

inhibitoru xantinoxidázy – Febuxostatu, lze určitě renoprotektivní účinky pozorovat. Navzdory nejednoznačným nálezům ve smyslu signifikantního rozdílu v renální funkci (kreatinin, eGFR) byla u pacientů léčených Febuxostatem pozorována nižší albuminurie (-80,47 mg/gCr, 95% CI -149,29 – -11,64,  $p = 0,02$ ). Febuxostat byl také u pacientů s CKD efektivnější ve svém hypourikemickém efektu než alopurinol (-0,92 mg/dl, 95% CI -1,29 – -0,56,  $p < 0,001$ ) (68). V jiné placebem kontrolované RCT byl prokázán sice nesignifikantní vzestup eGFR u pacientů léčených 40 mg Febuxostatu denně, nicméně v kontrolní skupině došlo v 6. měsíci ke statisticky signifikantnímu poklesu eGFR o 0,12 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, 95% CI 0,001–0,213 ( $p = 0,05$ ) (69). Byť nebyly výsledky této studie provedené na kohortě pouze 93 pacientů potvrzeny jinou, srovnatelnou studií, lze i zde vidět možný nový rozměr renoprotektivní léčby (70).

Specifickou problematiku představuje asymptomatická hyperurikemie, která byla rovněž asociována s problematikou kardiovaskulárních a kardiometabolických chorob. Na kohortě 5 899 pacientů s asymptomatickou hyperurikemií byla během 5letého sledování zjištěna vyšší incidence arteriální hypertenze, dyslipidemie, obezity, ale také chronického onemocnění ledvin. Vyšší pravděpodobnost rozvoje diabetes mellitus nebyla statisticky signifikantní, ale i zde byl patrný trend směrem k vyššímu riziku (53).

Hyperurikemie jakožto biomarker oxidativního stresu může být spoluodpovědná za horší prognózu pacientů se srdečním selháním (71). Může však být považována za jeden z potencionálních etiologických faktorů srdečního selhávání? Tuto otázku zatím nelze zodpovědět zcela jednoznačně, ale je velmi pravděpodobné, že hyperurikemie představuje, kromě klasických rizikových faktorů, jako je mužské pohlaví, arteriální hypertenze, onemocnění srdečních chlopní, ICHS a obezity, nezávislý rizikový faktor vzniku srdečního selhání (72). Na druhou stranu příznivý vliv léčby vyššími dávkami alopurinolu (600 mg/den) u pacientů se srdečním selháním (sledovanými klinickými parametry bylo přežití pacientů a progresse onemocnění) nebyl v podmínkách velmi kvalitně provedené multicentrické RCT studie prokázán (73).

Hyperurikemie možná ovlivňuje také manifestaci ischemické choroby srdeční, avšak u pacientů nejenom se zvýšenou koncentrací kyseliny močové v krvi, ale také s prokázanou depozicí krystalů natriumurátu v tkáních, pokud byli srovnáváni s pacienty s normální urikemií či hyperurikemií bez depozit urátových krystalů (74). Tento nálezní potvrzuje hypotézu o vaskulárním poškození způsobeném krystalami natriumurátu. Ve shodě s tímto jsou pozorováni o protektivním vlivu inhibitorů xantinoxidázy na rozvoj endoteliální dysfunkce či oxidativní stres u pacientů s ICHS (75) učiněná v podmínkách nerandomizovaných klinických studií. K dispozici jsou také data, která naznačují snížení rizika manifestace ischemické choroby srdeční – akutního infarktu myokardu u pacientů léčených inhibitory xantinoxidázy (76–78).

Za velmi problematický lze považovat vztah hyperurikemie a arteriální hypertenze, resp. terapie hyperurikemie a její příznivý vliv na kompenzaci arteriální hypertenze. Navzdory některým pozorováním provedeným u obézních adolescentů s arteriální hypertenzí, kde terapie asymptomatické hyperurikemie měla příznivý vliv na tlak krve, nelze podobné souvislosti nalézat v populaci dospělých hypertoniků.

Dle aktuálních znalostí tedy není možno od terapie asymptomatické hyperurikemie očekávat zlepšení kompenzace arteriální hypertenze (79).

Jinou specifickou oblastí v už tak dosti komplikované problematice terapie hyperurikemie je její indikace u pacientů s diabetes mellitus. Zde je totiž k dispozici třída perorálních antidiabetik s urikosurickým efektem. Jsou jimi inhibitory natrium-glukózového kotransportéru 2 (Sodium-Glucose co-transporter 2 – SGLT2) neboli glifloziny. Terapie těmito preparáty, a jedná se nepochybně o efekt třídy léčiv, který byl pozorován u všech dostupných gliflozinů (empagliflozinu, depagliflozinu, tofogliflozinu, luseogliflozinu a ipragliflozinu), byla spojena se signifikantním poklesem urikemie ve srovnání s kontrolní skupinou (-37,79  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI -40,51– -34,95) pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Největší hypourikemický efekt bylo lze pozorovat při terapii empagliflozinem (-45,83  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI -53,03 – -338,63). Hypourikemický efekt gliflozinů byl poněkud snížený u pacientů s renální dysfunkcí (eGFR < 1 ml/s). Zdá se tedy, že právě glifloziny představují lék volby u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a hyperurikemií (80).

S rostoucím množstvím znalostí o vlivu hyperurikemie a dny na kardiovaskulární a renální dysfunkci je však především nutno kriticky zhodnotit ovlivnění mortality pacientů, protože její snížení je nepochybně hlavním cílem každé léčebné intervence. Asociaci dny a kardiovaskulárního rizika, včetně mortality, lze považovat za prokázanou (20, 81, 82). Pravděpodobně nejčastější jsou v této souvislosti závěry studie National Examination Survey trial, která zkoumala asociaci dny a kardiovaskulární mortality u 15 773 pacientů. Riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo o 50 % vyšší u pacientů s dnou než u kontrolní skupiny. Zároveň bylo spočítáno, že s každým vzestupem urikemie o 60  $\mu\text{mol/l}$  (59,485  $\mu\text{mol/l}$ ) vzrostla kardiovaskulární mortalita o 28 % (83). Podobně impresivní data rozhodně nejsou k dispozici v případě asymptomatické hyperurikemie. Např. ve skupině 2 221 pacientů (z celkem 8 placebem kontrolovaných RCT analyzovaných v recentní metaanalýze) nedošlo k statisticky signifikantnímu poklesu celkové mortality u pacientů léčených alopurinolem nebo Febuxostatem (84). Příznivý vliv snížení urikemie nebyl prokázán ani v recentní metaanalýze 12 RCT zahrnujících celkem 1 187 pacientů. Zde byl patrný nesignifikantní nebo žádný vliv hypourikemické terapie na přežití pacientů v 6 měsících (RR 1,66, 95% CI 0,61–4,48), resp. 2 letech (RR 0,13, 95% CI 0,02–1,06). Stejně tak terapie hyperurikemie neměla vliv na incidenci chronického renálního onemocnění, respektive selhání ve 2 letech. Byl pozorován již významný pokles kreatininu, tedy zlepšení renální funkce v prvním roce, který však již nebyl patrný ve 2. roce sledování (MD GF 0,066 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, 95% CI 0,054–0,188) navzdory poklesu hodnot urikemie v intervalu 3–24 měsíců. Ve zkoumaných studiích nebyl prokazatelný příznivý vliv poklesu urikemie na kompenzaci arteriální hypertenze či pokles proteinurie (85). Jiná aktuálně publikovaná metaanalýza hodnotící výsledky 6 randomizovaných klinických studií zkoumajících vliv Febuxostatu (urikosurikum) na renální funkci prokázala, že u pacientů léčených Febuxostatem došlo k vzestupu glomerulární filtrace (SMD, 95% CI 0,24 (-0,17– -0,43)) (86). Lze tedy předběžně dovozovat, že z dostupných hypourikemických léků může právě Febuxostat zpomalovat progresi CKD.

## Terapie hyperurikemie

K terapii hyperurikemie bylo již průběžně mnoho řečeno v textu článku. Jako určité shrnutí lze použít výsledky analýzy dat z databází Medline,