

Febuxostat

Febuxostat je indikován, pokud léčba alopurinolem nevede k požadovaným výsledkům nebo není vhodná. V klinických studiích se ukázalo, že febuxostat je efektivnější než alopurinol při dosažení cílových hladin urikémie, a to i u pacientů s vysokou urikémií a sníženou funkcí ledvin. Standardní počáteční dávka je 80 mg denně, kterou lze zvýšit na 120 mg, pokud po 2–4 týdnech léčby hladina urikémie neklesne pod 360 $\mu\text{mol/l}$. Pacientům se závažnými kardiovaskulárními problémy se febuxostat nedoporučuje, pokud jsou dostupné jiné účinné možnosti léčby. Bylo zaznamenáno, že febuxostat je spojen s vyšším rizikem závažných kardiovaskulárních příhod ve srovnání s alopurinolem, což vedlo FDA k vydání varovného prohlášení. Vedlejší účinky febuxostatu jsou vzácné a zahrnují vyrážky, zvýšení jaterních enzymů, průjem a bolesti kloubů. Lékové interakce febuxostatu jsou podobné těm u alopurinolu (64).

Léčba hyperurikémie a vztah k prevenci kardiovaskulárních příhod

Souvislost mezi kyselinou močovou a kardiovaskulárním rizikem byla poprvé identifikována v 60. letech minulého století (65). Zvýšené hladiny UA v krvi se ukazují jako významný prediktor kardiovaskulárních onemocnění i celkové mortality bez ohledu na to, zda jsou důsledkem nadměrné tvorby nebo sníženého vylučování (65). Zvýšená hladina UA v krvi je asociována jak s vyšším výskytem rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndromu a chronického onemocnění ledvin), tak s kardiovaskulárními onemocněními jako takovými (66). U kardiovaskulárních onemocnění byl prokázán vztah zvýšené hladiny kyseliny močové s vyšším výskytem fibrilace síní a s horší prognózou u pacientů se srdečním selháním (67). Hyperurikémie je také nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční (IČS) a konečně byla asociována i se zvýšeným rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin a celkovou mortalitou (68).

Méně jasný se zdá být vliv snížení hladiny UA pomocí farmakoterapie u asymptomatických pacientů s hyperurikémií na snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění. Byl v některých studiích byl tento efekt prokázán, tak např. v randomizované studii u starších pacientů s IČS vliv na snížení nežádoucích kardiovaskulárních příhod pomocí alopurinolu prokázán nebyl (68). Zdá se také, že vztah hladiny kyseliny močové a výskytu kardiovaskulárních příhod není lineární. Z dostupných studií vyplynulo, že osoby s hladinou kyseliny močové pod 378 $\mu\text{mol/l}$ vykazují trend ke snížení kardiovaskulárního rizika. Naopak u osob, jejichž hladina klesne pod 216 $\mu\text{mol/l}$, byl pozorován trend ke zhoršení výsledků (69). Podle dalších kohortových studií vztah mezi hladinou kyseliny močové a celkovou úmrtností nebo úmrtností na kardiovaskulární onemocnění často sleduje vzorec křivky ve tvaru písmene U nebo J (69).

Rozdíly v ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod velmi pravděpodobně existují mezi jednotlivými preparáty užívanými ke snížení hladiny kyseliny močové. Febuxostat byl ve velké randomizované studii u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárních úmrtí ve srovnání s alopurinolem, což vedlo regulačními orgány k vydání varování (70). Byl se tento efekt nepotvrdil v následující peregistrační studii ani metaanalýze, preskripce febuxostatu u pacientů s již známým kardiovaskulárním onemocně-

Tab. 2. Základní výstupy expertního konsenzu (72)

Hyperurikémie představuje KV-rizikový faktor.
<ul style="list-style-type: none"> ■ U pacientů s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, kumulací KV-rizikových faktorů či KVO je třeba stanovit hladinu KM a při zjištění hyperurikémie také index sKM/sKR. ■ V prevenci KV-rizika je třeba zahájit intervenci při hodnotách indexu sKM$\mu\text{mol/l}$/sKR$\mu\text{mol/l}$ $\geq 3,6$. Ten identifikuje pacienty s HU v důsledku zvýšené produkce KM, která je spojena se zvýšeným KV-rizikem. ■ Pacienty je třeba edukovat o rizicích spojených s HU a o úpravě životního stylu (omezení konzumace fruktózy (slazené nápoje), vnitřností, mořských plodů, alkoholu, udržování zdravé tělesné hmotnosti a dostatečné hydratace). ■ Léčba je vedena k cílovým hladinám KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a < 300 $\mu\text{mol/l}$ u žen. Poklesy koncentrace KM < 240 $\mu\text{mol/l}$ nejsou pravděpodobně spojeny s benefitem. ■ Terapií první volby je inhibitor XO alopurinol, který se podává v postupně titrovaných dávkách obvykle v rozmezí od 100 do 300 mg/den. Do dosažení cílové hladiny KM jsou vhodné kontroly po 4–6 týdnech. ■ Léčba má pokračovat i po dosažení cílové hladiny KM při pravidelném monitorování 2x ročně.

ním by měla být vedena s opatrností a za pravidelné monitorace (70). Možným patofyziologickým mechanismem, který vedl k vyššímu výskytu kardiovaskulárních příhod, je narušování antioxidačních vlastností UA, což omezuje její schopnost neutralizovat reaktivní formy kyslíku (69). Ve velké metaanalýze studií terapie alopurinolem snížila riziko kardiovaskulárních příhod (relativní riziko 0,61, 95% konfidenční interval 0,46–0,80), celkově bylo ale užívání preparátů na snížení hladiny UA asociováno se zvýšeným rizikem celkové mortality (69).

V současnosti není léčba asymptomatické hyperurikémie doporučena Evropskou kardiologickou společností ani za účelem ovlivnění rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, ani v prevenci kardiovaskulárních onemocnění jako takových (71). Nicméně kolektiv českých a slovenských odborníků připravil v roce 2024 expertní konsenzus pro diagnostiku a léčbu zvýšené hladiny kyseliny močové u pacientů se zvýšeným KV-rizikem, který shrnul v bodech uspořádaných v tabulce 2 (72).

Závěr

Zvýšené hladiny UA jsou výsledkem nadprodukce nebo sníženého vylučování tohoto konečného metabolitu purinů, což vede k hyperurikémii. Hyperurikémie je silně spojena s rozvojem metabolického syndromu, jehož součástí je hypertenze, ateroskleróza, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemie. Moderní výzkum naznačuje, že vysoké hladiny UA přispívají k těmto onemocněním prostřednictvím různých molekulárních mechanismů, včetně zánětlivých reakcí, oxidačního stresu, inzulinové rezistence, endotelální dysfunkce a aktivace renin-angiotenzinového systému (RAAS). Fruktóza, která je častým sladidlem v potravinách, také zvyšuje hladiny UA a podporuje rozvoj metabolického syndromu a hyperurikémie. Inhibice xantinoxidázy (XO), klíčového enzymu v produkci UA, může snížit hladiny UA a souvisejících komplikací, což ukazuje na terapeutický potenciál zaměřený na regulaci hladin UA v prevenci a léčbě těchto onemocnění. Snížení hladiny UA je účinnou metodou pro zlepšení stavu, ale ne všechny látky snižující hladinu UA fungují stejně. V klinické praxi je třeba tyto látky používat s opatrností. Celkově je tedy důležité monitorovat a řídit hladiny UA, zejména u pacientů s rizikem rozvoje metabolického syndromu, kardiovaskulárních onemocnění a dalších souvisejících poruch.