča v súčasnosti EULAR postupy, ktoré sú uvedené v tabuľke 4.

### Prevenia akútnych dnavých záchvatov nízкодávkovým kolchicínom u pacientov s chronickou dnovou artropatiou pri začatí liečby allopurinolom

Cieľom urikostatickej liečby je znížiť a stabilizovať hladiny kyseliny močovej v sére. Za cieľ sa pokladá zníženie sérovej hladiny kyseliny

močovej na hodnoty  $\leq 360 \mu\text{mol/l}$  (6,5 mg/dl) (12). Rizikovým obdobím na výskyt akútnych dnavých záchvatov je niekoľko prvých týždňov, v ktorých sa začína hypourikémická liečba. Vtedy kolísanie hladiny kyseliny močovej môže spôsobiť ich vzplanutie. Príčinou vzniku týchto záchvatov v uvedenom období je zníženie sérových urátov, ktoré spôsobuje prechodné, lokalizované precipitácie kryštálikov nátrium urátu v chrupavkách a mäkkých tkanivách. Frekvencia výskytu týchto dnavých záchvatov je diskutabilná, ale Hollingworth et al. (13), uvádzajú frekvenciu ich výskytu medzi 38 % – 75 %, čo predstavuje vážny klinický problém a vyžaduje týmto komplikáciám na začiatku hypourikemickej liečby aktívne pred-

chádzať (13). Ako prevencia vzniku akútnych dnavých záchvatov sa používajú nesteroidové antiflogistiká, nízкодávkový kolchicín alebo v poslednom období biologická liečba kanakinumabom (14). Potvrdilo sa, že nízкодávkový kolchicín (1,8 mg v priebehu 1 hodiny) má porovnateľnú účinnosť v liečbe akútneho dnaveho záchvatu s vysokodávkovým kolchicínom (4,8 mg počas 6 hodín), pričom jeho bezpečnostné aspekty sú porovnateľné s placebom (15). Na účinnosť preventívneho podávania nízкодávkového kolchicínu poukázali ako jedni z prvých Yu et al. (16, 7), a to v interkritickom období, a tiež aj na začiatku liečby urikozurikami (16, 17, 18). V súčasnosti sa ako prevencia vzniku akútnych dnavých záchvatov v tomto období používajú nesteroidové antiflogistiká alebo nízкодávkový kolchicín. Ale časť pacientov s rizikovými faktormi zo strany gastrointestinálneho traktu alebo kardiovaskulárneho systému nemôže užívať dlhodobo nesteroidové antiflogistiká a je odkázaná na farmakoprofylaxiu nízкодávkovým kolchicínom. Výsledky klinických štúdií potvrdili, že nízкодávkový kolchicín (2 x 0,6 mg denne po obdobie 3 až 6 mesiacov) štatisticky významne znižuje incidenciu akútnych dnavých záchvatov v období prvých 3 mesiacov po iniciácii urikostatickej liečby, ako aj v ďalších 3 mesiacoch urikozurickej liečby. Súčasne sa potvrdilo, že existujúce akútne dnavé záchvaty majú ľahší priebeh a menej často sa opakujú (19). Obdobie preventívnej liečby je ohraničené časovým intervalom 6 mesiacov. Dôkazom je klinická štúdia Wortmanna et al. (20), ktorá potvrdila, že hodnota akútnych vzplanutí po začiatku hypourikemickej liečby allopurinolom alebo febuxostatom dosahuje najvyššie hodnoty po 8 týždňoch (40 %) a následne sa znižuje, pričom hodnotu relapsu 3 % – 5 % dosahuje koncom 6. mesiaca (20).

Obe odporúčané účinné látky používané vo farmakoprofylaxii akútnych dnavých záchvatov na začiatku hypourikemickej liečby – nesteroidové antiflogistiká aj nízкодávkový kolchicín, majú optimálny pomer účinnosti a ceny, ale nízкодávkový kolchicín aplikovaný prechodne po obdobie do 6 mesiacov, má v porovnaní s nesteroidovými antiflogistikami priaznivejší bezpečnostný profil.

### Literatúra

1. Pavelka K. Dnavá artritída – podceňovaný problém gerontologie. *Čes Ger Rev.* 2008;6(2):67–72.
2. Pavelka K. Nové pohľady na liečbu hyperurikémie a dny. *Interní Med.* 2008;10(6):268–272.
3. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20:895–900.



4. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1598–1600.
5. McLean L, Becker MA. Etiology and pathogenesis of gout. In: Hochber MC, Silman AJ, Smolena JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2011:1841–1857.
6. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Görska I. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1301–1311.
7. Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs*. 2010;70:1603–1613.
8. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Görska I. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312–1324.
9. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854–1860.
10. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic disease: a possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:274–282.
11. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, Hoffman BI, Schumacher HR Jr. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:331–334.
12. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med*. 1996;334:445–451.
13. Hollingworth P, Reardon JA, Scott JT. Acute gout during hypouricaemic therapy: prophylaxis with colchicine. *Ann Rheum Dis*. 1980;39:529.
14. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovinsky J, Arulmani U, Balfour A, Krammer G, Sallstig P, So A. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1264–1271.
15. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett PS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060–1068.
16. Yu TF, Gutman AB. Efficacy of colchicine prophylaxis. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of 5 years in 208 gouty subjects. *Ann Intern Med*. 1961;55:179–191.
17. Yu TF. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout. A reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1982;12:256–264.
18. Harris MD, Siegel IB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Phys*. 1999;59:925–934.
19. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicin for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2429–2432.
20. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32:2386–2397.

---

**prof. MUDr. Ivan Rybár, PhD.**

Klinika reumatológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity  
Národný ústav reumatických chorôb  
Nábřežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany  
ivan.rybar@nurch.sk

---