

Význam kyseliny močové a terapie alopurinolem v ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění

Aleš Linhart, Daniel Rob

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA

Souhrn

Zvýšená hladina kyseliny močové je velice častá u pacientů s kardiovaskulárními, renálními i metabolickými onemocněními. Její role v patogenezi těchto onemocnění je již desítky let předmětem výzkumu a diskusí. Alopurinol, který je v klinické praxi užíván již téměř 50 let, je lékem první volby v terapii dny. Díky své efektivitě spojené s nízkou cenou a dobře známým rizikovým profilem je široce předepisovaným lékem. Preskripce u pacientů s asymptomatickou hyperurikémií a kardiovaskulárními onemocněními je však stále kontroverzní. Tato práce se zaměřuje na narůstající evidenci experimentálních a klinických studií, které nasvědčují tomu, že kyselina močová hraje v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění kauzální roli. Na základě současných dat se zdá, že terapie alopurinolem by mohla mít u řady z těchto onemocnění pozitivní klinický efekt.

Klíčová slova: alopurinol – dna – hyperurikémie – inhibice xantinoxidázy – kardiovaskulární onemocnění – kyselina močová

The role of uric acid and allopurinol therapy in cardiovascular disease

Summary

Uric acid elevation is very common among patients with cardiovascular, renal and metabolic diseases. The role of uric acid in the pathogenesis of these diseases has been subject of intensive research and scientific discussions for decades. Allopurinol, which has been used in clinical practice for almost 50 years, is the drug of first choice for long-term control of gout. Due to its efficiency, low price and well-known risk profile, it is a widely prescribed drug. However allopurinol treatment in patients with asymptomatic hyperuricemia and cardiovascular diseases is still controversial. This review summarizes the increasing evidence of experimental and clinical studies suggesting that uric acid may play a causal role in cardiovascular disorders pathogenesis. The current evidence suggests that allopurinol therapy could provide a clinical benefit in the prevention and treatment in many of these conditions.

Key words: allopurinol – cardiovascular diseases – gout – hyperuricemia – uric acid – xantin-oxidase inhibition

Úvod

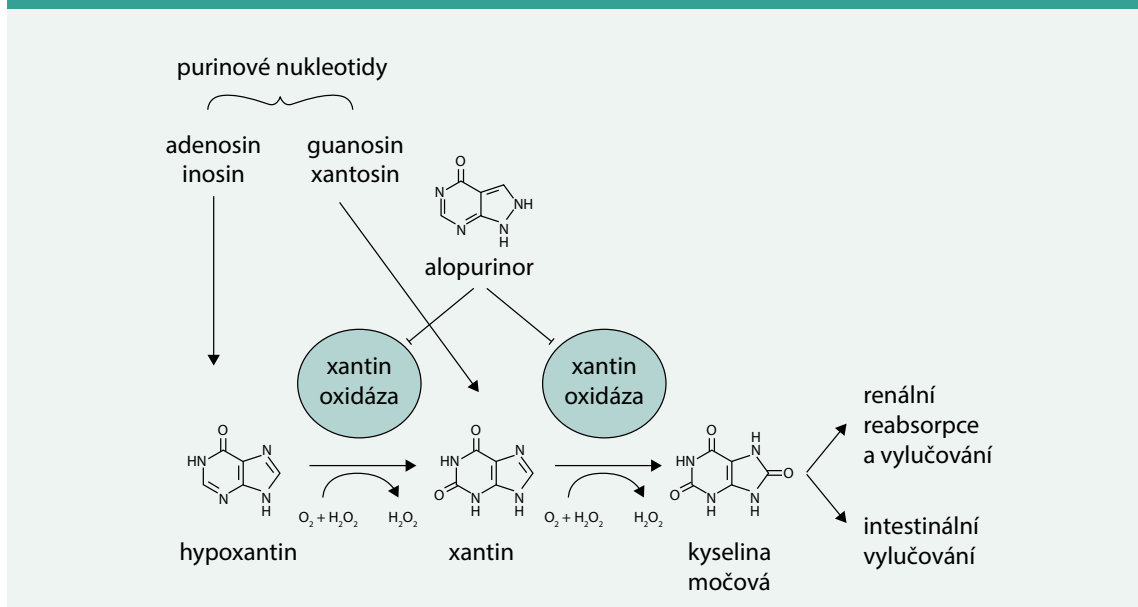
Klinické spojení mezi kyselinou močovou (KM), dnou, onemocněními ledvin a kardiovaskulárními chorobami je známo dlouhou dobu. Avšak teprve epidemiologické studie prokázaly, že existuje různě silný vztah mezi jejími hladinami a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou i v obecné populaci [1]. Je nepochybné, že jedinci se sklonem k vyšším hladinám KM akumulují řadu dalších rizikových faktorů, zejména v rámci metabolického syndromu. I po adjustaci těmito asociovanými riziky je možno prokázat vliv hyperurikémie na výskyt srdečního selhání a cévních mozkových příhod (CMP) [2]. Experimentální data naznačují, že KM má přímý vliv na endoteliální funkci, regulaci výše krevního tlaku (TK) renin-dependentním mechanismem a ovlivňuje proliferativní děje hladkého svalstva. Fylogeneticky mohl být tento mechanismus výhodný, což naznačuje

skutečnost, že u člověka, primátů, ptáků, plazů a některých obojživelníků existuje genetický defekt urikázy, která u jiných živočichů degraduje KM na allantoin [3]. Další mechanismy účinku KM mohou být vysvětleny zvýšením oxidativního stresu.

Terapie hyperurikémie je sice z formálního hlediska indikována především u nemocných trpících dnou, avšak léčba alopurinolem se běžně používá i u jedinců s asymptomatickým zvýšením hladin KM. V posledních letech přibývá dat o tom, že tato terapie by mohla být u některých kardiovaskulárních chorob racionální.

Metabolismus kyseliny močové a příčiny hyperurikémie

Kyselina močová je v lidském těle konečným produktem metabolismu purinových nukleotidů, tedy zejména adenosinu, guanosinu a inosinu (schéma 1). Její zvýšená

Schéma 1. Kyselina močová je v lidském těle konečným produktem metabolismu purinových nukleotidů, tedy zejména adenosinu, guanosinu a inosinu

hladina v krvi je stanovena hodnotou nad 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen [4,5]. Vyšší saturace krve KM zvyšuje riziko tvorby krystalů natrium urátu s následnou depozicí ve tkáních a klinickou manifestací dny [4].

Hladina KM je určena rovnováhou mezi jejím příjmem, tvorbou a eliminací. Potrava bohatá na puriny, u které byl prokázán vliv na riziko rozvoje dny, zahrnuje zejména masné výrobky a mořské plody [6]. Je zajímavé, že příjem zeleniny bohaté na puriny (luštěniny, květák, houby) riziko dny nezvyšuje. Významný vliv má zvýšený příjem alkoholu. Hlavním mechanismem jeho účinku je snížení exkrece KM a zvýšení její produkce (zvýšením degradace adenosintrifosfátu). Menším dílem se uplatňuje snížení exkrece dehydratací a metabolickou acidózou [7,8]. Epidemiologické studie naznačují, že zvýšené riziko dny je spojeno s konzumací piva a destilátů, nikoli však vína [9].

Na rozdíl od vžitých představ je konzumace kávy spojena s trendem k poklesu KM, velmi pravděpodobně mechanismem nezávislým na kofeinu [10]. Ke zvýšení KM vede také nadměrná konzumace fruktózy, jejímž bohatým zdrojem jsou krom ovoce především slazené nealkoholické nápoje [11].

Se zvýšeným buněčným obrátem nukleotidů se lze setkat u některých vrozených chorob (např. glykogen strádavých onemocnění), u maligních chorob s rozpadem tumorů, či po některých orgánových transplantacích [12]. Ke zvýšení hladin vedou také metabolické defekty, jako např. Lesch-Nyhanův a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Dominantní příčinou zvýšení KM je její snížené vylučování [13]. Eliminace KM se nejméně ze dvou třetin odehrává prostřednictvím ledvin. Pouze necelá jedna třetina připadá na vylučování trávicím traktem [14]. Re-

nální obrát KM závisí na její glomerulární filtraci, tubulární sekreci a postsekreční reabsorpci. Postižení všech mechanismů může vyústit v její snížené vylučování, či zvýšenou reabsorpci. K hyperurikémii tak může vést celá řada chorob postihujících renální funkce. Ke snížení sekrece KM vede také jakákoli metabolická acidóza díky kompetici organických kyselin s její tubulární sekrecí. Redukované vylučování KM je často přítomno u nemocných s inzulinovou rezistencí, diabetem a obezitou.

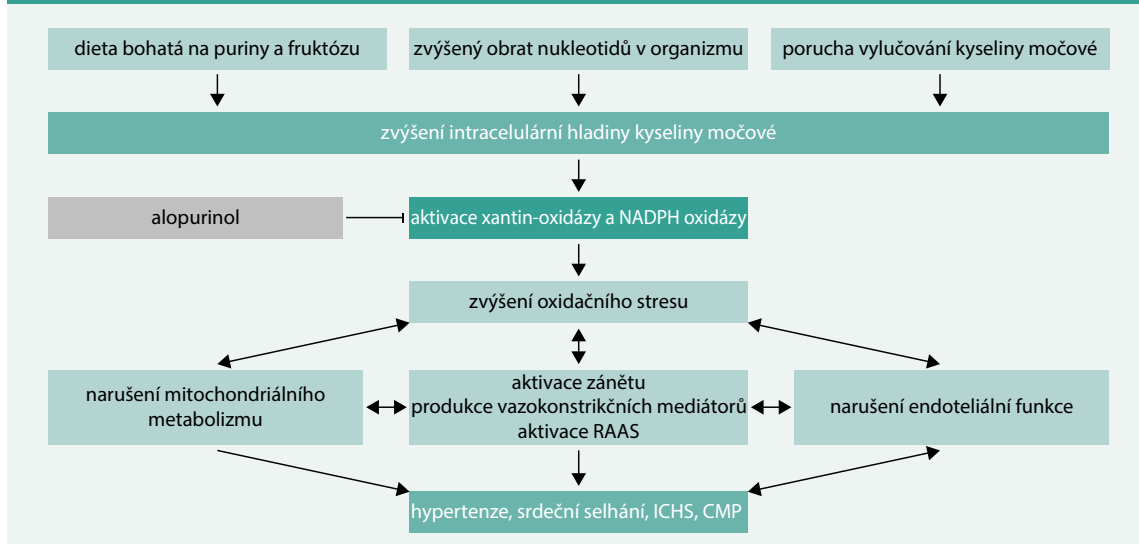
V klinické praxi se běžně užívá řada léků s antiurikovým efektem, z nichž nejčastěji jsou podávána diuretika a salicyláty, které tento efekt vykazují i v malých dávkách. Z ostatních léků interferujících s hladinami KM jmenujme cyklosporin, kyselinu nikotinovou a řadu cytostatik.

Renální transportní mechanismy pro KM mohou být ovlivněny hereditárními nebo indukovanými změnami transportérů pro její aniont [15]. Pro homeostázu KM je klíčový uráto-aniontový výměník – urátový transportér 1 (URAT1 – Urate Transporter 1) lokalizovaný na tubulech proximálního nefronu. Právě na tento transportér působí některé léky s urikosurickým efektem jako probenecid nebo losartan a zde s KM kompetují organické i anorganické kyseliny.

Hyperurikémie a dna

Celková prevalence hyperurikémie se podle různých studií pohybuje od 2 do 21 % [16]. Dna neboli arthritida uratica je krystaly indukovaná artropatie, ve které hraje KM klíčovou patogenetickou roli [17]. Bylo prokázáno, že rizikem jsou především hladiny nad 535 $\mu\text{mol/l}$, které v dlouhodobém sledování představují až 22% riziko rozvoje dny v horizontu 5 let [18].

Schéma 2. Předpokládaný mechanismus, kterým KM může hrát důležitou úlohu v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění, spočívá ve zvýšení oxidačního stresu, indukci vazokonstrikce a zánětu, přímém ovlivnění endoteliální funkce a aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)



Dna reprezentuje nejčastější zánětlivou artritidu v mužské populaci nad 40 let [19]. V současné době postihuje přibližně 1–2 % populace vyspělých zemí, a vyskytuje se zhruba 2krát častěji u mužů nežli u žen [20]. Incidence i prevalence hyperurikemie a dnové artritidy narůstá, a to především v populaci vyspělých zemí [21–23]. Za tímto nárůstem stojí řada faktorů, mezi nejvýznamnější z nich patří dieta a životní styl, stárnutí populace, ale také nárůst preskripce léků ovlivňující hladinu KM (především kyseliny acetylsalicylové a diuretik) [22,23].

Vliv hyperurikemie na kardiovaskulární onemocnění

V mnoha studiích bylo prokázáno, že jedinci se zvýšenou hladinou KM mají vyšší riziko rozvoje arteriální hypertenze [24], ischemické choroby srdeční (ICHS) [25], srdečního selhání [26] a CMP [27]. Mnoho autorů zvýšenou hladinu KM nepovažovalo za nezávislý rizikový faktor, ale pouze za ukazatel rizika, který je silně spojen s „klasickými“ rizikovými faktory v rámci metabolického syndromu [28].

V posledních letech dochází k posunu v nahlížení na úlohu KM nejen u kardiovaskulárních [29] a renálních onemocnění [30], ale také u diabetes mellitus [31] a metabolického syndromu [32]. K této změně pohledu vedly 3 klíčové faktory. Prvním z nich jsou výsledky experimentálních studií, které objevily potenciální mechanismy, kterými KM může rozvoj těchto onemocnění ovlivňovat [29]. Dále je to řada epidemiologických studií, jejichž výsledky ukazují, že hyperurikemie zůstává i po adjustaci nezávislým rizikovým faktorem morbidity a mortality [24,26,27,33,34]. V neposlední řadě změnu vnímání ovlivnila pozorování ukazující be-

nefit ovlivnění metabolismu KM léčbou alopurinolem [29,35].

Role kyseliny močové v případné patogenezi kardiovaskulárních onemocnění

V průběhu evoluce lidského rodu došlo přibližně před 15 milióny let ke ztrátě genu pro urikázu, tj. enzymu, který degraduje KM na rozpustnější allantoin [36]. U lidí je tedy KM konečným produktem metabolismu purinů. Novější studie naznačují, že ztráta urikázy mohla zvyšovat pravděpodobnost přežití díky zlepšené schopnosti udržet tukové zásoby a TK v období nedostatku potravy a diety chudé na sůl [3,37]. Tato evoluční výhoda našich předků se v dnešní době přebytku potravy proměnila v riziko kardiovaskulárních a metabolických onemocnění [29,35,37]. Předpokládaný mechanismus, kterým KM může hrát důležitou úlohu v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění, spočívá ve zvýšení oxidačního stresu, indukci vazokonstrikce a zánětu, přímém ovlivnění endoteliální funkce a aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) [29,38] (schéma 2).

Mnoho autorů, kteří odmítali roli KM v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, poukazovalo na její prokazatelný antioxidační efekt, který by měl být spíše protektivní [39–42]. Někteří autoři se domnívali, že zvýšení hladiny KM je mimo jiné příčinou příznivého klinického efektu diuretik [43,44]. Celá antioxidační hypotéza KM je však díky novým studiím podrobena značné kritice [15].

Vliv kyseliny močové na oxidační stres

Zatímco extracelulární působení KM má antioxidační efekt, novější studie ukázaly, že vstup KM do buněk a její

intracelulární působení je spojeno se zvýšením oxidativního stresu [45,46] a narušením funkce mitochondrií, které se podílí na rozvoji endoteliální dysfunkce [47,48]. Navození hyperurikémie u zvířat vede ke zvýšení oxidativního stresu a TK, které lze zvrátit pomocí antioxidační terapie [49]. Rovněž léky, které snižují hladinu KM, oxidativní stres redukuje [50–53].

Mnoho autorů se proto dnes domnívá, že právě vstup KM do buněk a její nitrobuňčný metabolismus hraje klíčovou roli v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění [15,29,38]. Tato hypotéza by zároveň vysvětlovala, proč inhibitory xantinoxidázy vykazují ve studiích zlepšení kardiovaskulární morbidita na rozdíl od urikosurik, která sice efektivně hladinu KM snižují, ale do nitrobuňčného mechanismu nezasahují [54].

Zánět, vazokonstrikce, aktivace destiček a renin-angiotenzin-aldosteron systému (RAAS)

Krystaly KM, které se vytvářejí u pacientů s dnou artritidou, indukují zánětlivou reakci, která je zodpovědná za klinické projevy dny [55]. Novější studie však přinášejí data o tom, že i rozpustná KM stimuluje produkci zánětlivých cytokinů [56,57]. To vede k aktivaci vazokonstrikčních mediátorů, jako je tromboxan, endotelin 1, angiotenzin II, a růstových faktorů, jako je platelet derived growth factor [29,48,56]. Nepřekvapí proto, že hladina KM (i u pacientů bez dnové artritidy) koreluje s hladinou zánětlivých markerů, jako je C-reaktivní protein [58,59]. Ateroskleróza i metabolický syndrom jsou stavy, ve kterých hraje zánětlivá reakce zásadní patogenetickou roli, na které se tak KM může významně podílet [60].

Endoteliální dysfunkce

Předchozí zmíněné mechanismy oxidativního stresu, aktivace zánětu, vazokonstrikce a aktivace RAAS mají významný vliv na endoteliální funkci. Zkoumán je i přímý vliv KM na endotel [61,62]. Zásadní roli v udržení správné funkce endotelu hraje produkce oxidu dusnatého (NO). V posledních letech byla publikována řada experimentálních prací, které ukazují, že vstup KM do buněk, který je spojen s aktivací xantinoxidázy a NADPH-oxidázy, může navozovat endoteliální dysfunkci přes inhibici produkce NO a narušení mitochondriálního metabolismu [29,47,61,62]. Zásadní je, že i klinické studie u pacientů léčených inhibitory xantinoxidázy (především pak vyššími dávkami alopurinolu) opakovaně prokazují zlepšení endoteliální funkce [51,53,63–71].

Vliv kyseliny močové na vznik a rozvoj arteriální hypertenze

Kyselina močová je jedním z regulátorů vodné a iontové homeostázy, který se primárně uplatňuje při sníženém přívodu sodíku. Její zvýšené koncentrace v experimentu vedou krom zmíněného oxidativního stresu také k aktivaci RAAS a ke zvýšení TK, které je nezávislé na poškození renálních funkcí [72–76]. Poměrně zásadním argumentem je doložený experimentální model, v němž

inhibice urikázy u krys vede k rozvoji hypertenze, která je reverzibilní při snížení hladiny KM pomocí inhibitorů xantinoxidázy i urikosurik [72,77,78].

Roli KM potvrzují i výsledky epidemiologických studií shledávající hyperurikemii nezávislým rizikovým faktorem rozvoje arteriální hypertenze [79–82]. Především u skupiny mladých pacientů to potvrdila i metaanalýza 18 prospektivních studií zahrnujících celkem 55 607 pacientů [24].

Epidemiologická data potvrzující riziko hyperurikémie

Nejrozsáhlejší recentní data pocházejí z rozsáhlého národního průzkumu zdravotního stavu obyvatelstva USA v letech 2007–2008 (NHANES) [83]. Hyperurikémie byla přítomna u 21 % dospělé populace. Prevalence dny v dospělé populaci dosáhla 3,9 % (6,1 milionů mužů a 2,2 milionů žen) [83]. Z 8,3 milionů obyvatel s dnou artritidou mělo 74 % arteriální hypertenzi, 71 % chronické onemocnění ledvin, 53 % trpělo obezitou, 26 % mělo diabetes, 24 % nefrolitiázu, 14 % překonalo infarkt myokardu, 11 % pacientů mělo srdeční selhání a 10 % prodělalo CMP. Čím vyšší byla hladina KM, tím vyšší byl výskyt těchto komorbidit [16].

Studie zkoumající riziko mortality asociované s hyperurikemií v minulosti přinesly rozporuplné výsledky. Zatímco studie NHANES-1 [34] identifikovala hyperurikemii jako nezávislý rizikový faktor spojený s kardiovaskulární mortalitou, experti z Framingham Heart Study Group [28] takovou asociaci nenašli. Od roku 2000 však několik velkých studií prokázalo, že vyšší hladina KM je nezávislým prediktorem celkové i kardiovaskulární mortality [84–87]. Pravděpodobně nejlépe provedeným výzkumem byla rakouská studie na 83 683 mužích, která našla významný vztah hyperurikémie k mortalitě na srdeční selhání a CMP [2]. Nakonec i v recentní metaanalýze 11 prospektivních studií zahrnující celkem 173 200 pacientů z roku 2013 byla hladina KM shledána nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality u obou pohlaví a celkové mortality u mužů [88].

Alopurinol – mechanismus účinku, aktuální indikace a možné nežádoucí efekty

Alopurinol je strukturální izomer hypoxantinu. Jeho metabolit oxypurinol v lidském těle kompetitivně inhibuje xantinoxidázu, enzym, který katalyzuje přeměnu metabolitů purinů (hypoxantinu a xantinu) na KM (schéma 2). Ve vodě lépe rozpustný hypoxantin a xantin jsou pak z těla vyloučeny snadněji a výsledným efektem je snížení hladiny KM v krvi [89,90].

Alopurinol je základním kamenem v terapii dny již téměř 50 let [89]. Dle recentních doporučení je alopurinol lékem první volby v terapii dny a většiny hyperurikemických stavů [91,92].

Mezi současné schválené indikace alopurinolu v České republice patří dna, primární hyperurikémie, prevence a léčba urátové nefropatie, sekundární hyperurikémie spojená s myeloproliferativními onemoc-

němi, profylaxe a léčba hyperurikemie spojené se zvýšeným rozpadem buněk po radioterapii nebo chemoterapii leukemie, lymfomu a jiných maligních onemocnění, profylaxe a prevence urátové litiázy a kalcium-oxalátové litiázy spojené s hyperurikosurií a léčba sekundární hyperurikemie provázející maligní onemocnění a některé poruchy enzymů, jako je Lesch-Nyhanův syndrom [93]. Až u 86 % pacientů je však alopurinol předepisován mimo rámec takto vymezených indikací [94,95]. Jedním z nejčastějších důvodů nasazení léku je asymptomatická hyperurikemie, která mezi schválené indikace nepatří a nemá v současných doporučeních oporu [91–93].

Podávání alopurinolu je spojeno s některými riziky, která nelze opomíjet. Nejčastějším nežádoucím účinkem alopurinolu, který postihuje přibližně 2 % léčených pacientů, jsou kožní reakce. Ty se nejčastěji projevují jako mírná svědivá makulopapulózní vyrážka [96–98]. Nejvíce obávaným nežádoucím účinkem je syndrom hypersenzitivity, který se vyskytuje přibližně u 0,1–0,4 % pacientů a je spojen se závažnou morbiditou a mortalitou dosahující až 25 % [91,97,99–101]. Jeho nejčastější manifestací jsou těžké kožní reakce s alterací renálních a jaterních funkcí, často doprovázené eozinofilií. Tyto reakce zahrnují i Stevens-Johnsonův syndrom, toxickou epidermolýzu a syndrom hypersenzitivity s horečkou, hepatitidou, eozinofilií a kožními projevy [95]. Nejvíce rizikovou skupinou pro rozvoj této nežádoucí reakce jsou pacienti s poškozenými renálními funkcemi (více než 80 % pacientů ve studovaných souborech) [95,96,102]. Ve zvýšeném riziku jsou také starší pacienti a ti, kteří jsou léčeni vyššími dávkami alopurinolu [95]. Riziko lze minimalizovat preskripcí alopurinolu ve správných indikacích, postupnou titrací dávek a její redukcí u nemocných s renální insuficiencí, poučením pacienta a sledováním tolerance léčby především v prvních 2 měsících. Pokud se již alergická reakce na alopurinol vyskytne, je nejdůležitější její včasné rozpoznání a vysazení terapie [95,96,103].

K nejdiskutovanějším otázkám patří, zda terapie asymptomatické hyperurikemie má klinický efekt v prevenci renálních a kardiovaskulárních onemocnění. Narůstající množství dat naznačuje, že by tomu tak být mohlo [104].

Arteriální hypertenze

Význam ovlivnění hyperurikemie jako patogenetického faktoru naznačily výsledky menších studií, v nichž farmakologické ovlivnění hladiny KM alopurinolem vedlo k signifikantní redukci TK [63,105]. Tento efekt se zdá být výraznější především u mladších nemocných [106,107]. V roce 2013 byla publikována metaanalýza 10 studií ukazující, že terapie alopurinolem je spojena se signifikantní, i když jen mírnou redukcí TK (3,3/1,3 mm Hg). Efekt léčby byl vyšší u nemocných léčených vyššími dávkami (300 mg denně) [108]. V roce 2014 pak byly publikovány další studie, ve kterých alopurinol tento efekt potvrdil [109–111]. Avšak ani tato data nejsou do-

statečná proto, abychom mohli terapii alopurinolem v rutinní klinické praxi doporučit [112]. Podle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti však platí, že vyšetření hladiny KM je rutinním laboratorním testem při stanovení diagnózy hypertenze a klinicky manifestní dna je kontraindikací nasazení tiazidových diuretik [113].

Srdeční selhání

Epidemiologické studie konzistentně prokazují, že pacienti s dnavou artritidou a vysokou hladinou KM mají vyšší riziko rozvoje srdečního selhání a horší prognózu ve smyslu celkové i kardiovaskulární mortality a vyšší počet rehospitalizací [114–119]. V tomto ohledu nelze opominout ani práci českých autorů, kteří prokázali, že pacienti, kteří jsou hospitalizováni pro akutní srdeční selhání a mají zvýšenou hladinu KM, mají horší prognózu [120].

Důvodů zvýšení hladiny KM u srdečního selhání je zjevně více, ale jako nejpravděpodobnější se jeví zvýšení aktivity xantinoxidázy a porucha renálních funkcí. Nezanedbatelný podíl má i časté užívání diuretik a další medikace zvyšující hladinu KM [121].

Kyselina močová pravděpodobně hraje v patogenezi onemocnění i aktivní roli. Zásadním mechanismem se zdá být právě zvýšená aktivita xantinoxidázy [121]. Díky tomu dochází ke zvýšení oxidačního stresu, který se podílí na rozvoji hypertrofie myokardu, remodelace levé komory, myokardiální fibrózy i poruchy srdeční kontraktility [26,121,122]. V patogenezi může hrát roli i již zmíněná aktivace zánětu, zvýšená produkce vazokonstrikčních mediátorů i aktivace RAAS [29,121,122].

Role metabolismu KM v patogenezi srdečního selhání je podpořena i výsledky studií na zvířatech, v nichž terapie alopurinolem opakovaně prokázala zlepšení oxidativního metabolismu myokardu [123–125]. Pozitivní efekt alopurinolu byl zaznamenán i v menších studiích u lidí: inhibice xantinoxidázy vedla ke zlepšení celé řady sledovaných ukazatelů (endoteliální dysfunkce a hemodynamických parametrů [52,53,71], hladiny BNP [126] i mortality pacientů [120,127,128]). To, že zásadní efekt má zřejmě inhibice xantinoxidázy, podporuje i výsledek studie, v níž u pacientů léčených urikosurikem ke zlepšení sledovaných hemodynamických parametrů nedošlo [129]. Velmi zajímavé výsledky přinesla práce analyzující data od 25 090 nemocných se srdečním selháním [130]. V ní anamnéza dny i recentně prodělaného dnavého záchvatu byla u pacientů se srdečním selháním spojena se zvýšeným rizikem rehospitalizace pro srdeční selhání i zvýšeným rizikem úmrtí. Podávání alopurinolu po dobu delší 30 dní bylo naopak spojeno se snížením rizika rehospitalizací o 31 % a snížena byla i celková mortalita těchto pacientů, a to o 26 %. Nadějně výsledky zmíněných studií vedly k větší randomizované, placebem kontrolované studii s oxypurinolem u pacientů se srdečním selháním (OPT-CHF Study), která však klinický efekt terapie neprokázala [131]. Zlepšení bylo zjištěno pouze u pacientů s výraznou elevací KM. Hlavní chybou této studie se však zdá

být užitá dávka 600 mg oxypurinolu, která odpovídá pouze 81 mg alopurinolu [132]. Právě dávka alopurinolu je zcela zásadní v dosažení inhibice xantinoxidázy a tedy klinického efektu [54]. S napětím jsou očekávány výsledky EXACT-HF Study, která má za cíl prokázat klinický efekt alopurinolu s cílovou dávkou 600 mg u pacientů se srdečním selháním a výraznou elevací KM [133].

Pro současnou praxi je důležité, že KM je ukazatelem horší prognózy pacientů s akutním i chronickým srdečním selháním a stanovení její hladiny by mělo patřit mezi standardní laboratorní testy [134]. Kyselina močová je zahrnuta i v některých modelech rizikové stratifikace pacientů s tímto onemocněním [135,136]. Na základě současných dat se jeví jako pravděpodobné, že srdeční selhání s elevací KM i u pacientů bez dnavé artritidy bude indikací k podání alopurinolu. Zajímavé je, že tento postup má již dnes určitou oporu v doporučeních Evropské kardiologické společnosti [134].

Ischemická choroba srdeční a koronární revaskularizace

Zatímco v některých studiích se hyperurikemie jeví jako nezávislý rizikový faktor ICHS [34,137,138], jiní autoři mají názor opačný [28,139–141]. Ani metaanalýzy nepřinesly do této problematiky zcela jasno [25,142]. V prozatím nejrozsáhlejší metaanalýze při „očistění“ od ostatních klasických rizikových faktorů ICHS, vychází hyperurikemie jako marginální nezávislý rizikový faktor ICHS, a to pouze v ženské populaci [25].

Jednou z nejcitovanějších intervenčních studií u pacientů s ICHS je malá práce na 65 pacientech se stabilní anginou pectoris, u nichž léčba alopurinolem ve vysoké dávce vedla ke zlepšení symptomů a známek ischemie myokardu [143]. V další, placebem kontrolované studii byla pacientům se STEMI, kteří podstoupili primární koronární intervenci, nasazena měsíční terapie alopurinolem. Ve skupině léčené alopurinolem došlo k lepší regresi ST elevací na EKG, pacienti měli menší vrcholové hodnoty trypsinu i kreatininy a o 13 % méně kardiálních příhod v měsíčním sledování [144].

Dále bylo užití alopurinolu studováno u pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci myokardu a v jedné práci i implantaci chlopenních náhrad. Většina těchto prací prokázala, že užití alopurinolu vede ke snížení mortality, redukuje výskyt arytmí, snižuje hladiny markerů myokardiální nekrózy a radikálního stresu, dochází k menšímu množství periprocedurálních infarktů a klesá potřeba mechanické a inotropní podpory [145–150].

I přes přetrvávající kontroverze zmiňují použití alopurinolu u nemocných se stabilní anginou pectoris i poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti [151].

Závěr

Narůstající evidence experimentálních i klinických studií nasvědčuje, že KM je nezávislým rizikovým faktorem a v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění

hraje potenciální kauzální roli. Ačkoli se zdá, že alopurinol může být v řadě kardiovaskulárních onemocnění přínosným lékem, je třeba zdůraznit, že jeho indikací i nadále zůstává především léčba dny a hyperurikemie spojené s kalciovou nefrolitiázou. Podání alopurinolu u pacientů s asymptomatickou hyperurikemií nelze na základě současných dat paušálně doporučit. Pro změnu těchto doporučení chybí prospektivní randomizované studie adekvátního uspořádání, rozsahu a trvání. Je otázkou, zda k nim vůbec u tak starého léku, jako je alopurinol, má šanci dojít.

Klíčové body pro praxi

- Narůstající evidence experimentálních i klinických studií nasvědčuje, že kyselina močová je nezávislým rizikovým faktorem a hraje kauzální roli v patogenezi kardiovaskulárních, renálních a metabolických onemocnění.
- Pacienti s dnavou artritidou a zvýšenou hladinou kyseliny močové představují vysoce rizikovou populaci s významným zastoupením komorbidit, které je třeba znát a aktivně po nich pátrat.
- Hyperurikemie je u pacientů s kardiovaskulárními chorobami ukazatelem horší prognózy.
- Alopurinol je zlatým standardem v terapii dnavé artritidy a hyperurikemie.
- I když je pravděpodobné, že se indikace alopurinolu do budoucna rozšíří i na některá kardiovaskulární onemocnění, podání alopurinolu nelze v těchto případech obecně doporučit.
- Asymptomatická hyperurikemie zatím není indikací k zahájení farmakoterapie.
- Asymptomatická hyperurikemie je indikací k zahájení nefarmakologických opatření (dieta, redukce váhy, zvýšení fyzické aktivity).
- Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky alopurinolu patří těžké kožní reakce, v největším riziku těchto nežádoucích účinků jsou pacienti s renální insuficíencí.

Literatura

1. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141(7): 637–644.
2. Strassak A, Ruttman E, Brant L et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008; 54(2): 273–284.
3. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40(3): 355–360.
4. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(2): 186–191.
5. Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B et al. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 85(1): 198–208.
6. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004; 350(11): 1093–1103.
7. Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch Intern Med* 1981; 141(4): 477–479.

8. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med*. 1982; 307(26): 1598–1602.
9. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004; 51(6): 1023–1029.
10. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5): 816–821.
11. Miller A, Adeli K. Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(2): 204–209.
12. Mirzakhimov AE, Ali AM, Khan M et al. Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature. *Rare Tumors* 2014; 6(2): 5389.
13. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *American College of Physicians; American Physiological Society. Ann Intern Med* 2005; 143(7): 499–516.
14. Marangella M. Uric acid elimination in the urine. *Contrib Nephrol* 2005; 147: 132–148.
15. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M et al. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? *Hypertension* 2013; 61(5): 948–951.
16. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med* 2012; 125(7): 679–687.
17. Kim S, De Vera M, Choi H. Gout and mortality. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5 Suppl 51): S115–S119.
18. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82(3): 421–426.
19. Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther* 2003; 25(6): 1593–1617.
20. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1): 26–35.
21. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375(9711): 318–328.
22. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(12): 2813–2821.
23. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol* 2011; 31(5): 410–419.
24. Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(1): 102–110.
25. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(2): 170–180.
26. Huang H, Huang B, Li Y et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(1): 15–24.
27. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2009; 61(7): 885–892.
28. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 7–13.
29. Kanbay M, Segal M, Afsar B et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99(11): 759–766. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>>.
30. Chang HY, Tung CW, Lee PH et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *Am J Med Sci* 2010; 339(6): 509–515.
31. Xu Y, Zhu J, Gao L et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS one* 2013; 8(10): e78206. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1371/journal.pone.0078206>>.
32. Perez-Pozo S, Schold J, Nakagawa T et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(3): 454–461.
33. Liese AD, Hense HW, Löwel H et al. Association of Serum Uric Acid with All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality and Incident Myocardial Infarction in the MONICA Augsburg Cohort. *Epidemiology* 1999; 10(4): 391–397.
34. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *JAMA* 2000; 283(18): 2404–2410.
35. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811–1821.
36. Wu X, Muzny DM, Lee CC et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992; 34(1): 78–84.
37. Johnson RJ, Andrews P. Fructose, uricase, and the Back-to-Africa hypothesis. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews* 2010; 19(6): 250–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/evan.20266>>.
38. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR et al. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(3): 175–181.
39. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6): 1183–1190.
40. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148(1): 131–139.
41. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78(11): 6858–6862.
42. Davies K, Sevanian A, Muakkassah-Kelly S et al. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J* 1986; 235(3): 747–754.
43. Reyes AJ, Leary WP. The increase in serum uric acid induced by diuretics could be beneficial to cardiovascular prognosis in hypertension: a hypothesis. *J Hypertens* 2003; 21(9): 1775–1777.
44. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981–2997. Erratum in: *JAMA* 2004; 291(18): 2196. *JAMA* 2003; 289(2): 178.
45. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293(2): C584–C596. Erratum in: *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299(3): C726.
46. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26(2): 269–275.
47. Sánchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Cristóbal-García M et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol* 2012; 121(3–4): e71–e78.
48. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1234–1242.
49. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): F1134–F1141.
50. Hershfield MS, Roberts LJ, Ganson NJ et al. Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(32): 14351–14356.

51. Yiginer O, Ozcelik F, Inanc T et al. Allopurinol improves endothelial function and reduces oxidant-inflammatory enzyme of myeloperoxidase in metabolic syndrome. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(5): 334–340.
52. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104(20): 2407–2411.
53. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105(22): 2619–2624.
54. George J, Carr E, Davies J et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114(23): 2508–2516.
55. Martinon F, Pétilli V, Mayor A et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440(7081): 237–241.
56. Kang DH, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12): 3553–3562.
57. Kanellis J, Watanabe S, Li JH et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41(6): 1287–1293.
58. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27(10): 1174–1181.
59. Leyva F, Anker S, Godtsland I et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19(12): 1814–1822.
60. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(1): 13–23.
61. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney international* 2005; 67: 1739–1742.
62. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY et al. Uric acid induced endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014; 28(7): 3197–3204.
63. Kanbay M, Huddam B, Azak A et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(8): 1887–1894.
64. Butler R, Morris AD, Belch JJ et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35(3): 746–751.
65. Guthikonda S, Sinkov C, Barenz T et al. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation* 2003; 107(3): 416–421.
66. El Solh A, Saliba R, Bosinski T et al. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2006; 27(5): 997–1002.
67. Dogan A, Yarlioglues M, Kaya MG et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood pressure* 2011; 20(3): 182–187.
68. Meléndez-Ramírez G, Pérez-Méndez O, López-Osorio C et al. Effect of the treatment with allopurinol on the endothelial function in patients with hyperuricemia. *Endocr Res* 2012; 37(1): 1–6.
69. Yelken B, Caliskan Y, Gorgulu N et al. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2012; 77(4): 275–282.
70. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(7): 1382–1389.
71. Farquharson CA, Butler R, Hill A et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106(2): 221–226.
72. Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38(5): 1101–1106.
73. Eräranta A, Kurra V, Tahvanainen AM et al. Oxonic acid-induced hyperuricemia elevates plasma aldosterone in experimental renal insufficiency. *J Hypertens* 2008; 26(8): 1661–1668.
74. Saito I, Saruta T, Kondo K et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26(6): 241–247.
75. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1465–1470.
76. Mene P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens* 2008; 26(11): 2085–2092.
77. Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282(6): F991–F997.
78. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67(1): 237–247.
79. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48(6): 1031–1036.
80. Leite M. Uric acid and fibrinogen: age-modulated relationships with blood pressure components. *J Hum Hypertens* 2011; 25(8): 476–483.
81. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49(2): 298–303.
82. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006; 48(6): 1037–1042.
83. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136–3141.
84. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164(14): 1546–1551.
85. Meisinger C, Koenig W, Baumert J et al. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population The MONICA/KORA Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(6): 1186–1192.
86. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A chinese cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2): 225–232.
87. Kuo CF, See LC, Yu KH et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 127–134.
88. Zhao G, Huang L, Song M et al. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 231(1): 61–68.
89. Murrell G, Rapeport W. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11(5): 343–353.
90. Day RO, Graham GG, Hicks M et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(8): 623–644.
91. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(10): 1431–1446.
92. Sivera F, Andrés M, Carmona L et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2): 328–335.

93. Milurit, souhrn údajů o přípravku. Zdroj: SÚKL. Datum revize: 17. 9. 2014. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0119773&tab=info>>.
94. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986; 29(1): 82–87.
95. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al. EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 25–32.
96. Lee H, Ariyasighe J, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 2008; 49(5): 384–387.
97. Arellano F, Sacristán JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27(3): 337–343.
98. Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14(3): 281–286.
99. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1(4): 365–374.
100. Pluim H, Van Deuren M, Wetzels J. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Neth J Med* 1998; 52(3): 107–110.
101. McInnes G, Lawson D, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(3): 245–249.
102. Elasy T, Kaminsky D, Tracy M et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome revisited. *West J Med* 1995; 162(4): 360.
103. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2529–2536.
104. Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2014; 92: 70–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140465>>.
105. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(4): 1227–1233.
106. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924–932.
107. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012; 60(5): 1148–1156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980>>.
108. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(6): 435–442.
109. Assadi F. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *J Nephrol* 2014; 27(1): 51–56.
110. Higgins P, Walters M, Murray H et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart* 2014; 100(14): 1085–1092. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305683>>.
111. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension* 2014; 64(5): 1102–1107.
112. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD008652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008652.pub2>>.
113. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159–2219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>>.
114. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ open* 2012; 2(1): e000282.
115. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2010; 142(3): 279–287.
116. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107(15): 1991–1997.
117. Pascual Figal DA, Hurtado Martinez JA, Redondo B et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(5): 518–524.
118. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 151(2): 143–147.
119. Tamariz L, Harzand A, Palacio A et al. Uric Acid as a Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Congest Heart Fail* 2011; 17(1): 25–30.
120. Málek F, Ošťádal P, Pařenica J et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure – results of the Acute HEart Failure Database registry. *J Crit Care* 2012; 27(6): 737.
121. Hare JM, Johnson RJ. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure Insights Regarding the Role of Xanthine Oxidase and Uric Acid in Disease Pathophysiology. *Circulation* 2003; 107(15): 1951–1953.
122. Leyva F, Anker S, Swan J et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(5): 858–865.
123. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999; 85(5): 437–445.
124. Ukai T, Cheng CP, Tachibana H et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation* 2001; 103(5): 750–755.
125. Stull LB, Leppo MK, Szweda L et al. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy. *Circ Res* 2004; 95(10): 1005–1011.
126. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91(6): 749–753.
127. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87(3): 229–234.
128. Gotsman I, Keren A, Lotan C et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival. *J Card Fail* 2012; 18(9): 694–701.
129. Ogino K, Kato M, Furuse Y et al. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled cross-over preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010; 3(1): 73–81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604>>.
130. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1358–1364.
131. Hare JM, Mangal B, Brown J et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure: results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(24): 2301–2309.
132. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(25): 2405.
133. Givertz MM, Mann DL, Lee KL et al. Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients Design and Rationale of the EXACT-HF Study. *Circ Heart Fail* 2013; 6(4): 862–868.
134. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 803–869. Erratum in *Eur J Heart Fail* 2013; 15(3): 361–362.

135. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113(11): 1424–1433.
136. Ky B, French B, Levy WC et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5(2): 183–190.
137. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(1): 12–17.
138. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65(3): 1041–1049.
139. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* 2013; 347: f4262. Do-stupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4262>>.
140. Wannamethee SG, Shaper AG Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78(2): 147–153.
141. De Luca G, Secco G, Santagostino M et al. Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(5): 426–433.
142. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005; 2(3): e76.
143. Noman A, Ang DS, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375(9732): 2161–2167.
144. Rentoukas E, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C et al. The prognostic impact of allopurinol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2010; 145(2): 257–258.
145. Rashid MA, William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(1): 127–130.
146. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB et al. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1991; 121(1 Pt 1): 20–24.
147. Coghlan J, Flitter W, Clutton S et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1): 248–256.
148. Sisto T, Paajanen H, Metsä-Ketelä T et al. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(6): 1519–1523.
149. Movahed A, Nair K, Ashavaid T et al. Free radical generation and the role of allopurinol as a cardioprotective agent during coronary artery bypass grafting surgery. *Can J Cardiol* 1996; 12(2): 138–144.
150. Talwar S, Sandeep JA, Choudhary SK et al. Effect of preoperative administration of allopurinol in patients undergoing surgery for valvular heart diseases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38(1): 86–90.
151. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949–3003.

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA
✉ ales.linhart@vfn.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 1. 3. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015