

Základní fakta o hyperurikemii a dně

David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Terapie dny má tři základní cíle. Léčbu akutních atak, prevenci vzniku akutních atak a léčbu chronické dny. V posledních letech došlo k pokroku v používání starších léčiv a k vývoji nových. Febuxostat je nový, nepurinový, selektivní inhibitor xantinoxidázy s výraznějším účinkem než allopurinol. Jeho účinnost byla potvrzena ve studiích fáze III, kde ve skupině léčené febuxostatem dosáhlo signifikantně více pacientů primárního cíle (urikemie $< 360 \mu\text{mol/l}$). Febuxostat byl účinnější ve skupině pacientů se zhoršenými renálními funkcemi. Dlouhodobé extenze studií III. fáze potvrdily setrvalou účinnost a bezpečnost febuxostatu. U pacientů, kteří dosáhli cílové hodnoty urikemie, byl zaznamenán trvalý pokles výskytu dnavých atak, u více než 50 % pacientů došlo k vymizení tofů. Incidence nežádoucích účinků léčby febuxostatem je pravděpodobně stejná jako při léčbě allopurinolem. Febuxostat je nový, účinný lék k dlouhodobé léčbě dny.

Klíčová slova: hyperurikemie, dna, léčba.

Hyperuricaemia and gout: basic facts

Gout management has three key goals. Treatment of acute gout flares, prophylaxis against acute gout flares and long term treatment of chronic gout. In last years, progress has been made in the better utilisation of old drugs and the development of new agents for the treatment of gout. Febuxostat is a new non-purine selective xanthine oxidase inhibitors that is more potent than allopurinol. Its efficacy was confirmed in phase III trials, where significantly more febuxostat treated patients met the primary endpoint (serum urate $< 360 \mu\text{mol/l}$), febuxostat was more effective in subset of patients with impaired renal function. Long term extension studies confirmed the efficacy and tolerability of febuxostat. In patients with target uric acid level, the incidence of gout flares fell continually and tophi resolved in more than 50 % of patients. The incidence of adverse events during febuxostat treatment is probably similar to allopurinol. Febuxostat is new, effective drug, which offers a new option for the long term treatment of gout.

Key words: hyperuricaemia, gout, treatment, febuxostat.

Prakt. lékař. 2011; 7(6): 259–260

Hyperurikemie a dna

Zvýšení kyseliny močové (KM) v séru je spojeno se zvýšeným rizikem tvorby krystalů urátu sodného ve tkáních, zejména kloubech, což je spojeno se vznikem dny. Dna patří mezi závažná revmatická onemocnění, rozvoj artritidy je spouštěn depozity krystalů urátu sodného v kloubech (1, 2). KM je konečným degradačním produktem purinů v lidském organismu, vzniká ze tří zdrojů – nukleotidů v potravě, z rozpadu tkáňových nukleoproteinů a na podkladě *de novo* syntézy z glycinu a jiných organických sloučenin. V dekompozici těla vlastních purinů na KM hraje klíčovou roli enzym xantinoxidáza.

Hyperurikemie je definovaná jako zvýšení hladiny KM u mužů nad $420 \mu\text{mol/l}$ a u žen více než $360 \mu\text{mol/l}$ a vyskytuje se u 20 % západní populace (2, 3, 4, 5).

Hyperurikemie se často vyskytuje u pacientů s metabolickým syndromem (hypertenze, obezita, dyslipidemie), který je přítomen u 76 % pacientů se dnou. Hypertenze v rámci metabolického syndromu je zodpovědná za zvýšenou reabsorpci KM v ledvinách tubulech, naopak hyperurikemie sama patří mezi rizikové faktory vzniku hypertenze (4). Zvýšená hladina KM je nejspíše spojena se zvýšenou mortalitou pacientů s ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním (4, 6). Hyperurikemie může být způsobena nadměrnou

tvorbou KM nebo jejím sníženým vylučováním (1, 3, 4). Uplatňují se faktory genetické i vlivy zevního prostředí. Nadprodukce KM se uplatňuje pouze asi u 10 % případů hyperurikemie, 90 % je způsobeno sníženým vylučováním ledvinami (snížená glomerulární filtrace, tubulární sekrece, zvýšená tubulární reabsorpce) (4). K rozlišení příčiny hyperurikemie lze využít vyšetření odpadu KM v 24hodinovém intervalu. Normální hodnoty jsou v rozmezí $1,8\text{--}3,6 \text{ mmol/24 hod}$. Hodnoty pod $1,8 \text{ mmol/l}$ indikují poruchu exkrece urátů, hodnoty nad $3,6 \text{ mmol/l}$ pak nadprodukcii urátů (4). K hyperurikemii vede konzumace potravin s vysokým obsahem purinů, jako červeného masa, vnitřností, mořských plodů, zvýšený příjem alkoholu, zejména piva a lihovin. Vysoký příjem mléčných výrobků nejspíše riziko dny snižuje (4).

V klinickém obrazu dny rozeznáváme několik fází:

1. asymptomatická hyperurikemie
2. akutní dnavá artritida
3. interkritická fáze dny
4. chronická tofózní dna (1–4)

1) Asymptomatická hyperurikemie

U nemocných je přítomna hyperurikemie bez klinické manifestace dnavé artritidy nebo renálního postižení (urolitiázy). Riziko vzniku dnavého záchvatu je výrazně závislé na hladině KM, roční incidence

je 4,9 % u pacientů s hladinou KM nad $530 \mu\text{mol/l}$ a pouze 0,1 % u hodnoty urikemie $416 \mu\text{mol/l}$. Nefrolitiáza se vyskytuje pouze u 0,4 % pacientů s asymptomatickou hyperurikemií (3, 4).

2) Akutní dnavá artritida

Jedná se o akutní ataku artritidy, většinou monoartikulární, typickou lokalizací je metatarzofalangální kloub palce nohy. Polyartritida je v tomto stadiu vzácná. Artritida je charakterizována akutním začátkem s výraznou bolestí, otokem a zarudnutím kloubu a jeho zvýšenou teplotou. V laboratoři jsou zpravidla přítomny známky zánětu. Příčinou vzniku záchvatu jsou vlivy vedoucí ke kolísání hladiny KM: dietní chyba, léky, trauma, chirurgický zákrok, alkohol (1–4).

3) Interkritická fáze

Je asymptomatické období mezi jednotlivými záchvaty dny.

4) Chronická tofózní dna

Tofy jsou depozita krystalů urátu sodného a na proteoglykany bohaté matrix v měkkých tkáních. Tofy se objevují u poloviny nemocných po 10 letech od první ataky dnavé artritidy. Tvorba tofů souvisí s dobou trvání a stupněm hyperurikemie – nejčastěji jsou lokalizovány periartikulárně, nalézt je však lze i v oblasti uší.

Na rozdíl od akutní dny mohou mít pacienti v tomto stadiu častěji polyartritidu. Chronická tofózní dna snad bývá častější u pacientů užívajících thiazidová diuretika, cyklosporin A nebo u nemocných s renální insuficiencí (2–4).

Kromě zmíněných kloubních je významná i renální manifestace dny. Zahrnuje urolitiázu, urátovou nefropatii způsobenou depozitami krystalů urátu sodného v intersticiu ledvin anebo jejich depozity ve sběrných kanálcích ledvin.

Urolitiáza je vzácná u pacientů s asymptomatickou hyperurikémií a podstatně častější u pacientů s klinicky manifestní dnou, resp. dnou artritidou (4).

Léčba dny

Léčba asymptomatické hyperurikémie

Jednoznačný konsenzus chybí, je doporučen dietní režim, u pacientů s hodnotami urikémie $> 540 \mu\text{mol/l}$, kde je vyšší riziko vzniku artritidy nebo urolitiázy se doporučuje urikemii medikamentózně snižovat.

Akutní dnavá artritida

Jedná se o ataku akutní monoartritidy s vysoce zánětlivým obrazem a výraznou bolestivostí. Vzhledem k intenzitě bolestí je nutné zahájit léčbu co nejdříve a co nejúčinněji. Používáme vysoké dávky nesteroidních antirevmatik (NSA) s rychlým nástupem účinku, oblíbené je použití indometacinu. Jelikož jsou obtížně iniciálně nejvyšší, začínáme ihned maximálními dávkami NSA s postupnou refrakcí (3, 5). Použitelné jsou i koxiby, například etorikoxib je podle komparativní studie v dávce 120 mg stejně účinný jako 150 mg indometacinu (8). Vzhledem k řadě nežádoucích účinků NSA je třeba individuálně vyhodnotit volbu preparátu.

Zajímavou skutečností je, že vyšší dávky kyseliny acetylsalicylové (KAS) mají urikosurický účinek. Na druhou stranu, salicyláty ruší inhibiční účinek urikosurik na tubulární reabsorpci kyseliny močové, která se tak může kumulovat v organizmu.

Kolchicin

Je alkaloid z ocúnu, velmi účinný v léčbě dnavé artritidy. Základním mechanismem účinku je schopnost blokády mikrotubulárního systému neutrofilů, což vede ke snížení fagocytózy a transportu krystalů KM do lysozomů. Maximální perorální dávka během prvních 24 hod. je 5–6 mg. Zásadním problémem léčby kolchicinem je jeho gastrointestinální toxicita, zejména velmi nepříjemné průjemy již v terapeutických dávkách. Parenterální použití kolchicinu bylo již z důvodů závažných nežádoucích účinků opuštěno (2–5).

Kortikosteroidy (KS)

K jejich použití u dnavého záchvatu nejsou k dispozici klinické kontrolované studie, používají se poměrně zřídka, a to zejména u pacientů s intolerancí nebo kontraindikacemi NSA. Velmi účinná je intraartikulární aplikace KS. Při systémovém podání je zřejmě vyšší riziko dalších záchvatů dny „rebound fenomén“ (2–4).

Interkritické období, chronická tofózní dna

Základním opatřením je korekce hyperurikémie. Jedná se o režimová opatření ve smyslu dietních omezení, jelikož asociace dny příjmem potravin bohatých na puriny je zřejmá již velmi dlouho. Výrazné riziko je spojeno s příjmem alkoholu, zejména piva a lihovin, víno je nejspíše méně rizikové. Redukce váhy snižuje hladinu KM a příznivě ovlivňuje další komorbidity asociované se dnou. Totéž platí o pravidelném cvičení. Samozřejmostí je rovněž omezení nebo vynechání léků interferujících s vylučováním urátů (1, 3).

V oblasti farmakoterapie se v praxi používají buď léky s urikosurickým účinkem, nebo snižující produkci KM cestou blokády enzymu xantinoxidázy (XO). Urikosurika (sulfinpyrazon, benzbromaron) zvyšují vylučování KM především u osob s jejím sníženým vylučováním. Podmínkou jejich podání je nepřítomnost nefropatie a normální funkce ledvin. Jejich účinnost je oproti allopurinolu pravděpodobně slabší. V České republice nejsou bohužel dlouhodobě k dispozici (3).

Indikace po zavedení hypourikemické léčby jsou:

- častý výskyt dnavých záchvatů
- výskyt komplikací hyperurikémie a dny
- vývoj tofů
- vznik hypertenze
- poškození ledvin
- nemocní s permanentně vyšší hladinou kyseliny močové než $540 \mu\text{mol/l}$, kteří již prodělali záchvat, protože je u nich zvýšeno riziko vzniku komplikací

Cílovou hodnotou urikémie u dny je podle nových Doporučení Evropské ligy proti revmatizmu hodnota $360 \mu\text{mol/l}$ (2, 4).

Allopurinol byl dlouho jediným zástupcem inhibitorů xantinoxidázy. Léčba je teoreticky určena zejména pro pacienty s nadprodukcí KM, vzhledem k absenci urikosurik na našem trhu je však používán paušálně v dávkách 100–800 mg/den.

Allopurinol je metabolizován v játrech a konvertován na oxypurinol, který je vlastní účinnou látkou s výrazně delším biologickým poločasem eliminace oproti mateřské látce. Nejčastěji předepisovanou dávkou je 300 mg denně, u pacientů

se sníženými renálními funkcemi se používají dávky nižší. Vzhledem k výrazně zvýšenému riziku vzniku akutního dnavého záchvatu při iniciaci terapie allopurinolem se doporučuje titrace dávky, event. zajištění pacienta nesteroidním antirevmatikem nebo kolchicinem. Dle dostupných údajů nevede u 21–55 % pacientů podání allopurinolu v běžném dávkování (300 mg/den) k dosažení cílových hodnot KM $360 \mu\text{mol/l}$. Asi u 20 % léčených navíc dochází k manifestaci nežádoucích účinků, z nichž některé jsou závažné až život ohrožující (vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza, suprese kostní dřeně, závažné případy hypersenzitivity) (1–5).

Febuxostat je nový, nepurinový, selektivní inhibitor xantinoxidázy s výraznějším účinkem než allopurinol (9, 10). Jeho účinnost byla potvrzena v několika studiích fáze III, kde ve skupině léčené febuxostatem dosáhlo signifikantně více pacientů primárního cíle (urikémie $< 360 \mu\text{mol/l}$). Lékový profil febuxostatu je náplní samostatného článku v rubrice „Medicamenta nova“.

Literatura

1. Pavelka K. Dna (arthritis urica). In: Pavelka K, Rovenský J, a kol. Klinická revmatologie. Praha: Galen 2003: 952.
2. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Crystal arthropathies and septic arthritis. In: Bijlsma JWJ (Ed) EULAR compendium on Rheumatic Diseases. 1-ed. London: BMJ Publishing Group 2009: 132.
3. Pavelka K. Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny. Interní Med 2008; 10(6): 268–272.
4. Žurek M, Horák P. Dnavá artritida a hyperurikémie. Interní Med 2006; 11: 485–488.
5. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis 2006; 65: 1312–1324.
6. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular diseases and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7–13.
7. Werhen D, Gabby C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to NSAIDs. Rev Rheum Engl Ed 1996; 63: 248–254.
8. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002; 324: 1482.
9. Lawrence Edwards N. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 15–19.
10. Uloric full prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021856s003lbl.pdf.

Článek přijat redakcí 3. 8. 2011

Článek přijat k publikaci 3. 11. 2011

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
suchyd@fnplzen.cz