

v prevenci či léčbě tumor-lysis syndromu) lze využít rovněž enzymů katalyzujících oxidaci kyseliny močové, tj. urát oxidáz, na ve vodě lépe rozpustný alantoin (rasburikáza, peglotikáza).

V České republice v době přípravy tohoto článku jsou z uvedeného přehledu registrovány pouze alopurinol, febuxostat a rasburikáza.

Urikostatika

Alopurinol

Alopurinol byl původně syntetizován jako kandidátní cytostatikum, avšak bylo zjištěno, že postrádá antineoplastickou aktivitu. Následné testy ukázaly, že se jedná o inhibitor xanthinoxidázy, jenž se pozléze ukázal být klinicky užitečný pro léčbu dnů.

Alopurinol je analogem hypoxanthinu, tj. na rozdíl od febuxostatu má purinovou strukturu. Jeho aktivní metabolit, oxypurinol (aloxanthin), je analogem xanthinu. Inhibuje xanthinoxidázu, čímž zabraňuje syntéze urátů z hypoxanthinu a xanthinu. Alopurinol se používá k léčbě hyperurikemie u pacientů se dnou a k její prevenci u pacientů s hematologickými malignitami, kteří se chystají podstoupit chemoterapii. I když je základním patofyziologickým podkladem většiny pacientů se dnou spíše vylučování než nadprodukce, alopurinol zůstává účinnou terapií.

Vysoká výchozí koncentrace plazmatického urátu vyžaduje vysokou dávku alopurinolu ke snížení plazmatického urátu pod doporučené koncentrace. Dávka je tedy závislá pouze na koncentraci plazmatického urátu před léčbou a není ovlivněna funkcemi ledvin (2).

V nepřítomnosti alopurinolu je dominantním purinem v moči kyselina močová. Během léčby alopurinolem zahrnují puriny v moči hypoxanthin, xanthin a kyselinu močovou. Protože každý z nich má svou nezávislou rozpustnost, snižuje se koncentrace kyseliny močové v plazmě a zvyšuje se vylučování purinů, aniž by byly močové cesty vystaveny nadměrné zátěži kyselinou močovou. Navzdory zvýšeným koncentracím během léčby alopurinolem jsou hypoxanthin a xanthin účinně vylučovány a nedochází k ukládání ve tkáních. U pacientů s velmi vysokou zátěží urátů před léčbou alopurinolem existuje malé riziko xantinových kamenů, které lze minimalizovat hojným příjmem tekutin a alkalizací moči kombinacemi hydrogenuhličitanu sodného či např. citrátu draselného.

Alopurinol rovněž usnadňuje rozpouštění tofů a zabraňuje rozvoji nebo progresi chronické dnové artritidy snížením koncentrace kyseliny močové v plazmě pod hranici její rozpustnosti. Tvorba kamenů z kyseliny močové prakticky mizí s terapií, což zabraňuje rozvoji nefropatie. Jakmile dojde k významnému poškození ledvin, alopurinol již nedokáže obnovit funkci ledvin, avšak může zpomalit progresi onemocnění (3).

Hypourikemický účinek alopurinolu se zvyšuje relativně málo se zvyšujícími se denními dávkami léčiva. Například byla zaznamenána průměrná plazmatická koncentrace urátu 62 ± 12 % hodnot před léčbou po 200 mg/den po dobu delší než 1 týden a 56 ± 13 % po 300 mg/den (3). Důležité je, že vliv alopurinolu na oxypurinolu na plazmatickou koncentraci urátu je významně nižší u starších pacientů než u mladých jedinců, i když plazmatické hladiny oxypurinolu byly vyšší u starších osob. Tato pozorování naznačují snížený inhibiční účinek alopurinolu ve stáří (4).

Předpokládaným mechanismem účinku alopurinolu na ledvinové kameny je indukované snížení koncentrace kyseliny močové v moči, což může zlepšit rozpustnost vápenatých solí (5).

Alopurinol nachází své klinické uplatnění především u:

- 1) nadprodukce kyseliny močové (24hodinové vylučování kyseliny močové močí > 800 mg při běžné dietě nebo > 600 mg při dietě s omezeným množstvím purinů),
- 2) osob s renální insuficiencí, nefrolitiázou nebo dnou s tofy,
- 3) nemocných s rizikem rozvoje nefropatie vyvolané kyselinou močovou.

Obvyklá udržovací dávka pro dospělé je 200–300 mg/den; iniciálně je často volena dávka 100 mg/den. Dlouhý poločas oxypurinolu umožňuje dávkování jednou denně. Velmi důležité je upravit dávku u osob s chronickým onemocněním ledvin, z důvodu možného zvýšeného rizika nežádoucích účinků.

Obecně však alopurinol bývá dobře snášen většinou pacientů, třebaže se mohou objevit hypersenzitivní reakce (včetně např. DRESS syndromu). Vzhledem k tomu, že kožní exantém může přejít v závažnou hypersenzitivní reakci, pacienti, u kterých se objeví, by měli alopurinol vysadit. Hepatotoxicita, útlum kostní dřene a intersticiální nefritida jsou závažné, ale naštěstí jen vzácně popisované nežádoucí účinky alopurinolu.

Febuxostat

Febuxostat je perorálně podávaný inhibitor xanthinoxidázy, který byl prvně schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2009 pro dlouhodobou léčbu hyperurikemie u pacientů se dnou. V ČR je aktuálně schválen ve formě 80 a 120 mg potahovaných tablet určených k:

- 1) léčbě chronické hyperurikemie u stavů, kdy již došlo k vytvoření urátových depozit (včetně anamnézy nebo přítomnosti dnových tofů a/nebo dnové artritidy),
- 2) prevenci a léčbě hyperurikemie u dospělých pacientů podstupujících chemoterapii hematologických malignit, kteří jsou středně až vysoce ohroženi syndromem nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom).

Febuxostat je hrazen v léčbě chronické hyperurikemie u pacientů, u nichž je alopurinol kontraindikován nebo intolerován, a to z důvodů řádně uvedených v klinické dokumentaci, nebo u pacientů, u nichž není maximální tolerovanou dávkou alopurinolu dosaženo hodnoty kyseliny močové 360 $\mu\text{mol/l}$ nebo nižší. Pokud je v průběhu dvou po sobě následujících kontrolních vyšetření zjištěno, že hladina urikemie po zahájení léčby febuxostatem neklesá, léčba febuxostatem není nadále hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Febuxostat inhibuje xanthinoxidázu a zabraňuje syntéze urátů z hypoxanthinu a xanthinu (6). Febuxostat se používá k léčbě hyperurikemie u stavů, kdy již došlo k ukládání urátů (včetně anamnézy nebo přítomnosti tofů a/nebo dnové artritidy) (7, 8).

Febuxostat 10–120 mg/den v závislosti na dávce snižuje průměrné hodnoty urikemie oproti výchozí hodnotě o 25–70 % u zdravých dobrovolníků; 24hodinové vylučování kyseliny močové močí 8. den bylo sníženo o 46–77 % ve srovnání s placebem. Oba tyto účinky se ustálily