Hyperurikemie v ambulanci praktického lékaře

doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D.
II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Hyperurikemie, patologické zvýšení hladin kyseliny močové v séru, je nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem vývoje dny. Prevalence hyperurikemie v populaci v posledních desetiletích narůstá. Riziko vývoje manifestní dny významně roste s výší urikemie. Pacienti s asymptomatickou hyperurikemií a dnou mají zvýšené riziko rozvoje komorbidit, zejména hypertenze, chronického onemocnění ledvin a metabolického syndromu. Asymptomatická hyperurikemie a dna je spojena se zvýšenou celkovou a kardiovaskulární mortalitou. Základem úspěšné léčby hyperurikemie je poučení pacienta o podstatě onemocnění, o principech a cílech léčby i o jejích možných komplikacích. Léčba asymptomatické hyperurikemie by měla vždy zahrnovat režimová a dietní opatření, léčbu komorbidit, racionalizaci farmakoterapie a u některých pacientů rovněž hypourikemickou léčbu. U pacientů s manifestní dnou by hypourikemická léčba měla být zvažována již od prvních projevů. Léčba musí směřovat k dlouhodobému udržení urikemie nižší než 360 µmol/l. Důležitou součástí hypourikemické léčby by měla být i profylaktická léčba dnavých záchvatů. Účinnost a bezpečnost hypourikemické léčby je nutné monitorovat a na nesplnění cílů léčby reagovat změnou léčebné strategie.

Klíčová slova: dna, hyperurikemie, kardiovaskulární, léčba, riziko.

Hyperuricaemia in primary care

Hyperuricaemia, a pathological increase in serum uric acid levels, is the most significant modifiable risk factor for the development of gout. The prevalence of hyperuricaemia in the population has been increasing during recent decades. The risk of developing gout increases significantly with the increase in uricaemia. Patients with asymptomatic hyperuricaemia and gout have an increased risk of developing comorbidities, especially hypertension, chronic kidney disease, and metabolic syndrome. Asymptomatic hyperuricaemia and gout are associated with increased overall and cardiovascular mortality. The basis of successful treatment of hypeuricaemia is the patient's awareness of the nature of the disease, the principles and objectives of the treatment, and its possible complications. The management of asymptomatic hyperuricaemia should include lifestyle and dietary measures, treatment of comorbidities, rationalization of pharmacotherapy and, in some patients, urate-lowering therapy as well. In patients with gout, hypouricaemic treatment should be considered since the first manifestations. Urate-lowering therapy should be aimed at long-term maintenance of uricaemia below 360 µmol/l. Prophylactic treatment of gout attacks should also be an important part of urate-lowering therapy. The efficacy and safety of hypouricaemic treatment should be monitored and responded to by changing the treatment strategy in the case of failure to meet treatment objectives.

Key words: gout, cardiovascular, hyperuricaemia, risk, treatment.

Hyperurikemie, patologické zvýšení hladin kyseliny močové v séru, je nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem vývoje dny. Prevalence hyperurikemie se populaci pohybuje mezi 4 až 40 % (1). Srovnáním dat z celonárodních průzkumů zdravotního stavu obyvatel Spojených států amerických (NHANES) vyplynulo, že prevalence hyperurikemie mezi roky 1988 až 2008 narostla o 3,2 % a je v současnosti prokazována u 21 % mužů a téměř 5 % žen (2). Mezi nejčastěji uváděné příčiny nárůstu prevalence hyperurikemie patří zvyšující se průměrný věk, častější onemocnění ledvin, narůstající prevalence obezity, změna stravovacích návyků nebo extenzivní používání diuretik.

Kyselina močová je u člověka konečným produktem metabolismu exogenních i endogenních purinů, které jsou prostřednictvím enzymatické kaskády metabolizovány na xanthin a za katalytického působení enzymu xanthinoxidáza (XO) na výsledný produkt kyselinu močovou. U většiny savců, s výjimkou lidí a primátů, tvoří součást jejich enzymatické výbavy rovněž urikáza, která

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D., petr.nemec@fnusa.cz
II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(2): 80–87
Článek přijat redakcí: 17. 12. 2019
Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2020

katalyzuje přeměnu kyseliny močové na dobře rozpustný alantoin. V důsledku této evoluční změny proto mají lidé a primáti vyšší sérové hladiny kyseliny močové, které se blíží jejímu saturačnímu prahu okolo 400 µmol/l. K tvorbě kyseliny močové dochází zejména v játrech a v tenkém střevě. Její hladina je výsledkem rovnováhy mezi příjmem purinů potravou, jejich syntézou a degradací v organismu, aktivitou enzymu XO a mírou vylučování kyseliny močové z organismu především ledvinami. Asi v 90 % případů je příčinou hyperurikemie snížení exkrece kyseliny močové ledvinami v důsledku poklesu ledvinných funkcí při jejich chronickém onemocnění, v důsledku chronického užívání některých léků (např. diuretik), případně v důsledku vrozených poruch urátových transportérů v ledvinách. K dalším příčinám hyperurikemie patří zvýšený příjem purinů potravou nebo nadměrná konzumace alkoholu a nápojů slazených fruktózou (3). Méně častou příčinou hyperurikemie je nadprodukce kyseliny močové v organismu v důsledku vrozeného metabolického defektu metabolismu purinů nebo zvýšeného buněčného obratu například u onkologických pacientů.

Role kyseliny močové v organismu je ambivalentní. V její struktuře jsou obsaženy labilní elektrony, a proto má značný oxidačně redukční potenciál. Na jedné straně je významným antioxidantem schopným vychytávat volné kyslíkové radikály a na druhé straně může být zdrojem urátových reaktivních forem kyslíku. V některých situacích, jako je například zánět nebo tkáňová ischemie, dochází ke zvýšení exprese XO v makrofázích a endoteliálních buňkách. Nadprodukce kyseliny močové může přispět k navození oxidačního stresu, který se podílí na rozvoji endoteliální dysfunkce a předčasné aterosklerózy (4).

Překročí-li sérová koncentrace sodných a draselných solí kyseliny močové (urátu) jejich saturační práh, dochází k tvorbě urátových krystalů a k jejich ukládání do různých tkání, zejména chrupavky a vaziva, kde alespoň zpočátku nemusí způsobovat žádné potíže. Saturační práh kyseliny močové v roztoku se v závislosti na pH a teplotě pohybuje v rozmezí 360–400 µmol/l a snižuje se například při poklesu pH nebo tělesné teploty (např. v periferních kloubech). Faktorů, které přispívají k rozvoji dny, je pravděpodobně více, protože k tomu dochází během 5–10 roků u 2–36 % osob s hyperurikemií (5).

Pokud však dojde k uvolnění urátových krystalů do kloubního prostoru, jsou pohlcovány makrofágy, aktivují tzv. NALP 3 inflamazom, specializovanou skupinu intracelulárních proteinů, které hrají rozhodující roli v přirozených imunitních mechanismech, což zpustí akutní zánětlivou reakci zprostředkovanou zejména interleukinem-1β (IL-1β), která se klinicky manifestuje dnavým záchvatem. Až v 90 % případů je prvním projevem dny akutní monoartritida nejčastěji postihující první metatarzofalangeální kloub palce nohy (podagra). Dalšími postiženými klouby mohou být podle četnosti kolena, hlezna a drobné klouby nohou. Méně často se dna manifestuje symetrickou polyartritidou s dominantním postižením drobných ručních kloubů. Období mezi záchvaty nazýváme interkritickým obdobím. V důsledku depozice urátových solí ve strukturách pohybového aparátu zahrnujících kloubní chrupavku, subchondrální kost, synoviální membránu nebo šlachy dochází k rozvoji charakteristické destruktivní artropatie a sekundární osteoartrózy postižených kloubů, kterou označujeme jako chronickou tofózní dnu.

Dna postihuje přibližně 1–2 % osob, zejména ve vyspělých zemích, 4–9× častěji muže a je tak pravděpodobně nejčastější artritidou manifestující se u osob starších 40 roků (6–9). Prevalence onemocnění narůstá s věkem, například ve Velké Británii trpí dnou přes 7 % mužů starších 65 let a téměř 3 % žen starších 85 let, ve Spojených státech amerických má dnu okolo 6 % mužů a 2 % žen (7, 10).

Riziko manifestní dny narůstá v závislosti na výši urikemie. V Normative Aging Study se roční incidence dny ve skupině osob s urikemií nižší než 416 µmol/l pohybovala okolo 0,1 %, ale ve skupině osob s urikemií nad 530 µmol/l narostla až k 5 % (10). V této studii mezi nejsilnější prediktory vývoje dny, které však nebyly nezávislé na urikemii, patřily věk, body mass index, hypertenze, hladina cholesterolu a konzumace alkoholu. Přehled spouštěcích faktorů, které mohou předcházet dnavému záchvatu je uveden v tabulce 1.

Definitivní stanovení diagnózy dny je možné na základě průkazu urátových krystalů v synoviální tekutině nebo v aspirátu z dnavého tofu. Pokud není výpotek nebo aspirát z dnavého tofu dostupný, je možné ke stanovení diagnózy použít některá z dostupných klasifikačních kritérií. V roce 2015 byla ve spolupráci Americké koleje revmatologů (ACR) a Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) vytvořena nová Klasifikační kritéria pro dnu (7). Senzitivita nových klasifikačních kritérií je 92 %, specificita dosahuje 89 %.

K diagnostice dny se nověji používají moderní, vysoce citlivé zobrazovací metody, zejména ultrasonografie a počítačová tomografie využívající rentgenových paprsků o dvou energetických hladinách (dual-energy computed tomography, DECT) (7). Tyto metody jsou schopny přesného zobrazení urátových depozit v kloubních a periartikulárních strukturách, a to často i u asymptomatických pacientů s hyperurikemií.

Hyperurikemie přispívá k rozvoji hypertenze, chronického onemocnění ledvin a projevů metabolického syndromu. Ve velké metaanalýze zahrnující 18 studií (n = 55 607) Grayson a kol. potvrdili, že každé zvýšení urikemie o 1 % zvyšuje incidenci nově vzniklé hypertenze o 13 % (11). Kubawara a kol. v retrospektivní kohortové studii (n = 3 584) pozorovali, že výše urikemie je silný rizikový faktor rozvoje hypertenze z prehypertenze (12).

Otázka „Co nastává první?" ve vztahu hyperurikemie a onemocnění ledvin zůstává nadále otevřená. Údaje z německého registru prokázaly dnu u 24,3 % pacientů s chronickým onemocněním ledvin (13). Prevalence dny byla podstatně vyšší u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m^2 proti pacientům s eGFR ≥ 60 ml//min/1,73 m^2 (13). Velké studie naopak poukázaly na roli hyperurikemie při vzniku chronického onemocnění ledvin (13, 14). Metaanalýza, která zahrnovala 18 prospektivních studií (n = 431 000), odhalila, že hyperurikemie predikuje vývoj chronického onemocnění ledvin a pokles rychlosti eGFR (15). Hyperurikemie zůstává nezávislým faktorem progrese chronického onemocnění ledvin, dokonce i po vyloučení vlivu komorbidit, jako jsou hypertenze, proteinurie nebo dyslipidemie. Tento vztah byl

Tab. 1. *Spouštěcí faktory dnavého záchvatu*

■ Nárazová konzumace alkoholu, masa, mořských plodů
■ Přísná dieta a hladovění, dehydratace
■ Fyzická námaha
■ Trauma, chirurgický zákrok
■ Zahájení hypourikemické léčby
■ Přerušení hypourikemické léčby
■ Zahájení diuretické léčby
■ Cytotoxická léčba
■ Akutní onemocnění, sepse, infarkt myokardu
■ Zahájení suplementace vitaminem B12 u pernicniózní anémie

potvrzen u IgA nefropatie, diabetické nefropatie, po transplantaci ledviny nebo u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin (16–19).

Jednotlivé komponenty metabolického syndromu se různou mírou podílí na vzniku chronického zánětu, prokoagulačního stavu, oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce. Metabolický syndrom představuje významný rizikový faktor pro rozvoj předčasné ateroskleróz, KV onemocnění, diabetu mellitu 2. typu (DM2T) a některých malignit. Prevalence metabolického syndromu v běžné populaci je okolo 25 %, ale u pacientů s dnou i více než 60 %. Riziko rozvoje metabolického syndromu je tak u pacientů s dnou téměř pětinásobně zvýšeno (20).

Řada prací prokázala, že celková a KV mortalita je u pacientů s dnou, ale i u osob s asymptomatickou hyperurikemií, zvýšená (21, 22). Například v NHANES III (1988–1994), ve které byla mortalitní data sledována u 15 773 pacientů s dnou déle než 20 roků, prokázala nárůst celkové mortality o 42 % a KV mortality dokonce o 58 % (23). Každé zvýšení urikemie o 60 µmol/l znamenalo nárůst celkové i KV mortality o 16 %. Mortalita osob s asymptomatickou hyperurikemií ve 2 nejvyšších kvartilech (309–374 a ≥ 375 µmol/l) byla ve srovnání s osobami v nejnižším kvartilu (0–255 µmol/l) vyšší o 9 %, respektive 37 %.

Opačně lze pozorovat zvýšenou prevalenci hyperurikemie a manifestní dny u pacientů trpících hypertenzí, zejména s orgánovými komplikacemi, chronickým onemocněním ledvin, DM2T, dyslipidemií a obecně u obézních, mužů a postmenopauzálních žen, tedy u osob se zvýšeným KV rizikem (24–27).

Terapie asymptomatické hyperurikemie

Doporučení zabývající se léčbou asymptomatické hyperurikemie v literatuře mnoho nenajdeme. Jedno z mála bylo publikováno indickou odbornou společností pro diabetes a endokrinní onemocnění (Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA)) začátkem letošního roku (28). V doporučeních se odborníci mimo jiné zabývají otázkou, u koho má být urikemie stanovena. ***Vyšetření urikemie je doporučeno zejména u osob s:***

- anamnézou akutní monoartritidy, chronické dny a urolitiázy
- malignitou, zvláště po zahájení léčby
- užívajících léky zvyšující hladinu kyseliny močové v séru
- chronickým onemocněním ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2)
- KV onemocněním
- metabolickým syndromem

Při vyšetření sérové hladiny kyseliny močové ***je doporučeno řídit se následujícími pravidly***. V průběhu 24 hodin před odběrem by se měl vyšetřovaný vyhnout větší fyzické zátěži, vyloučit konzumaci potravin s vysokým obsahem purinů, konzumaci alkoholu, nápojů slazených fruktózou, kouření, a pokud to situace dovolí, tak i přerušit užívání léků zvyšujících urikemii, zejména diuretik a nízkých dávek salicylátů. V případě manifestní dny by měl být odběr krve proveden až po odeznění dnavého záchvatu (3 týdny od vzniku nebo 2 týdny od ústupu symptomů) a ideálně opakován 2× v průběhu jednoho týdne.

Všem pacientům s asymptomatickou hyperurikemií by měla být doporučována dietní opatření a pravidelná pohybová aktivita (cvičení). Obecně je doporučován zdravý životní styl. Doporučuje se redukce hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou, pravidelná aerobní pohybová aktivita nebo cvičení, nekuřáctví, omezení konzumace alkoholu (zejména piva a destilátů) a pravidelný a dostatečný příjem tekutin, který zajistí přiměřenou hydrataci organismu. Dietní opatření zahrnují zákaz konzumace vnitřností (játra, brzlík), omezení konzumace potravin s vysokým obsahem purinů (maso, mořské plody) a potravin a nápojů slazených fruktózovým sirupem, dodatečné dosolování a přislazování pokrmů. Současné poznatky z rozsáhlých epidemiologických studií studujících vztah diety a manifestace dny prokazují protektivní vliv mléčných výrobků a kávy, neutrální vliv čaje, vína, zejména červeného, a zeleniny (včetně luštěnin).

V loňském roce byly publikovány výsledky metaanalýzy 18 studií, které se zabývaly vlivem různých typu dietních režimů na sérovou hladinu kyseliny močové a KV riziko u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií a dnou (29). Zatímco hladovění vedlo k nárůstu její hladiny, tak aplikace nízkokalorické, nízkopurinové a středomořské diety, respektive tzv. DASH diety (Dietary Approaches to Stop Hypertension), primárně doporučované pacientům s hypertenzí, přispívalo k poklesu hladiny kyseliny močové (pokles o 20–170 µmol/l). Metaanalýza dále nepotvrdila pozitivní přínos některých potravinových doplňků, např. podávání vitaminu C v dávce 500 mg denně, suplementů s obsahem *Lactobacillus bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus*, nebo extraktu z tuňáka. Efekt na KV onemocnění byl v této metaanalýze buď limitní, nebo neprůkazný.

DASH dieta představuje flexibilní a vyvážený stravovací plán, který pomáhá vytvořit zdravý životní styl ve vztahu ke KV onemocněním. Doporučuje pravidelnou konzumaci zeleniny, ovoce, celozrnných výrobků, nízkotučných mléčných výrobků, ryb, menšího množství drůbeže, konzumaci luštěnin, ořechů a rostlinných olejů. Dieta naopak omezuje konzumaci potravin s vysokým obsahem nasycených tuků, např. tučného masa, tučných mléčných výrobků, kokosového a palmového oleje, slazených nápojů a sladkostí a dále omezuje příjem solí do 2,3 g/den a kalorického příjmu do 2 000 kalorií (8 400 kJ)/den. Dietní režim dále předpokládá pravidelnou pohybovou aktivitu.

V rozsáhlé prospektivní studii (The Health Professionals Follow-up Study), do které bylo zařazeno přes 44 tisíc mužů bez manifestní dny (celková expozice 950 086 pacientoroků), DASH dieta snižovala incidenci dny o 32 % (RR = 0,68 (95 % CI, 0,57–0,80), P < 0,001) na rozdíl od běžné západní stravy, která byla naopak spojena s nárůstem incidence dny (RR = 1,42 (95 % CI, 1,16–1,74), P = 0,005) (30). V jiné práci snižovala DASH dieta u pacientů s prehypertenzí a hypertenzí, kteří měli urikemii ≥ 360 µmol/l, hladinu kyseliny močové o 48–60 µmol/l již během 30 dnů s efektem přetrvávajícím až 90 dnů (31). Byl rovněž prokázán pozitivní vliv této diety na hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a dále vliv na snížení hladiny LDL cholesterolu, výskyt srdečního selhání a cévních mozkových příhod (32, 33).

Výsledky výše zmíněné The Health Professionals Follow-up Study prokázaly, že použití režimových opatření snižujících KV riziko (dosažení BMI < 25 kg/m^2, dieta DASH, alkoholová abstinence, neužívání diuretik a suplementace vitaminu C (≥ 1 500 mg denně)) vede ke snížení rizika vývoje dny (30). Použití 3, 4, respektive všech 5 režimových opatření snížilo riziko vývoje dny o 50 %, 64 %, respektive 70 %. Za nejvýznamnější rizikový faktor vývoje dny autoři označili obezitu.

Doporučení stran diety a životního stylu musí respektovat fakt, že řada pacientů trpí dalšími chorobami zahrnujícími metabolický syndrom,

Tab. 2. *Přehled léků zvyšující sérovou hladinu kyseliny močové*

- diuretika (kličková, thiazidová, amilorid, spironolakton)
- nízké dávky kyseliny acetylosalicylové (≤ 325 mg/den)
- betablokátory (propranolol, atenolol, metoprolol, timolol)
- imunosupresiva (cyklosporin, tacrolimus)
- antituberkulotika (pyrazinamid, ethambutol)
- onkologická chemoterapie
- levodopa
- testosteron

obezitu, DM2T, dyslipidemii, hypertenzi, KV a renální onemocnění. U pacientů s asymptomatickou hyperurikemií i manifestní dnou by měla být mapována přítomnost těchto komorbidit a tato přidružená onemocnění by měla být adekvátně léčena (34).

U pacientů s asymptomatickou hyperurikemií je dále doporučeno dbát na racionální farmakoterapii léky, která mohou sérovou hladinu kyseliny močové zvyšovat. Přehled těchto léků je uveden v tabulce 2.

U těchto pacientů lze rovněž využít urikosurického efektu některých antihypertenziv např. losartanu, blokátorů kalciových kanálů, hypolipidemik fenofibrátu a atorvastatinu nebo antidiabetik metforminu a SGLT2 inhibitorů (gliflozinů) (28).

Hypourikemická léčba u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií by měla být zvažována při výrazném zvýšení urikemie na hodnoty okolo 500 µmol/l, při kterých významně narůstá riziko manifestní dny. Dle indických doporučení by u pacientů s urikemií ≥ 540 µmol/l a s normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2), měl být lékem první volby alopurinol (28). Léčba by měla být zahájena nízkou dávkou 50–100 mg/den a pomalu titrována k požadované cílové urikemii < 360 µmol/l. Naopak u pacientů s poklesem renálních funkcí je v první linii doporučen febuxostat v iniciální dávce 40 mg/den opět s pomalou titrací dávky k cílové urikemii. Autoři doporučení však nabádají k opatrnosti při zahajování léčby febuxostatem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a současným KV onemocněním.

Řada studií prokázala protektivní vliv hypourikemické léčby na progresi poklesu renálních funkcí. Například metaanalýza 12 randomizovaných, kontrolovaných studií, do kterých bylo zařazeno celkem 832 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD 3–4 st.) prokázala, že použití alopurinolu i febuxostatu zpomalovalo pokles eGFR u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií (35). Alopurinol snižuje u pacientů s hyperurikemií hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a hladinu kreatininu (36). Alopurinol přitom signifikantně snižuje hodnoty systolického krevního tlaku nezávisle na antihypertenzní léčbě. Dávky alopurinolu nepřevyšující 300 mg/den se v tomto ohledu zdály být efektivnější než dávky vyšší.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je tedy zahájení hypourikemické léčby doporučeno zejména u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií při současném chronickém onemocnění ledvin. U pacientů, kteří navíc trpí KV onemocněním, by však lékař měl při zvažování hypourikemické léčby zohlednit rovněž mortalitní data, která vyplynula ze studie CARES (The Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities) (37). Do této randomizované, dvojitě zaslepené, prospektivní, noninferioritní klinické studie bylo zařazeno celkem 6 190 pacientů s dnou a KV onemocněním. Medián délky sledování byl 32 měsíců s maximem 85 měsíců. Pacienti byli randomizováni k léčbě febuxostatem v dávce 40 nebo 80 mg/den nebo alopurinolem v úvodní dávce 100 mg/den s titrací na 200–400 mg/den nebo 300–600 mg/den s ohledem na jejich renální funkce. Výskyt závažných KV příhod (akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris nebo cévní mozková příhoda) byl v obou léčebných skupinách srovnatelný, 10,4 %, respektive 10,8 %, ale u pacientů léčených febuxostatem byl zaznamenán signifikantní nárůst všech úmrtí (HR 1,22 (95 % CI, 1,01,1,47), (p = 0,04)) a rovněž úmrtí z KV příčin (HR 1,34 (95 % CI,1,03–1,73) (p = 0,03).

V současné době se stále vede diskuze, zda lze hypourikemickou léčbu doporučit u osob s asymptomatickou hyperurikemií a s vysokým KV rizikem. Přesvědčivé důkazy o tom, že by hypourikemická léčba jednoznačně snižovala KV riziko, doposud chybí.

Léčba symptomatické hyperurikemie (dny)

Protože rozpustnost urátů v tělních tekutinách je překročena při hodnotách okolo 360–400 µmol/l, doporučuje se v současné době trvale snížit hladinu kyseliny močové alespoň pod hodnotu 360 µmol/l. Prostředkem k dosažení tohoto cíle mohou být dietní a režimová opatření, léčba komorbidit a racionalizace farmakoterapie, jak bylo uvedeno výše, ale zejména hypourikemická léčba. Zahájení hypourikemické léčby u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií je stále v některých situacích diskutabilní, ale u pacientů s definitivní diagnózou dny by měla být zvažována a s pacientem diskutována již od první klinické manifestace dny. Hypourikemická léčba je indikována u pacientů s opakovanými dnavými záchvaty, s dnavými tofy, s chronickou dnou a s urátovou nefrolitiázou. Zahájení léčby co nejdříve po první manifestaci dny je doporučeno zejména u mladých pacientů (< 40 roků), při výrazném zvýšení hladiny kyseliny močové (> 480 µmol/l) a u pacientů s komorbiditami (chronické onemocnění ledvin, hypertenze, ICHS, srdeční selhání). Pokud není příčina hyperurikemie ovlivnitelná (např. vliv medikace, cytotoxické léčby, obezita), tak hypourikemická léčba musí být dlouhodobá, často doživotní a přitom musí být vedena tak, aby byl dosažen a dlouhodobě udržen cíl léčby, tedy trvalé snížení sérové hladiny kyseliny močové < 360 µmol/l. Splnění tohoto cíle je spojeno s poklesem frekvence dnavých záchvatů, se zmenšením velikosti dnavých tofů, s vymizením urátových depozit a může mít také příznivý vliv na renální funkce a KV systém (34). Snížení urikemie pod 300 µmol/l může být spojeno s rychlejším vymizením dnavých tofů a příznaků dny. Takto razantní snížení urikemie je dočasně doporučeno u pacientů s těžkým onemocněním, a to až do totálního rozpuštění urátových krystalů a vymizení příznaků dny.

V průběhu dnavého záchvatu by hypourikemická léčba neměla být přerušována, ani by neměly být měněny dávky léků. Současná doporučení připouští její zahájení již v průběhu akutního dnavého záchvatu, ale vždy se současným zahájením profylaktické léčby (34, 38). Vždy je nutné zahajovat léčbu nízkými dávkami léku a následně ji upravovat v postupných krocích tak, aby bylo dosaženo léčebného cíle. Lékař zahajující hypourikemickou léčbu by měl pacienta poučit o tom, že v prvních měsících od zahájení této léčby se incidence dnavých záchvatů může zvýšit. Proto je také doporučeno po dobu až šesti měsíců od zahájení hypourikemické léčby zajistit pacienty profylaktickou léčbou kolchicinem v dávce 0,5–1 mg/den, případně nesteroidním antiflogistikem. Mohlo by se zdát, že principy hypourikemické léčby jsou jednoduché,

přesto při ní řada lékařů chybuje. K nejčastějším chybám patří zejména nedostatečná edukace pacientů, použití nedostatečných dávek hypourikemických léků, především alopurinolu, nedostatečné sledování efektu hypourikemické léčby nebo chybějící profylaxe dnavých záchvatů při zahajování hypourikemické léčby.

Základem hypourikemické léčby jsou inhibitory XO (alopurinol a febuxostat), které lze v refrakterních případech nahradit nebo kombinovat s urikosuriky (lesinurad, benzbromaron, probenecid).

Alopurinol

Alopurinol je nejdéle používaným a nejrozšířenějším hypourikemickým lékem (39). U pacientů s normální funkcí ledvin je doporučena úvodní dávka 100 mg denně, u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD 4. a 5. stadia) pak 50 mg denně. Dávka alopurinolu by měla být následně zvyšována o 100 mg každé 2–4 týdny tak, aby bylo dosaženo cílového snížení urikemie (40). Maximální dávka alopurinolu u pacientů s normální funkcí ledvin je 800 mg. Denní dávky vyšší než 300 mg by měly být rozděleny do 2–4 podání. Většina pacientů léčených 200–300 mg alopurinolu denně nedosáhne cílových hodnot urikemie. Zvýšení dávky alopurinolu na 600 mg denně může vést k dosažení léčebného cíle až u 78 % pacientů. Vzhledem k dominantní renální clearance alopurinolu je nutné u pacientů s poklesem ledvinných funkcí redukovat maximální dávku alopurinolu s ohledem na hodnoty glomerulární filtrace (eGFR < 60 ml/min a > 30 ml/min 200–400 mg/den, eGFR 30–10 ml/min 100–200 mg/den, eGFR < 10 ml/min maximálně 100 mg/den). Tato v poslední době kritizovaná doporučení však prakticky znemožňují u pacientů s ledvinnou nedostatečností efektivní léčbu hyperurikemie alopurinolem. U osob vyššího věku není nutná úprava dávky, pokud tyto osoby nemají současně sníženou funkci ledvin. Terapie alopurinolem je spojena s výskytem nežádoucích účinků. Časté jsou především mírnější kožní a gastrointestinální projevy, elevace jaterních testů nebo bolesti hlavy. Naštěstí vzácné jsou závažné akutní hypersenzitivní kožní reakce. Před zahájením léčby alopurinolem je u vybraných etnik (Korejci, Číňané, Thajci) doporučeno stanovit přítomnost rizikové alely HLA B*5801, která je spojena s několikasetnásobným zvýšením rizika hypersenzitivní reakce (38). Kromě zmíněného genetického rizika může být výskyt těchto závažných komplikací zvýšen zejména při zahajování léčby vyšší dávkou alopurinolu, při onemocnění ledvin nebo při současné diuretické terapii. Bylo zjištěno, že startovací dávka alopurinolu ≤ 1,5 mg na každý ml/min eGFR je spojená s nižším rizikem akutní hypersenzitivní reakce (41). Indikující lékař nesmí rovněž zapomínat na lékové interakce alopurinolu s perorálními antikoagulancii, teofylinem a léčivy, která jsou metabolizována XO (azathioprin, merkaptopurin).

Febuxostat

Febuxostat je doporučován v případě selhání léčby alopurinolem nebo v případech, kdy je alopurinol kontraindikován (34, 38). V rozsáhlém klinickém výzkumu 2. a 3. fáze byl febuxostat v denních dávkách 80 mg a 120 mg významně účinnější ve srovnání s alopurinolem 300 mg, resp. 100 mg denně v dosažení cílové urikemie. Lepšího efektu dosahoval febuxostat i u pacientů s velmi vysokou vstupní hodnotou urikemie (≥ 600 µmol/l) a u pacientů s poklesem ledvinných funkcí (42–47). Doporučená úvodní denní dávka febuxostatu je 80 mg. Pokud po 2–4 týdnech léčby přetrvává urikemie vyšší než 360 µmol/l, může být denní dávka zvýšena na 120 mg. Léčbě febuxostatem je doporučeno se prozatím vyhnout u pacientů se závažným KV onemocněním, jakým je např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, nestabilní angina pectoris nebo chronické srdeční selhání, pokud nejsou k dispozici jiné účinné možnosti léčby. Důvodem byl vyšší výskyt závažných KV příhod (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) zaznamenaných ve dvou klinických studiích 3. fáze (APEX a FACT), který však další studie CONFIRMS nepotvrdila (47). Ve výše zmíněné prospektivní, randomizované, kontrolované studii CARES byl výskyt závažných KV příhod u pacientů léčených febuxostatem a alopurinolem srovnatelný, ale celková a KV mortalita pacientů léčených febuxostatem byla významně zvýšena (37). Nutno podotknout, že nárůst mortality pacientů léčených febuxostatem v této studii byl pozorován ve srovnání s mortalitou pacientů léčených alopurinolem, ale nikoli v porovnání s placebem. Na základě předběžných výsledků studie CARES americká Food and Drug Administration (FDA) vydala již v listopadu 2017 upozornění, aby lékaři při zahajování léčby febuxostatem tuto skutečnost zohlednili. Výsledky další prospektivní, randomizované, otevřené studie FAST srovnávající KV bezpečnost léčby febuxostatem a alopurinolem u pacientů se symptomatickou hyperurikemií nejsou zatím k dispozici (48). Nežádoucí účinky febuxostatu jsou relativně vzácné. U méně než 2 % pacientů se objevuje vyrážka, zvýšení jaterních enzymů, průjem nebo bolesti kloubů. Lékové interakce jsou totožné jako u alopurinolu.

Urikosurika

Urikosurika zvyšují renální exkreci kyseliny močové ledvinami snížením její tubulární reabsorpce v proximálním tubulu inhibicí transportních proteinů URAT1, OAT4. Proto je jejich použití výhodné zejména u pacientů se sníženou exkrecí kyseliny močové ledvinami. Z důvodu poklesu účinku urikosurik korelující s poklesem renálních funkcí a zvýšenému riziku urolitiázy je použití urikosurik kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou ledvinných funkcí (eGFR ≥ 30 ml/min) a u pacientů s urolitiázou. Urikosurika mohou být použita jako léky druhé linie u pacientů, u kterých léčba inhibitory XO selhala nebo byla kontraindikována. Mohou být použita v monoterapii nebo v kombinaci s inhibitory XO (lesinurad, benzbromaron, probenecid). V Evropě nově registrovaný lesinurad prokázal v randomizovaných studiích výrazně vyšší účinnost v kombinaci s inhibitory XO ve srovnání s monoterapií těmito léky (49). Urikosurika nejsou v současné době v České republice registrována nebo hrazena. Možný je jejich mimořádný dovoz ze zahraničí.

Rekombinantní urikáza

Urátová oxidáza (urikáza) je enzym, který přeměňuje kyselinu močovou na dobře rozpustný alantoin. V případě závažné dny refrakterní na monoterapii nebo kombinovanou léčbu inhibitory XO a urikosuriky nebo v případě kontraindikace těchto léčiv je doporučeno použití pegylované urikázy (peglotikázy) (34, 38). Její intravenózní podání je ale spojeno s vyšším rizikem infuzních reakcí a KV příhod. V současné době není peglotikáza v Evropě a potažmo v České republice registrována.

INZERCE

Tab. 3. *Doporučení EULAR k léčbě dny, 2016*

Obecné principy léčby	
A.	Každý pacient s dnou by měl být informován o povaze onemocnění, možnostech účinné léčby, komorbiditách, principech léčby dnavého záchvatu, nutnosti celoživotní léčby snižující hladinu kyseliny močové pod cílovou hodnotu.
B.	Každý pacient s dnou by měl dostat režimová doporučení týkající se redukce hmotnosti, zákazu konzumace alkoholických nápojů (zejména piva a destilátů), fruktózou slazených nápojů, omezení nadměrné konzumace masa a mořských plodů, nízkotučné diety a pravidelné pohybové aktivity.
C.	U každého pacienta s dnou by měly být pravidelně monitorovány komorbidity a KV riziko zahrnující onemocnění ledvin, ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání, mozkové příhody, periferní cévní onemocnění, obezitu, dyslipidemii, hypertenzi, diabetes mellitus a kouření. Jejich léčba by měla být integrální součástí léčby dny.
Specifická doporučení	
1.	Dnavý záchvat by měl být léčen co nejdříve po jeho vzniku. Pacient s dnou by měl být plně edukován tak, aby zahájil terapii již při prvních varovných symptomech dnavého záchvatu („pill in the pocket"). Výběr vhodného léku by měl být proveden s ohledem na jeho kontraindikace, předchozí pacientovu zkušenost s léčbou, čas do zahájení léčby, případně rozsah kloubního postižení.
2.	Doporučovaným lékem první volby je kolchicin. Ideální je zahájit léčbu kolchicinem do 12 hodin od vzniku symptomů. Kolchicin se používá v úvodní dávce 1 mg, následované dávkou 0,5 mg s odstupem jedné hodiny. Alternativou je použití NSA nebo GK. V případě mono – nebo oligoartikulárního postižení je doporučeno provést aspiraci kloubního výpotku a intraartikulární aplikaci dlouhodobě působícího GK, v případě polyartikulárního postižení je doporučeno celkové podání prednisonu v dávkách 30–35 mg denně po dobu 3–5 dnů. Nově je doporučeno zvážit použití kombinované léčby (např. kolchicin + NSA nebo kolchicin + GK) u pacientů se závažným dnavým záchvatem.
3.	U pacientů s častými záchvaty nebo při selhání předchozí léčby kolchicinem, NSA a GK je doporučeno použití canakinumabu. Léčivo se podává v dávce 150 mg subkutánně co nejdříve po vzniku dnavého záchvatu. Opakování léčby je možné nejdříve po 12 týdnech. Léčba canakinumabem je kontraindikovaná při současně probíhající infekci.
4.	Důležitou součástí dlouhodobé léčby dny je profylaktická léčba opakovaných dnavých záchvatů, která by měla být podávána po dobu prvních 6 měsíců hypourikemické léčby. Doporučeno je použít kolchicin v dávce 0,5–1,0 mg denně a v případě jeho intolerance nebo kontraindikace nízké dávky NSA.
5.	Hypourikemická léčba by měla být zvažována a s pacientem diskutována při definitivním průkazu dny již od prvního záchvatu. Hypourikemická léčba je indikována u pacientů s opakovaným dnavými záchvaty (≥ 2/rok), s dnavými tofy, s chronickou dnou a s urátovou nefrolitiázou. Zahájení léčby co nejdříve po první manifestaci dny je doporučeno zejména u mladých pacientů (< 40 roků), při výrazném zvýšení hladiny kyseliny močové (> 480 µmol/l) a u pacientů s komorbiditami (onemocnění ledvin, hypertenze, ICHS, srdeční selhání).
6.	Sérová hladina kyseliny močové by měla být monitorována a udržována pod hodnotou 360 µmol/l. Dosažení hladiny nižší než 300 µmol/l umožňuje rychlejší rozpuštění urátových depozit. Takové snížení je doporučeno u pacientů s těžkým onemocněním, a to až do totálního rozpuštění urátových krystalů a vymizení příznaků dny. Dlouhodobé udržení hladiny kyseliny močové pod < 300 µmol/l není doporučeno.
7.	Hypourikemická léčba by měla být zahájena nízkou dávkou léků. Dávka by měla být postupně upravována tak, aby bylo dosaženo cílových hodnot urikemie. Tento cíl by pak měl být udržován celoživotně.
8.	Lékem první linie je alopurinol. U pacientů s normální funkcí ledvin je úvodní dávka 100 mg denně. Dávka alopurinolu může být zvyšována o 100 mg každé 2–4 týdny, dokud není dosažena cílová urikemie. V případě neúspěchu léčby nebo při intoleranci alopurinolu by měla být zahájena léčba febuxostatem nebo urikosuriky, případně má být alopurinol s urikosuriky kombinován.
9.	U pacientů s poklesem ledvinných funkcí by maximální dávka alopurinolu měla být upravena s ohledem na hodnoty clearence kreatininu.
10.	U pacientů se závažným, devastujícím onemocněním, se zhoršenou kvalitou života a v případě, že není výše popsanými postupy dosažena cílová urikemie, je indikována léčba pegylovanou urikázou.
11.	Pokud se dna objeví u pacientů léčených kličkovými nebo thiazidovými diuretiky, měla by být, pokud je to možné, diuretika nahrazena jinými léky. V případě hypertenze je možné použít léky s urikosurickým efektem (losartan nebo blokátory kalciových kanálů), v případě dyslipidemie je možné použít statiny nebo fenofibrát.

NSA – nesteroidní antiflogistika; GK – glukokortikoidy; ICHS – ischemická choroba srdeční

Současná strategie léčby dny

V roce 2016 byla publikována Doporučení EULAR k léčbě dny (34). Autoři na základě systematického přehledu odborné literatury vytvořili 14 nových doporučení. Doporučení byla rozdělena na 3 obecná a 11 specifických doporučení zaměřujících se na léčbu akutní dny a dlouhodobou léčbu symptomatické hyperurikemie (tabulka 3).

Vzhledem k tomu, že tento článek se primárně věnuje dlouhodobé léčbě hyperurikemie, jsou zásady léčby akutního dnavého záchvatu uvedeny pouze ve výše zmíněné tabulce.

Závěr

- Výskyt hyperurikemie v populaci je častý a v posledních desetiletích narůstá.
- Hyperurikemie je nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor rozvoje dny.
- Zvýšenou prevalenci hyperurikemie a manifestní dny lze pozorovat u pacientů s hypertenzí, zejména s orgánovými komplikacemi, chronickým onemocněním ledvin, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemií, u obézních, u mužů a postmenopauzálních žen.
- Pacienti s asymptomatickou hyperurikemií a dnou mají zvýšené riziko rozvoje komorbidit zahrnující hypertenzi, chronické onemocnění ledvin, metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemii.
- Asymptomatická hyperurikemie a dna je spojena se zvýšenou celkovou a kardiovaskulární mortalitou.
- Základem úspěšné léčby hyperurikemie je poučení pacienta o podstatě onemocnění, o principech a cílech léčby i o jejích možných komplikacích. Tento postup zvyšuje adherenci pacientů k léčbě.
- Léčba asymptomatické i symptomatické hyperurikemie by vždy měla zahrnovat dietní opatření, doporučení pravidelné pohybové aktivity, racionalizaci léčby léčivými přípravky zvyšujícími sérovou hladinu kyseliny močové, využití urikosurického efektu léčivých přípravků indikovaných k léčbě komorbidit.
- Léčba asymptomatické hyperurikemie může v určitých případech (urikemie okolo 500 µmol/l, přidružená onemocnění zahrnující zejména chronické onemocnění ledvin a hypertenzi) zahrnovat i hypourikemickou léčbu.
- U pacientů s definitivní diagnózou dny by hypourikemická léčba měla být zvažována a s pacientem diskutována již od první klinické manifestace dny.
- Hypourikemická léčba je indikována u pacientů s opakovanými dnavými záchvaty, s dnavými tofy, s chronickou dnou a s urátovou nefrolitiázou.
- Hypourikemická léčba musí směřovat k dosažení a k celoživotnímu udržení cílové hodnoty urikemie nižší než 360 µmol/l, u pacientů se závažnou dnou i k dočasnému snížení urikemie pod 300 µmol/l pokračující až do úplného vymizení příznaků dny. V opačném případě není hypourikemická léčba účinná.

- Léčbu inhibitory XO je nutné zahajovat nízkými dávkami léků, u alopurinolu s ohledem na funkci ledvin. Iniciální nízká dávka inhibitorů XO přispívá ke snížení rizika závažných akutních hypersenzitivních reakcí.
- Hodnoty sérové hladiny kyseliny močové je nutné v průběhu léčby pravidelně monitorovat a na případné nesplnění léčebných cílů je nutné reagovat změnou dávky léků nebo jinou úpravou léčebné strategie.
- Urikosurika mohou potencovat účinek alopurinolu nebo febuxostatu u pacientů s refrakterní hyperurikemií.
- Hypourikemickou léčbu by až po dobu prvních 6 měsíců od jejího zahájení měla provázet profylaktická léčba snižující riziko opakovaných dnavých záchvatů.
- Při zahajování hypourikemické léčby je nutné zvážit její bezpečnostní rizika a respektovat její kontraindikace.

LITERATURA

1. Pavelka K. Dna (arthritis urica). In Pavelka K, Rovenský J, et al. Klinická revmatologie. Galen 2003: 347–358.
2. Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. Curr Pharm Des 2013; 19(13): 2432–2438.
3. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fruktose-induced metabolit syndrome. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290(3): F625–F631.
4. 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(6): 1183–1190.
5. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. Am J Med. 1967; 42(1): 27–37.
6. Zhang W, Doherty M, Pascual 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65(10): 1301–1311.
7. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2015; 74(10): 1789–1798.
8. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. Ann Rheum Dis 2008; 67(7): 960–966.
9. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005; 4(3): 130–136.
10. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987; 82(3): 421–426.
11. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63(1): 102–110.
12. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese Cohort Study. Hypertension. 2018; 71(1): 78–86.
13. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(4): 613–621.
14. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 19881994 and 2007–2010. Semin Arthritis Rheum. 2013; 42(6): 551–561.
15. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(9): 2221–2228.
16. Hsu Cy, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for endstage renal disease: 25-year follow-up. Arch Intern Med. 2009; 169(4): 342–350.
17. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(1): 89–95.
18. Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83(4): 475–482.
19. Hart A, Jackson S, Kasiske BL, et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. Transplantation. 2014; 97(10): 1066–1071.
20. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2007; 57(1): 109–115.
21. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013; 106(7): 647–658.
22. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med. 2004; 164(14): 1546–1551.
23. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013 Jul; 106(7): 647–658.
24. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin – mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA 1991; 266(21): 3008–3011.
25. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Yamakita J, Higashino K. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. Metabolism 1997; 46(10): 1162–1165.
26. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis 2000; 59: 539–543.
27. Lee JAE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microal – buminuria in prehypertension. Hypertension 2006; 47: 962–967.
28. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jan 17; 14(2): 93–100
29. Vedder D, Walrabenstein W, Heslinga M, et al. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. Nutrients. 2019 Dec 4; 11(12): E2955.
30. Rai SK, Fung TT, N, et al. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ. 2017 May 9; 357: 1794.
31. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. Am J Clin Nutr. 2001 Jul; 74(1): 80–89.
32. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997 Apr 17; 336(16): 1117–1124.
33. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med. 2008 Apr 14; 168(7): 713–720.
34. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 29–42.
35. Liu X, Zhai T, R, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2018 Nov; 40(1): 289–297.
36. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2017 Mar; 49(2): 142–156.
37. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018 Mar 29; 378(13): 1200–1210.
38. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(10): 1431–46.
39. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis 2014; 73(2): 328–335.
40. Man CY, Cheung ITF, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Emerg Med 2007; 49: 670–677.
41. 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 Aug; 64(8): 2529–2536.
42. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008; 59(11): 1540–1548.
43. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005; 353(23): 2450–2461.
44. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful long term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol 2009; 36(6): 1273–1282.
45. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-year findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology 2009; 48(2): 188–194.
46. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, doseresponse clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis Rheum 2005; 52(3): 916–923.
47. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther 2010; 12(2): R63.
48. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. BMJ Open. 2014; 4(7): e005354.
49. Pérez-Ruiz F, Jansen T, Tausche AK, et al. Efficacy and safety of lesinurad for the treatment of hyperuricemia in gout. Drugs Context. 2019 May 29; 8: 212581.