

Léčba k cíli u dnavé artritidy

Treat to target in gouty arthritis

Karel Pavelka

Revmatologický ústav, Praha

✉ **prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.** | pavelka@revma.cz | www.revma.cz

Doručené do redakce 5. 5. 2017

Přijaté po recenzii 19. 11. 2017

Souhrn

Dna je krystaly indukované, metabolicky podmíněné, zánětlivé, revmatické onemocnění se zvyšující se prevalencí. V klinické praxi dělá dna časté diagnostické i terapeutické problémy. Zlatým standardem diagnostiky je krystalografická analýza a průkaz krystalů natrium urátu v polarizačním mikroskopu, pokud toto není dostupné, je možné diagnózu stanovit kombinací klinických, laboratorních a zobrazovacích metodik. Akutní dnavý záchvat musí být léčen rychlým podáním protizánětlivých léků, přičemž jako alternativy jsou k dispozici nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin a glukokortikoidy. Po odeznění záchvatu se aplikuje hypourikemická léčba, která by měla být kombinací režimových a dietních opatření a farmakologické léčby. Pro léčbu dny byla publikována Doporučení EULAR a České revmatologické společnosti. Aktuálně byla publikována nová strategie nazývaná „léčba k cíli“ (Treat to target – T2T). Tento princip byl úspěšně použit v léčbě revmatoidní artritidy a spondylartritid. Publikace je rozložena do 4 nadřazených principů a 9 doporučení. Doporučení zdůrazňují, že základním cílem u dny je dlouhodobé udržování sérové hladiny kyseliny močové < 360 $\mu\text{mol/l}$ u všech pacientů a u pacientů s tofy < 300 $\mu\text{mol/l}$. Při zahájení hypourikemické léčby je doporučeno profylaktické podávání malých dávek kolchicinu nejméně 3–6 měsíců. Dále je v Doporučeních zdůrazněna nutnost pravidelného monitorování komorbidit a funkce ledvin. Samostatně Doporučení se týká také nutnosti edukace pacientů a jejich motivací k režimovým opatřením a zvýšené fyzické aktivitě.

Klíčová slova: dnavá artritida – kolchicin – princip „léčba k cíli“

Summary

Gout is a crystal-induced, metabolically determined inflammatory rheumatic disease with increasing prevalence. In clinical practice, gout causes frequent diagnostic as well as therapeutic problems. The golden diagnostic standard is crystallographic analysis and evidence of monosodium urate crystals in the polarization microscope; if this is not available, the diagnosis can be established through a combination of clinical, laboratory and imaging techniques. The acute gouty attack must be treated by quick administration of anti-inflammatory medicines, with available alternatives being nonsteroidal anti-rheumatic drugs (NSA), colchicine and glucocorticoids. When the attack subsides, hypouricemic therapy is initiated which should combine the regimen and diet measures and pharmacological treatment. Recommendations for the treatment of gout were published by the EULAR and the Czech Society for Rheumatology. Recently a new strategy appeared known as Treat to target – T2T. This principle has been successfully used in the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. The publication is structured as four overarching principles and nine Recommendations. The recommendations emphasize long-term maintenance of serum levels of uric acid below 360 $\mu\text{mol/l}$ as the basic gout-related target in all patients, and below 300 $\mu\text{mol/l}$ for patients with tophies. It is recommended to administer prophylactic small doses of colchicine for at least 3–6 months on the commencement of hypouricemic therapy. The Recommendations further emphasize the need for regular monitoring of comorbidities and the kidney function. A separate recommendation is concerned with necessary education of patients and their motivation toward compliance with regimen measures and increased physical activity.

Key words: colchicine – gouty arthritis – treat to target principle

Úvod

Dna je způsobena ukládáním krystalů natrium urátu do kloubů, které nastává následkem chronické hyperurikemie. Výskyt dny se udával u 1–2 % populace, ale výskyt se pravděpodobně zvyšuje: jedna novější studie v USA pomocí patientských dotazníků našla prevalenci dokonce 4 % [1]. Příčinou hyperurikemie může být zvýšená novotvorba kyseliny močové (KM), snížené vylučování KM nebo kombinace obou. Podle přítomnosti vyvolávajícího onemocnění lze hyperurikemii a dnu dále dělit na primární a sekundární (tab. 1). Nejčastějšími příčinami primární dny jsou jednak nutriční faktory a dále genetické faktory ve formě polymorfizmu urátových transportérů v ledvinách [2]. Nejčastějšími příčinami sekundární dny jsou na straně novotvorby maligní onemocnění a na straně vylučování renální insuficience různé etiologie a užívání léků jako např. diuretik a malých dávek kyseliny acetylsalicylové.

Dna a hyperurikemie jsou asociovány s hypertenzí, diabetem mellitus, metabolickým syndromem, alkoholizmem, renálním onemocněním a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem [3]. Dna proto představuje onemocnění s výraznou morbiditou i mortalitou a logicky i ekonomickou zátěží pro společnost [4].

Přestože diagnóza dny vypadá snadno, v praxi způsobuje často problémy, a to jak ve smyslu nedostatečné diagnostiky, tak falešně pozitivní diagnostiky. Zlatým standardem diagnostiky je stanovení krystalů natrium urátu v polaričním mikroskopu, ale krystalografická analýza je v Česku prováděna nedostatečně. Pokud není k dispozici průkaz krystalů natrium urátu, je stále nevhodnější použití klasifikačních kritérií American College of Rheumatology (ACR),

kteří umožňují diagnózu i kombinací klinických kritérií s přijatelnou senzitivitou i specifitou (tab. 2). Problémem je také fakt, že část zánětlivých epizod (až 50 %) neprobíhá typicky, ale atypicky, především pak u dny se začátkem ve vyšším věku. Zde je již obraz klasické podagry s velkou převahou mužů často nahrazen formou polyartritidy připomínající revmatoidní artritidu. Vyrovnává se poměr mužů a žen. Jako příčiny hyperurikemie také ubývá alkoholizmu a přibývá užívání diuretik.

V posledních letech byla publikována řada Doporučení pro léčbu dny, a to jak na evropské úrovni pracovní skupinou EULAR (European League Against Rheumatism/Evropská liga proti revmatismu) [5], tak na úrovni národní České revmatologické společnosti (ČRS) [6]. Nově pak byla publikována strategie „léčba k cíli u dny“. Terapii dny lze rozdělit do několika stadií, což odpovídá epizodickému charakteru onemocnění.

Terapie dnaveho záchvatu

Terapie dnaveho záchvatu musí být zahájena ihned po diagnostice onemocnění. Bolest bývá největší hned první den záchvatu. V určitém smyslu je rychlost nasazení důležitější než volba preparátu. Patologickým substrátem dnaveho záchvatu je zánět vyvolaný fagocytózou krystalů natrium urátu polymorfonukleárními buňkami a následným uvolněním prozánětlivých cytokinů. Proto je nutná aplikace léků s výrazným protizánětlivým účinkem. Konkrétně u dny se jedná o **nesteroidní antirevmatika** (NSA), kolchicin nebo glukokortikoidy aplikované systémově nebo lokálně. V praxi nejčastěji používaným postupem je aplikace NSA. Je možné použít jakékoliv NSA, ale vždy v dostatečné protizánětlivé dávce, která bývá na horní hranici doporučeného dávkovacího schématu. Pro svoje výrazné protizánětlivé účinky je stále v této indikaci používán indometacin, z dalších NSA

Tab. 1. Příčiny hyperurikemie

| nadprodukce kyseliny močové |
|---|
| <i>genetické příčiny</i> |
| ▪ enzymatické defekty |
| <i>získané příčiny</i> |
| ▪ dieta s vysokým obsahem purinů |
| ▪ hypertriglyceridemie |
| ▪ konzumace alkoholu |
| ▪ myeloproliferativní onemocnění |
| ▪ lymfoproliferativní onemocnění |
| ▪ chemoterapie |
| ▪ psoriáza |
| snížené vylučování kyseliny močové |
| <i>genetické příčiny</i> |
| <i>získané příčiny</i> |
| ▪ chronické selhání ledvin (jakékoliv etiologie) |
| ▪ léky: thiazidy, furosemid (a další kličková diuretika), etanbutol, pyrazinamid, cyklosporin |
| ▪ intoxikace olovem |
| ▪ pooperační dehydratace a lačnění |

Tab. 2. Klinická kritéria pro akutní dnu

| | |
|--------------------------------------|--------|
| 1. maximum zánětu 1 den | 85 % |
| 2. více než 1 ataka | 86,5 % |
| 3. monoartritida | 71,9 % |
| 4. zarudnutí | 92,2 % |
| 5. bolest a otok 1. MTP | 78 % |
| 6. unilaterální postižení 1. MTP | 47 % |
| 7. unilaterální postižení tarzu | 21 % |
| 8. suspektní tofus | 19,5 % |
| 9. hyperurikemie | 92,2 % |
| 10. asymetrický otok | 41,9 % |
| 11. subkortikální cysty, žádná eroze | 11,9 % |
| 12. negativní kultivace výpotku | 95,9 % |
| splněno 6 a více kritérií: | |
| ▪ senzitivita 87,6 % | |
| ▪ specifita 97,2 % | |

pak diklofenak či etorikoxib. Maximální dávky NSA se používají zpravidla 1–5 dní, pak je možné většinou již dávky redukovat. Nevýhodou NSA je, že jejich účinek není specifický pro dnu a příznivá odpověď na jejich podání v případě diagnostické nejistoty nepomůže. Dalším problémem NSA je jejich toxicita především gastrointestinální, ale i kardiovaskulární a renální. Proto je nutné po podání NSA u každého pacienta individuálně vyhodnotit riziko.

Druhou alternativou léčby dnavého záchvatu je podání **kolchicinu**. Kolchicin je mitotický jed blokuje fagocytózu polymorfonukleárními buňkami a jeho účinek je pro dnu vysoce specifický. Je proto vhodný pro pacienty s nejasnou diagnózou dny a příznivá odpověď na jeho podání může sloužit jako podpora diagnózy. Jeho aplikace je však spojena s výskytem nežádoucích účinků, a to především průjmů a dalších GIT nežádoucích projevů, které může mít v době dosažení terapeutického účinku i nadpoloviční většina pacientů. Proto se nyní doporučuje nižší dávkování. Starší schéma uvádělo začít bolusovou dávkou 1 mg a pokračovat v dávkách 0,5 mg každé 2 hod do maxima 5–6 mg první den. V současné době se spíše doporučuje zkrácené schéma, tzn. 1 mg na začátek léčby a 0,5 mg za 2 hod a pak ukončit léčbu. Ve 2 studiích byl tento zkrácený režim stejně účinný jako klasické dávkování při výrazně nižším výskytu nežádoucích účinků [7].

Třetí alternativou je aplikace **glukokortikoidů** (GK), které je možné aplikovat lokálně nebo systémově. Lokální aplikace GK do zaníceného kloubu se běžně používá především při monoartritidě a nejčastějším místem aplikace je kolenní kloub, ale GK lze aplikovat i do jiných kloubů. Dávkování je podle velikosti postižených kloubů. Lokální aplikaci GK lze kombinovat s jinými protizánětlivými postupy. Před lokální aplikací GK je vždy nutné vyloučit septickou artritidu. Systémové podání GK se doporučuje pouze při závažné oligoartritidě nebo polyartritidě. Iničiální doporučená dávka GK je 0,5 mg/kg váhy prednisonu nebo jeho ekvivalentu podávaná 5–10 dní s postupnou detrací a vysazením.

Novým lékem pro léčbu dny je **kanakinumab**, což je plně humánní, monoklonální protilátka, která blokuje interleukin IL1 β , který byl identifikován jako klíčový mediátor při vzniku dnavého záchvatu. Kanakinumab se používá v dávce 150 mg s.c. a léčba musí být zahájena v průběhu prvních 5 dní po vzniku záchvatu [8]. Je indikován u pacientů s velmi závažnou formou onemocnění, kteří jsou refrakterní na léčbu první linie, a to včetně kombinací.

Základní principy léčby dnavého záchvatu uvádí **tab. 3**.

Hypourikemická léčba

Hypourikemická léčba by měla být komplexní a skládat se z dietních opatření, omezení alkoholu a redukce váhy o obézních. Na začátku léčby je nutná edukace pacienta. Tato edukace může být slovní v ordinaci ev. doplněná o písemné materiály, včetně vhodných dietních doporučení a kuchařek, nebo formou elektronickou. Velmi důležitou součástí edukace je činnost specializované sestry. Dietní

opatření a režimové změny jsou důležité pro všechny pacienty s dnou. Nejen že snižují hladinu kyseliny močové, a tím riziko vzniku artritidy a nefrolitiázy, ale zlepšují celkové zdraví pacientů a ovlivňují komorbiditu.

Farmakologické prostředky ke snížení urikemie lze rozdělit na 2 skupiny: urikostatika a urikosurika.

Urikostatika

Nejčastěji užívaným urikostatikem je **alopurinol**. Mechanismem účinku alopurinolu je inhibice xantinoxidázy, a tím syntézy purinů. Efekt alopurinolu je závislý na dávce a používané dávkové rozmezí je relativně široké od 100–900 mg denně. U každého pacienta je nutné vytitrovat individuálně potřebnou dávku. Zpravidla se začíná s nižšími dávkami 100–200 mg denně. Ze studií, ve kterých sloužil alopurinol jako referenční lék v dávce 300 mg denně, však vyplynulo, že žádané cílové hladiny kyseliny močové (viz dále) bylo dosaženo v méně než polovině případů a léčba u těchto pacientů byla hodnocena jako suboptimální. Alopurinol je nutné používat ve snížených dávkách při poruše funkce ledvin.

Novějším selektivním inhibitorem xantinoxidázy je **febuxostat**. V klinických studiích byl v dávce 80 mg denně účinnější než 300 mg alopurinolu [9]. Febuxostat je v současné indikován jako lék druhé volby léčby hyperurikemie při kontraindikaci, nesnášenlivosti nebo nedostačném účinku alopurinolu. Další indikací jsou pacienti se středním stupněm renální insuficience, u kterých není nutné snižovat dávku léku. Dlouhodobé snížení urikemie febuxostatem také zachovává funkci ledvinového parenchymu.

Urikosurika

Urikosurika inhibují postsekreční, renální reabsorpci kyseliny močové a zvyšují renální eliminaci kyseliny močové. Zvýšená urikosurie může vzácně vést k depozicím urátů v ledvinách. Proto se urikosurika nedoporučují u dnavců s ledvinovým postižením. Prevencí postižení ledvin je zajištění vysoké diurézy a v případě kyselých močí její alkalizací. V klinickém použití jsou celosvětově probenecid, sulfinpyrazon a benzbromaron. V současné době není žádné urikosurikum u nás na trhu.

Tab. 3. Základní principy léčby dnavého záchvatu

1. každý akutní dnavý záchvat by měl být léčen farmakologickou léčbou
2. farmakologická léčba by měla být zahájena v průběhu 24 hod od začátku dnavého záchvatu
3. již probíhající hypourikemická léčba by neměla být v průběhu záchvatu měněna a nová zahajována
4. NSA, kolchicin a glukokortikoidy představují první linii léčby
5. zpravidla se začíná monoterapií, kombinace se používají pouze u velmi závažných forem (polyartritida, bolest na VAS 7 a více)
6. pro pacienty s těžkou formou dny refrakterní na první linii léčby nebo kontraindikacími pro tuto léčbu lze po schválení revizním lékařem aplikovat kanakinumab

První selektivní inhibitor urátového transportéru

Jako zcela nový lék léčby hypourikémie byl schválen první selektivní inhibitor urátového transportéru lesinurad.

Které pacienty s hyperurikémií a dnou léčit?

Cílovou hodnotou urikémie je 360 $\mu\text{mol/l}$ u všech nemocných, u pacientů s tofy pak 300 $\mu\text{mol/l}$ (viz dále „léčba k cíli“).

Které pacienty s hyperurikémií a dnou léčit? Jasně jsou indikováni pacienti s chronickou tofózní dnou, dále pacienti s progredujícími destrukcemi na RTG a pacienti s častými záchvaty (2 a více za rok). Relativně jsou indikováni k léčbě pacienti s řídkými záchvaty (1 a méně ročně), u nichž je nutné postupovat individuálně. Někteří klinici však u nemocných, kteří již prodělali záchvat, doporučují podávat hypourikemickou léčbu doživotně. Naopak panuje shoda v tom, že se nedoporučuje léčit asymptomatickou hyperurikémií, pokud nejsou hodnoty urikémie opakovaně $> 540 \mu\text{mol}$.

Léčba chronické tofózní dny

V současné době progreduje pouze 5–10 % pacientů do stadia chronické tofózní dny, při níž je kontinuálně přítomna artritida. Základem léčby těchto pacientů je kromě účinného snížení hladiny kyseliny močové i trvalé podávání protizánětlivé léčby ve formě glukokortikoidů, NSA nebo jejich kombinace.

Strategii dlouhodobého přístupu k léčbě dny ukazuje schéma. Při zahajování hypourikemické léčby se doporučuje 3–6měsíční podávání malých dávek kolchicinu, který snižuje riziko vzniku nových záchvatů a zlepšuje komplianci pacientů. Doporučováno je i pravidelné monitorování urikémie v intervalu 3–6 měsíců, nezávisle na přítomnosti záchvatů, dále adjustace léčby, pokud není dosaženo cílové hodnoty urikémie.

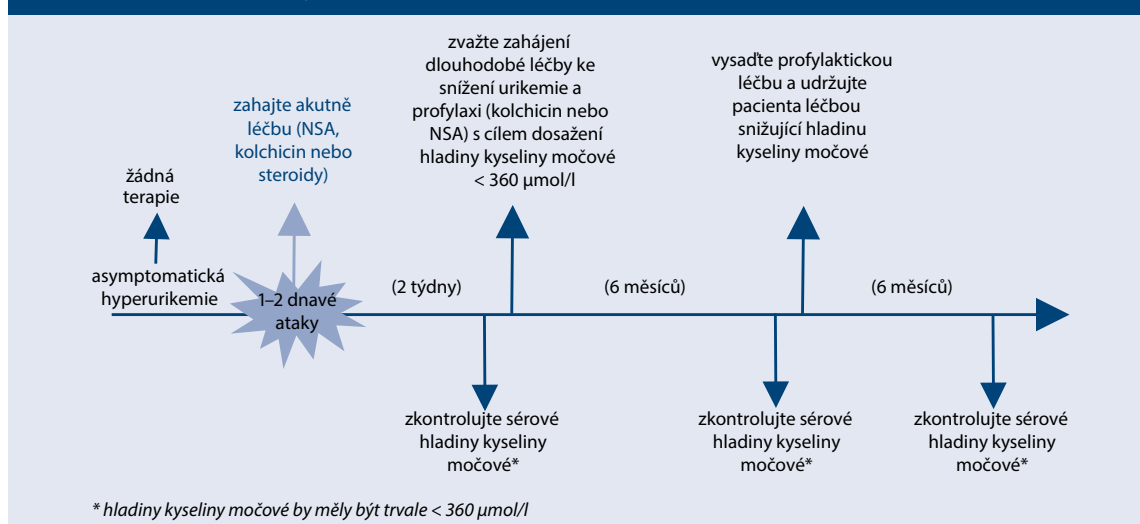
Léčba k cíli u dnové artritidy (T2T)

V mnoha oblastech medicíny jako je např. kardiologie nebo diabetologie, byly stanoveny jasné terapeutické cíle, které byly uvedeny do klinické praxe a prokazatelně snížily morbiditu i mortalitu nemocných. Jako příklad lze uvést stanovení cílů v léčbě hypertenze, diabetu nebo dyslipidemie. Později byly tyto principy navrženy pro revmatologii, a to nejdříve pro léčbu revmatoidní artritidy [10], později i pro léčbu axiálních spondylartritid, psoriatické artritidy a systémového lupus erythematoses. Celý koncept byl nazván „léčba k cíli“ (Treat to target) a vžil se pod akronymem T2T. Tato doporučení byla vytvořena na základě systematického přehledu literatury z randomizovaných klinických studií, a především u revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy byla prokázána jejich oprávněnost v klinické praxi [11]. Dostatek poznatků z randomizovaných studií u dny pak umožnil pracovní skupině EULAR definovat T2T u dnové artritidy [12].

Metodologie

Na začátku procesu se sešla tzv. steering committee, skládající se z 5 revmatologů z Evropy a USA se zkušenostmi z výzkumu dnové artritidy a dospěla k závěru, že je vhodné principy T2T pro dnovou artritidu vypracovat. Byla provedena literární rešerše randomizovaných kontrolovaných studií u dny, přičemž byla uplatněna metodologie dle PICO (P – patient, problem or population; I – intervention; C – comparison, control or comparator; O – outcome). Byly vyhodnoceny anglicky publikované práce a evidence byla vyhodnocena podle známé oxforfské metodologie na škále 1–5. Závěry byly prezentovány na setkání kompletní komise v Herne v Německu, mítinku se zúčastnili experti na dnu z Evropy, jižní a severní Ameriky a Oceánie, dále pak kardiolog, nefrolog, praktický lékař a pacient. Vlastní Doporučení byla vypracována na základě tzv. Delfské metodiky: každé doporučení muselo mít alespoň 75% souhlas expertů.

Schéma. Přístup k terapii dny



Výsledky

Celkem bylo identifikováno 761 publikací, z nichž 55 bylo zařazeno pro kompletní rozbor. Nebyla identifikována žádná studie, která by přímo testovala princip T2T u dny ve srovnání se standardním režimem. Nicméně byla získávána nepřímá evidence o tom, že optimální terapeutické postupy zlepšují kontrolu průběhu nemoci.

Vlastní text je formálně rozčleněn na 4 tzv. nadřazené principy (overarching principles) a 9 doporučení (tab. 4).

Nadřazené principy

A. Dna je závažné a chronické onemocnění, které zhoršuje kvalitu života a zkracuje střední délku života a mělo by být efektivně léčeno.

Pacient by měl být o závažnosti dny informován, protože základní metabolický problém dny – hyperurikemie – je korigovatelný. Kvalitu života ovlivňují především epizody zánětu a bolesti, na zvýšené mortalitě se podílejí především renální komplikace, asociovaná onemocnění a možné nežádoucí účinky léků.

Tab. 4. Léčba k cíli u dnavé artritidy.
Upraveno podle [11]

| NADŘAZENÉ PRINCIPY | |
|--------------------|--|
| A. | dna je závažné a chronické onemocnění, které zhoršuje kvalitu života a zkracuje střední délku života a mělo by být efektivně léčeno |
| B. | snížení hladiny kyseliny močové a její dlouhodobé udržování pod stanoveným cílem je nutné pro eliminaci krystalů urátů z organismu, které zlepšuje celkovou prognózu |
| C. | úspěšná léčba dny vyžaduje vzdělání pacienta o všech aspektech dny a plné zapojení pacienta do rozhodovacího procesu o léčbě |
| D. | dlouhodobá adherence k léčbě léky snižujícími hladinu kyseliny močové je základní podmínkou úspěšného výsledku léčby |
| DOPORUČENÍ | |
| 1. | hladina kyseliny močové by měla být měřena pravidelně a hypourikemická léčba by měla být adjustována k docílení optimální hodnoty |
| 2. | sérová hladina kyseliny močové by měla být méně než 360 $\mu\text{mol/l}$ (méně než 6 mg/l) u všech pacientů |
| 3. | u pacientů s těžkou dnou, kteří mají výrazné tofy a časté záchvaty, by cíl měl být pod 300 $\mu\text{mol/l}$ 5 mg/l , dokud není dosaženo remise |
| 4. | akutní ataka má být léčena okamžitě protizánětlivými léky, přičemž mají být ale zvažována bezpečnostní rizika |
| 5. | profylaktická léčba proti dnavým atakám by měla zahájena ihned a pokračována by v ní mělo být nejméně 6 měsíců |
| 6. | u pacientů s dnou má být vyšetřena funkce ledvin v době diagnózy a dále pravidelně monitorována |
| 7. | komorbidity asociované s dnou mohou ovlivňovat léčbu a výsledky a měly by být monitorovány a léčeny pravidelně |
| 8. | modifikovatelné rizikové faktory by měly být pacientovi doporučeny ve formě edukace, měl by být získán pro jejich plnění |
| 9. | informace o dně a její léčbě by měly být pacientům poskytnuty v písemném materiálu, který pacientovi předají zdravotničtí pracovníci |

B. Snížení hladiny kyseliny močové a její dlouhodobé udržování pod stanoveným cílem je nutné pro eliminaci krystalů urátů z organismu, což zlepšuje celkovou prognózu.

Krystaly natrium uráty jsou trvale deponovány v kloubních tkáních, a to i v nepostížených kloubech, a za určitých okolností se uvolňují a vyvolávají akutní či chronickou artritidu. Principem dlouhodobé úspěšné léčby je tedy eliminace těchto krystalů z organismu. Toho může být docíleno jen dlouhodobým snížením hladiny kyseliny močové v séru. Studie také prokázaly, že dochází ke zmenšení tofů při dlouhodobém docílení adekvátního snížení urikemie.

C. Úspěšná léčba dny vyžaduje poučení pacienta o všech aspektech dny a plné zapojení pacienta do rozhodovacího procesu o léčbě.

Výše uvedený princip platí v obecné rovině u většiny onemocnění. Je však o to důležitější, že příčina dny je známá a existuje řada režimových a dietologických opatření, která zásadně dnu i asociovaná onemocnění ovlivňují. Jde především o dietní opatření a konkrétně nízkopurinovou dietu, v případě přítomnosti diabetu či dyslipidemie pak doporučujeme vhodnou dietu, redukci hmotnosti u obézních, abstinenci a dostatek pohybových aktivit. Je také znám fakt, že compliance pacientů s dnou není často optimální. Některé studie ukazují výskyt alkoholizmu u dnavých až ve 30–40 % případů.

D. Dlouhodobá adherence k léčbě léky snižujícími hladinu kyseliny močové je základní podmínkou úspěšného výsledku léčby.

Opět je v obecné rovině známo, že dlouhodobá adherence k léčbě léky, které neovlivňují symptomy, ale určitý chronický stav, není optimální (osteoporóza, hypercholesterolemie, hypertenze). Ve zvýšené míře to platí i o dně.

Doporučení

Číslo 1. Hladina kyseliny močové by měla být měřena pravidelně a hypourikemická léčba by měla být adjustována k docílení optimální hodnoty.

Na začátku léčby se doporučuje provést měření 2krát a jako bazální hodnotu považovat průměr. Pacient přichází na lačno, bez zvláštní úpravy diety předcházející odběru. Monitorování hladiny kyseliny močové by mělo být častější na začátku léčby v případě zavádění hypourikemické léčby, v případě její změny nebo v případě klinických projevů. U pacientů stabilizovaných je adekvátní hodnocení urikemie v 6měsíčních intervalech.

Číslo 2. Sérová hladina kyseliny močové by měla být < 360 $\mu\text{mol/l}$ (< 6 mg/l) u všech pacientů.

Byl podán jasný důkaz, že pouze dlouhodobé snížení urikemie < 360 $\mu\text{mol/l}$ snižuje výskyt záchvatů a zmenšuje tofy.

Číslo 3. U pacientů s těžkou dnou, kteří mají výrazné tofy a časté záchvaty, by cíl měl být < 300 μmol (5 mg/l), dokud není dosaženo remise.

Navazuje na doporučení č. 2 a stanovuje cílovou hladinu pro tyto nejzávažnější pacienty ještě níže, na základě stejných poznatků [13].

Číslo 4. Akutní ataka má být léčena okamžitě protizánětlivými léky, přičemž mají být ale zvažována bezpečnostní rizika.

Bolest při dnavém záchvatu je zpravidla největší 1. den, takže dikce tohoto doporučení je logická. Před podáním NSA či GK je nutné se pacienta zeptat na přítomnost komorbidit a možných rizik léků (žaludečních vředů, astmatu, ICHS, diabetu, používání dalších léků).

Číslo 5. Profylaktická léčba proti dnavým atakám by měla být zahájena ihned a pokračováno by v ní mělo být nejméně 6 měsíců.

Doporučení používat profylakticky malé dávky kolchicinu (1–2 tbl denně) či malých dávek NSA je relativně nové. Vychází z faktu ze studií s hypourikemickými léky, které ukazují možný zvýšený výskyt záchvatů po zahájení hypourikemické léčby. Tento fakt může zhoršovat adherenci pacienta k léčbě. Malé dávky protizánětlivých léků riziko vzniku nových záchvatů snižují.

Číslo 6. U pacientů s dnou má být vyšetřena funkce ledvin v době diagnózy a dále pravidelně monitorována.

Postižení ledvin a dnavá artritida mají určitý vztah, který je obousměrný. U pacientů s onemocněním ledvin může při vývoji renální insuficience vznikat hyperurikemie a sekundární dna, naopak u primární dny mohou vznikat ledvinné komplikace (nefrolitiáza, intersticiální dnava artritida). Funkci ledvin je nutné monitorovat i kvůli podávané medikaci, pokud je např. nutné redukovat dávky alopurinolu.

Číslo 7. Komorbidity asociované se dnou mohou ovlivňovat léčbu a výsledky a měly by být monitorovány a léčeny pravidelně.

Tzv. onemocnění asociovaná se dnou jsou vyjmenována výše. Přispívají ke zvýšené morbiditě, ale i mortalitě u nemocných s dnou. Především je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění. EULAR vydala speciální Doporučení pro hodnocení rizika a prevenci kardiovaskulárních onemocnění u zánětlivých revmatických onemocnění [14]. Např. při použití systému SCORE se doporučuje násobit výsledek 1,5krát.

Číslo 8. Modifikovatelné rizikové faktory by měly být pacientovi doporučeny ve formě edukace, měl by být získán rozvrh jejich plnění.

Jedná se především redukci váhy, dietní opatření, abstinenci a zvýšenou fyzickou aktivitu.

Číslo 9. Informace o dně a její léčbě by měly být pacientům poskytnuty v písemném materiálu, který pacientovi předají zdravotničtí pracovníci.

Nejčastěji jsou používané drobné knížky, bulletiny či letáky, ale tato písemná forma je dnes často doplňována elektronickými formami vzdělávání.

Závěr

Koncept léčby k cíli u dnava artritidy byl na základě evidence navržen. Bylo by vhodné provést studii, jakým

způsobem ovlivňuje jeho uplatňování osud nemocných s dnavou artritidou.

Práce je věnována životnímu výročí vynikajícího odborníka na metabolismus prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., MBA.

Literatura

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375(9711): 318–328. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60883-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60883-7)>.
2. Kostalova E, Pavelka K, Vlaskova H et al. Hyperuricemia and gout due to deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in female carriers: New insight to differential diagnosis. *Clin Chim Acta* 2015; 440: 214–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.026>>.
3. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case – control study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 210–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206410>>.
4. Shields GE, Beard SM. A systematic review of the economic and humanistic burden of gout. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(10): 1029–1047. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40273-015-0288-5>>.
5. Khanna PP, Fitzgerald J. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(2): 139–146. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1097/BOR.0000000000000154>>.
6. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dnava artritidy. *Čes Revmatol* 2012; 20(2): 82–92.
7. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennet K et al. 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(4): 1060–1068. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.27327>>.
8. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200908>>.
9. Becker MA, Schumacher HR, Wortman RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 298, phase III. Randomised trial. *Arthritis Care Res* 2008; 59(11): 1540–1548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.24209>>.
10. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 631–637. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>>. Erratum in *Ann Rheum Dis* 2011; 70(7): 1349. [van der Heijde DJ]. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(8): 1519.
11. Coates LC, Moverly AR, McParland L et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10012): 2489–2498. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00347-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00347-5)>.
12. Kiltz U, Smolen J, Bardin T et al. Treat to target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(4): 632–638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209467>>.
13. Perez Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.10511>>.
14. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 325–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.113696>>.