

diovaskulární úmrtí. Několik klinických studií uvádí kyselinu močovou v séru jako prediktivní marker kardiovaskulárních následků. Ačkoli kauzalita mezi hyperurikemií a kardiovaskulárními onemocněními zůstává kontroverzní, zájem o kyselinu močovou roste vzhledem k rostoucí prevalenci hyperurikemie ve světě (4, 5).

Hyperurikemie se může podílet na akceleraci CKD. Patogeneze poškození ledvin vyvolané kyselinou močovou zahrnuje více mechanismů – endoteliální dysfunkce, aktivace systému renin-angiotenzin, snížená produkce oxidu dusnatého, fibróza intersticia a oxidační stres přispívají ke glomerulární hypertenzi, hypertrofii a případné skleróze. Vzhledem k zjištění této souvislosti byly provedeny klinické studie, které hodnotily vztah mezi léčbou snižující hladinu kyseliny močové a progresí CKD, avšak s nejednoznačnými výsledky (4, 5, 6).

Možný vztah kyseliny močové a onemocnění ledvin je již zkoumán více než 100 let (7). Mahomed v 70. letech 19. století předpokládal, že zvýšení kyseliny močové v séru souvisí se zvýšením krevního tlaku. Brzy poté skotský autor Haig<sup>1</sup> postuloval, že kyselina močová zprostředkovává mnoho nemocí včetně chronického onemocnění ledvin, hypertenze, diabetu a „revmatismu“ (8).

Problematickým aspektem hodnocení úlohy kyseliny močové při rozvoji nebo progresi chronického onemocnění ledvin je množství faktorů v každé studii, které mohou ztížit hodnocení nálezů. Konkrétním příkladem může být relativně malá výpovědní hodnota urikemie oproti intracelulární koncentraci kyseliny močové, kterou lze stanovovat jen problematicky. Vzhledem k tomu, že kyselina močová je převážně odstraňována z 66 % ledvinami, je pokles GFR téměř vždy spojen se zvýšením kyseliny močové v séru. Definitivní zodpovězení otázky, zda je hyperurikemie jen laboratorním korelátem, nebo aktivním promotorem bludného kruhu zhoršování funkce ledvin, vyžaduje klinické studie s dobře definovanou studijní populací, které dosud nebyly provedeny. U pacientů se závažným zvýšením kyseliny močové se mohou vyvinout ledvinové konkrementy, které mohou způsobit nespecifické opakované poškození v důsledku obstrukce, infekce nebo obojího a mohou se u nich vyvinout intratubulární nebo intraparenchymové urátové krystaly. V případě urátové nefropatie však nejde o mechanismus relevantní pro běžnou populaci, která dnou netrpí.

## Role farmakoterapie

Inhibitory xantinoxidázy představují první linii v léčbě hyperurikemie. Alopurinol je purinový inhibitor, febuxostat je zástupcem nepurinových inhibitorů xantinoxidázy. V listopadu 2017 vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv varování týkající se užívání febuxostatu kvůli jeho potenciální korelaci se zvýšeným rizikem kardiovaskulární mortality, a proto je třeba jej užívat s opatrností (9).

Druhou linií představují urikosurika (probenecid a benzbromaron), která působí prostřednictvím inhibice URAT1 (urátový transportér – membránový protein na apikální straně buněk ledvinových tubulů, zodpovědný za reabsorpci urátů z moči, čímž ovlivňuje koncentraci kyseliny močové v krvi) a GLUT9 (relativně nově objevený vysokokapa-

citní urátový transportér) (10, 11). Nedávno bylo prokázáno, že užívání benzbromaronu může být spojeno s nižším rizikem cévní mozkové příhody u pacientů s diagnostikovanou dnou, závažnou limitací jeho použití je však hepatotoxický efekt (12). Ve vývoji jsou novější urikosurika a novější inhibitory xantinoxidázy.

Rekombinantní a pegylované urikázy (např. rasburikáza) se užívají v léčbě akutní urátové nefropatie zejména při cytotoxické léčbě v hematologii a onkologii.

Inhibitory SGLT2 rovněž vedou ke snižování hladiny kyseliny močové, zejména u diabetiků a osob s CKD. Inhibice SGLT2 zvyšuje intraluminální glukózu, která bude komperuje s reabsorpcí kyseliny močové prostřednictvím GLUT9b. Jejich nefroprotektivní efekt však je mimořádně komplexní a sahá dalece za efekty na snížení kyseliny močové (13).

Ke snížení hladiny kyseliny močové rovněž vedou estradiol a losartan, v jejichž případě jde o důsledek inhibice URAT1 a GLUT9 (14). Fenofibrát působí pouze prostřednictvím inhibice URAT1 (15).

## Studie zaměřené na snižování kyseliny močové u CKD

V nedávné době byly dokončeny a publikovány dvě velké, dlouho očekávané randomizované kontrolované studie (RCT), které zkoumaly vlivu alopurinolu na progresi CKD. Zahrnuly pacienty s vysokým renálním rizikem, kteří měli buď albuminurii, nebo prokázány rychlý pokles odhadované GFR (eGFR).

Ve studii Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) byl alopurinol testován proti placebu u 530 pacientů s diabetem 1. typu a známými onemocněními ledvin, tj. mírným až středním zvýšením albuminurie a eGFR mezi 45 a 100 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> (s průměrnou hodnotou přibližně 70 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>) nebo významným úbytkem GFR, tj. > 3 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>/rok, v předchozích 3–5 letech.

Kontrolovaná studie, která hodnotila zpomalení progresi onemocnění ledvin v důsledku inhibice xantinoxidázy (CKD-FIX), zahrnovala 363 diabetických i nediabetických pacientů s CKD ve stadiu 3 nebo 4 (průměrná hodnota eGFR přibližně 30 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>) a poměrem albuminu ke kreatininu (ACR) ≥ 265 mg/g nebo mírou poklesu eGFR ≥ 3,0 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> v předchozích 12 měsících (15,16).

V obou studiích byl pokles eGFR během sledování významný (přibližně -2,5 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> za rok ve studii PERL a 3,3 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup> za rok ve studii CKD-FIX), což naznačuje, že obě studijní kohorty byly vystaveny vysokému riziku progresi do konečného stadia ledvinového selhání (end stage kidney disease, ESKD), což je klinická situace, v níž by potenciální přínos léčby pro ledviny mohl být relevantní a snadno prokazatelný. Kromě toho bylo v obou studiích dosaženo účinného a trvalého snížení kyseliny močové v rameni s aktivní léčbou ve srovnání s placebem. Ve studii PERL se průměrná kyselina močová snížila ve skupině s alopurinolem z 363 μmol/l na počátku na 232 μmol/l v průběhu léčby, zatímco ve skupině s placebem zůstala na hodnotě 363 μmol/l. Podobně ve studii CKD-FIX zůstala průměrná hladina kyseliny močové ve skupině s placebem konstantní a ve skupině s alopurinolem

1. Alexander Haig (19. ledna 1853 – 6. dubna 1924) FRCP byl skotský lékař, odborník na výživu a propagátor vegetariánské diety. Byl znám především jako průkopník diety bez kyseliny močové.