

Obr. 2. Zvýšená koncentrace KM v séru a KV mortalita (7)

nezávislým a významným prediktorem výskytu složeného parametru zahrnujícího úmrtí, akutní koronární syndrom nebo CMP v průběhu 6 let sledování (13).

Dosavadní léčba hyperurikemie

Konsenzuální doporučení pro diagnostiku a léčbu HU z roku 2018 (3) rozděluje management HU do pěti kroků. Dle tohoto konsenzu je v souladu se společným doporučením Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESC/EHS) prvním krokem záchyt HU a indikace léčby v případě výskytu ≥ 2 komorbidit zahrnujících hypertenzi, diabetes, dyslipidemii, CMP, IM a CKD. Za optimální cílovou hladinu KM je považována hodnota $< 360 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $< 300 \mu\text{mol/l}$ u žen. Ve 2. kroku je podle konsenzu z roku 2018 (3) třeba pokud možno vysadit léky, které urikemii zvyšují (např. diuretika). Třetím krokem je edukace pacienta o rizicích HU a úpravě životního stylu vedoucí k jejímu snížení (omezení konzumace alkoholu, vnitřností, mořských plodů a fruktózy [slazené nápoje, pivo], naopak zvýšení příjmu vitamínu C, mléčných výrobků, kávy, zvýšení pohybové aktivity, nekuřáctví a dodržování farmakoterapie). Jako čtvrtý krok se zařazuje farmakoterapie alopurinolem s postupnou titrací dávky k dosažení cílové hladiny KM. Alopurinol je purinový inhibitor terminálního stupně purinové degradace, který se jako strukturální analog váže na enzym xantinoxidázu/dehydrogenázu. Následně je alopurinol hydroxylován na alloxantin a pevně navázan na redukovanou formu enzymu čímž dochází k ireverzibilní inhibici. Snížená odpověď na terapii alopurinolem se vyskytuje poměrně často a může mít více příčin: sníženou konverzi alopurinolu na aktivní metabolit oxypurinol a jeho sníženou renální exkreci, abnormality ve struktuře anebo aktivitě xantinoxidázy/dehydrogenázy a aldehyd oxidázy či lékové interakce. Nedostatečná léčebná odpověď při podávání alopurinolu je definována jako nedosažení hladiny urikemie $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ při denní dávce $\geq 300 \text{ mg}$ alopurinolu a současné prokázané spolupráci pacienta (nález oxypurinolu v plazmě anebo moči). Nedostatečná léčebná odpověď na alopurinol je vzácně asociována s variantami genu ABCG2. Další možností je přidání urikosurika benzbromaronu a dalších léků (selektivní inhibitory transportéru URAT 1), tyto možnosti jsou rezervované specializovaným pracovištím. V pátém kroku je třeba po dosažení cílové hladiny KM pokračovat v léčbě a kontrolovat urikemii 2x ročně. Další možností léčby je febuxostat, nepurinový inhibitor XO. V ČR je hrazen u pacientů, u nichž je alopurinol kontraindikován nebo intolerován, nebo u pacientů, u nichž není maximální

tolerovanou dávkou alopurinolu dosaženo hodnoty kyseliny močové $\leq 360 \mu\text{mol/l}$. S výhodou je jeho použití u pacientů s CKD z důvodů duální eliminace (jaterní a ledvinné) ve srovnání s alopuriolem (jen ledvinné vylučování).

Důkazy o klinickém přínosu snižování hyperurikemie

Lékem první volby u HU je alopurinol, jehož efekt na pokles hladiny KM byl doložen v řadě studií. Komě toho bylo zjištěno, že podávání alopurinolu vede u 30 mladých štíhlých jedinců ve věku 11–18 let (60 % chlapců) s nově diagnostikovanou dosud neléčenou hypertenzí a vstupní sérovou hladinou KM $\geq 357 \mu\text{mol/l}$ k významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem: průměrná změna 24hod ABPM $-6,3/-4,6 \text{ mm Hg}$ s alopurinolem vs. $-0,8/0,3 \text{ mm Hg}$ s placebem ($p = 0,001$ pro STK a $p = 0,004$ pro DTK) (14). Metaanalýza 10 studií s celkovým počtem 738 účastníků, ve věku 15–72 let, které hodnotily vliv alopurinolu na krevní tlak, ukázala významný efekt v porovnání s kontrolní skupinou od dávky 300 mg/den (pokles průměrně o $3,3/1,3 \text{ mm Hg}$, $p = 0,001$ pro STK a $p = 0,03$ pro DTK) (15). Do 5 studií v této metaanalýze byli zařazeni pacienti s HU ($> 357 \mu\text{mol/l}$ nebo $> 452 \mu\text{mol/l}$), ve zbývajících pěti studiích se průměrná vstupní hladina KM pohybovala mezi 297 a 452 $\mu\text{mol/l}$ (15).

Důležitý je efekt alopurinolu na klinické parametry. U 369 dospělých pacientů bez dny (průměrný věk 62 let, 62 % mužů, průměrná vstupní hladina KM $490 \pm 110 \mu\text{mol/l}$) s CKD stadia 3/4 s vysokým rizikem progresu (poměr albumin:kreatinin v moči ≥ 265 nebo pokles eGFR $\geq 3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ za poslední rok) ale nevedla léčba alopurinolem ke zpomalení poklesu eGFR během 2 let v porovnání s placebem: průměrný pokles o $3,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s alopurinolem a o $3,23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s placebem, ($p = 0,85$) (16). U 530 pacientů s diabetem 1. typu, diabetickým onemocněním ledvin (s eGFR $40-99,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a vstupní hladinou KM $> 267 \mu\text{mol/l}$ (průměrný věk 51 let, 64 % mužů) neovlivnilo podávání alopurinolu změnu eGFR v průběhu 3 let v porovnání s placebem (průměrný pokles GFR za rok byl $3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s alopurinolem a $2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s placebem, což je statisticky nevýznamný rozdíl) (17). Jediná placebem kontrolovaná studie s alopurinolem, která hodnotila KV parametry, byla ALL-HEART (18). Zařadila 5 937 jedinců starších 60 let (průměrný věk 72 let, 75,5 % mužů) bez dny (průměrná vstupní hladina KM $350 \mu\text{mol/l}$ ve skupině s alopurinolem a $340 \mu\text{mol/l}$ ve skupině s obvyklou péčí) s ischemickou chorobou srdeční (IHS). Léčba alopurinolem ale v této studii nevedla v porovnání s obvyklou péčí ke snížení výskytu složeného parametru zahrnujícího nefatální IM, nefatální CMP a úmrtí z KV příčin (11,0 % vs. 11,3 %, tj. 2,47 vs. 2,37 příhod/100 paciento-roků, HR = 1,04, 95% CI 0,89–1,21, $p = 0,65$). Alopurinol nesnížil riziko žádné ze složek tohoto sledovaného parametru: u nefatálního IM HR 0,97, 95% CI 0,78–1,21, $p = 0,81$, u nefatálního CMP HR = 1,20, 95% CI 0,89–1,60, $p = 0,23$, u KV mortality HR = 1,10, 95% CI 0,85–1,43, $p = 0,48$ (18). Studie ale měly řadu limitací, jako je malá velikost vzorku, nevhodná zařazovací kritéria, nebo doba nasazení alopurinolu, které mohly nepříznivým způsobem ovlivnit pozorovaný efekt alopurinolu.