

Alopurinol a urikosurika

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Předložený text stručně charakterizuje základní možnosti farmakoterapeutického ovlivnění hyperurikemie. Stále nejčastěji využívanou léčivou látkou v dané indikaci je alopurinol působící jako kompetitivní inhibitor xanthinoxidázy s potenciálem využití přesahujícím rámec pouhého ovlivnění urikemie. Stručně zmíněny jsou rovněž další látky, jakkoliv mnohé z nich nejsou aktuálně v ČR dostupné.

Klíčová slova: hyperurikemie, alopurinol, xanthinoxidáza, urikosurika, antiuratika, urikáza.

Allopurinol and uricosurics

The presented text briefly characterizes the basic possibilities of pharmacotherapeutic treatment of hyperuricemia. Allopurinol acting as a competitive xanthine oxidase inhibitor with a potential for use beyond the mere influence of uricemia is still the most commonly used active substance in this indication. Other substances are also briefly mentioned, although many of them are not currently available in the Czech Republic.

Key words: hyperuricaemia, allopurinol, xanthine oxidase, uricosurics, antiuratics, uricase.

Úvod

Kyselina močová je u člověka konečným produktem metabolismu purinů, neboť lidský homolog savčího genu urikázy (urát oxidázy) je strukturálně modifikován do neexprimovaného (pseudogenového) stavu. Zdraví jedinci tedy mají koncentrace urátů v séru blížící se teoretické hranici rozpustnosti urátu v séru (6,8 mg/dl).

Zdravý dospělý muž má celkovou tělesnou zásobu urátů přibližně 1 200 mg, což je asi dvojnásobek hodnoty normální dospělé ženy. Tento rozdíl mezi pohlavími lze vysvětlit zvýšením vylučování urátů ledvinami u žen v plodném věku v důsledku účinků estrogenních sloučenin, které pravděpodobně snižují počet aktivních renálních transportérů urátu, což má za následek menší renální tubulární reabsorpci kyseliny močové, a tím zvýšenou clearance urátů. Za fyziologických okolností se má za to, že veškerý urát naměřený v tělní zásobě je rozpustný urát. Pokud dojde k ukládání nerozpustných krystalů urátu (při dně), laboratorně zjištěný nález poněkud podhodnocuje tělesný urát (1).

Při disociační konstantě pKa přibližně 5,75 v krvi (respektive 5,35 v moči) je reakce



posunuta daleko doprava při normálním arteriálním pH 7,40. Výsledkem je, že většina kyseliny močové cirkuluje jako urátový aniont.

Neexistuje žádná všeobecně přijímaná definice hyperurikemie. Pro účely týkající se ukládání krystalů urátu je fyzikálně-chemická definice hyperurikemie založená na limitu rozpustnosti urátu v tělních tekutinách (tj. koncentrace, nad kterou je dosaženo stavu nasycení urátu v séru) široce preferována před statistickou definicí, přičemž odpovídá koncentracím urátů vyšším než přibližně 7 μg/dl (416 mmol/l) (1).

Farmakologické ovlivnění urikemie

Ke snížení urikemie jsou primárně doporučována nefarmakologická opatření – snížení konzumace potravin, které mohou vyvolat záchvaty dny zahrnující potraviny s vysokým obsahem purinů (např. červené maso, vnitřnosti, některé druhy mořských plodů (např. sardinky, koryšci), zelený hrášek, špenát, chřest, ořechy, alkoholické nápoje všech druhů, kukuřičný sirup s vysokým obsahem fruktózy a nápoje slazené cukrem apod.), snížení tělesné hmotnosti atd. Teprve po jejich selhání/nebo při iniciálně výrazně zvýšených hladinách kyseliny močové (okolo 500 μmol/l) je třeba přistoupit k farmakoterapii. Pro tento účel nejčastěji volíme urikosurika a urikostatika. Zatímco urikostatika (allopurinol, febuxostat, tisopurin, topiroxostat) jsou léčiva potlačující vznik kyseliny močové, urikosurika (benzbromaron, lesinurad, isobromindion, probenecid, sulfinpyrazon) potencují její vylučování ledvinami inhibicí zpětného vstřebávání. Zejména u velmi vysoké urikemie (např.