

Dna ako staronový problém ambulantného lekára

Gout as a new old problem faced by an outpatient care physician

Ján Gajdošík, Zuzana Hlavičková

Nešťatna ambulancia pre dospelých v Nových Zámkoch

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 1. 2. 2019

Prijaté po recenzii 14. 3. 2019

Abstrakt

Dna je pomerne frekventovaným problémom ambulantnej sféry, či už všeobecných lekárov pre dospelých alebo lekárov špecializovanej ambulantnej starostlivosti (ŠAS), predovšetkým internistov, nefrológov, kardiológov i onkológov. S akútnymi atakami dny sa najčastejšie stretávajú a riešia ich vo svojej kompetencii, k reumatológom sa dostávajú skôr len pacienti s dnou spojenou s komplikáciami – tofózna a polyartritická forma dny. Starostlivosť o pacientov s dnou je dlhodobá a kontinuálna, vyžaduje si spoluprácu lekárov a adhérenciu pacienta. Sprevádzajú ju mnohé otvorené otázky, nejasnosti, ktoré sa snažia odborné spoločnosti riešiť podľa guidelines, k dispozícii sú odporúčania American College of Rheumatology (ACR), 3e-initiative (Evidence, Expertise, Exchange), čo je medzinárodné združenie reumatológov, A + NZ (Austrália a Nový Zéland), American College of Physicians (ACP), British Society for Rheumatology (BSR). European League Against Rheumatism (EULAR) poskytuje odporúčania (ostatné z r. 2016), ktoré sú najčastejšie používané k starostlivosti o pacientov s dnou/hyperurikémiou v kontinentálnej Európe [1].

Kľúčové slová: akútny dnový záchvat – alopurinol – dna – hypourikemická liečba – kolchicín – kortikosteroidy – lieky dnaveho záchvatu – nesteroidové antireumatiká – profylaktická liečba dny

Abstract

Gout is a problem quite frequently encountered in outpatient care, whether by general practitioners for adults or specialized outpatient care physicians, in particular internists, nephrologists, cardiologists and oncologists. It is them who will see and treat patients with acute gout attacks within their competence the most frequently, while rheumatologists will rather see patients with gout associated complications – tophaceous gout or polyarthritic form of gout. The care of patients with gout is long-term and continuous, requiring cooperation between physicians and patient adherence. It is accompanied by a number of open issues, points lacking clarity which professional associations endeavour to address through publishing guidelines, available are recommendations from the American College of Rheumatology (ACR), 3e-initiative (Evidence, Expertise, Exchange) – international association of rheumatologists, A + NZ (Australia and New Zealand), American College of Physicians (ACP), British Society for Rheumatology (BSR). The European League against Rheumatism (EULAR) provides recommendations (the rest from 2016) that are the most frequently used in the care of patients with gout/hyperuricemia in continental Europe [1].

Key words: acute gout attack – allopurinol – colchicine – corticosteroids – gout – gout attack drugs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs – prophylactic treatment- treatment of hyperuricemia

Úvod

K určeniu referenčných hodnôt urikémie bol použitý epidemiologický prístup (priemer hodnôt + – 2 SD), ktorý pôvodne určoval pre rôzne populácie odlišné hodnoty v závislosti najmä od rasových a geografických vplyvov, čo sťažovalo medzinárodný konsenzus. Dôsledkom bolo uprednostnenie fyzikálno-chemického prístupu k vytvoreniu referenčných hodnôt, vychádzajúceho z rozpustnosti urátu. Pri hodnotách 404–416 $\mu\text{mol/l}$ je kyselina močová v plazme v nasýtenom roztoku, v ktorom za

určitých okolností môže kryštalizovať vo forme natrium urátových kryštálov. Za horný limit normy kyseliny močovej v obecnej populácii sa považuje 416 $\mu\text{mol/l}$ pri normálnom pH 7,4 a teplote 37 °C [2]. Zaujímavé sú ostatné názory opinion leaderov určujúce hornú hranicu urikémie na 360 $\mu\text{mol/l}$ pre všetkých, bez rozdielu pohlavia. Na tejto úrovni sa predpokladá začiatok celoživotného rizika dny a výhodou by bolo, že poskytne rovnakú hodnotu pre normálnu a cieľovú hodnotu hypourikemickej liečby, čo by mohlo zvýšiť adhérenciu pacienta

k liečbe a lekára ku guidelines [3]. V podmienkach Slovenska považujeme v súčasnosti za hraničné hodnoty urikémie u mužov 416 $\mu\text{mol/l}$, u žien 360 $\mu\text{mol/l}$, medzinárodne akceptované cieľové parametre hypourikemickej liečby nerozlišujú pohlavie pacienta. Výskyt hyperurikémie v rôznych populáciách významne kolíše od 4 % až do 40 % [4]. Vo veku ≥ 50 rokov je v USA 6 % mužov postihnutých hyperurikémiou [5]. Za dvadsaťročie od roku 1970 do roku 1990 ročná incidencia hyperurikémie v USA stúpila z 20,2/100 000 na 45,9/100 000 osôb [6]. Prevalencia hyperurikémie v kaukazskej populácii sa pohybuje v rozmedzí 5–8 % [7]. V Dánsku a Anglicku je preukázaný asi 40% výskyt dny [8]. Na Slovensku pri vyšetrení 1 072 zdravých dospelých osôb vybraných podľa referenčných kritérií v populácii sa zistila hyperurikémia v 4,7 % prípadov [9]. Problém hyperurikémie zvyrazňuje Framinghamská štúdia, ktorá určila relatívne riziko pacientov s hyperurikémiou na 25 % pre kardiovaskulárne ochorenia, koronárnu chorobu srdca a mortalitu pre všetky príčiny [10].

Klinická manifestácia a klasifikácia a diagnostika dny

Klinická manifestácia dny predstavuje rôzne štádiá ochorenia, hovoríme o **asymptomatickej hyperurikémii**, o prejave **akútneho dnaveho ataku** – typickej artritídy, mnohí pacienti majú len jeden záchvat za život. Ďalším štádiom je **interkritické obdobie** – interval medzi akútnymi dnavými atakami, a **chronická dnava artritída** – tofózna [11]. Sprievodným prejavom dny môžu byť obličkové ochorenia, najčastejšie akútna **urátová nefropatia** – **akútna tubulárna nekróza**, vyvolaná náhlou precipitáciou urátov v tubuloch obličiek, temer výlučne pri rádio- alebo chemoterapii lymfómov a leukémií. Ďalej to môže byť chronická **intersticiálna urátová nefropatia** vyvolaná tvorbou depozitov kryštálov urátov v intersticiu obličiek. Úloha hyperurikémie nie je zrejme výlučná, participuje hypertenzia, renálne ochorenia, postihnutých býva 20–40 % pacientov s dnou [12]. Rizikom komplikácií dny je i **urátová nefrolitiáza**, často ňou trpí až 10–25 % pacientov s dnou, ale len 0,4 % pacientov s asymptomatickou hyperurikémiou [13]. Renálnu koliku ešte pred prvým atakom dny pravdepodobne prekoná 10–14 % pacientov [14].

Závažnosť diferenciálnej diagnostiky dny je i dôvodom vytvárania diagnostických kritérií, ktoré by napomohli k získaniu správnej diagnózy, obzvlášť v nejasných prípadoch. **American College of Rheumatology (ACR)** definovala kritériá pre klasifikáciu dny, ich senzitivita pre správne určenie diagnózy sa odhaduje na 87,6 %, špecificita na 97,2 % [7]:

- patognomické kritériá pre dnu:
 - dôkaz mikrokryštálikov natrium urátu v synoviálnej tekutine
 - dôkaz mikrokryštálikov natrium urátu v tofe
- klinické kritériá pre akútnu dnu:
 - > 6 z 12 klinických a rádiologických znakov
 - > 1 záchvat
 - zápal dosiaha vrchol v priebehu 1 dňa
 - monoartritída

- začervenanie kože nad kĺbom
- citlivosť alebo opuch 1. metatarzofalangeálneho kĺbu
- jednostranné postihnutie 1. metatarzofalangeálneho kĺbu
- jednostranné postihnutie tarzálneho kĺbu
- podozrenie na tofus
- hyperurikémia
- asymetrický opuch kĺbu (na RTG)
- subkortikálna cysta bez erózií (na RTG)
- negatívna kultivácia synoviálnej tekutiny pri ataku

EULAR odporúčania uvádzajú, že základným diagnostickým pilierom pre určenie dny je [1]:

- dôkaz negatívne dvojlomných mikrokryštálikov natrium urátu v synoviálnej tekutine pri vyšetrení v polarizovanom svetle mikroskopu
- alebo pozitívna murexidová skúška na dôkaz kryštálikov natrium urátu v materiáli extirpovanom z dnaveho tofu
- obe priame diagnostické metódy majú prednosť pred nepriamym dôkazom sprostredkovaným splnením zložených diagnostických kritérií

Akútny dnavý atak

Akútny dnavý atak podľa EULAR charakterizujú typické signály, ktoré pacient vníma ako najzávažnejší prejav dny. Predovšetkým náhly vznik nad ránom zobúdajúci choreho, rýchly vývoj bolesti, opuch a palpačná citlivosť postihnutého kĺbu so sprievodným erytémom nad ním, ktoré vrcholia v priebehu 6–12 hodín. Tieto prejavy poukazujú na kryštálmi indukovanú synovitídu, ktorá nemusí byť špecifická výlučne pre dnu. Pri typických záchvatoch synovitídy s hyperurikémiou možno stanoviť klinickú diagnózu, ale optimálne je potvrdiť konečnú diagnózu dôkazom mikrokryštálikov natrium urátu v synoviálnej tekutine alebo v aspiráte z tofov. Pátranie po mikrokryštálikoch je nevyhnutné vo všetkých zorkách synoviálnej tekutiny získanej z inflamovaných doteraz nediagnostikovaných kĺbov. 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. Identifikácia kryštálikov natrium urátu v synoviálnej tekutine asymptomatického kĺbu v pokojnom, interkritickom období umožňuje stanoviť diagnózu dny. Laboratórne vyšetrenia vo všeobecnosti pri diagnostike akútneho záchvatu dny nedominujú, vzostup parametrov zápalu nie je špecifický pre dnavú artritídu. Stúpajúcou hodnotou urikémie sa významne zvyšuje riziko vzniku dnaveho ataku (tab. 1) [15]. Diagnostický proces komplikuje i skutočnosť overená klinickou praxou, že hoci hyperurikémia je najzávažnejším rizikovým faktorom dny, jej sérové hladiny počas dnaveho záchvatu dnu nepotvrdzujú ani nevylučujú. U mnohých ľudí s hyperurikémiou dna nevznikne a zasa v priebehu dnaveho záchvatu môže byť kyselina močová v norme. EULAR odporúča vyšetriť vylučovanie kyseliny močovej

obličkami, 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. Rádiologické vyšetrenie môže byť užitočné v diferenciálnej diagnóze a môže vykazovať určité črty typické pre chronickú dnu. Nie je smerodajné vo včasnej diagnostike dny ani v diagnostike akútneho dnavého záchvatu. U chorých s typickým prejavmi artritídy je nutné vyšetrovať rizikové faktory a sprievodné choroby (komorbiditu), predovšetkým metabolický syndróm (obezitu, hyperglykémiiu, hyperlipidémiiu, hypertenziu).

Pre diagnostiku dnavého záchvatu je cennou informáciou znalosť možných provokačných faktorov, vzhľadom k skutočnosti, že riziko vzniku manifestnej dny je o 40–50 % vyššie v prípade konzumácie potravín s vysokým obsahom purínov [16]. Problémom je prejedanie sa, strava s vysokým obsahom červeného mäsa, vnútorností, rýb a morských plodov (ustrice, lastúry, mušle, krevety, homáre, garnáty). Najmä ak sa kombinuje s alkoholom a nedostatočnou telesnou aktivitou. Z alkoholu sú nebezpečné pivo a destiláty, ktoré podmieňujú zvýšenú produkciu urátov a ich zníženú exkrécia. Dôležité je, že boli zistené iné ovplyvniteľné rizikové faktory od roku 2006, špeciálne cukrom sladené nápoje, potraviny bohaté na fruktózu a pomarančový alebo jablkový džús [17–20]. Rizikovým momentom je úraz, prechladnutie, infekcia, angina, stres a pod. Frekventovaným problémom v praxi je dehydratácia a zahustenie vnútorného prostredia, najmä pri liečbe diuretikami. Častou príčinou dnavej artritídy sú mikrotrauma, dlhý pochod, najmä po nerovnom teréne, dlhé státie, sedenie. Negatívny vplyv má nadmerná záťaž váhonosných kĺbov, hlavne preťaženie základného kĺbu palca nohy, ktorý nesie pri chôdzi celú hmotnosť tela na niekoľkých cm². Preto sa okrem iných

príčin (cirkulačných, metabolických) objavujú dnavé záchvaty väčšinou v oblasti palca na nohe, čo potvrdzujú údaje na tab. 2 [9]. Nesmieme zabúdať, že záchvat môže vzniknúť aj bez zjavnej provokujúcej príčiny.

Liečba akútneho ataku dnavej artritídy

Akútny atak dnavej artritídy by mal byť podľa EULAR 2014 liečený tak skoro, ako je to možné. Plne informovaní pacienti musia byť edukovaní o začatí dostupnej samoliečby pri prvých varovných príznakoch akútneho záchvatu. Pracovná skupina odporúča informovaným a edukovaným pacientom *pill in the pocket* – pilulku vo vrecku pre okamžitú liečbu vzplanutia dnavého záchvatu. Výber liečby je závislý na prítomnosti kontraindikácií na liečbu, pacientových predchádzajúcich skúsenostiach, čase začatia liečby po nástupe akútneho záchvatu, počte a type postihnutých kĺbov. EULAR nemá žiadny priamy dôkaz o uprednostnení niektorej z možností liečby 1. línie – kolchicín, nesteroidové antireumatiká (NSA) alebo kortikosteroidy. Doplnkom analgetickej liečby dnavého ataku je lokálna kryoterapia na postihnutý kĺb, ktorá podporuje analgetický účinok liekov. Opioidy na akútnu, periférnu zápalovú bolesť prakticky nepôsobia. Na rozdiel od roku 2006 je v odporúčaníach EULAR 2014 uvádzaná vhodnosť kombinovanej liečby pre pacientov s ťažkým záchvatom dny, alebo pri postihnutí viacerých kĺbov kombináciou kolchicín + NSA, alebo kolchicín + kortikosteroidy. [21]. Podľa odporúčaní ACR podávame plnú dávku prvého zvoleného lieku a profylaktické dávky ďalšieho lieku v kombinácii.

Kolchicín je v našej praxi najčastejšie predpisovaným liekom dnavého záchvatu, zásadná zmena nastala v jeho dávkovaní. Kým EULAR 2006 odporúčal začať liečbu do 12 hodín od nástupu príznakov v iniciálnej dávke kolchicínu (u nás k dispozícii tbl a 0,5 mg) jednorazovo 1 mg, potom každú hodinu 0,5 mg počas prvého dňa (maximálne do celkovej dávky 6 mg). Liečbu ukončiť po nástupe účinku a zmiernení artritídy, alebo do vzniku nežiaducich účinkov, nevoľnosti, hnačky, abdominálnych kŕčov. Francúzska klinická štúdia z roku 2008 Gospel national cross-sectional epidemiologic survey vykonaná medzi všeobecnými lekármi pre dospelých (n = 398) a reumatológmi (n = 109) hodnotiaca liečbu kolchicínom u 349 pa-

Tab. 1 | Vzťah hyperurikémie, dĺžky jej trvania a incidencie dnavého záchvatu podľa Campion et al. Upravené podľa [15]

urikémia (μmol/l)	incidencia 1 000 /1 rok	incidencia 1 000 / 5 rokov
< 420 μmol/l	0,8	5,0
420-470 μmol/l	0,9	6,0
480-530 μmol/l	4,1	9,8
nad 540 μmol/l	4,9	220

Tab. 2 | Lokalizácia artritídy pri prvom dnavom záchvate v súbore 371 pacientov. Upravené podľa [9]

postihnutý kĺb	počet prípadov	%
MTP I	223	60,1
členok	70	18,9
kolená	53	14,4
priehlavok	8	2,2
prsty rúk	7	1,9
zápästie	7	1,9
lakte	2	0,6

MTP I – 1. metatarzofalangeálny kĺb

Tab. 3 | Nežiaduce účinky pri liečbe kolchicínom. Upravené podľa [22]

nežiaduci účinok	%	počet pacientov
hnačka	76,1	98 občas 129 stredne závažná 31 závažná
brušný diskomfort	69,5	10 závažný
dyspepsia	40,7	4 závažná
bolesť brucha	38,0	
pyróza	26,2	12 závažná
vracanie	10,0	1 závažné
obstipácia	10,5	
liečba prerušená		5 pacientov

cienov preukázala, že uvedené dávkovanie viedlo často k veľmi negatívne vnímaným nežiaducim účinkom, dominovala imperatívna hnačka, ktorá u pacientov s enormnými bolesťami váhonosných kĺbov dolných končatín temer znemožňovala včasné dosiahnutie toalety a výrazne znižovala kvalitu ich života (tab. 3) [22]. Frekvencia nežiaducich účinkov pri liečbe kolchicínom podmienila realizáciu viacerých štúdií hodnotiacich nižšie dávkovanie kolchicínu obmedzujúce možný vznik nežiaducich účinkov pri zachovaní jeho liečivého efektu. Štúdia AGREE preukázala, že samoliečba kolchicínom do 12 hodín od vzniku záchvatu v dávke 1,8 mg je rovnako účinná ako vysoké dávky > 4,8 mg s bezpečnostným profilom porovnateľným s placebom. [23]. EULAR 2016 už odporučil podávať kolchicín do 12 hodín od vzniku v 1. deň v úvodnej dávke 1 mg, nasledovaná o 1 hodinu neskôr 0,5 mg, v dávke 2. dňa odporúča podávať 1- až 3-krát denne 1 tbl a 0,5 mg. Doba podávania: 1–3 dni podľa stavu pacienta a tolerancie nežiaducich účinkov s maximálnou dĺžkou liečby 3 dni. Najlepší efekt má pri včasnom podaní na začiatku záchvatu, podstatná úľava od bolesti a potlačenie zápalu dosahuje u 75 % pacientov za 48 hodín [24]. Kolchicín je vhodné podávať v prípadoch s nejasnou diagnózou, pretože pozitívna odpoveď na kolchicín je špecifická pre potvrdenie dny, má diagnostickú cenu. Intravenózne podávanie 2 mg je dnes opustené pre fatálne celkové reakcie (dreňové útlmy) a ťažké lokálne nekrózy po paravenózne aplikácii. Kolchicín zabraňuje uvoľňovaniu chemotaktických pôsobkov z lymfocytov v priebehu fagocytózy mikrokryštálikov, inhibuje migráciu leukocytov a fagocytózu. Protizápalový účinok je sprostredkovaný inhibíciou polymerizácie cytoskeletálnych mikrotubulov, ale aj zmenami na úrovni transkripcie [25]. Kolchicín má priemernú absorpciu po perorálnej aplikácii, metabolizuje sa v pečeni hydroxyláciou s cytochromovým systémom cestou CYP 3A4, viaže sa s albumínom (39 %) a eliminuje sa s močom, po jednej dávke do 6 hodín, po viacerých dávkach do 24–26 hodín. Výskyt nežiaducich účinkov kolchicínu sa môže pri súčasnej liečbe inými inhibítormi CYP 3A4 zväčšovať, predovšetkým súbežná liečba so statínmi a fibrátmi sa spája s vyššou frekvenciou myopatie prípadne až rabdomyolýzy. Kolchicín by nemal byť podávaný pri súčasnom užívaní silných inhibítorov P-glykoproteínu alebo enzýmu CYP 3A4 ako napríklad cyklosporín alebo klaritromycín. [26]. Kolchicín je nevhodný u pacientov s leukopéniou a závažným obličkovým alebo hepatálnym ochorením [27].

NSA sú podľa EULAR dnes najviac užívanou alternatívu liečby dnaveho záchvatu. Za účinné považuje prakticky všetky NSA včítane COX2 selektívnych inhibítorov, výhodné je používať NSA s rýchlym nástupom účinku, alebo v injekčnej forme. Celosvetovo sa najviac používa stále indometacín a diklofenak, často podávaný je ibuprofen. Ide o akútnu bolesť, intenzita bolesti a zápalu je najvyššia na samom začiatku, preto začíname vysokými (maximálnymi) dávkami, ktoré postupne redukuje. Odpoveď na NSA na rozdiel od kolchicínu nie je špecifická pre dnavý záchvat, nemá diagnostický význam, NSA indiko-

vané k použitiu predovšetkým u pacientov s už známou diagnózou dny. Za vhodnú dobu liečenia v plnej protizápalovej dávke sa považujú 1–2 dni, potom je odporúčaný pokles na polovičné dávky s detrakciou do 2–5 dní podľa stavu pacienta. Kontraindikáciou nasadenia NSA sú predovšetkým arteriálna hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenie, chronické ochorenie obličiek, gastroezofageálny reflux (podávame s blokátorom protónovej pumpy) [28].

Podávanie kortikoidov je podľa EULAR ďalšia možnosť liečby dnaveho záchvatu, pri systémovom podávaní je odporúčaná iniciálna dávka 40–60 mg prednisonu denne 3 dni, potom redukcia každé 3 dni o 10–15 mg až do vysadenia [29]. EULAR odporúča i intraartikulárnu aplikáciu depotného kortikoidu, najmä pre možnosť vyšetrenia obsahu kĺbu na uráty, i keď si uvedomuje skutočnosť, že tento postup je kompetenciou reumatológa a k nim sa dostane v akútnom záchvate minimum pacientov [24]. Po intraartikulárnej aplikácii depotného kortikoidu dochádza k výraznému potlačeniu zápalu do 48 hodín [30]. Intraartikulárna aplikácia kortikosteroidov je indikovaná predovšetkým u pacientov s mono- či oligoartikulárnou formou. Pred aplikáciou je nevyhnutné vylúčiť septickú artritídu.

Podanie monoklónovej protilátky blokátora interleukínu 1 (IL1) odporúča EULAR u pacientov s častými akútnymi záchvatmi, u ktorých je kontraindikované užívanie kolchicínu, NSA a kortikosteroidov. Súčasné infekčné ochorenie vylučuje možnosť jeho podania. Po doriešení artritídy je potrebná úprava dávky liečby znižujúcej hladinu kyseliny močovej v sére pre dosiahnutie je cieľových hodnôt. V roku 2013 Európska lieková agentúra (EMA) registrovala biologický liek kanakinumab, ktorý sa podáva v jednej dávke 150 mg s. c. na začiatku akútneho dnaveho záchvatu pacientom, ktorí mali za posledných 12 týždňov minimálne 3 recidívy dnavých atakov.

Profylaktickú liečbu dny systémom „liečba k cieľu“ (Treat to Target – T2T) odporúča EULAR vždy pri nasadení hypourikemickej liečby so súčasným podávaním liekov proti dnaveho záchvatu [31]. Cieľom profylaktickej hypourikemickej liečby je znížiť a stabilizovať urikémiu na hodnoty $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ a zabrániť vzniku záchvatov artritídy. [32] Kolísanie hladiny kyseliny močovej v počiatkovej fáze hypourikemickej liečby alopurinolom pri disolúcii depozitov je rizikovým obdobím vzplanutia akútnych dnavých záchvatov, často podmieňuje nonadherenciu k dlhodobej liečbe [33]. Príčinou je zníženie sérových urátov, ktoré spôsobuje precipitáciu kryštálikov v chrupavkách a mäkkých tkanivách. Frekvencia týchto záchvatov je diskutabilná, ale uvádza sa výskyt medzi 38–75 %, čo predstavuje vážny klinický problém a vyžaduje týmto komplikáciám na začiatku liečby aktívne predchádzať [35]. Akútne vzplanutia na začiatku hypourikemickej liečby alopurinolom dosahujú najvyššie hodnoty po 8 týždňoch (40 %) a následne sa znižujú, pričom hodnotu relapsu 3–5 % dosahujú koncom 6. mesiaca [36]. Pilotné štúdie porovnávajúce febuxostat s fixnou dávkou alopurinolu (300 mg) preukázali, že profylaxia nízkou dávkou kolchicínu (0,6 mg/

denne) alebo nízka dávka NSA (naproxen, 250 mg 2-krát denne) počas prvých 6 mesiacov hypourikemickej liečby priniesla pre pacientov väčší profit ako 8-týždňová bez nárastu **nežiaducich účinkov** [36]. Profylaxia je odporúčaná 6 mesiacov od začatia hypourikemickej liečby. Odporúčaná profylaktická liečba pri začatí liečby alopurinolom pre prevenciu vzniku akútnych dnových záchvatov je terapia nízkodávkovaným kolchicínom. Podávame kolchicín 0,5–1 mg denne, redukovaný pri renálnej insuficiencii, pri zohľadnení kontraindikácií. Ak je kolchicín nevhodný, sú podávané nízke dávky NSA, ak nie sú kontraindikované. Preukázal sa efekt inhibítorov IL1 v profylaxii pri liečbe alopurinolom, ale predbežne nie sú schválené pre profylaxiu [37]. Pri profylaktickej liečbe je odporúčaná cieľová urikémia k disolúcii kryštálových depozít < 360 $\mu\text{mol/l}$, čo je menej ako bod saturácie pre kryštály urátu. Rýchlosť disolúcie kryštálov urátu závisí od hladiny kyseliny močovej, preto je odporúčané liečenie až na hladinu do < 300 $\mu\text{mol/l}$ až do úplnej disolúcie urátov. Vhodná je pre pacientov s ťažkou dnou – tofy, chronická arthropatia [38]. Ak sa dosiahne úplná disolúcia urátov, je vhodné liečenie na hladiny kyseliny močovej < 360 $\mu\text{mol/l}$, aby sa zabránilo novej tvorbe urátov. **Hypourikemická liečba** je podľa EULAR indikovaná u všetkých pacientov s dnou s rekurentnými dnovými atakmi ($\geq 2/\text{rok}$), tofmi, urátovou arthropatiou a nefropatiou. Okamžitý začiatok hypourikemickej liečby je vhodný hneď po diagnostikovaní pacientov (< 40 rokov), s vysokou hladinou kyseliny močovej (> 480 $\mu\text{mol/l}$) a/alebo komorbiditami – renálna insuficiencia, arteriálna hypertenzia, ICHS, srdcové zlyhanie. Pri rozhodovaní o postupe diétnom, pitnom, pohybovom a medikamentóznom je vhodné zvážiť hodnotu urikémie, klinický stav s diferenciálnou diagnostikou, kontraindikácie liečby. Niektoré štúdie preukázali, že kyselina močová môže mať protektívny efekt pre rôzne neurodegeneratívne ochorenia, napr. m. Parkinson, m. Alzheimer, amyotrofická laterálna skleróza [39–41] Vzhľadom k uvedeným nie jednoznačným výsledkom pracovná skupina neodporúča kontinuálne a dlhodobé znížovanie urikémie < 180 $\mu\text{mol/l}$.

Dosahovanie cieľových hladín urikémie je kľúčovým aspektom liečby, primeraná hypourikemická liečba redukuje frekvenciu dnových záchvatov, a pokiaľ dosiahneme disolúciu urátových kryštálov, bráni opakovaniu záchvatov, čím zvyšuje kvalitu života a zlepšuje adhérenciu k liečbe. Štúdie preukázali, že okolo 40 % úspešne liečených pacientov malo rekurenciu záchvatov do 5 rokov po vysadení liečby. [42].

Poskytnutie informácií o zmene životného štýlu je podľa EULAR 2014 súčasťou starostlivosti, predovšetkým fitness aktivity vedúce k zníženiu inzulínovej rezistencie, redukcia hmotnosti, ktorá môže viesť k posilneniu obličkovej exkrécie urátov [43]. Mnohé štúdie potvrdili, že schudnutie dosahované diétnymi opatreniami ev. bariatrickou chirurgiou je efektívne v znižovaní hladiny kyseliny močovej [44–46.]. Okrem toho pravidelná fyzická aktivita by mohla napomôcť v znižovaní mortality asociovanej s chronickou hyperurikémiou [47]. Súčasťou odporúčaní je zákaz príjmu alkoholických

nápojov – špeciálne piva a destilátov, príjmu cukrom sladených nápojov, obmedzenie excesívneho príjmu ťažkých jedál, mäsa a plodov mora. Odporúčaná by mala byť nízkoenergetická diétna strava, boli potvrdené riziká konzumácie cukrom sladených nápojov, potravín bohatých na fruktózu a pomarančový alebo jablkový džús [17]. Ak pacient dodržiava diétu bez nadmerného zastúpenia potravín so zvýšeným obsahom purínov, nevedie jej ďalšie sprísnenie k väčšiemu poklesu urikémie než o 60 $\mu\text{mol/l}$. Pitie kávy, užívanie vitamínu C, mlieka a mliečnych výrobkov, pomáhajú znižovať riziko rozvoja dny. Štúdie preukázali inverznú asociáciu medzi príjmom mlieka a hladinou kyseliny močovej, najmä odstredeného mlieka a nízkokalorického jogurtu [48,49]. Tieto výsledky pravdepodobne vyplývajú z urikosurických vlastností mlieka, ako ukázali randomizované klinické štúdie [50]. Benefity mliečnych výrobkov zdôraznené v odporúčaní z roku 2006 boli potvrdené i v ďalších randomizovaných klinických štúdiách, naznačujú, že deriváty sušeného odtučneného mlieka majú protizápalové účinky proti dnovým atakom [51]. Epidemio-logické štúdie potvrdili negatívnu asociáciu medzi konzumáciou kávy a čerešní [52–54], konzumácia čerešní môže znížiť frekvenciu dnových záchvatov [55]. Na začiatku a v priebehu akútneho dnového 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, s dostatočnou diurézou viac než 1 400 ml/deň spolu s alkalizáciou moči uľahčuje renálnu exkréciu urátov [11]. Napriek uvedeným zisteniam a odporúčaniam, pracovná skupina EULAR konštatuje:

- Vplyv životného štýlu a diétnych modifikácií majú malý účinok na koncentrácie urátov.
- Úroveň dôkazov, ktoré podporujú vplyv zmeny životného štýlu na hladiny kyseliny močovej je nízka, odporúčania sú predovšetkým na základe odborných názorov jednotlivcov.
- Vzhľadom k vysokej prevalencii kardiovaskulárnych komorbidít u pacientov s dnou, zmeny životného štýlu by mali byť implementované do princípov kardiovaskulárnej prevencie.

Cieľom hypourikemickej liečby je podľa EULAR je znížiť a stabilizovať hladiny kyseliny močovej v sére na hodnoty $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ (6,5 mg/dl) [32]. Za základný hypourikemizujúci liek u pacientov s normálnou funkciou obličiek a liek prvej voľby sa považuje alopurinol. Vhodná je iniciálna nízka dávka 100 mg preto, že nízka dávka znižuje riziko závažných kožných nežiaducich účinkov. Možné je postupné zvyšovanie dávky každé 2–4 týždne o 100 mg (pri nedostatočnom výsledku až do prípustnej dávky 800 mg) [56]. Najčastejšie používaná dávka 300 mg alopurinolu denne nedosahuje cieľové parametre urikémie (360 $\mu\text{mol/l}$) u zhruba 30–50 % pacientov s normálnou funkciou obličiek [57]. Pre týchto pacientov je odporúčaná dávka zvyšujúca stratégia k dosiahnutiu

cieľových hodnôt urikémie. Liečba alpurinolom v dávke 600–800 mg/denne dosahuje v 75–80 % urikémiu < 360 µmol/l [58]. U pacientov s renálnou insuficienciou musí byť dávka alopurinolu upravená podľa hodnôt klírensu kreatinínu. Najväčším problémom použitia alopurinolu u pacientov s renálnou insuficienciou je možný vývoj závažných kožných nežiaducich účinkov, najčastejšie poliekový rash s eozinofiliou, a systémovými zmenami, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická kožná nekróza. Bolo preukázané, že alopurinol je liekom najčastejšie asociovaným s Stevensovým-Johnsonovým syndrómom, alebo toxickou epidermálnou nekrolýzou [59]. Alopurinolom indukované kožné nežiaduce účinky sú zriedkavé, v USA je incidencia okolo 0,7/1000 pacientov/rokov [60], ale mortalita je vysoká (25–30 %) [61–63]. Renálna insuficiencia je asociovaná so stúpaním rizika kožných nežiaducich účinkov a horších výsledkov liečby. Pokles renálnej funkcie vyústi v pokles klírensu a zvýšenej hodnoty oxypurinolu v sére, ktorá indukuje cytotoxickú odpoveď T-buniek a je spúšťačom hypersenzitívnych kožných nežiaducich účinkov [62]. Vzhľadom k extrémnej závažnosti kožných nežiaducich účinkov a možnosti terapeutických alternatív, pracovná skupina odporúča opatrnosť v adjustácii alopurinolu u pacientov s renálnou insuficienciou podľa hodnôt glomerulárnej filtrácie, pre rozdielnosť prístupu v rôznych krajinách odporúča držať sa lokálnych skrátených informácií o lieku (Summary of Product Characteristics – SPC). Ak nie je možné dosiahnuť cieľové hodnoty liečbou alopurinolom, aj v prípade jeho intolerancie sú alternatívou urikozuriká benzbromaron, probenecid a sulfipyrazon. Inhibujú reabsorpciu kyseliny močovej, organický aniónový transportný systém v obličkách, ktorý vycytáva kyselinu močovú v tvoriacom sa moči a vracia ju do krvi. Randomizované klinické štúdie s pacientmi nedosahujúcimi cieľové hodnoty urikémie pri liečbe alopurinolom 300 mg/denne preukázali, že zmena na benzbromaron 200 mg znamenala 92% dosahovanie cieľových hodnôt urikémie a zmena na probenecid 2 g denne 65% [64]. Možná je i kombinovaná liečba benzbromaronom s alebo bez alopurinolu s výnimkou pacientov, u ktorých klírens kreatinínu klesol pod 30 ml/min. Odporúčania ku kombinovanej liečbe alopurinolom a urikosurikom sú založené na nerandomizovaných zisťovaniach a potvrdzujú, že účinnosť kombinovanej liečby je vyššia ako samotným alopurinolom [65,66].

EULAR odporúča u pacientov so závažnou chronickou tofóznou dnou so závažne zhoršenou kvalitou života, u ktorých nie je možné dosiahnuť cieľové hladiny kyseliny močovej v sére iným liekom v monoterapii alebo kombinácii, peglotikázu, teda urikázu vyrobenú rekombinantnou technikou. Urikázy katalyzujú premenu kyseliny močovej na alantoín, ktorého rozpustnosť v porovnaní s kyselinou močovou je 5 až 10-násobne vyššia. Znižuje hladinu kyseliny močovej a depozity kryštálov nátrium urátu v kĺboch a mäkkých tkanivách [67]. Indikáciou je závažná chronická dnová artritída, nezaberajúca na bežné antiuratiká. **Rasburikáza** – pegylovaná

peglotikáza (eliminácia polčas predĺžený z 8 hodín na 10–12 dní), znížila imunogenecitu pre cudzorodé bielkoviny, čo umožňuje aplikáciu raz za 2 až 4 týždne. Rizikom sú anafylaktické reakcie, febrilita, vznik protiliátok, methemoglobinémia. V roku 2009 EMEA povolila rasburikázu na liečbu akútnej hyperurikémie v prevencii akútneho zlyhania obličiek u pacientov s hematologickými malignitami, v roku 2013 vydala povolenie na liečbu chronickej dnavej artropatie s tofmi.

Začiatok a zmeny v dávkovaní hypourikemickej liečby EULAR neodporúča počas dnaveho záchvatu, považuje za vhodný odstup 3–5 týždňov po odoznení záchvatu podľa urikémie. Vychádza z predpokladu, že pri podaní antiuratika v dobe záchvatu príde k prudkému zníženiu kyseliny močovej v sére, nie v tkanivách, v ktorých sa kryštály ukladajú. Koncentračný gradient medzi krvou a tkanivami sa prehĺbi, čo vedie k ďalšej precipitácii kryštálov, protrahovanému priebehu a včasnej recidíve záchvatu. Naproti tomu americké guidelines (ACR) odporúčajú včasný začiatok hypourikemickej liečby s argumentom, že máme šancu k rýchlejšiemu dosiahnutiu cieľových hodnôt urikémie, čím môže stúpnuť adhérenca pacienta k liečbe. Ochota k liečbe je u pacienta vyššia počas záchvatu ako v období bez symptómov a ťažkostí. Včasný začiatok hypourikemickej liečby už počas dnaveho záchvatu podporujú i závery štúdie z r. 2012 (publikovanej v American Journal of Medicine) uvádzajúce, že začiatok profylaktickej liečby alopurinolom počas akútneho dnaveho záchvatu nepriinesol signifikantné rozdiely vo výskyte dennej bolesti, rekurentných dnavých záchvatov a v markeroch zápalu v porovnaní s pacientmi so začiatkom hypourikemickej liečby 11. den po záchvate [68].

Záver

Klinickou skutočnosťou je skúsenosť, že len malá časť pacientov s hyperurikémiou dostane dnu, avšak všetci pacienti s dnou majú v niektorom štádiu svojho ochorenia hyperurikémiu. Patofyziologické vzťahy hyperurikémie sú veľmi komplexné a asociácie sú dokázané s kardiovaskulárnymi ochoreniami, hypertenziou, systémovým zápalom, zníženou vazodilatačnou odpoveďou ciev, proagregačným stavom, endotelovou dysfunkciou a oxidačným stresom. Táto problematika hyperurikémie niekedy označovanej ako asymptomatická včítane liekmi indukovanej hyperurikémie je rozsiahlou oblasťou, presahujúcou kapacitu publikácie. EULAR 2016 v odporúčaní pre diagnostiku komorbidít v manažmente pacienta s dnovou artritídou uvádza, že integrálnou súčasťou manažmentu dny je systematický skríning pacienta pre pridružené komorbidity a kardiovaskulárne rizikové faktory vrátane renálnej insuficiencie, ischemickej choroby srdca, periférneho cievného ochorenia, srdcového zlyhania, náhleho cievného mozgového príhody, obezity, hyperlipidémie, hypertenzie, diabatu a fajčenia. Ako sa ukazuje, problém hyperurikémie nie je len problémom pacientov s dnou, ale je komplexný a je nevyhnutné ho chápať v celom rozsahu dny, hyperurikémie a komorbidít.

Literatúra

- Combe B, Landewe R, Daien CI et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 948–959. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>>.
- Alušik Š, Paluch Z. Kontroverze v léčbě dny. *Vnitř Lék* 2018; 64(7–8): 753–761.
- Bardin T, Richette. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(2): 186–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.000000000000028>>.
- Mikulš TR, Farrar JT, Bilker WB et al. The treatment of asymptomatic hyperuricemia: results from the population-based general practice research database (GPRD). *Arthritis Rheum* 2003; 48(Suppl 9): S612–S616.
- Alderman MH: Podagra, Urid Acid and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2007; 116(8): 880–883. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728600>>.
- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(Suppl 1): S2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/ar1907>>.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20(3): 895–900.
- Růžička V. Dna. *Interní Med Praxi* 2003; 5(4): 173–177.
- Bošmansky K, Pullmann R. Dna. In: Ďuriš I, Hulin I, Bernadič M. *Princípy internej medicíny*. SAP Bratislava 2001: 1534–1548. ISBN 8088908698.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 7–13.
- Rybár I. Dna – diagnostika a liečba. *Via Practica* 2014; 11(5): 154–158. Dostupné z WWW: <http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=7140&magazine_id=1>.
- Růžička V. Dna. *Interní Med Praxi* 2003; 5(4): 173–177.
- Eastmond CJ, Garton M, Robins S et al. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br J Rheumatol* 1995; 34(8): 756–759.
- Hartus, E, Budd, R, Firestein, G et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Elsevier Saunders 2004. ISBN 0721601413.
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82(3): 421–426.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 35(11): 1093–1103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035700>>.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336(7639): 309–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39449.819271.BE>>.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA* 2010; 304(29): 2270–2278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1638>>.
- Gao X, Qi L, Qiao N et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007; 50(2): 306–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091041>>.
- Choi JW, Ford ES, Gao X et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, an serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59(1): 109–116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.23245>>.
- P Richette, M Doherty, E Pascual et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 29–42. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>>.
- Pascart T, Lancrenon S, Lanz S et al. GOSPEL 2 – colchicine for treatment of gout flares in France – a Gospel study survey subgroup analysis. Doses used in common practices regardless of renal impairment and age. *Joint Bone Spine*. 2016; 83(6): 687–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.006>>.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett 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>>.
- Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs*. 2010; 70(12): 1603–1613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/11205470-000000000-00000>>.
- 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(3): 274–282. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei140>>.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371(9627): 1854–1860. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60799-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60799-0)>.
- Iacobuzio-Donahue CA, Lee EL, Abraham SC et al. Colchicine toxicity. Distinct morphologic findings in gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(8): 1067–1073.
- Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH et al. Prevalence of Contraindications and Prescription of Pharmacologic Therapies for Gout. *Am J Med* 2011; 124(2): 155–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.09.012>>.
- 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; 65(10): 1301–1311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251>>.
- Fernandez C, Noguera R, Gonzales JA et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolon acetonide. *J Rheumatol* 1999; 26(10): 2285–2286.
- 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>>.
- Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334(47): 445–451.
- Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27(6): 585–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/15257770802136032>>.
- Hollingsworth P, Reardon JA, Scott JT. Acute gout during hypouricaemic therapy: prophylaxis with colchicine. *Ann Rheum Dis* 1980; 39(5): 529.
- Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B et al. 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(14): 2386–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.008>>.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY et al. 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(7): 1264–1271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.144063>>.
- Perez-Ruiz F, Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum* 2007; 57(7): 1324–1328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.23007>>.
- Chamorro A, Amaro S, Castellanos M et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(5): 453–460. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70054-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70054-7)>.
- Peng F, Zhang B, Zhong X et al. Serum uric acid levels of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Mult Scler* 2008; 14(2): 188–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1352458507082143>>.
- Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007;

69(14): 1418–1423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1>>.

41. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the “dirty dish” hypothesis. *Arthritis Rheu* 2011; 63(12): 4002–4006. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.30649>>.

42. Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(2): 259–261.19.

43. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5): 1480–1487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1480>>.

44. Dalbeth N, Chen P, White M et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(5): 797–802. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203970>>.

45. Richette P, Poitou C, Manivet P et al. Weight loss, xanthine oxidase and serum urate levels: a prospective, longitudinal study of obese patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(7): 1036–1042. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22798>>.

46. Chen JH, Wen CP, Wu SB et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11): 2034–2042. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>>.

47. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336(7639): 309–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39449.819271.BE>>.

48. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40(2): 155–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001>>.

49. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e38123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0038123>>.

50. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1677–1682. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124230>>.

51. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 929–934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200156>>.

52. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5): 816–821. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.22762>>.

53. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses’ Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(4): 922–927. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2010.29565>>.

54. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2049–2055. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.22712>>.

55. Zhang Y, Neogi T, Chen C et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum* 2012; 64(12): 4004–4011. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.34677>>.

56. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med*. 1996; 334(7): 445–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199602153340707>>.

57. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2529–2536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.34488>>.

58. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1): 51–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.083071>>.

59. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 892–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091462>>.

60. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 25–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.036>>.

61. Kim SC, Newcomb C, Margolis D et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(4): 578–584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21817>>.

62. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannagara DR et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf* 2013; 36(10): 953–980. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0084-0>>.

63. Chung WH, Chang WC, Stocker SL et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(12): 2157–2164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205577>>.

64. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11(2): 135–140.

65. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2009;68(1):51–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.083071>>.

66. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population. *J Rheumatol* 2013; 40(6): 872–876. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121301>>.

67. 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>>.

68. Pavelka K. Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny. *Interni Med Praxi* 2008; 10(6): 268–272.

69. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012; 125(11): 1126–1134.e7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.025>>.