

(49). HR pro sKMmg/dl / sCrmg/dl > 5,35 byl 1,159 (95% CI 1,092–1,131, $p < 0,03$) u všech pacientů, 1,161 (95% CI 1,021–1,335, $p < 0,02$) u mužů a 1,444 (95% CI 1,012–1,113, $p < 0,03$) u žen (49). Bylo rovněž zjištěno, že nízká eGFR je u pacientů s HU spojena s nižší celkovou mortalitou, což podporuje tvrzení, že HU daná sníženou renální exkrecí je méně riziková (50). U jedinců ve věku 52–76 let byl při porovnání skupiny s hladinou KM $\leq 410 \mu\text{mol/l}$ a eGFR > 67 ml/min HR pro celkovou mortalitu 1,53 (95% CI 1,26–1,84) u skupiny s hladinou KM > 410 $\mu\text{mol/l}$ a sníženou renální funkcí (eGFR $\leq 67 \text{ ml/min}$) a 1,26 (95% CI 1,02–1,55) u skupiny s hladinou KM > 410 $\mu\text{mol/l}$ a normální renální funkcí (eGFR of > 67 ml/min) (50). Pro KV prevenci je tedy HU dobrým biomarkerem, potřebujeme ale další biomarker, podle kterého by bylo možné určit, u kterých pacientů je vhodné zahájit antihyperurikemickou léčbu.

Studie vlivu antihyperurikemické léčby na KV riziko u neselektované populace

Dánská studie z roku 2016 ukázala významné snížení incidence KV onemocnění u neselektované populace s HU (> 360 $\mu\text{mol/l}$) během 17 let léčby alopurinolem (relativní riziko [RR] = 0,89, 95% CI 0,81–0,97) (51). Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s inhibitory XO zahrnující přes 10 684 pacientů prokázala významné snížení výskytu jakýchkoliv KV příhod a závažných KV příhod, nikoliv velkých KV příhod (MACE) v porovnání s placebem nebo absencí intervence (52). V další metaanalýze bylo doloženo snížení průměrného systolického tlaku krve při léčbě inhibitory XO. Snížení rizika KV příhod bylo ale zjištěno pouze pacientů s preexistujícím KV onemocněním, při analýze všech studií bylo snížení tohoto rizika nevýznamné (53). V metaanalýze studií s pacienty s CKD bylo při podávání antihyperurikemické léčby zjištěno významné snížení rizika selhání ledvin, snížení rizika KV příhod, ale nikoliv celkové mortality.

Zdá se tedy, že antihyperurikemická léčba není přínosem pro všechny pacienty s asymptomatickou HU (54). Dosavadní studie přitom hodnotily tuto léčbu u neselektované populace, což může být důvodem jejich nejednotných výsledků. Navíc lze v jejich designu nalézt řadu nedostatků.

Již uvedená studie ALL-HEART (18) neprokázala významný přínos přidání alopurinolu k běžné léčbě u pacientů s ICHS z hlediska výskytu CMP, IM, KV a celkové mortality. Jak již bylo uvedeno, vstupní hladina KM v zařazené populaci byla 350 $\mu\text{mol/l}$, což znamená, že pouze polovina pacientů měla HU. Průměrná délka trvání ICHS byla u těchto nemocných 10 let, jde tedy o populaci, u níž by mortalitu již nesnížilo ani nasazení β -blokátorů. Navíc mohlo podávání alopurinolu u části populace bez zvýšení aktivity XO vést k nepříznivému poklesu aktivity tohoto enzymu, poklesu NO a zhoršení ICHS. To mohlo neutralizovat příznivý vliv alopurinolu u pacientů s HU a zvýšenou aktivitou XO. Výsledky ovlivnil i fakt, že u 55 % pacientů byl alopurinol během sledování trvale vysazen. Cílem studie navíc nebylo zhodnotit léčbu HU, ale posoudit, zda léčba alopurinolem zlepšuje KV výsledky u pacientů s ICHS. Také obě výše uvedené studie s alopurinolem, které neprokázaly jeho významný přínos na renální funkci, a to u pacientů s diabetem 1. typu (16) a u pacientů s CKD, (15) mají ve svém designu řadu limitací. Byli např. vyřazeni pacienti s dnou, a ne všichni zařazení měli HU. Nelze

přítom očekávat účinek antihyperurikemické léčby u pacientů bez HU. Zařazení pacienti s CKD měli navíc pokročilé stadium onemocnění (stadia 3–4), kdy je již těžké dosáhnout zlepšení renálních funkcí. Pokud se týká studie u diabetiků 1. typu, progresse diabetického onemocnění ledvin není závislá na hladině KM, ale je dána jinými mechanismy. Efekt alopurinolu nebylo navíc možné prokázat pro malý pokles eGFR (ze statistických důvodů při malém počtu pacientů).

Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperurikémie v KV prevenci

1. krok – Stanovení sérové hladiny KM a poměru sKM/sCr

Vzhledem k tomu, že HU dosud není z hlediska prahové hodnoty pro zvýšené riziko KV onemocnění definována, je třeba stanovit cílovou hladinu KM v KV prevenci. Podle současných standardů je za horní hranici normy považována hladina KM > 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a > 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen a dětí do 15 let. Tato hranice, která odpovídá hladině, při níž se začínají vytvářet krystaly KM, je pro účely KV prevence příliš vysoká. Česká studie post-MONICA ukázala u žen se zvýšeným skóre KV rizika (SCORE) 4x vyšší KV mortalitu při hladině KM > 301 $\mu\text{mol/l}$. U žen je incidence HU nižší, je ale dána v naprosté většině případů zvýšením aktivity XO, protože estrogény podporují renální exkreci KM. Jako vhodné se tedy jeví stanovit cílovou hladinu KM v KV prevenci u žen < 300 $\mu\text{mol/l}$ (< 5 mg/dl). U mužů se panel odborníků shodl na cílové hladině KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ (< 6 mg/dl). Cílová hadina < 300 $\mu\text{mol/l}$ (< 5 mg/dl) by měla být vhodná také u pacientů se zvýšeným KV rizikem, tj. při přítomnosti nejméně 2 z následujících onemocnění: hypertenze, diabetes, dyslipidemie, nedávná CMP, IM nebo CKD.

Stanovení hladiny KM není součástí doporučení pro KV prevenci. Expertní konsenzus ho doporučuje u jedinců s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním. Na základě výše uvedených důkazů je u pacientů s HU třeba stanovit také sérovou hladinu kreatininu a vypočítat index sKM/sCr. Index není vhodný pro jedince bez HU, protože u nich může být jeho hodnota zvýšena z důvodu nízké sérové hladiny kreatininu. Zvýšené KV riziko bylo ve studii URRAH prokázáno při hodnotě sKMmg/dl/sCrmg/dl $\geq 5,35$ (při použití jednotky mg/dl pro sérový kreatinin i KM), což po přepočtu na jednotky $\mu\text{mol/l}$ pro sérový kreatinin a KM používané v ČR a SR činí sKM $\mu\text{mol/l}$ /sCr $\mu\text{mol/l}$ $\geq 3,6$ (46). Index sKM/sCR pomůže posoudit, jak jsou ledviny schopny vylučovat KM, a rozhodnout o léčbě s vědomím, že HU z renálních příčin je z KV pohledu méně riziková. Hladinu KM je třeba vyšetřovat pravidelně a léčbu zahájit v případě potřeby co nejdříve i u relativně mladých jedinců, u nichž můžeme počítat s dlouhodobou expozicí HU a kumulací jejich nežádoucích účinků.

2. krok – Optimalizace stávající medikace

U pacientů s HU je doporučeno posoudit podávání medikace, která ovlivňuje hladinu KM. Pozornost je třeba věnovat podávání diuretik (které ovlivňují renální přenašeče KM), nízké dávce ASA (která usnadňuje reabsorpci KM), niacinu (který snižuje renální exkreci KM), cyklosporinu