

(který zvyšuje renální reabsorpci KM a snižuje glomerulární filtraci), takrolimu (mechanismus ovlivnění hladiny KM není znám), levodopě (mechanismus ovlivnění hladiny KM není znám), antituberkulotikům ethambutolu a pyrazinamidu (které snižují renální vylučování KM) a cytotoxické chemoterapii (která navozuje masivní rozpad buněk). Je třeba si ale uvědomit, že většina těchto léků zvyšuje hladinu KM a riziko dny, ale nezvyšuje KV riziko, protože nedochází ke zvýšení aktivity XO (HU není dána zvýšením aktivity XO).

V případě HU se zvýšenou aktivitou XO je v KV prevenci třeba optimalizovat léčbu komorbidit, které ovlivňují hladinu KM. Jedná se o CKD, metabolický syndrom, hypertenzi, diabetes, KV onemocnění, obezitu, psoriázu, hypothyreózu, leukemii/lymfom, polycytemii (55–59).

3. krok – Úprava životního stylu

V úpravě životního stylu je třeba doporučit změnu stravy. Změny zahrnují:

- snížení příjmu potravin bohatých na puriny (zejm. vnitřnosti, uzeniny, mořské plody, dále masové vývary, sójová omáčka, zrající sýry, čokoláda, kakao, fruktóзовý sirup aj.),
- dostatečnou hydrataci,
- omezení konzumace alkoholu, zejm. piva včetně nealkoholického, a tvrdého alkoholu,
- udržování zdravé tělesné hmotnosti,
- snížení příjmu fruktózy (sladké nápoje a potraviny), přičemž fruktóza v ovoci je méně riziková, protože obsah vlákniny v ovoci snižuje její absorpci (pozn. zvýšená spotřeba fruktózy vede k rychlé spotřebě adenosintrifosfátu a jeho degradaci na konečný produkt purinových metabolitů – kyselinu močovou),
- přiměřený příjem bílkovin s preferencí netučných zdrojů bílkovin (60–65).

4. krok – Nasazení inhibitoru XO a úprava dávky k cílové hodnotě KM

Preferovanou a doporučenou terapií první volby při snižování hladiny KM jsou inhibitory XO, především alopurinol. Jsou vhodné u pacientů s HU v důsledku zvýšené aktivity XO, tedy s indexem $sKM/\mu mol/l / sCr/\mu mol/l \geq 3,6$. Alternativou alopurinolu pro pacienty, kteří na něj nevykazují odpověď nebo ho netolerují, je febuxostat. Hodnocenou třídou léčiv do budoucna v kombinaci s alopurinolem budou nejspíš SGLT2 inhibitory, jejich mechanismus účinku zde pravděpodobně spočívá ve zvýšení renální exkrece KM (66–70).

Primární volbou je alopurinol. Dle SPC by měl podáván v dávce 100–200 mg/den u pacientů s mírnou dnou, 300–600 mg/den u pacientů se středně těžkou dnou a 700–900 mg/den u tofózní dny. Léčbu je nutno zahájit nízkými dávkami, např. 100 mg denně, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávkování upravovat podle dosaženého snížení hladiny KM. Při poruše funkce ledvin s clearance kreatininu 10–20 ml/min má být dávka alopurinolu 100–200 mg/den a při těžké poruše renální funkce (clearance kreatininu < 10 ml/min) je vhodné podávat méně než 100 mg alopurinolu denně, anebo prodloužit interval mezi dávkami na > 1 den. U dialyzovaných pacientů je doporučeno podat 300–400 mg alopurinolu po každé dialýze (71). Při renální insuficienci

je vhodnější nepurinový inhibitor febuxostat, který má duální vylučování – na rozdíl od alopurinolu.

V KV prevenci je vhodné začít dávkou alopurinolu 100 mg/den a postupně titrovat dle dosažené hladiny KM. Při titraci dávky by měly kontroly probíhat 1x za 4–6 týdnů. Alopurinol je obvykle dobře snášen. Závažné nežádoucí účinky alopurinolu jsou vzácné. Jako častý nežádoucí účinek se objevuje pouze kožní vyrážka, méně časté jsou zvracení, nevolnost, průjem a asymptomatické zvýšení jaterních testů (71). Je zde ale riziko vzácných potenciálně závažných život ohrožujících (20–30% mortalita) kožních nežádoucích reakcí (SCAR). SCAR související s alopurinolem se obvykle objevují do osmi týdnů po zahájení léčby s incidencí < 0,1 % pacientů. Důležité je, že riziko vzniku SCAR je při léčbě alopurinolem cca 100x vyšší u pacientů s HLA-B*5801. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout proto doporučuje testování na přítomnost alely HLA-B*58:01 u vybraných subpopulací se zvýšeným rizikem syndromu přecitlivělosti na alopurinol – jedinci korejského, tchajwanského a han-čínského původu a pacienti s CKD ≥ 3 . Kontraindikováno je současně podávání alopurinolu a thiopurinových léčiv (azathioprin, 6-merkaptopurin a thioguanin), které způsobuje thiopurinovou toxicitu.

5. krok – Udržování cílové hladiny KM

Po dosažení cílové sérové hladiny KM se antihyperurikemická léčba nevyžaduje. Je potřeba pacienta nadále monitorovat se stanovením hladiny KM 2x ročně u stabilizovaných nemocných. Lze využít nezátěžový testu compliance – stanovení oxypurinolu v moči – který detekuje užití alopurinolu v posledních 24–48 hodinách. Podle klinických zkušeností dosahuje non-compliance zhruba 30 %.

Hyperurikemie přispívá k rozvoji KV, metabolických a renálních onemocnění nezávisle na přítomnosti dny, tj. již při nižších sérových hladinách KM, než při jakých dochází k tvorbě a depozici krystalů. Dlouhodobá expozice vysokým sérovým hladinám KM zvyšuje KV riziko. Jde o důsledek interakce mezi účinky vysoké hladiny KM, zvýšené aktivity XO a oxidativním stresem, které působí prozánětlivě a podporují rozvoj aterosklerózy. KV riziko spojené s HU je dáno především zvýšenou aktivitou XO, naopak KV riziko spojené s HU v důsledku snížené renální exkrece tak zvýšené není. Při identifikaci pacientů, u nichž je potřebné snížit hladinu KM z důvodu KV prevence, je třeba kromě urikemie stanovit index sKM/sCr . U pacientů se zvýšeným KV rizikem (hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním) a hodnotou indexu $sKM/\mu mol/l / sCr/\mu mol/l \geq 3,6$ je v KV prevenci třeba nasadit inhibitor XO. V 1. linii je doporučen alopurinol s postupným titrováním dávky k dosažení cílové hladiny KM < 360 $\mu mol/l$ u mužů a < 300 $\mu mol/l$ u žen. Snížení aktivity XO vykazuje slibné účinky v KV prevenci a dokládá význam metabolismu KM při rozvoji KV onemocnění.

Tab. 2. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperurikemie v KV prevenci v 5 krocích (3)

1. KROK	Stanovení sérové hladiny KM a poměru sKM/sCr
2. KROK	Optimalizace stávající medikace
3. KROK	Úprava životního stylu
4. KROK	Nasazení inhibitoru XO a úprava dávky k cílové hodnotě KM
5. KROK	Udržování cílové hladiny KM se stanovením hladiny 2x ročně a bez vysazení léčby