

DNAVÁ ARTRITIDA A HYPERURIKEMIE

MUDr. Martin Žurek, doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika, FN Olomouc

Dnavá artritida, nejčastější zánětlivé kloubní onemocnění mužů středního věku, bývá mnohdy nesprávně diagnostikována i léčena. Termín dna označuje heterogenní skupinu metabolických onemocnění, pro kterou je charakteristická tvorba depozit krystalů natriurátů ve tkáních. V souhrnném článku je stručně zmíněna etiologie, patogeneze hyperurikemie a dny, diskutován je výskyt hyperurikemie v rámci metabolického syndromu X. Dna se klinicky projevuje jednak jako akutní dnavá artritida s klasickým klinickým obrazem, dále jako chronická tofózní dna, v oblasti ledvin jako akutní nebo chronická dnavá nefropatie. Základem diagnostiky dny je průkaz krystalů natrium urátu ve tkáních v kombinaci s typickým klinickým obrazem dny. V poslední části článku jsou shrnuty současné léčebné možnosti dny a je diskutována rovněž otázka léčby asymptomatické hyperurikemie.

Klíčová slova: dna, hyperurikemie, metabolický syndrom X, akutní dnavá artritida, chronická tofózní dna, diagnostika dny, léčba dny, asymptomatická hyperurikemie.

Med. Pro Praxi 2007; 1: 17–20

Úvod

Zvýšení hladiny kyseliny močové v séru (hyperurikemie) je spojeno se zvýšeným rizikem tvorby krystalů natrium urátu ve tkáních, což vede ke vzniku onemocnění – dny.

Manifestní dna postihuje méně než 1 % populace a jejím typickým projevem je dnavá artritida, která je nejčastějším zánětlivým kloubním onemocněním u mužů nad 40 let.

Klinicky se dna může manifestovat jako klasická akutní monoartritida metatarsofalangeálního kloubu I. prstu nohy nebo kteréhokoliv jiného kloubu, dále jako tofózní dna s chronickou polyartritidou, urátová nefrolitiáza a chronická intersticiální nefropatie. Hyperurikemie je definována jako zvýšená hladina kyseliny močové – u mužů více jak 420 $\mu\text{mol/l}$ a u žen více než 360 $\mu\text{mol/l}$ a vyskytuje se u 20 % západní populace (16). Hyperurikemie může být způsobena zvýšenou produkcí urátů, ale častější příčinou je snížené vylučování urátů ledvinami, zřejmě kombinací mechanismů snížené glomerulární filtrace, snížené tubulární sekrece a zvýšené tubulární reabsorbce kyseliny močové v ledvinách. Choroby se zvýšeným buněčným obratem (myeloproliferativní a lymfoproliferativní choroby, hemolytické anemie, erythrodermie), „tumor lysis“ syndrom a vrozené poruchy metabolismu jsou spojeny s nadprodukcí urátů. Tento mechanismus vzniku hyperurikemie je méně častý a představuje méně než 10 % všech případů hyperurikemie. Nedostatečná sekrece urátů při renální insuficienci nebo léky způsobené snížené vylučování urátů ledvinami je častější příčinou a představuje více než 90 % případů hyperurikemie (10). V praxi lze využít k rozlišení příčiny hyperurikemie vyšetření odpadů kyseliny močové/24 hodin. Normální hodnoty se pohybují mezi 1,8–3,6 mmol/24 hodin. Hodnoty pod 1,8 mmol/24 hodin hodnotíme jako poruchu exkrece urátů, hodnoty nad 3,6 mmol/24 hod. jako nadprodukcii urátů. Konzumace potravin

bohatých na puriny (červené maso, vnitřnosti, mořské produkty), zvýšený příjem alkoholu vede ke vzestupu sérové hladiny kyseliny močové. Alkohol vede k hyperurikemii prostřednictvím zvýšené produkce a snížené exkrece urátů (12). Celá řada běžně používaných léků může být rovněž příčinou hyperurikemie. Jsou to především thiazidová a kličková diuretika, nízké dávky kyseliny acetylsalicylové, cyklosporin a některá antituberkulotika (pyrazinamid, ethambutol). Léky indukovaná hyperurikemie vzniká zejména alterací renálního vylučování urátů (10). Manifestní dna není v těchto případech tak častá jako hyperurikemie a vyskytuje se u 0,2–0,5 % populace (9). Pravděpodobnost vzniku dnavého záchvatu je závislá na hladině urikemie a době jejího trvání. Roční incidence dnavého záchvatu je 4,9 % u pacientů s hladinou kyseliny močové nad 530 $\mu\text{mol/l}$, naproti tomu při hladině kyseliny močové pod 416 $\mu\text{mol/l}$ je roční incidence 0,1 % (4). S nálezem hyperurikemie je spojeno zvýšené riziko vzniku urolitiázy. Nefrolitiáza se vyskytuje u 10–25 % pacientů s dnou, ale pouze u 0,4 % pacientů s asymptomatickou hyperurikemií (6).

Hyperurikemie, metabolický syndrom X a kardiovaskulární riziko

Hyperurikemie se vyskytuje často u pacientů s metabolickým syndromem X.

Metabolický syndrom je přítomen u více než 76 % pacientů s dnou. Hypertenze způsobuje sníženou perfuzi ledvin, což vede ke zvýšené tubulární reabsorbci kyseliny močové a následně ke zvýšení urikemie (14). Hyperurikemie však sama může vést k vzniku hypertenze. Při experimentálně navozené hyperurikemii u zvířat dochází k vzestupu krevního tlaku, který je reverzibilní při snížení hladiny urátů (15). Průkaz hyperurikemie v dětství je spojen s rizikem rozvoje hypertenze v dospělosti (1). Framinghamská studie však nepotvrdila předpoklad,

že hyperurikemie je nezávislým faktorem zvyšujícím kardiovaskulární riziko. Na druhou stranu poslední studie však naznačují, že zvýšená hladina kyseliny močové je spojena se zvýšenou mortalitou u nemocných s chronickým srdečním selháním a po infarktu myokardu (5).

Klinický obraz

Asymptomatická hyperurikemie

Stadium asymptomatické hyperurikemie je charakterizováno laboratorním nálezem zvýšené hladiny kyseliny močové v séru bez manifestace dnavé artritidy či přítomnosti urolitiázy. Stadium asymptomatické hyperurikemie trvá v průměru 20 let a končí první atakou dnavé artritidy nebo nálezem urolitiázy. Renální koliku ještě před první atakou dny prodělá 10–40 % pacientů (10).

Akutní dnavá artritida

První ataka dnavé artritidy se obvykle objevuje u mužů ve věku 40–60 let, u žen po menopauze většinou po 60. roce věku. Pokud se objeví manifestní dna před 25. rokem věku, je nutno pomýšlet na sekundární formy dny, jako jsou vrozené poruchy metabolismu purinů, renální choroby nebo užívání cyklosporinu. První ataka bývá většinou monoartikulárního typu, polyartritida je jako první projev dny vzácná. Typickou lokalizací dnavé artritidy je metatarsofalangeální kloub palce nohy. Dnavá artritida se převážně projevuje na kloubech nohy, kotníku, patě, zápěstí, kloubech prstů rukou a loktech. Dnavá burzitida prepatelární a olekranické bursy se vyskytuje sporadicky. Začátek artritidy je náhlý, charakterizovaný intenzivní bolestí a výraznými známkami zánětu – otokem, zarudnutím a lokálně zvýšenou teplotou nad postiženým kloubem. Průběh neléčené dny je různý, projevy mírné ataky mohou ustoupit do několika hodin či do 1–2 dnů, těžší ataky dnavé artritidy mohou perzistovat několik dnů až týdnů. V laboratorním obraze nacházíme zvýšení

laboratorních ukazatelů zánětu (sedimentace erytrocytů, leukocytózu, CRP). K provokujícím momentům dnaveho záchvatu patří faktory, které vedou ke kolísání hladiny urikemie – dietní chyba, exces v požití alkoholu, trauma, chirurgický zákrok, vlivy léků (10).

Interkritická fáze dny

Interkritickou fází bývá označováno asymptomatické období mezi záchvaty dnave artritidy. Frekvence atak dnave artritidy se zvyšuje u neléčených pacientů, ataky v dalším průběhu dny mají méně náhlý začátek, jsou častěji polyartikulární, průběh je delší, nicméně dochází ještě ke kompletnímu vymizení potíží (10).

Chronická tofózní dna

V chronické fázi dny nacházíme v různých tkáních tofy, což jsou depozita krystalů natrium urátu v měkkých tkáních. Tofy se objevují u poloviny nemocných za 10 let od první ataky dnave artritidy, ve většině případů se však jedná pouze o minimální depozita krystalů. Tvorba tofů souvisí s dobou trvání a stupněm hyperurikemie. Častěji nacházíme tofy u jedinců užívajících thiazidová diuretika, při chorobách ledvin a u nemocných po transplantaci orgánů užívajících cyklosporin. Tofy se mohou objevit v různých lokalizacích, především však v periartikulární oblasti drobných kloubů nohou, rukou, kotníků, kolen a předloktí a v oblasti zevního ucha. Pro chronickou fázi dny jsou typické akutní rekurentní ataky mono-, oligo- až polyartritidy a chronická artritida s nevýraznými známkami zánětu a s deformitami způsobenými periartikulárními tofózními depozity (10).

Renální manifestace dny

V oblasti ledvin se dna může manifestovat jako akutní urátová nefropatie, chronická intersticiální urátová nefropatie a urátová nefrolitiáza. Akutní urátová nefropatie je způsobena precipitací krystalů natrium urátu v renálních dukttech a ureterech. Vyskytuje se zejména u nemocných s tumory s vysokým buněčným obrátem či při léčbě hematologických malignit. Chronická intersticiální urátová nefropatie je charakterizovaná tvorbou depozit krystalů natrium urátu v intersticiu ledvin a obrovskobuněčnou reakcí. Tato nozologická jednotka je dokumentovaná, avšak role hyperurikemie v její patogenezi není patrně zásadní a zřejmě souvisí s neléčenou hypertenzí a jiným disponujícím renálním onemocněním. Urátová nefrolitiáza se objevuje u 10–25 % nemocných s primární dnou (10).

Diagnostika dny

Zatímco nález hyperurikemie je nezbytný pro diagnózu asymptomatické hyperurikemie, v období akutního dnaveho kloubního záchvatu bývá až v jedné třetině případů nacházena normální, nebo dokonce snížená hladina kyseliny močové. Zlatým

Tabulka 1. Diagnostická kritéria dny podle Wallace et. Ali 1977 (21)

Průkaz krystalů natrium urátu v synoviální tekutině v polarizačním mikroskopu, či chemický průkaz nebo přítomnost 6 z 12 následujících známek:

- nejvýraznější známky zánětu v prvních 24 hodinách
- více než jedna ataka akutní artritidy
- monoartikulární artritida
- zarudnutí kůže nad kloubem
- bolest a otok I. metatarzofalangeálního kloubu
- unilaterální ataka postihující I. metatarzofalangeální kloub
- unilaterální ataka postihující tarzální skloubení
- podezření na přítomnost tofu
- hyperurikemie
- asymetrický otok uvnitř kloubu (radiologický nález)
- subkortikální cysty bez erozivních změn (radiologický nález)
- negativní kultivace kloubní tekutiny

Tabulka 2. Doporučení EULAR (European League Against Rheumatism) z roku 2006 opírající se o principy medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine) k diagnostice dny (22)

Akutní ataka artritidy s rychlým rozvojem těžké bolesti, otoku, citlivosti dosahující maxima v prvních 6–12 hodinách, zvláště pokud je provázena erytémem, je vysoce suspektní, ne však specifická pro krystaly indukované artritidy.

Typická manifestace dny (jako jsou recidivující ataky podagry s hyperurikemií) je dostačující pro klinickou diagnózu, avšak definitivní diagnóza je stanovena průkazem krystalů natrium urátu.

Definitivní diagnóza dny je dána průkazem krystalů natrium urátu v synoviální tekutině nebo v materiálu z tofů.

Rutiní vyšetření synoviální tekutiny v polarizačním mikroskopu je doporučeno u všech dosud diagnosticky neobjasněných artritid.

Průkaz krystalů natrium urátu v asymptomatických kloubech umožňuje definitivní diagnózu dny v interkritické periodě. Dna a septická artritida mohou koexistovat, v případě podezření na septickou artritidu je nutno výpotek vyšetřit mikrobiologicky, i když jsou nalezeny krystaly natrium urátu.

I když je urikemie významný rizikový faktor pro vznik dny, stanovení urikemie samo o sobě není dostačující pro potvrzení nebo vyloučení dny. U většiny jedinců s hyperurikemií nedojde k manifestaci dny, hladina kyseliny močové v průběhu dnaveho záchvatu může být normální.

Vylučování kyseliny močové ledvinami má být stanoveno u vybraných pacientů s dnovou artritidou, zejména u nemocných s pozitivní rodinnou anamnézou dny, se začátkem dny v mladém věku nebo při přítomnosti urolitiázy.

Rentgenové vyšetření může být použito k diferenciální diagnostice a může zachytit typický radiografický nález chronické dnave artrózie. Rentgenové vyšetření neslouží k potvrzení diagnózy časného stadia dny a akutní dnave artritidy.

Je potřeba cíleně pátrat po rizikových faktorech dny a po přítomných asociovaných onemocněních, jako jsou zejména hyperglykemie, hyperlipidemie, hypertenze a obezita.

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika kloubních projevů dny

Akutní dnavá artritida

- infekční artritida
- psoriatická artritida
- reaktivní artritida
- Charcotova artrózie

Chronická dnavá artritida s tofy

- revmatoidní artritida s noduly
- sklerodermie s hydroxyapatitovými depozity
- xantomy při hypercholesterolemii
- nodální osteoartrózie drobných kloubů rukou

standardem pro diagnózu dnave artritidy je vyšetření kloubního výpotku s průkazem krystalů natrium urátu. Krystaly natrium urátu mohou být nalezeny v kloubním výpotku i u asymptomatického pacienta v interkritickém období dny. Krystaly jsou jehlovitého tvaru a vykazují při vyšetření v polarizačním mikroskopu negativní dvojlom. Kloubní výpotek je obvykle zánětlivý, někdy až septického charakteru, kultivačním vyšetřením vylučujeme infekční etiolo-

gii artritidy. V laboratorních vyšetřeních nacházíme nespecifickou elevaci zánětlivých markerů (sedimentace erytrocytů, CRP, leukocytů), které nijak nepřispívají k diferenciální diagnostice etiologie kloubních potíží. Radiografické vyšetření prokazuje u prvních atak akutní dnave artritidy otok měkkých periartikulárních tkání. V případě opakovaných atak a chronické fáze dny jsou charakteristickým (i když ne zcela pro dnu specifickým) rentgenovým nálezem

defekty oválného tvaru („průbojníkem vyražené“) se sklerotickým okrajem (11).

Diagnostická kritéria dle Wallace jsou založena na klinických nálezech, laboratorním vyšetření a průkazu urátových krystalů v kloubní tekutině (tabulka 1). Doporučení EULAR z letošního roku aplikují přístup medicíny opírající se o důkazy (Evidence Based Medicine) do oblasti diagnostických nálezů u dny a hodnotí jejich výpovědní hodnotu. Výsledkem je deset postulátů, které se opírají o přesvědčivé důkazy (tabulka 2). V diferenciální diagnostice akutní i chronické formy dnave artritidy je nutno odlišit celou řadu kloubních onemocnění (tabulka 3). V rámci komplexního vyšetření musíme aktivně pátrat po přidružených chorobách, které by mohly být příčinou sekundární hyperurikémie, po ostatních manifestacích dny (asymptomatická urolitiáza) a po přidružených onemocněních, zejména součástech metabolického syndromu X.

Léčba dny

V terapii dny lze vymezit několik oblastí 1) léčba akutního dnaveho záchvatu, 2) prevence rekurence dnave artritidy, 3) zabránění tvorby depozitů krystalů natrium urátu v kloubech, ledvinách a ostatních měkkých tkáních a 4) léčba asociovaných onemocnění, jako jsou obezita, hypertenze, inzulinová rezistence a hypertriglycerolemie.

Nefarmakologická opatření v léčbě hyperurikémie a dny

Riziko vzniku manifestní dny je o 40–50 % vyšší v případě konzumace potravin s vysokým obsahem purinů (12). Hlavním léčebným opatřením je tedy vyloučení těchto potravin z jídelníčku pacientů s dnou. Pokud nemocný dodržuje dietu bez nadměrného zastoupení potravin se zvýšeným obsahem purinů, nevede její další zprůsnění k většímu poklesu urikémie než o 60 $\mu\text{mol/l}$. Redukce hmotnosti může vést k posílení ledvinové exkrece urátů (19). Restrikce příjmu alkoholu má zásadní význam zvláště v případech jeho abúzu (6). Dostatečný příjem tekutin s dostatečnou diurézou více než 1 400 ml/den spolu s alkalizací moči usnadňuje renální vylučování urátů. Je také třeba zvážit úpravu medikace, pokud jsou dlouhodobě užívány léky zvyšující hladinu kyseliny močové.

Farmakoterapie dnave artritidy

U akutní dnave artritidy je cílem léčby zmírnění symptomů a zkrácení doby trvání dnaveho záchvatu. Z nefarmakologických opatření je namísto relativní klid postiženého kloubu a lokální aplikace chladu. Dávka léků ovlivňujících hladinu kyseliny močové nemá být v průběhu akutního dnaveho záchvatu upravována, protože náhlé změny urikémie mohou záchvat samy vyvolat nebo zhoršit a prodloužit jeho

průběh. Nesteroidní antiflogistika jsou často považována za lék první volby. Indometacin je tradičním lékem volby v této indikaci. Používá se iniciálně v dávce 50–75 mg, dále 50 mg po 6–8 hodinách do maximální celkové denní dávky 200 mg/den. V této dávce se podává 1–2 dny, pak se přechází na udržovací terapii 3x50 mg. Rovněž ostatní NSA – piroxicam, ibuprofen, naproxen, sulindac, etoricoxib mají klinicky prokázaný efekt. Použité dávky NSA mohou krátkodobě překročit maximální doporučené denní dávky (20). Alternativně k NSA lze využít kolchicin, který se užívá perorálně v úvodní dávce 1 mg a pak opakovaně v hodinových intervalech po 0,5 mg buď do ústupu kloubních potíží, či do vzniku nežádoucích účinků – nevolnost, zvracení nebo průjem, popřípadě do dosažení maximální denní dávky 5–6 mg. Kolchicin je nevhodný u pacientů s leukopenií a u pacientů se závažným ledvinovým nebo jaterním onemocněním (13). Pokud je možné vyloučit diferenciálně diagnosticky infekční artritidu, lze využít při monoartikulárním postižení místní intraartikulární podání glukokortikoidů, zejména tam, kde jsou ostatní léky v plných dávkách relativně kontraindikovány (7). Glukokortikoidy lze podat také celkově (perorálně), například prednison v dávce 30–50 mg/den s rychlou detrací a vysazením během 6–9 dnů, což je vhodný postup při polyartikulární dnave artritidě.

Farmakologická opatření v léčbě hyperurikémie a dny

Při rozhodování o nasazení dlouhodobé hypourikemické léčby je nutno přihlídnout k výši hladiny kyseliny močové, k přítomnosti potenciálně ovlivnitelných faktorů vedoucích k hyperurikémii a k riziku nežádoucích účinků dlouhodobě podávané farmakoterapie.

Indikací k dlouhodobému podávání léků snižujících urikémii je: 1) vyšší frekvence atak dnave artritidy, tj. více než 2–3 ataky dnave artritidy za rok, 2) prodělaná ataka dnave artritidy a hladina kyseliny močové trvale vyšší než 540 $\mu\text{mol/l}$, 3) erozivní změny v rentgenovém obraze postižených kloubů, 4) chronická tofózní dna, 5) nález urolitiázy.

Cílem hypourikemické terapie je dosažení hladiny kyseliny močové pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Hypourikemická terapie se zahajuje za 6–8 týdnů po kompletním ústupu známek zánětu kloubu. V profylaxi recidivy dnave artritidy při zahájení hypourikemické léčby se často používá kolchicin v dávce 1–2x0,5 mg denně. Místo kolchicinu lze v tomto případě použít alternativně nesteroidní antiflogistika.

Allopurinol

Allopurinol jako isomer hypoxantinu po konverzi na oxypurinol snižuje koncentraci urátů cestou inhibice xantinoxidázy. Z lékových interakcí allopurinolu je třeba zmínit zvýšené riziko nežádoucích účinků při

současné podávání azathioprinu, 6-merkaptopurinu nebo cyklofosfamidů. Současné podání ampicilinu a allopurinolu může vést ke vzniku exantému.

Dávky allopurinolu používané v léčbě hyperurikémie se pohybují mezi 100–600 mg/den, vzhledem k renálnímu vylučování oxypurinolu ledvinami je nutné dávku redukovat při snížené glomerulární filtraci. Nejčastějším nežádoucím účinkem je izolovaná kožní reakce charakteru makulopapulózního exantému, velmi vzácně se může objevit exfoliativní dermatitida s horečkou, lymfadenopatií, artralgiemi a eosinofilií. Tato život ohrožující reakce se většinou objevuje u pacientů s poškozenými funkcemi jater a ledvin. Dalším nežádoucím účinkem je gastrointestinální intolerance, kterou lze vyřešit podáváním allopurinolu s jídlem (11).

Urikosurika

Urikosurika jsou indikována u pacientů mladších 60 let, bez renálního onemocnění, bez urolitiázy, s prokázaným sníženým vylučováním kyseliny močové. Zpočátku se podávají nízké dávky, které lze postupně zvyšovat. Vhodná je alkalizace moči pomocí natrium bikarbonátu v dávce 4x denně 500 mg, nutný je i dostatečný příjem tekutin s minimální diurézou 1 400 ml/den. Z urikosurik lze využít sulfipyrazon či benzbromaron. Urikosurika nejsou toho času v České republice registrována (17).

Nové léčebné možnosti

Febuxostat je nepurinový inhibitor xantinoxidázy a v budoucnu by mohl být alternativou dlouhodobého podávání allopurinolu. V dávkách 80–120 mg byl v redukci hyperurikémie účinnější než 300 mg allopurinolu. S allopurinolem srovnatelný byl jeho efekt na snížení četnosti dnaveho záchvatu a vliv na regresi tofózních depozitů (2). Větší efekt než inhibice xantinoxidázy v případech chronické tofózní refrakterní dny by mohlo mít podávání rekombinantní PEGylované urikázy (8). Nové léčebné možnosti by mohly být přínosné v léčbě chronické refrakterní dny a hyperurikémie, v případech alergie na allopurinol či urikosurika a v případech hyperurikémie při renální nedostatečnosti.

Asymptomatická hyperurikémie

V současné době neexistuje jednoznačný konsenzus, jak je třeba přistupovat k léčbě asymptomatické hyperurikémie. Riziko rozvoje kloubní manifestace dny je u pacientů s asymptomatickou hyperurikémií relativně nízké. Práce zabývající se vznikem chronické urátové nefropatie u těchto nemocných nedávají jednoznačné výsledky. Riziko vzniku nefrolitiázy je relativně vysoké, pokud hladina urikémie trvale přesahuje 600–700 $\mu\text{mol/l}$. V těchto případech lze po zvážení individuálního přínosu a rizika terapie zahájit dlouhodobou hypourikemickou terapii (18). V případě,

že se v budoucnu prokáže spolupodíl hyperurikemie v patogenezi hypertenze či se potvrdí spojení hyperurikemie se zvýšenou mortalitou u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem, lze očekávat rozšíření indikací hypourikemické léčby.

Závěr

Dna je onemocnění časté, přesto bývá chyběně diagnostikována a také nesprávně léčena. Hyperurikemie je často přítomna v rámci metabolického syndromu X, proto je nutné v případě jejího nálezu cíleně pátrat po rizikových faktorech aterosklerózy. Všechny léky používané v léčbě dny mohou mít závažné nežádoucí účinky. V době medicíny založené na důkazech je zarážející fakt, že prakticky chybějí placebem kontrolované studie zabývající se léčbou akutního dnavého záchvatu i prevencí recidivy dnavé artritidy z hlediska účinnosti a především bezpečnosti dlouhodobé léčby. Zejména ve starší populaci je incidence dny vysoká, stejně jako je vysoké riziko nežádoucích účinků léku. Vždy je třeba individuálně zhodnotit přínos a rizika dlouhodobého podávání hypourikemické léčby.

Převzato z časopisu

Interní Med. 2006; 11: 489–492.

MUDr. Martin Žurek

III. interní klinika FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: martin.zurek@iol.cz

Literatura

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. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6: 306–313.
4. Campion EW, Glynn RJ, deLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia: the risks and consequences. *Am J Med*, 1987; 82: 421–426.
5. 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.
6. 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.
7. Fernandez C, Moguera R, Gonzalez JA, et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999; 26: 2285–2286.
8. 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].
9. Ghevi M, Mihailescu M, Levinson J et al. Pathogenesis of hyperuricemia –recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 270–274.
10. Hartus, E, Budd, R, Firestein, G et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7. vydání. 2004. Saunders. 1402–1425.
11. Hochberg, MC, Silman, AJ, Smolen, JS. Rheumatology. 3. vydání. Mosby 2003. 1920–1921.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Mikuls 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.
17. Pavelka K. Dna (arthritis urica). In: Pavelka K, Rovenský J a kol. *Klinická revmatologie*. Praha: Galen 2003. 952 s.
18. Pavelka K. Terapie dny. In: Pavelka K a kol. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Grada 2005; 349–350.
19. Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 259–261.
20. 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.
21. Wallace SL, Robinson H, Masi AT. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977; 20: 895–900.
22. Zhang W, Doherty M, Pascal E et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT) *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301–1311.