

# DNA – MANAŽMENT A NOVÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

MUDr. Elena Ďurišová, MUDr. Elena Rexová, MUDr. Peter Rexa

Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec

*Dna (arthritis urica) je zápalové reumatické ochorenie, ktoré vyvolávajú kryštály nátrium urátu. Preto dnu zaraďujeme medzi tzv. kryštálmi indukované ochorenia. Klasickým prejavom dny je akútny dnový záchvat. Väčšinou je monoartikulárny a v 70 % prípadov postihuje prvý metatarzofalangeálny kĺb. Môže však byť aj oligoartrikulárny alebo dokonca polyartikulárny a môže postihovať akýkoľvek kĺb.*

*Typickým znakom dnového záchvatu je epizodickosť jeho trvania v priemere od niekoľkých hodín do 4-6 týždňov. Po odznení záchvatu sa pacient vracia do pôvodného stavu a je klinicky bez ťažkostí. Toto obdobie nazývame tiež tzv. interkritickou periódou či štádiom dny. V neskoršom priebehu sa môžu vyskytovať ďalšie dnové záchvaty. Malá časť pacientov (5-10 %) potom prejde do štádia tzv. chronickej tofóznej dny<sup>6</sup>. Dna je najčastejšou zápalovou artritídou u mužov nad 40 rokov, predovšetkým obéznych so sklonom k vysokému tlaku a cukrovke.*

**Výskyt** dny: celosvetovo, prevalencia a incidencia v ostatných rokoch stúpa (1 – 2 %); mení sa klinické spektrum – pribúda viac žien a ľudí vo vyššom veku so zvyšujúcim sa počtom postihnutia lokality horných končatín; v EÚ sa celkový počet postihnutých odhaduje na 5 miliónov.

**Genetické vplyvy:** enzymatické abnormality, znížená exkrécia urátov.

**Rizikové faktory** pre rozvoj dny: diétne faktory, konzumácia alkoholu, hyperurikémia, genetické faktory, metabolický syndróm, obezita, hypertenzia, diuretiká, chronické ochorenie obličiek; artróza predurčuje k lokálnej depozícii kryštálov.

Hladiny **kyseliny močovej** v sére závisia od pohlavia a veku. Puríny v organizme pochádzajú tak z diéty (exogénne), ako aj z rozpadu vlastných nukleotidov (endogénne). Ďalej sú puríny tvorené syntézou de novo, pričom táto tvorba je regulovaná podľa príjmu v potrave viacerými regulačnými systémami. Kyselina močová je vylučovaná močom a stolicou, pričom močový podiel činí asi 2/3<sup>15</sup>.

Referenčná sérová hladina kyseliny močovej: muži > 416, 5 μmol/l; ženy > 357 μmol/l<sup>19</sup>

Urikosúria: 1,8- 3,6 mmol/24 hodín.

Vznik dny môže byť spôsobený:

1. zvýšenou tvorbou kyseliny močovej, ktorú organizmus nestíha vylučovať,
2. narušenou funkciou obličiek, ktoré kyselinu močovú vylučujú.

Dnovú artritídu vyvoláva precipitácia **kryštálov urátu sodného** z presýteného séra (pri hyperurikémii nad 404,6 μmol/l). Vzniknuté kryštály sa ukladajú tak v kĺboch, ako aj v mäkkých častiach a vnútorných orgánoch.

Prítomnosť kryštálov urátu sodného pri mikroskopickom vyšetrení (kryštály ihlicovitého tvaru s negatívnym dvojlomom) v synoviálnej tekutine alebo z aspirátov tofy umožňuje definitívnu diagnózu dny. Dôkaz kryštálov urátu sodného môže byť prvým dôkazom dny ešte aj pred primárnym atakom dnavej artritídy. Depozity kryštálov sú reverzibilné a môžu vymiznúť pri poklese hladiny kyseliny močovej pod saturačnú hodnotu (404,6 μmol/l), pričom odporúčená hladina kyseliny močovej v sére je 337,0 μmol/l.

Dna má štyri klasické vývojové periódy:

**Asymptomatická hyperurikémia** – sprevádza ju vysoká hladina kyseliny močovej (muži > 416, 5 μmol/l; ženy > 357 μmol/l)<sup>19</sup>, ale bez klinických prejavov. Hyperurikémia je hlavným rizikovým faktorom pre rozvoj dny, vznik tofov, nefrolitiázy a dnovej intersticiálnej nefritídy. Napriek tomu sa v prípade väčšiny mužov a žien so zvýšenou hladinou kyseliny močovej dna nevyvinie.

**Akútna dnová artritída** – charakteristická je tým, že prvý záchvat sa môže objaviť až po mnohých rokoch počas prítomnej asymptomatickej hyperurikémie. Atak dnavej artritídy môže byť vyprovokovaný napríklad chirurgickým výkonom, diétnou chybou, traumou, hladovaním, ale aj zvýšenou konzumáciou alkoholu. Treba však zobrať do úvahy aj začiatok alebo vysadenie liekov s hypourikemickým účinkom. V typickom prípade začína záchvat v druhej polovici noci prudkou

bolesťou, ktorá narastá až k neznesiteľnosti. Koža nad postihnutým kĺbom je teplá, lesklá, niekedy až s lividným zafarbením. Pri odznení záchvatu často deskvamuje.

**Obdobie interkritickej dny** – medzizáchvatové je časovo individuálne a účinnou liečbou sa frekvencia záchvatov znižuje. Veľká väčšina pacientov medzi sporadickými epizódami akútnej artritídy nemá žiadne príznaky.

**Chronická tofózna dna** – ide o dlhodobý stav, keď sa objavujú tofy obsahujúce depozity nátriumurátu. Schematicky možno tofy rozdeliť na tofy kostné a tofy mäkkých tkanív. Tofy môžu byť lokalizované tak napr. na ušnici, okolo koreňového kĺbu palca nohy, pozdĺž ulnárneho okraja predlaktí, nad extenzorovými časťami drobných kĺbov rúk, na Achillovej šľache, ako aj na viečkach alebo i vo vnútorných orgánoch<sup>16</sup>.

## HYPERURIKÉMIA, METABOLICKÝ SYNDRÓM X A KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO

Hyperurikémia sa vyskytuje často u pacientov s metabolickým syndrómom X. Metabolický syndróm je prítomný u viac ako u 76 % pacientov s dnou. Hypertenzia spôsobuje zníženú perfúziu obličiek, čo vedie k zvýšenej tubulárnej reabsorpcii kyseliny močovej a následne k zvýšeniu urikémie<sup>13</sup>. Hyperurikémia však sama môže viesť ku vzniku hypertenzie. Pri experimentálne navodenej hyperurikémii u zvierat dochádza k vzostupu krvného tlaku, ktorý je reverzibilný pri znížení hladiny urátu<sup>14</sup>. Dôkaz hyperurikémie v detstve je spojený s rizikom rozvoja hypertenzie v dospelosti<sup>1</sup>.

Framinghamská štúdia však napríklad nepotvrdila predpoklad, že hyperurikémia je nezávislým faktorom zvyšujúcim kardiovaskulárne riziko. Na druhej strane, posledné štúdie však naznačujú, že zvýšená hladina kyseliny močovej je spojená so zvýšenou mortalitou u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a po infarkte myokardu<sup>4</sup>.

Existujú dve skupiny klasifikačných kritérií pre **diagnostiku dnovej artritídy**.

1. Wallacové klasifikačné kritériá dnovej artritídy

- A. Prítomnosť urátových kryštálov v synoviálnej tekutine
- B. Dôkaz urátových kryštálov v tofe chemicky, v polarizačnom svetle
- C. Prítomnosť aspoň 6 z nasledujúcich kritérií:
  - 1) Viac ako 1 atak akútnej artritídy
  - 2) Kulminácia zápalového procesu do 24 hodín
  - 3) Atak monoartikulárnej artritídy
  - 4) Začervenanie postihnutého kĺbu
  - 5) Bolesť postihnutie prvého MTP kĺbu
  - 6) Jednostranný atak s postihnutím prvého MTP
  - 7) Jednostranný atak s postihnutím tarzálnych kĺbov
  - 8) Podozrenie na tofus
  - 9) Hyperurikémia (muži > 416, 5 μmol/l; ženy > 357 μmol/l)
  - 10) Asymetrický opuch kĺbu v rtg obraze
  - 11) Subkortikálna cysta bez erózie v rtg obraze
  - 12) Negatívne kultivačné vyšetrenie synoviálnej tekutiny z postihnutého kĺbu<sup>19</sup>.



2. Odporúčenie EULAR (European League Against Rheumatism) z roku 2006 opierajúce sa o princípy medicíny založenej na dôkazoch (Evidence Based Medicine) k diagnostike dny:

1. Akútny atak artritídy s rýchlym rozvojom výraznej bolesti, opuchu dosahujúci maximum v prvých 6-12 hodinách, najmä ak je sprevádzaný erytémom, je vysoko suspektný pre kryštálmí indukovanú artritídu.
2. Typická manifestácia dny (ako sú recidivujúce ataky podagry s hyperurikémiou) je dostačujúca pre klinickú diagnózu, avšak definitívna diagnóza je stanovená dôkazom kryštálov.
3. Definitívna diagnóza dny je potvrdená dôkazom kryštálikov mononátriumurátu v synoviálnej tekutine alebo v materiáli z tofu.
4. Rutinné vyšetrenie synoviálnej tekutiny v polarizačnom mikroskope sa odporúča u všetkých doteraz diagnosticky neobjasnených artritíd.
5. Identifikácia kryštálov mononátriumurátu zo symptomatických kĺbov nám umožňuje definitívnu diagnózu v interkritickom období.
6. Koexistencia dny a sepsy je možná, preto ak je podozrenie na septickú artritídu, je potrebné uskutočniť farbenie podľa Grama a kultiváciu synoviálnej tekutiny dokonca aj v prípade preukázania kryštálikov mononátriumurátu.
7. Aj keď urikémia je významný rizikový faktor pre vznik dny, stanovenie urikémie samo o sebe nie je dostačujúce pre potvrdenie alebo vylúčenie dny. U väčšiny jedincov s hyperurikémiou nedôjde k manifestácii dny, hladina kyseliny močovej počas dnaveho záchvatu môže byť normálna.
8. Vylučovanie kyseliny močovej obličkami je potrebné stanoviť u vybraných pacientov s dnovou artritídou, najmä u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou dny, so začiatkom v mladom veku pod 25 rokov alebo s obličkovými kameňmi.
9. Hoci röntgenové vyšetrenie môže byť užitočné pri diferenciálnej diagnostike a môže zachytiť typický rádiografický obraz chronickej dnovej artropatie, nie je dôležité pre potvrdenie diagnózy dny vo včasnom štádiu alebo akútnej dny.
10. Je potrebné pátrať po rizikových faktoroch dny a po prítomnosti asociovaných ochorení vrátane metabolického syndrómu (obezita, hyperglykémia, hyperlipidémia, hypertenzia)<sup>20</sup>.

Ešte pred zahájením liečby každého pacienta s dnovou artritídou je nutné klasifikovať jeho ochorenie na dnu primárnu a sekundárnu a pokúsiť sa vyjadriť k príčine hyperurikémie. Pod pojmom **sekundárna dna** rozumieme stav, kedy je okrem dny prítomné aj iné ochorenie, ktoré vedie k hyperurikémii. Podľa mechanizmu vzniku sa dá sekundárna dna rozdeliť na dve veľké skupiny: ochorenia so zväčšeným bunkovým obratom a nadprodukcjou kyseliny močovej (myeloproliferatívne a lymfoproliferatívne ochorenia, karcinómy, hemolytické anémie) a ochorenia obličiek (vrátane vplyvu liekov) vedúce k zníženému obličkovému vylučovaniu (chronické renálne insuficiencie, chronická otrava olovom, vplyv liekov, endokrinopatie a iné ochorenia). K rozlíšeniu príčiny hyperurikémie môže slúžiť do určitej miery určenie odpadu kyseliny močovej v moči za 24 hodín. Ako referenčné hodnoty sa uvádzajú 1,8-3,6mmol/24 h, hodnoty nižšie ako 1,8 možno hodnotiť ako hypoexkréciu, vyššie ako 3,6 ako nadprodukciju kyseliny močovej<sup>16</sup>.

#### FAKTORY PROVOKUJÚCE DNOVÝ ATAK

- Nárazová konzumácia alkoholu, mäsa alebo morských plodov.
- Zahájenie hypourikemickej liečby.
- Prerušenie hypourikemickej liečby.
- Cytotoxická liečba.
- Zahájenie suplementácie vitamínom B<sub>12</sub> pri pernicioznej anémii.
- Zahájenie diuretickej liečby.
- Sepsa, infarkt myokardu, iné akútne závažné ochorenie.
- Trauma, chirurgický výkon.
- Prísna diéta a hladovanie.
- Fyzické vypätie, podchladenie, dehydratácia.
- Psychický stres.

#### NEFARMAKOLOGICKÉ OPATRENIA V LIEČBE HYPERURIKÉMIE A DNY

K nefarmakologickým opatreniam v liečbe dny patrí tak diéta s obmedzením purínov, kalórií, cukrov, živočíšnych tukov, alkoholu, s postupnou redukcjou hmotnosti, ako aj zvýšenie fyzickej aktivity a dostatočný príjem tekutín (min. 2 litre/24 hod; vhodné alkalické minerálky).

Riziko vzniku manifestnej dny je o 40–50 % vyššie v prípade konzumácie potravín s vysokým obsahom purínov<sup>17</sup>. Hlavným liečebným opatrením je teda vylúčenie týchto potravín z jedálneho lístka pacientov s dnou. Ak pacient dodržiava diétu bez nadmerného zastúpenia potravín so zvýšeným obsahom purínov, nevedie jej ďalšie sprísnenie k ďalšiemu poklesu urikémie ako o 60 μmol/l. Redukcia hmotnosti môže viesť k posilneniu obličkovej exkrécie urátov<sup>15</sup>. Reštrikcia príjmu alkoholu má zásadný význam zvlášť v prípadoch jeho abúzy<sup>5</sup>. Dostatočný príjem tekutín s dostatočnou diurézou viac ako 1 400 ml/deň spolu s alkalizáciou moču uľahčuje renálne vylučovanie urátov. Je tiež potrebné zvážiť úpravu medicíny, pokiaľ sú dlhodobo užívané lieky zvyšujúce hladinu kyseliny močovej.

#### FARMAKOTERAPIA AKÚTNEJ DNOVEJ ARTRITÍDY

Pri akútnej dnovej artritíde je cieľom liečby zmiernenie symptómov a skrátenie doby trvania dnaveho záchvatu.

Z nefarmakologických opatrení je namieste pokoj na lôžku so znehybnením postihnutého kĺbu a lokálna aplikácia chladu. Prvý deň je vhodná hladovka (čaj, sucháre, sušienky, jablká, čerešne, čučoriedky). Dávka liekov ovplyvňujúcich hladinu kyseliny močovej nemá byť v priebehu akútneho dnaveho záchvatu upravovaná, pretože náhle zmeny urikémie môžu záchvat vyvolať alebo zhoršiť a predĺžiť jeho priebeh. *Nesteroidové antiflogistiká* sú často považované za liek prvej voľby. Indometacín je tradičným liekom voľby v tejto indikácii. Používa sa iniciálne v dávke 50–75 mg, ďalej 50 mg po 6–8 hodinách do maximálnej celkovej dennej dávky 200 mg/deň. V tejto dávke sa podáva 1–2 dni, potom sa prechádza na udržiavaciu terapiu 3×50 mg. Aj ostatné NSA – piroxikam, ibuprofén, naproxén, sulindac majú klinicky preukázaný efekt<sup>18</sup>. Použitie dávky NSA môžu krátkodobo prekročiť maximálne odporúčané denné dávky. Alternatíva k NSA je *kolchicín*, ktorý sa užíva perorálne v úvodnej dávke 1 mg a potom opakovane v hodinových intervaloch po 0,5 mg buď do ústupu kĺbových ťažkostí, či do vzniku nežiaducich účinkov – nevoľnosť, zvracanie alebo hnačka, poprípade do dosiahnutia maximálnej dennej dávky 8 mg. Kolchicín je nevhodný u pacientov s leukopéniou a u pacientov so závažným obličkovým alebo hepatálnym ochorením<sup>12</sup>. Ak je možné diferenciálne diagnosticky vylúčiť infekčnú artritídu, je možné využiť pri monoartikulárnom postihnutí miestne intraartikulárne podanie *glukokortikoidov*, zvlášť tam, kde sú ostatné lieky v plných dávkach relatívne kontraindikované<sup>6</sup>. Glukokortikoidy je možné podať aj celkovo (perorálne), napríklad prednizón v dávke 30–50 mg/deň s rýchlou detrakciou a vysadením v priebehu 6–9 dní, čo je vhodný postup pri polyartikulárnej dnovej artritíde.

Publikované štúdie biologickej liečby pri dne dokazujú, že kľúčovú úlohu pri dnovej artritíde zohráva interleukín 1β (IL-1β) jednak ako mediátor zápalu akútnej dny, aj ako miesto pre cieleň terapeutických zásah<sup>8</sup>.

#### CIELE LIEČBY DNY

Možno ich zhrnúť do týchto bodov:

- komplexným terapeutickým prístupom ukončiť čo najskôr akútny dnový záchvat (zmierniť bolesť, potlačiť zápal),
- predchádzať recidivám akútnej dnovej artritídy,
- zabrániť komplikáciám vyplývajúcim z depozitov urátových kryštálov,
- predchádzať tzv. asociovaným ochoreniam (obezita, dyslipidémia, hypertenzia, nefrolitiáza),
- udržiavať hladinu urikémie < 360 μmol/l EULAR, ACR,
- pravidelne kontrolovať hladiny kyseliny močovej v rámci dlhodobého monitoringu.



## FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA HYPERURIKÉMIE A CHRONICKEJ DNY

Pri rozhodovaní o nasadení dlhodobej hypourikemickej liečby je nutné prihliadnúť k výške hladiny kyseliny močovej, k prítomnosti potenciálne ovplyvniteľných faktorov vedúcich k hyperurikémii a k riziku nežiaducich účinkov dlhodobo podávanej farmakoterapie.

Indikáciou k dlhodobému podávaniu liekov znižujúcich urikémiu je:

- 1) vyššia frekvencia atakov dnavej artritídy, tj. viac ako 2–3 ataky dnavej artritídy za rok,
- 2) prekonané ataky dnavej artritídy a hladina kyseliny močovej trvale vyššia ako 540  $\mu\text{mol/l}$ ,
- 3) erozívne zmeny v rtg obraze postihnutých kĺbov,
- 4) chronická tofózna dna,
- 5) nález urolitiázy.

Cieľom hypourikemickej liečby je dosiahnutie hladiny kyseliny močovej pod 360  $\mu\text{mol/l}$  (EULAR, ACR). Hypourikemická liečba sa zahajuje o cca 6–8 týždňov po kompletom ústupe známok zápalu kĺbu. V profylaxii recidívy dnavej artritídy pri zahájení hypourikemickej liečby sa často používa kolchicín v nárazovej dávke 1 mg a ďalej 0,5–1,5 mg po 1–2 hodinách až do ústupu bolesti (max. 8 mg/deň). Namiesto kolchicínu je možné v tomto prípade použiť alternatívne nesteroidové antiflogistiká (NSA).

## ALLOPURINOL

Allopurinol ako izomér hypoxantínu po konverzii na oxypurinol znižuje koncentráciu urátov cestou inhibície xantinoxidázy. Z liekových interakcií allopurinolu je potrebné zmieniť sa o zvýšenom riziku nežiaducich účinkov pri súčasnom podávaní azathioprinu, 6-merkaptopurínu alebo cyklofosfamidu. Súčasné podanie ampicilínu a allopurinolu môže viesť ku vzniku exantému. Dávky allopurinolu používané v liečbe hyperurikémie sa pohybujú medzi 100–600 mg/deň, vzhľadom k renálnemu vylučovaniu oxypurinolu obličkami je nutné dávku redukovať pri zníženej glomerulárnej filtrácii. Najčastejším nežiaducim účinkom je izolovaná kožná reakcia charakteru makulopapulózneho exantému, veľmi vzácne sa môže objaviť exfoliatívna dermatitída s horúčkou, lymfadenopatiou, artralgiami a eozinofiliou. Táto život ohrozujúca reakcia sa väčšinou objavuje u pacientov s poškodenou funkciou pečene a obličiek. Ďalším nežiaducim účinkom je gastrointestinálna intolerancia, ktorú je možné vyriešiť podávaním allopurinolu s jedlom<sup>9</sup>.

Allopurinol vo svojej typickej terapeutickej dávke nie je dostatočne efektívny. Približne polovica liečených pacientov nedosahuje cieľové hladiny kyseliny močovej (EULAR guidelines 2006).

## URIKOSURIKÁ

Urikosuriká (benzbromarón, probenecid) zvyšujú vylučovanie kyseliny močovej močom. Sú indikované u pacientov mladších ako 60 rokov, bez renálneho ochorenia, bez urolitiázy, s preukázaným zníženým vylučovaním kyseliny močovej. Spočiatku sa podávajú nízke dávky, ktoré sa postupne zvyšujú. Vhodná je alkalizácia moču pomocou natrium bikarbonátu v dávke 4x denne 500 mg, nutný je i dostatočný príjem tekutín s minimálnou diurézou 1 400 ml/deň.

## NOVÉ LIEČEBNÉ MOŽNOSTI

**Febuxostat** je nepurínový inhibítor xantinoxidázy a je alternatívou dlhodobého podávania allopurinolu. V dávkach 80–120 mg je v redukcii hyperurikémie účinnejší ako 300 mg allopurinolu. S allopurinolom bol porovnateľný jeho efekt na zníženie frekvencie dnových záchvatov a vplyv na regresiu tofózných depozitov<sup>2</sup>. Jeho

prínos je hlavne u pacientov s renálnou insuficienciou a u pacientov s vysokými hladinami kyseliny močovej v sére (600  $\mu\text{mol/l}$ ). Indikovaný je rovnako u pacientov netolerujúcich užívanie allopurinolu – pozri bližšie tabuľka 1.

Väčší efekt ako inhibícia xantinoxidázy v prípadoch chronickej tofóznej refraktérnej dny by mohlo mať podávanie rekombinantnej PEGylovanej urikázy<sup>7</sup>.

Nové liečebné možnosti by mohli byť prínosné v liečbe chronickej refraktérnej dny a hyperurikémie, v prípadoch alergie na allopurinol či urikosuriká a v prípade hyperurikémie pri renálnej nedostatočnosti.

Tabuľka 1. Klinické rozdiely medzi febuxostatom a allopurinolom

	Febuxostat	Allopurinol
<b>Chemická štruktúra a aktivita</b>	Nepurínový selektívny inhibítor xantín-oxidázy	Purínový neselektívny inhibítor xantín-oxidázy
<b>Účinnosť</b>	Účinný v dosiahnutí hodnôt s-KM < 6,0 mg/dl (<360 $\mu\text{mol/l}$ )	Minimálna účinnosť v dosahovaní cieľových hodnôt s-KM < 6,0 mg/dl (<360 $\mu\text{mol/l}$ )
<b>Vylučovanie</b>	Vylučovanie stolicou a močom	Vylučovanie močom
<b>Dávkovanie</b>	Účinný v najnižšej dávke (80 mg)	Nutnosť postupného zvyšovania dávky (od 100 mg)
<b>Dávkovanie pri renálnej insuficiencii</b>	Nie je potrebná úprava dávky u miernej až stredne závažnej renálnej insuficiencie	Nutnosť redukcie dávky (100 mg)
<b>Dávkovanie u starších pacientov</b>	Bezpečný v štandardných dávkach	Nutnosť úpravy dávky

## KLINICKÝ VÝVOJOVÝ PROGRAM FEBUXOSTATU

Marketingová autorizácia pre febuxostat platí v Európe od apríla 2008. Klinický vývojový program febuxostatu zahŕňal cca 2 700 pacientov za rok v štádiách fázy III a demonštroval jasné benefity febuxostatu pre pacientov s hyperurikémiou a dnou. Vývojový program zahŕňal pacientov reprezentujúcich všeobecnú populáciu pacientov s dnou so širokým spektrom ďalších komorbíd (viaceré kardiovaskulárne rizikové faktory, renálna insuficiencia, obezita, diabetes a hyperlipidémia).

• Febuxostat dokázal efektívne znížiť a dlhodobo udržať hladinu kyseliny močovej (sUA) u týchto pacientov pod 6,0 mg/dl (360  $\mu\text{mol/l}$ ).

• Dosiahnutie a udržanie hladiny sUA of < 6,0 mg/dl (360  $\mu\text{mol/l}$ ) je spojené so znížením výskytu akútnych dnových záchvatov a redukcii tofov, ktoré sú klinickou manifestáciou dny. Vo všetkých randomizovaných, kontrolovaných štádiách fázy III bol podiel pacientov dosahujúcich cieľovú hodnotu s KM < 6,0 mg/dl (360  $\mu\text{mol/l}$ ) signifikantne vyšší v skupinách pacientov liečených febuxostatom 80 mg ako u tých liečených allopurinolom. Febuxostat bol účinný aj u pacientov so závažnejšou dnou, teda u tých s vysokou hladinou sUA (> 10 mg/dl; 600  $\mu\text{mol/l}$ ) alebo tam, kde boli prítomné tofy.

• Nebola potrebná úprava dávky febuxostatu u pacientov s miernou až stredne



# Adenuric<sup>®</sup>

(febuxostat)

Adenuric<sup>®</sup> je ochranná známka Teijin Limited, Tokyo, Japonsko

#### Skratená informácia o lieku:

**Adenuric 80 mg, filmom obalené tablety • Adenuric 120 mg, filmom obalené tablety**

**Liečivo:** Každá tableta obsahuje 80 mg febuxostatu alebo 120 mg febuxostatu. Pomocná látka so známymi účinkami: laktóza.

**Terapeutické indikácie:** Liečba chronickej hyperurikémie pri stavoch, v ktorých už došlo k ukladaniu urátov (vrátane anamnézy alebo prítomnosti tofu a/alebo dnavej artritídy). Je určený pre dospelých.

**Dávkovanie a spôsob podávania:** 80 mg denne bez ohľadu na jedlo. Ak je po 2 – 4 týždňoch koncentrácia kyseliny močovej v sére > 6 mg/dL (357 μmol/L), môže sa zväziť podávanie ADENURICu 120 mg raz denne. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Odporúčané dávkovanie u pacientov s miernym poškodením pečene je 80 mg.

#### Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v Súhrne charakteristických vlastností.

Liekové a iné interakcie s merkaptopurínom, azatioprínom, rosiglitazonom /CYP2C8 substrátmi, teofylínom, naproxenom a inými látkami inhibujúcimi glukuronidáciu, látkami indukujúcimi glukuronidáciu, kolchicínom indometacínom, hydrochlortiazidom, warfarínom, dezipramínom substrátmi CYP2D6, antacidami sú uvedené v **súhrne charakteristických vlastností**.

#### Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

**U pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo chronickým srdcovým zlyhávaním sa liečba febuxostatom neodporúča.**

**Fertilita, gravidita a laktácia:** Febuxostat sa nesmie používať počas gravidity a laktácie.

**Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Pri užívaní febuxostatu boli hlásené ospalosť, závraty, parestézia a rozmazané videnie. Pacienti by mali dbať na opatrnosť pred tým, než budú viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo sa podieľať na nebezpečných aktivitách, pokiaľ nie sú pevne presvedčení, že ADENURIC neovplyvňuje nežiaduco ich výkonnosť.

#### Nežiaduce účinky:

**Časté:** bolesť hlavy, hnačka, nevoľnosť, vzplanutie dny, abnormálna funkcia pečene, vyrážka, edém

Ostatné nežiaduce účinky sú uvedené v **Súhrne charakteristických vlastností**

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxembursko

**Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis

Pred predpísaním lieku, prosím, oboznámte sa so **Súhrnom charakteristických vlastností lieku**.

**Posledná revízia textu:** 2/2014

**Dátum výroby materiálu:** máj 2014

**Zastúpenie v SR:** Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava

tel.: 02/ 544 30 730, fax: 02/544 30 724

e-mail: bchbratislava@bsck.sk



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



závažnou renálnou insuficienciou. Febuxostat 80 mg je signifikantne účinnejší ako allopurinol 100/200/300 mg v znižovaní a udržiavaní hladiny sUA pod 6,0 mg/dl u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou.

- Febuxostat, v odporúčaných dávkach 80 mg a 120 mg je veľmi dobre tolerovaný u reprezentatívnej populácie pacientov s dnou, ktorá konkomitantne užíva inú medikáciu a u ktorej sú prítomné iné komorbidity vrátane chorôb obličiek. U týchto pacientov predstavuje febuxostat významnú novú možnosť terapeutického zásahu.
- Účinnosť na pečeň bol vo všeobecnosti mierny a percento pacientov s eleváciou sérových transamináz  $\geq 3$ -krát nad horný limit bolo nízke, podobné v oboch ramenách (febuxostat aj allopurinol). Nebol zistený na dávke závislý efekt u pacientov s febuxostatom. Treba však tak ako pri liečbe allopurinolom myslieť na periodickú kontrolu laboratórnych ukazovateľov počas liečby.

Kolaborácia (APTC) zahrňujúca kardiovaskulárnu smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievná mozgová príhoda bola hodnotená vo všetkých štúdiách. V štúdiách APEX a FACT bola frekvencia výskytu febuxostat resp. allopurinol (1,3 vs. 0,3 príhoda na 100 pacientorokov), v štúdií CONFIRMS neboli zistené rozdiely medzi oboma skupinami. Kombinovaný výskyt APTC príhod so všetkých štúdií fázy III (APEX, FACT a CONFIRMS) bol 0,7 vs. 0,6 príhoda na 100 pacientorokov. V predĺženom sledovaní bola incidencia APTC príhod 1,2 a 0,6 príhoda na 100 pacientorokov pre febuxostat a allopurinol. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi oboma skupinami a nebola dokázaná príčinná súvislosť s febuxostatom. V skupinách pacientov boli reportované rizikové faktory, ako ateroskleróza a/alebo infarkt myokardu alebo kongestívne chronické srdcové zlyhávanie v anamnéze.

- Liečba febuxostatom by nemala byť zahájená v priebehu akútneho dnového záchvatu, až po jeho kompletnom zvládnutí. Tak ako pri každej liečbe znižujúcej hladiny kyseliny močovej v sére, počas zahájenia liečby febuxostatom je možná mobilizácia depotov kyseliny močovej do krvi. Je preto nutná profylaxia akútneho dnového záchvatu (NSA alebo kolchicín). EULAR odporúčanie hovorí o dobe až 6 mesiacov bez ohľadu na použitý liek (allopurinol, febuxostat...).

- V prípade výskytu akútneho dnového záchvatu pri liečbe febuxostatom, sa liečba nemá prerušiť. Akútny záchvat má byť terapeuticky zvládnutý pri súčasnom pokračovaní liečby febuxostatom. Kontinuálna liečba febuxostatom znižuje frekvenciu a intenzitu akútnych dnových záchvatov<sup>3,10</sup>.

### ZÁVER

Dna je veľmi dobre objasneným ochorením a antiuratická liečba je dostupná. Napriek tomu má stúpajúci trend. V typickom prípade je síce ochorením postihujúcim najmä obéznych mužov stredného veku, dochádza však k zmene v klinickom spektre (stúpa postihnutie žien, pacientov vo vyššom veku, zvyšuje sa postihnutie v lokalite horných končatín). Navyše, dna sa ukazuje ako nezávislý rizikový faktor pre všetky kardiovaskulárne morbidity a mortality.

Bolo opakovane prezentované, že nie všetci pacienti dostávali medikamentóznú liečbu. Perzistencia liečby je slabá, najmä ak ide o liečbu dlhodobú. Meranie sérovej hladiny kyseliny močovej pre posúdenie účinnosti liečby je nedostatočné, dokonca aj u pacientov, ktorí mali akútne ataky dny napriek liečbe.

Z týchto dôvodov je stále vysoký počet akútnych atakov dny napriek liečbe, čo dokazuje existenciu suboptimálneho manažmentu dny v klinickej praxi.

Je preto nesmierne dôležitá tak edukácia pacientov, ako aj informovanosť odbornej verejnosti o manažmente a o nových možnostiach liečby dny.

### LITERATÚRA

1. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34–38.
2. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2450–2461.
3. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3:271-286.

4. Culleton BF, Larson mg, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7–13.
5. Eastmond CJ, Garton M, Robins S, Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 756–759.
6. Fernandez C, Mogueira R, Gonzalez JA, et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triameenalone acetamide. *J Rheumatol* 1999; 26: 2285–2286.
7. Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res Ther* 2005; 8 (1): R12 [Epub ahead of print].
8. Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. The treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 May 6. doi:10.1002/acr.21989
9. Hochberg, MC, Silman, AJ, Smolen, JS. *Rheumatology*. 3. vydanie. Mosby 2003. 1920–1921.
10. Chao J, Terkeltaub R.A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11:135-140.
11. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093–1103.
12. Iacobuzio-Donahue CA, Lee EL, Abraham SC, et al. Colchicine toxicity. Distinct morphologic findings in gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1067–1073.
13. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183–1190.
14. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.
15. Pavelka K. Dna (arthritis urica). In: Pavelka K, Rovenský J a kol. *Klinická revmatologie*. Praha: Galen 2003. 952 s.
16. Pavelka K. Terapie dny. In: Pavelka K a kol. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada 2005; 345–350.
17. Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 259–261.
18. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 441–445.
19. Wallace SL, Robinson H, Masi AT. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977; 20: 895–900.
20. Zhang W, Doherty M, Pascal E et. all. 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.

odporúčaná  
LITERATÚRA

Elena ĎURIŠOVÁ

BOLESTI CHRBTICE, KLBOV, KOSTÍ A...