

fruktóza-1fosfátu vede k vyčerpání ATP a anorganického fosforu, což zvyšuje rozklad nukleotidů na UA (45).

## Léčba snižující hladinu UA (ULT)

### ULT

Xantinoxidáza (XO) je enzym, který ovlivňuje rychlost a katalyzuje tvorbu UA v metabolismu purinů a podílí se na tvorbě reaktivních forem kyslíku. Alopurinol je klasifikován jako purinový inhibitor XO, zatímco febuxostat a topiroxostat jsou nepurinové inhibitory XO. Tyto inhibitory XO vykazují antioxidační vlastnosti tím, že snižují produkci reaktivních forem kyslíku během metabolismu purinů a zůstávají první volbou léčby hyperurikemie. Urikosurika jsou stále léky druhé volby nebo alternativními léky, přičemž novější doporučení podporují kombinaci látek, jako jsou inhibitory XO a urikosurika, pokud monoterapie není účinná (46, 47). Probenecid snižuje UA v séru inhibicí URAT1 a GLUT9 a je prototypem urikosurické látky (48). Benzbromaron je účinný urikosurický lék, který působí inhibicí URAT1 a GLUT9. Bylo prokázáno, že benzbromaron je účinnější než probenecid, když se používá jako doplněk k 300 mg alopurinolu denně, přičemž 92 % účastníků dosáhlo cílové hodnoty UA v séru 297,425  $\mu\text{mol/l}$  (49).

Nové důkazy o možné roli hyperurikemie v kardiovaskulárních a metabolických komorbiditách vedly k vývoji novějších látek. Lesinurad a arhalofenát jsou inhibitory URAT1 a OAT4 (48).

## Strategie léčby

### Režimová opatření

Účinnost diety a farmakoterapie při léčbě hyperurikemie se liší v závislosti na přístupu ke snižování hladiny kyseliny močové v krvi. Dieta s nízkým obsahem purinů je založena na omezení potravin bohatých na puriny, jako jsou maso, zejména vnitřnosti, mořské plody, káva a alkohol. Snižování konzumace těchto potravin může pomoci snížit produkci kyseliny močové v těle. Dále je doporučeno zvýšit příjem vody, což může podpořit rychlejší eliminaci kyseliny močové ledvinami. Režimová opatření lze považovat za bezpečnější vzhledem k absenci potenciálních nežádoucích účinků farmakoterapie a nezatěžují pacienta nutností pravidelného užívání medikace. Na druhou stranu může být dlouhodobé udržování dietních opatření pro pacienta obtížné a není tak zaručena stabilní kontrola hladiny kyseliny močové.

### Farmakologické postupy

Kromě dietních a režimových opatření je dále možné ovlivnit hladinu UA farmakoterapií. V současnosti se doporučuje trvale snižovat hladinu kyseliny močové alespoň pod úroveň 360  $\mu\text{mol/l}$  z toho důvodu, že rozpustnost urátů v tělních tekutinách je snížena a vede potenciálně ke krystalizaci při hodnotách okolo 360–400 a více  $\mu\text{mol/l}$ . Zda asymptomatickým pacientům nasadit farmakoterapii, či nikoli, je stále předmětem diskuze. Je vždy potřeba zvážit přínos farmakoterapie nad riziky. Chybí studie, které by jednoznačně prokazovaly přímý přínos léčby asymptomatické hyperurikemie na snížení rizika a komplikací. Hypourikemická léčba je indikována u pacientů s opakovanými dnávy

záchvaty, dnávy, tofy, chronickou dnou a urátovou nefrolitiázou. Po první manifestaci dny by léčba měla být zahájena co nejdříve, zejména u mladých pacientů (< 40 let) při zvýšení hladiny UA (> 480  $\mu\text{mol/l}$ ) a u pacientů s komorbiditami (chronické onemocnění ledvin, hypertenze, ICHS, srdeční selhání). Jestli, že se nám nepodaří ovlivnit příčinu hyperurikemie (např. vliv medikace, cytotoxické léčby, obezita), je nezbytné, aby byla terapie nastavená dlouhodobě, často doživotně. Cílem je dosáhnout a dlouhodobě udržet hladiny UA pod 360  $\mu\text{mol/l}$ . Pokud se nám podaří těchto cílů dosáhnout, můžeme očekávat pokles frekvence dnávy, zmenšení velikosti dnávy tofů a vymizení urátových depozit. Mezi další efekty léčby může patřit i příznivý vliv na renální funkce a kardiovaskulární systém. Výraznější snížení urikemie až pod úroveň 300  $\mu\text{mol/l}$  může potenciálně urychlit vymizení dnávy tofů a příznaků dny. Toto snížení se doporučuje jako dočasné řešení u pacientů s těžkým onemocněním až do úplného rozpuštění urátových krystalů a vymizení příznaků dny. Léčbu je dobré zahajovat nízkými dávkami a postupně upravovat, aby bylo dosaženo maximálního efektu léčby a postupná titrace předešla vzniku nežádoucích účinků zmíněných níže. Důležité je pacienta informovat o zvýšení incidence dnávy záchvatů ze začátku terapie. Je doporučováno po dobu až šesti měsíců od zahájení hypourikemické terapie pacientům předepsat kolchicin v dávce 0,5–1 mg/den nebo NSAID – nesteroidní antiflogistika. Mezi základní léky hypourikemické terapie patří inhibitory XO – alopurinol a febuxostat, které lze v určitých případech nahradit nebo kombinovat s urikosuriky – lesinurad, benzbromaron, probenecid (64).

## Mechanismy účinku základních léků

### Alopurinol

Alopurinol je nejdéle používaným a nejrozšířenějším hypourikemickým lékem. Pro pacienty s normální funkcí ledvin je doporučena úvodní dávka 100 mg denně. Tato dávka by měla být postupně zvyšována o 100 mg každé 2–4 týdny, dokud není dosaženo požadovaného snížení urikemie. U pacientů s normální funkcí ledvin může maximální dávka dosáhnout až 800 mg denně, přičemž dávky vyšší než 300 mg by měly být rozděleny do několika denních podání. Zvýšení dávky alopurinolu na 600 mg denně může vést k dosažení terapeutického cíle u až 78 % pacientů. Vzhledem k renální clearance alopurinolu je u pacientů s ledvinnou nedostatečností nutné upravit dávkování podle glomerulární filtrace. Tato doporučení však často komplikují efektivní léčbu hyperurikemie u těchto pacientů. Alopurinol se v játrech metabolizuje na aktivní metabolit oxypurinol, který je primárně vylučován ledvinami. Při snížené clearance dochází k hromadění oxypurinolu v těle, což zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Dále může omezení maximální dávky snížit účinnost léčby, zejména u pacientů s výrazně zvýšenými hladinami kyseliny močové. U starších pacientů není nutná úprava dávky, pokud nemají sníženou funkci ledvin. Léčba alopurinolem může být spojena s vedlejšími účinky, jako jsou kožní a gastrointestinální potíže, zvýšení jaterních testů nebo bolesti hlavy. Při předepisování je potřeba mít na vědomí, že není optimální kombinovat alopurinol s perorálními antikoagulancii, teofylinem a léky metabolizovanými XO (azathioprin, merkaptopurin) (64).