

Diagnostika a léčba hyperurikémie v kardiovaskulární prevenci na základě patofyziologického mechanismu jejího vzniku – Expertní konsenzus českých a slovenských odborníků 2024

Michal Vrablík¹, Claudio Borghi², Hana Rosolová³, Blanka Stibůrková⁴, Ivana Šoóšová⁵, Martin Čaprná⁶, Ján Števlík⁷, Adriana Ilavská⁸, Peter Jackuliak⁹, Zuzana Zafarová¹⁰

¹Klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

²Oddělení lékařských a chirurgických věd, Boloňská univerzita, Itálie

³II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

⁴Revmatologický ústav, Praha

⁵Národní ústav srdečních a cévních chorob, a. s., Bratislava

⁶Interní klinika LF UK a FN Bratislava

⁷Kardiologická a interní klinika FN Bratislava

⁸Diabetologické a metabolické centrum, Medispektrum, Bratislava

⁹UNB Bratislava a LF UK Bratislava

¹⁰medical writer, Praha

Panel odborníků z České republiky a Slovenské republiky s přispěním profesora C. Borghi z Boloňské univerzity projednal klinický postup pro vyšetřování a léčbu hyperurikémie (HU) u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem. Vzhledem k tomu, že zvýšená hladina kyseliny močové (KM) modifikuje KV riziko, je potřeba ji považovat za významný modifikující faktor KV rizika a identifikovat pacienty, u nichž může její terapeutické snížení zlepšit KV výsledky. Absence selekce vhodných pacientů je zřejmě důvodem dosavadních nejednotných výsledků studií, které hodnotily klinické výsledky antihyperurikemické léčby. Panel odborníků navrhuje léčit HU danou zvýšením aktivity xantinoxidázy (XO), která je spojena se zvýšením KV rizika, nikoliv HU vzniklou v důsledku snížené renální exkrece KM, která není z KV pohledu tak riziková. Pro odlišení navrhuje používat nový index poměru sérové hladiny KM a kreatininu (sKM/sCr), který prokázal korelaci s výskytem KV příhod. Hladinu KM doporučuje za účelem KV prevence vyšetřovat u pacientů se zvýšeným KV rizikem (s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, chronickým onemocněním ledvin, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním) a při hodnotě indexu sKM/sCr > 3,6 zahájit intervenci k cílovým hodnotám KM v séru < 360 μmol/l u mužů a < 300 μmol/l u žen. Intervence spočívá v edukaci pacienta a úpravě životního stylu, optimalizaci léčby dalších KV rizikových faktorů a podávání inhibitoru XO, v 1. linii alopurinolu. Dávku alopurinolu je třeba postupně titrovat v rozmezí obvykle 100–300 mg/den podle dosažení cílové hladiny KM při pravidelných kontrolách 1× za 4–6 týdnů. Po stabilizaci stavu je doporučena pokračující léčba za pravidelného monitorování 1× za 6 měsíců.

Klíčová slova: kyselina močová, hyperurikémie, xantinoxidáza, kardiovaskulární riziko, sKM/sCr, inhibitory xantinoxidázy, alopurinol.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

vrablikm@seznam.cz

Převzato z AtheroRev. 2024;9(2):61-71

Diagnosis and treatment of hyperuricemia in cardiovascular prevention based on its pathophysiological mechanism: An Expert Consensus of Czech and Slovak Specialists, 2024

A panel of experts from the Czech and Slovak Republics, with the contribution of Professor C. Borghi from the University of Bologna, discussed the clinical approach for the investigation and treatment of hyperuricemia (HU) in patients with increased cardiovascular (CV) risk. Since elevated uric acid (UA) modifies CV risk, it should be considered as an important modifier of CV risk and patients in whom its therapeutic reduction may improve CV parameters should be identified. The lack of selection of suitable patients is probably the reason for the inconsistent results of studies evaluating the clinical outcomes of antihyperuricemic therapy to date. The expert panel suggests treating HU due to an increase in xanthine oxidase (XO) activity, which is associated with an increase in CV risk, rather than HU due to decreased renal excretion of UA, which is not as risky from a CV perspective. To differentiate, he proposes to use a new index of the ratio of serum UA to creatinine (sUA/sCr), which has been shown to correlate with the incidence of CV events. For the purpose of CV prevention, it is recommended to investigate UA levels in patients with increased CV risk (hypertension, diabetes, dyslipidemia, chronic kidney disease, accumulation of CV risk factors or CVD) and to initiate intervention to target serum UA levels $< 360 \mu\text{mol/l}$ in men and $< 300 \mu\text{mol/l}$ in women with sUA/sCr index > 3.6 . Intervention consists of patient education and lifestyle modification, optimization of treatment of other CV risk factors and administration of an XO inhibitor, allopurinol in the first line. The dose of allopurinol should be gradually titrated, usually in the range of 100–300 mg/day, according to the achievement of the target level of UA, with regular checks every 4–6 weeks. After stabilization of the condition, continued treatment with regular monitoring every 6 months is recommended.

Key words: uric acid, hyperuricemia, xanthine oxidase, cardiovascular risk, sUA/sCr index, xanthine oxidase inhibitors, allopurinol.

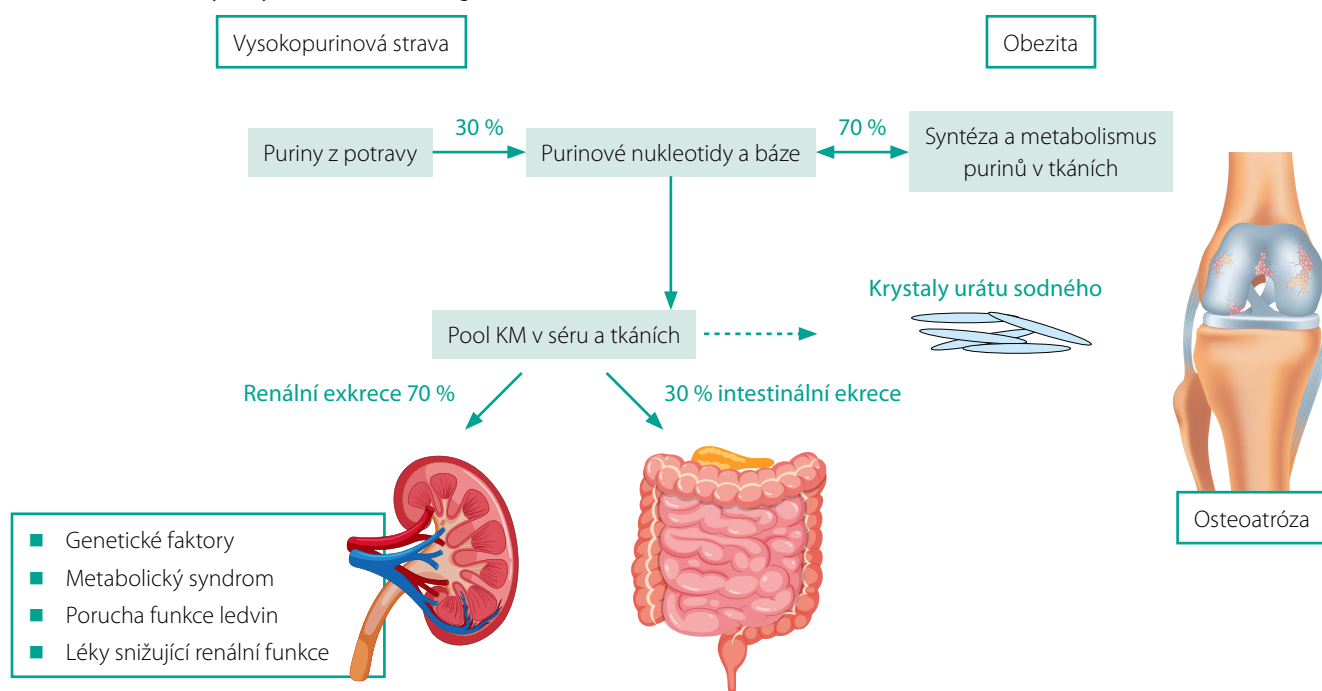
Metabolismus kyseliny močové

Kyselina močová (2,6,8-trihydroxypurin) je u lidí a vyšších primátů konečným produktem degradace purinů (Obr. 1) (1). U ostatních živočichů je kyselina močová (KM) dále metabolizována urát oxidázou (EC 1. 7. 3.3) na 5-hydroxyizourát, který je degradován v závislosti na druhu organismu na allantoin, ureu nebo amoniak. U hominidů je tento enzym plně deficientní z důvodu kumulace genetických

variant vedoucích ke ztrátě funkce, které postupně vznikly v průběhu miocénu.

Kyselina močová je u člověka efektivně renálně reabsorbována (glomerulární filtrace, reabsorpce, sekrece, postsekreční reabsorpce). Sérová hladina kyseliny močové vykazuje intra- i extrapersonální variabilitu, a její hladina je významně ovlivňována věkem a pohlavím. Vylučování KM je ze dvou třetin zajišťováno ledvinami, třetinou gastrointestinálním

Obr. 1. Metabolismus kyseliny močové v lidském organismu (1)



Legenda obrázku: Dietní příjem purinů a metabolický obrát orgánů a tkání je zdrojem purinových bází, které jsou transformovány na kyselinu močovou. Ta je následně eliminována z organismu močí, přibližně jedna třetina denního obrátu (který představuje asi 1000 mg) je odstraněna intestinální exkrecí. Všechny tyto procesy podléhají genetické regulaci a jsou značně závislé na faktorech zevního prostředí (především příjmu purinů v dietě). Nabytek kyseliny močové se může ve formě krystalů urátu sodného ukládat v kloubech a měkkých tkání, u disponovaných jedinců vede tato depozice k závažné reakci s rozvojem dny.

traktem. Clearance KM v ledvinách je obvykle stálá, přibližně 90 % je v proximálních tubulech reabsorbováno, 10 % je vyloučeno močí. Výsledkem je více než desetinásobné zvýšení hladiny KM v séru u člověka oproti jiným savcům. Sérová hladina KM má významný koeficient heritability, denní produkce a vylučování KM činí přibližně 1 000 mg a u dospělého jedince je za běžných podmínek relativně konstantní.

KM je považována za jeden z významných antioxidantů v biologických tekutinách a vzhledem k její vysoké koncentraci je majoritním nízkomolekulárním antioxidantem v séru. Reaguje bez enzymové katalýzy s volnými radikály za vzniku allantoinu a dalších látek. Během intenzivní aerobní fyzické zátěže, kdy stoupá produkce aktivních forem kyslíku, byl zaznamenán pokles koncentrace KM v organismu a zároveň zvýšení koncentrace allantoinu ve svalectech. Při fyzické zátěži u zdravých jedinců dochází ke krátkodobému zvýšení hladiny KM v séru, což má za následek nárůst jeho antioxidační kapacity.

Primární chronická dysurikémie vzniká nerovnováhou mezi endogenní produkcí a exkrecí kyseliny močové. Sérová koncentrace KM je komplexním fenotypem, do kterého se promítá kombinace vnějších vlivů a heterogenního genetického pozadí včetně genových interakcí. V diagnostickém algoritmu je třeba vzít v úvahu také sekundární dysurikemii, která může vzniknout z široké řady příčin – např. hladověním, nadměrným přísunem purinů, farmakoterapeutickým ovlivněním, renálním postižením, zvýšeným rozpadem buněk (pneumonie, hemolytická anémie, psoriáza, polycytemie, leukemie aj.) (2).

Hladinu KM ovlivňují i některé léky. Zvyšuje ji nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (ASA), tikagrelor, β -blokátory a diuretika, snižují ji naopak vysoké dávky ASA, fenofibrát, atorvastatin a SGLT2 inhibitory (Tab. 1) (3–5).

Kyselina močová je nejen odpadním metabolitem purinů, ale má i své příznivé účinky. V cirkulaci působí jako antioxidant a chrání před ischemickým poškozením mozku a myokardu. Příliš nízká hladina KM může tedy také působit nepříznivě. Za určitých okolností může působit i prooxidativně – v rozpustné formě (v intracelulárním prostředí) aktivuje řadu cytokinů a vede k zánětlivé odpovědi, navozuje proliferaci hladkých svalů a může působit proteaterogenně (6).

Rizika hyperurikémie

Data z klinických studií o nepříznivém dopadu HU lze bťížně interpretovat pro heterogenitu sledovaných populací a další odlišnosti znemožňující přímé srovnání. Studie NHANES III (2007–2008) prokázala souvislost HU s řadou chorob. Zhruba 74 % jedinců s HU mělo hypertenzi, 71 % chronické onemocnění ledvin (CKD) stupně ≥ 2 , 53 % obezitu, 26 % diabetes, 14 % mělo v anamnéze infarkt myokardu (IM), 11 % srdeční selhání a 10 % cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo tranzientní ischemickou ataku (TIA). Prevalence těchto chorob přitom stoupala s hladinou KM v séru (Obr. 2) (7). Ukazuje se, že HU může být také zprostředkovatelem vysokého kardiovaskulárního rizika. Studie CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) zahrnující 4 725 jedinců sledovaných po dobu 20 let ukázala zvyšující se riziko vzniku hypertenze se stoupající urikémií (8). Další důkazy o nepříznivém vlivu HU na cévní systém zahrnují její souvislost s dysfunkcí endotelu (9), s remodelací/hypertrofií levé komory (10), s arteriální tuhostí (10), s navozením proliferace hladké svaloviny a se snížením tvorby NO endotelem (11, 12). Ukázalo se také, že hladina KM významně zpřesňuje odhad KV rizika podle modelu PCE (Pooled Cohort EqKMtions) a SCORE2 (Systematic COronary Risk EvalKMtion 2). Hladina KM byla v této studii

Tab. 1. Léky ovlivňující sérovou hladinu KM (3)

Třída léků	Lék	Mechanismus ovlivnění hladiny KM
Léky snižující sérovou hladinu KM		
antihypertenziva	losartan	zvyšuje vylučování KM močí cestou inhibice URAT1
	blokátory Ca kanálů: amlodipin, nitrendipin, verapamil s prodloženým uvolňováním	různý
hypolipidemika	statiny: pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin	neznámý
	fenofibrát	zvyšuje vylučování KM
modulátory metabolismu	SGLT2 inhibitory	zvyšují vylučování podporou glykosurie
NSAID	vysoká dávka ASA	bifázický efekt na tubulární reabsorpci KM
pohlavní hormony	estrogen	snižuje reabsorpci KM
Léky zvyšující sérovou hladinu KM		
diuretika	kličková diuretika: torsemid	snižují sekreci inhibicí MRP4, zvyšují vychytávání cestou URAT1
jiná antihypertenziva	thazidová diuretika: hydrochlorthiazid, chlorthalidon, bendroflumethiazid	snižují sekreci inhibicí MRP4
	β -blokátory: atenolol, metoprolol, propranolol	zvyšují reabsorpci cestou OAT4
antituberkulotika	pyrazinamid	zvyšuje reabsorpci KM cestou URAT1
	ethambutol	snižuje renální clearance KM
NSAID	nízká dávka ASA	bifázický efekt na reabsorpci KM
imunosupresiva	cyklosporin, takrolimus	snižuje clearance KM
modulátory metabolismu	inzulin	zvyšuje reabsorpci KM cestou URAT1 nebo Na-dependentního aniontového kotransportéru v proximálním tubulu
pohlavní hormony	testosteron	zvyšuje reabsorpci KM cestou URAT1

ASA = kyselina acetylsalicylová, KM = kyselina močová, MRP4 = multidrug resistant protein, NSAID = nesteroidní antirevmatika, OAT4 = organický aniontový transportér 4, SGLT2 = sodíko-glukózový kotransportér 2, URAT1 = urátový transportér 1

Obr. 2. Zvýšená koncentrace KM v séru a KV mortalita (7)

nezávislým a významným prediktorem výskytu složeného parametru zahrnujícího úmrtí, akutní koronární syndrom nebo CMP v průběhu 6 let sledování (13).

Dosavadní léčba hyperurikémie

Konsenzuální doporučení pro diagnostiku a léčbu HU z roku 2018 (3) rozděluje management HU do pěti kroků. Dle tohoto konsenzu je v souladu se společným doporučením Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESC/EHS) prvním krokem záchyt HU a indikace léčby v případě výskytu ≥ 2 komorbidit zahrnujících hypertenzi, diabetes, dyslipidemii, CMP, IM a CKD. Za optimální cílovou hladinu KM je považována hodnota $< 360 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $< 300 \mu\text{mol/l}$ u žen. Ve 2. kroku je podle konsenzu z roku 2018 (3) třeba pokud možno vysadit léky, které urikemii zvyšují (např. diuretika). Třetím krokem je edukace pacienta o rizicích HU a úpravě životního stylu vedoucí k jejímu snížení (omezení konzumace alkoholu, vnitřností, mořských plodů a fruktózy [slazené nápoje, pivo], naopak zvýšení příjmu vitamínu C, mléčných výrobků, kávy, zvýšení pohybové aktivity, nekuřáctví a dodržování farmakoterapie). Jako čtvrtý krok se zařazuje farmakoterapie alopurinolem s postupnou titrací dávky k dosažení cílové hladiny KM. Alopurinol je purinový inhibitor terminálního stupně purinové degradace, který se jako strukturní analog váže na enzym xantinoxidázu/dehydrogenázu. Následně je alopurinol hydroxylován na alloxantin a pevně navázan na redukovanou formu enzymu čímž dochází k ireverzibilní inhibici. Snížená odpověď na terapii alopurinolem se vyskytuje poměrně často a může mít více příčin: sníženou konverzi alopurinolu na aktivní metabolit oxypurinol a jeho sníženou renální exkreci, abnormality ve struktuře anebo aktivitě xantinoxidázy/dehydrogenázy a aldehyd oxidázy či lékové interakce. Nedostatečná léčebná odpověď při podávání alopurinolu je definována jako nedosažení hladiny urikémie $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ při denní dávce $\geq 300 \text{ mg}$ alopurinolu a současně prokázané spolupráci pacienta (nález oxypurinolu v plazmě anebo moči). Nedostatečná léčebná odpověď na alopurinol je vzácně asociována s variantami genu ABCG2. Další možností je přidání urikosurika benzbromaronu a dalších léků (selektivní inhibitory transportéru URAT 1), tyto možnosti jsou rezervované specializovaným pracovištím. V pátém kroku je třeba po dosažení cílové hladiny KM pokračovat v léčbě a kontrolovat urikemii 2x ročně. Další možností léčby je febuxostat, nepurinový inhibitor XO. V ČR je hrazen u pacientů, u nichž je alopurinol kontraindikován nebo intolerován, nebo u pacientů, u nichž není maximální

tolerovanou dávkou alopurinolu dosaženo hodnoty kyseliny močové $\leq 360 \mu\text{mol/l}$. S výhodou je jeho použití u pacientů s CKD z důvodů duální eliminace (jaterní a ledvinné) ve srovnání s alopuriolem (jen ledvinné vylučování).

Důkazy o klinickém přínosu snižování hyperurikémie

Lékem první volby u HU je alopurinol, jehož efekt na pokles hladiny KM byl doložen v řadě studií. Komě toho bylo zjištěno, že podávání alopurinolu vede u 30 mladých štíhlých jedinců ve věku 11–18 let (60 % chlapců) s nově diagnostikovanou dosud neléčenou hypertenzí a vstupní sérovou hladinou KM $\geq 357 \mu\text{mol/l}$ k významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem: průměrná změna 24hod ABPM $-6,3/-4,6 \text{ mm Hg}$ s alopurinolem vs. $-0,8/0,3 \text{ mm Hg}$ s placebem ($p = 0,001$ pro STK a $p = 0,004$ pro DTK) (14). Metaanalýza 10 studií s celkovým počtem 738 účastníků, ve věku 15–72 let, které hodnotily vliv alopurinolu na krevní tlak, ukázala významný efekt v porovnání s kontrolní skupinou od dávky 300 mg/den (pokles průměrně o $3,3/1,3 \text{ mm Hg}$, $p = 0,001$ pro STK a $p = 0,03$ pro DTK) (15). Do 5 studií v této metaanalýze byli zařazeni pacienti s HU ($> 357 \mu\text{mol/l}$ nebo $> 452 \mu\text{mol/l}$), ve zbývajících pěti studiích se průměrná vstupní hladina KM pohybovala mezi 297 a $452 \mu\text{mol/l}$ (15).

Důležitý je efekt alopurinolu na klinické parametry. U 369 dospělých pacientů bez dny (průměrný věk 62 let, 62 % mužů, průměrná vstupní hladina KM $490 \pm 110 \mu\text{mol/l}$) s CKD stadia 3/4 s vysokým rizikem progresu (poměr albumin:kreatinin v moči ≥ 265 nebo pokles eGFR $\geq 3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ za poslední rok) ale nevedla léčba alopurinolem ke zpomalení poklesu eGFR během 2 let v porovnání s placebem: průměrný pokles o $3,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s alopurinolem a o $3,23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s placebem, ($p = 0,85$) (16). U 530 pacientů s diabetem 1. typu, diabetickým onemocněním ledvin (s eGFR $40-99,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a vstupní hladinou KM $> 267 \mu\text{mol/l}$ (průměrný věk 51 let, 64 % mužů) neovlivnilo podávání alopurinolu změnu eGFR v průběhu 3 let v porovnání s placebem (průměrný pokles GFR za rok byl $3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s alopurinolem a $2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ s placebem, což je statisticky nevýznamný rozdíl) (17). Jediná placebem kontrolovaná studie s alopurinolem, která hodnotila KV parametry, byla ALL-HEART (18). Zařadila 5 937 jedinců starších 60 let (průměrný věk 72 let, 75,5 % mužů) bez dny (průměrná vstupní hladina KM $350 \mu\text{mol/l}$ ve skupině s alopurinolem a $340 \mu\text{mol/l}$ ve skupině s obvyklou péčí) s ischemickou chorobou srdeční (ICHs). Léčba alopurinolem ale v této studii nevedla v porovnání s obvyklou péčí ke snížení výskytu složeného parametru zahrnujícího nefatální IM, nefatální CMP a úmrtí z KV příčin (11,0 % vs. 11,3 %, tj. 2,47 vs. 2,37 příhod/100 paciento-roků, HR = 1,04, 95% CI 0,89–1,21, $p = 0,65$). Alopurinol nesnížil riziko žádné ze složek tohoto sledovaného parametru: u nefatálního IM HR = 0,97, 95% CI 0,78–1,21, $p = 0,81$, u nefatální CMP HR = 1,20, 95% CI 0,89–1,60, $p = 0,23$, u KV mortality HR = 1,10, 95% CI 0,85–1,43, $p = 0,48$ (18). Studie ale měly řadu limitací, jako je malá velikost vzorku, nevhodná zařazovací kritéria, nebo doba nasazení alopurinolu, které mohly nepříznivým způsobem ovlivnit pozorovaný efekt alopurinolu.

Souvislost hyperurikémie s kardiovaskulárním rizikem

Již dlouho je zřejmá souvislost HU s KV rizikem (Obr. 3) (19). EHS zařadila již v roce 2018 ve svých doporučeních hladinu KM mezi KV rizikové faktory, které je třeba zohlednit při stratifikaci KV rizika (20, 21).

HU má řadu nepříznivých dopadů. Patří mezi ně ovlivnění metabolismu glukózy cestou snížení produkce a vyplavování inzulínu a inzulínové rezistence, účinky na endotel, kde snižuje tvorbu NO a vychytávání argininu, na tukovou tkáň v podobě zvýšené oxidace mastných kyselin a zvýšení lipogeneze v játrech, podpora vzniku hypertenze cestou zvýšení hladiny reninu a aktivace systému renin-aldosteron a také protrombogenní účinky, jako je zvýšení adhezivity a agregability trombocytů, produkce endotelinu, trombaxanu, IL-1 β , IL-6, TNF- α a CRP (22). Stimulaci tvorby zánětlivých a protizánětlivých (IL-37, IL-40) interleukinů ovlivňuje HU zánět.

Riziková hladina kyseliny močové

V posledních letech byl dopad HU rozsáhlým způsobem zkoumán a bylo zjištěno nejen zvýšení celkové i KV mortality, ale také incidence IM, CMP a srdečního selhání. Metaanalýza studií zahrnující přes milion pacientů ukázala, že HU je spojena s významně vyšší KV mortalitou (23). Hranice sérové hladiny KM, od které je zvýšená celková i KV mortalita, leží podle této práce zřejmě mezi 280 a 330 $\mu\text{mol/l}$ (4,7 a 5,6 mg/dl) (24). Rotterdam study doložila narůstající výskyt ICHS, IM a všech CMP se stoupajícím kvintilem urikémie (25).

Zdá se, že zánět cévních stěn, který podporuje rozvoj aterosklerózy, navozuje již nižší hladina KM, než při které dochází k tvorbě a ukládání krystalů, a která byla doposud uváděna jako hranice hyperurikémie (> 420 $\mu\text{mol/l}$ [7 mg/dl] u mužů a > 360 $\mu\text{mol/l}$ [6 mg] u žen) (3). Je proto třeba stanovit prahovou hodnotu urikémie spojenou se zvýšeným KV rizikem, která by umožnila identifikovat jedince, u nichž je potřebné

hladinu KM terapeuticky snižovat. Je přitom třeba mít na paměti, že riziková je i příliš nízká hladina KM. Křivka závislosti výskytu KV chorob (ICHS, IM, CMP) a KV mortality na sérové hladině KM vykazuje tvar písmena J. Čínská studie, která zařadila 25 284 osob (průměrného věku 48 let $\pm$ 13 let, 63 % mužů) bez KV onemocnění a dalších KV rizikových faktorů se vstupní sérovou hladinou KM 180–359 $\mu\text{mol/l}$ (průměr 264 $\mu\text{mol/l}$), ukázala stoupající riziko KV onemocnění s narůstající HU. V porovnání s účastníky se vstupní hladinou KM 18–239 $\mu\text{mol/l}$ měli účastníci s hladinou KM 300–359 $\mu\text{mol/l}$ o 28 % vyšší riziko KV onemocnění (HR 1,28, 95% CI 1,08–1,52) (26). Současně platí, že urikémie v čase kolísá a jediná naměřená hodnota není relevantní. Pro rozvoj KV rizika je důležitá kumulativní doba expozice vysoké hladině KM, podobně jako je tomu např. u LDL cholesterolu. Bylo zjištěno, že kumulativní hladina KM souvisí s celkovou mortalitou a rizikem IM (27) a CMP (28).

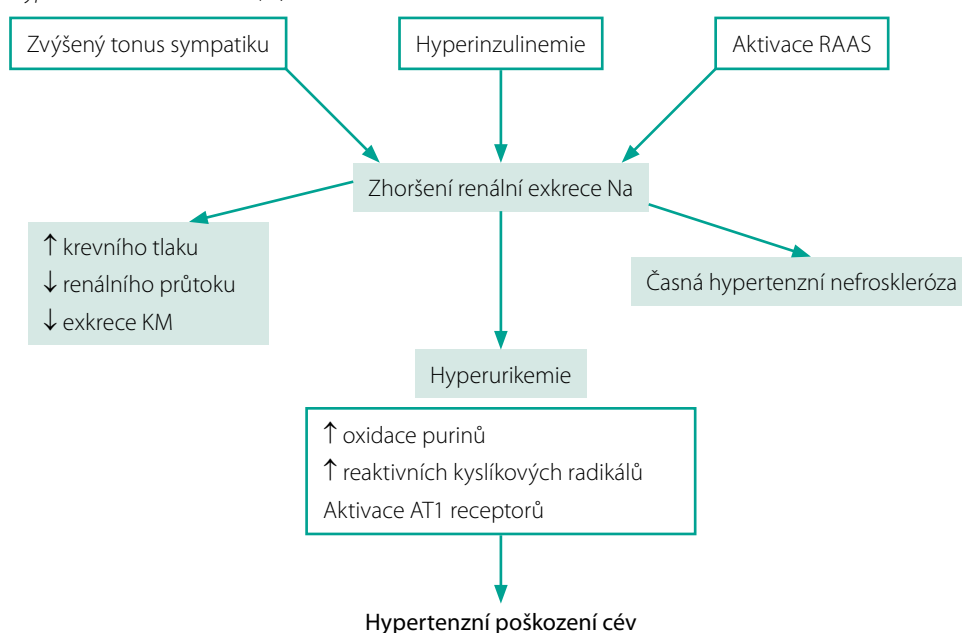
Vliv hyperurikémie na kardiovaskulární riziko

Systematický přehled a metaanalýza prospektivních kohortových studií prokázaly souvislost HU s diabetem 2. typu (29). V souladu s tím je i doložená souvislost mezi rostoucím kvantilem urikémie a zvyšující se inzulínovou rezistencí (30). Navíc u pacientů s diabetem souvisí hyperurikémie se zvýšenou KV i celkovou mortalitou (31). Zohlednění hladiny KM významně zpřesňuje odhad rizika vzniku KV onemocnění, IM i CMP pomocí Framinghamského skóre. Nedávná práce hodnotila, zda je hladina KM prediktorem KV rizika u pacientů s chronickou ICHS i při léčbě inhibitory IL-1 β kanakinumabem, který prokazatelně snižuje výskyt KV příhod i riziko dny. Výsledky ukázaly, že HU je spojena se zvýšeným KV rizikem u těchto pacientů i při agresivní farmakoterapii (32).

Hyperurikémie jako kardiovaskulární rizikový faktor

Hyperurikémie je zařazena mezi KV rizikové faktory v řadě doporučení. ESH ve svých doporučeních z roku 2023 uvádí, že HU a dna zvyšují KV

Obr. 3. Souvislost hyperurikémie s KV rizikem (19)



Renální funkce ovlivňuje řada patofyziologických mechanismů (zvýšení sympatického tonu, hyperinzulinemie, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron). Mění se průtok krve ledvinou, snižuje se exkrece Na, zvyšuje se krevní tlak, rozvíjí se histologické změny ledvinového parenchymu. Současně klesá exkrece KM a vzniká HU. Ta podporuje oxidační stres, aktivaci receptorů pro angiotenzin typu 1 (AT1), stoupá krevní tlak a rozvíjí se hypertenzní poškození cév a myokardu.

riziko a riziko vzniku hypertenze (33). Stejný údaj lze nalézt ve společných doporučeních ESH/ESC z roku 2018 (34). Mezinárodní společnost pro hypertenzi (IHS) popisuje ve svých doporučeních z roku 2020 HU jako další rizikový faktor KV příhod a hypertenze (35). Doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) z roku 2022 navrhuje dosáhnout urikémie < 360 $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl) z důvodu potenciálního snížení rizika KV příhod a KV mortality (36).

Dopad hyperurikémie na renální funkce

Zvýšená hladina KM působí na ledviny nepříznivě několika mechanismy. Kromě tvorby močových kamenů jde o zvýšení glomerulárního tlaku, oxidativní stres a aterosklerotické cévní poškození. Přibývá důkazů o přímém kauzálním vztahu mezi urikémií a rozvojem CKD (37). Souvislost mezi incidencí CKD a zvýšenou hladinou KM doložila rozsáhlá metaanalýza (38). Bylo zjištěno, že HU nejen zvyšuje riziko CKD, ale koreluje také s jeho závažností (39). Přítomnost HU navíc zvyšuje KV i celkovou mortalitu pacientů s CKD nezávisle na hodnotě eGFR (40).

Patofyziologický mechanismus propojující metabolismus kyseliny močové s kardiiovaskulárními chorobami – 3 fenotypy pacientů s hyperurikémií

Existuje dostatek důkazů, že chronická HU je nezávislým rizikovým faktorem hypertenze, metabolického syndromu, CKD a KV onemocnění. Není ale dosud jasné, zda její farmakoterapeutické snižování může zlepšit klinické výsledky. Nejednotné výsledky studií s antihyperurikemickou terapií je možné vysvětlit existencí různých fenotypů pacientů s HU. Uplatňují se heterogenní patofyziologické mechanismy. Je třeba si uvědomit, že křivka souvislosti mezi aktivitou XO a klinickými výsledky má nejspíše tvar písmene J, kdy jak příliš nízká, tak příliš vysoká aktivita je spojena se zvýšeným rizikem KV příhod. Proto u pacientů s HU bez zvýšení aktivity XO není podávání inhibitorů XO přínosné a může mít dokonce potenciálně škodlivé účinky.

1. Pacienti s dnou

Vztah mezi dnou a zvýšeným rizikem KV onemocnění je epidemiologicky doložen (41). Patofyziologické souvislosti nejsou zcela objasněny, roli hraje ukládání krystalů KM do cévní stěny a vznik zánětu.

Cílem léčby včetně prevence KV onemocnění u těchto jedinců by mělo být rozpuštění krystalů KM a prevence tvorby krystalů nových (42), což odpovídá cílové hodnotě sérové hladiny KM < 300 $\mu\text{mol/l}$ u tofózní dny. Snížení tvorby krystalů KM v kloubech a měkkých tkáních snižuje zánětlivou odpověď, minimalizuje výskyt dnavých záchvatů a přispívá ke zlepšení kvality života pacientů. Tito nemocní pak nejsou limitováni ve fyzické aktivitě, což má příznivý vliv na snížení KV rizika.

V současnosti se doporučení pro pacienty s dnou začínají částečně rozšiřovat i na pacienty s asymptomatickou hyperurikémií. Dle Americké revmatologické společnosti (ACR) by u asymptomatické HU mělo být provedeno zobrazovací vyšetření a pokud se ukáží depozita KM, měla by být nabídnuta antihyperurikemická terapie. Ultrasonografické vyšetření však nerozliší urátové krystaly od jiných depozit (např. kalciumpyrofosfátu), k tomu je potřebné použít CT s duální energií záření

(DECT), které je k dispozici na řadě českých pracovišť (např. VFN Praha, Nemocnice Na Homolce, Praha).

2. Pacienti s asymptomatickou HU na základě zvýšené produkce kyseliny močové

XO má vlastnosti podporující rozvoj KV a metabolických chorob. V naší populaci se vyskytuje v řadě alelických variant s rozdílnou enzymatickou aktivitou. Její aktivita navozuje tvorbu kyslíkových radikálů a prozánětlivou a protrombotickou odpověď endotelu. Mezi účinky XO patří modulace vrozené imunity, aktivace endotelu, vliv na tonus cév, krevní tlak, ukládání tělesného tuku a vyplavování NO. Zvýšená aktivita cirkulující XO je spojena s hypertenzí (43), nadváhou a obezitou (44), CKD (45), KV chorobami (46), dyslipidemií a diabetem (47). Roli XO v rozvoji aterosklerózy dále podporuje silný prediktivní efekt sérové hladiny KM u žen i přes urikosurický efekt estrogenů.

Léčba těchto pacientů by měla spočívat v potlačení aktivity XO.

3. Pacienti s asymptomatickou hyperurikémií na základě snížení exkrece kyseliny močové

Třetím fenotypem jsou jedinci s HU danou sníženou renální exkrecí KM. Majoritní patofyziologický mechanismus v tomto případě je redukce exkrece KM na základě snížení funkce hlavního urátového transportéru/sekretoru ABCG2 (mezi více než 50 alelickými variantami se v naší populaci nejčastěji vyskytuje varianta snižující funkci o 25 % s frekvencí 10 %). V současnosti je to jediný lokus signifikantně a silně asociovaný s nástupem HU, dnovou progresí, i absencí odpovědi na léčbu první linie alopurinolem.

I u těchto jedinců může hyperurikémie zvyšovat KV riziko cestou prooxidačních vlastností KM, které se projevují v určitých podmínkách. KV riziko není ale tak vysoké jako u HU dané zvýšenou aktivitou XO.

Nový index pro odlišení fenotypů hyperurikémie

Hlavním určujícím faktorem KV rizika u jedinců s HU je tedy XO. KV riziko spojené se asymptomatickou HU v důsledku snížení exkrece je pravděpodobně méně významné než u osob se zvýšením produkce KM. XO proto představuje významný terapeutický cíl v prevenci KV rizika jedinců s HU (42). Aby bylo možné tuto strategii bezpečně uplatnit, je třeba identifikovat jedince s HU se zvýšenou aktivitou XO. Tvoří většinu pacientů s HU a v KV prevenci u nich lze využít inhibitory XO, zejm. alopurinol (48). Možnou cestou je stanovení aktivity XO, což je náročné vyšetření prováděné ve specializovaných metabolických laboratořích. Proto je pro klinickou praxi potřebný jednodušší marker. Pro vyhledání pacientů s HU z důvodu snížené renální exkrece lze použít nový index – poměr sérové hladiny KM a kreatininu (sKM/sCr). Studie URRAH (49) potvrdila relevantnost tohoto indexu, když prokázala významně stoupající riziko KV příhod se zvyšujícím se kvintilem sKM/sCr po úpravě na věk, pohlaví, BMI, konzumaci alkoholu, krevní tlak, hladinu LDL cholesterolu a přítomnost diabetu (50). Do této studie bylo zařazeno 20 724 účastníků průměrného věku 57 ± 15 let, (49 % mužů) se vstupní hladinou KM 300 ± 83 $\mu\text{mol/l}$. U mužů i žen byla jako nezávislý KV rizikový faktor zjištěna hodnota sKMmg/dl / sCrmg/dl > 5,35

(49). HR pro sKMmg/dl / sCrmg/dl > 5,35 byl 1,159 (95% CI 1,092–1,131, $p < 0,03$) u všech pacientů, 1,161 (95% CI 1,021–1,335, $p < 0,02$) u mužů a 1,444 (95% CI 1,012–1,113, $p < 0,03$) u žen (49). Bylo rovněž zjištěno, že nízká eGFR je u pacientů s HU spojena s nižší celkovou mortalitou, což podporuje tvrzení, že HU daná sníženou renální exkrecí je méně riziková (50). U jedinců ve věku 52–76 let byl při porovnání skupiny s hladinou KM $\leq 410 \mu\text{mol/l}$ a eGFR > 67 ml/min HR pro celkovou mortalitu 1,53 (95% CI 1,26–1,84) u skupiny s hladinou KM > 410 $\mu\text{mol/l}$ a sníženou renální funkcí (eGFR $\leq 67 \text{ ml/min}$) a 1,26 (95% CI 1,02–1,55) u skupiny s hladinou KM > 410 $\mu\text{mol/l}$ a normální renální funkcí (eGFR of > 67 ml/min) (50). Pro KV prevenci je tedy HU dobrým biomarkerem, potřebujeme ale další biomarker, podle kterého by bylo možné určit, u kterých pacientů je vhodné zahájit antihyperurikemickou léčbu.

Studie vlivu antihyperurikemické léčby na KV riziko u neselektované populace

Dánská studie z roku 2016 ukázala významné snížení incidence KV onemocnění u neselektované populace s HU (> 360 $\mu\text{mol/l}$) během 17 let léčby alopurinolem (relativní riziko [RR] = 0,89, 95% CI 0,81–0,97) (51). Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s inhibitory XO zahrnující přes 10 684 pacientů prokázala významné snížení výskytu jakýchkoliv KV příhod a závažných KV příhod, nikoliv velkých KV příhod (MACE) v porovnání s placebem nebo absencí intervence (52). V další metaanalýze bylo doloženo snížení průměrného systolického tlaku krve při léčbě inhibitory XO. Snížení rizika KV příhod bylo ale zjištěno pouze pacientů s preexistujícím KV onemocněním, při analýze všech studií bylo snížení tohoto rizika nevýznamné (53). V metaanalýze studií s pacienty s CKD bylo při podávání antihyperurikemické léčby zjištěno významné snížení rizika selhání ledvin, snížení rizika KV příhod, ale nikoliv celkové mortality.

Zdá se tedy, že antihyperurikemická léčba není přínosem pro všechny pacienty s asymptomatickou HU (54). Dosavadní studie přitom hodnotily tuto léčbu u neselektované populace, což může být důvodem jejich nejednotných výsledků. Navíc lze v jejich designu nalézt řadu nedostatků.

Již uvedená studie ALL-HEART (18) neprokázala významný přínos přidání alopurinolu k běžné léčbě u pacientů s ICHS z hlediska výskytu CMP, IM, KV a celkové mortality. Jak již bylo uvedeno, vstupní hladina KM v zařazené populaci byla 350 $\mu\text{mol/l}$, což znamená, že pouze polovina pacientů měla HU. Průměrná délka trvání ICHS byla u těchto nemocných 10 let, jde tedy o populaci, u níž by mortalitu již nesnížilo ani nasazení β -blokátorů. Navíc mohlo podávání alopurinolu u části populace bez zvýšení aktivity XO vést k nepříznivému poklesu aktivity tohoto enzymu, poklesu NO a zhoršení ICHS. To mohlo neutralizovat příznivý vliv alopurinolu u pacientů s HU a zvýšenou aktivitou XO. Výsledky ovlivnil i fakt, že u 55 % pacientů byl alopurinol během sledování trvale vysazen. Cílem studie navíc nebylo zhodnotit léčbu HU, ale posoudit, zda léčba alopurinolem zlepšuje KV výsledky u pacientů s ICHS. Také obě výše uvedené studie s alopurinolem, které neprokázaly jeho významný přínos na renální funkci, a to u pacientů s diabetem 1. typu (16) a u pacientů s CKD, (15) mají ve svém designu řadu limitací. Byli např. vyřazeni pacienti s dnou, a ne všichni zařazení měli HU. Nelze

přítom očekávat účinek antihyperurikemické léčby u pacientů bez HU. Zařazení pacienti s CKD měli navíc pokročilé stadium onemocnění (stadia 3–4), kdy je již těžké dosáhnout zlepšení renálních funkcí. Pokud se týká studie u diabetiků 1. typu, progresse diabetického onemocnění ledvin není závislá na hladině KM, ale je dána jinými mechanismy. Efekt alopurinolu nebylo navíc možné prokázat pro malý pokles eGFR (ze statistických důvodů při malém počtu pacientů).

Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperurikémie v KV prevenci

1. krok – Stanovení sérové hladiny KM a poměru sKM/sCr

Vzhledem k tomu, že HU dosud není z hlediska prahové hodnoty pro zvýšené riziko KV onemocnění definována, je třeba stanovit cílovou hladinu KM v KV prevenci. Podle současných standardů je za horní hranici normy považována hladina KM > 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a > 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen a dětí do 15 let. Tato hranice, která odpovídá hladině, při níž se začínají vytvářet krystaly KM, je pro účely KV prevence příliš vysoká. Česká studie post-MONICA ukázala u žen se zvýšeným skóre KV rizika (SCORE) 4x vyšší KV mortalitu při hladině KM > 301 $\mu\text{mol/l}$. U žen je incidence HU nižší, je ale dána v naprosté většině případů zvýšením aktivity XO, protože estrogeny podporují renální exkreci KM. Jako vhodné se tedy jeví stanovit cílovou hladinu KM v KV prevenci u žen < 300 $\mu\text{mol/l}$ (< 5 mg/dl). U mužů se panel odborníků shodl na cílové hladině KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ (< 6 mg/dl). Cílová hladina < 300 $\mu\text{mol/l}$ (< 5 mg/dl) by měla být vhodná také u pacientů se zvýšeným KV rizikem, tj. při přítomnosti nejméně 2 z následujících onemocnění: hypertenze, diabetes, dyslipidemie, nedávná CMP, IM nebo CKD.

Stanovení hladiny KM není součástí doporučení pro KV prevenci. Expertní konsenzus ho doporučuje u jedinců s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním. Na základě výše uvedených důkazů je u pacientů s HU třeba stanovit také sérovou hladinu kreatininu a vypočítat index sKM/sCr. Index není vhodný pro jedince bez HU, protože u nich může být jeho hodnota zvýšena z důvodu nízké sérové hladiny kreatininu. Zvýšené KV riziko bylo ve studii URAH prokázáno při hodnotě sKMmg/dl/sCrmg/dl $\geq 5,35$ (při použití jednotky mg/dl pro sérový kreatinin i KM), což po přepočtu na jednotky $\mu\text{mol/l}$ pro sérový kreatinin a KM používané v ČR a SR činí sKM $\mu\text{mol/l}$ /sCr $\mu\text{mol/l}$ $\geq 3,6$ (46). Index sKM/sCR pomůže posoudit, jak jsou ledviny schopny vylučovat KM, a rozhodnout o léčbě s vědomím, že HU z renálních příčin je z KV pohledu méně riziková. Hladinu KM je třeba vyšetřovat pravidelně a léčbu zahájit v případě potřeby co nejdříve i u relativně mladých jedinců, u nichž můžeme počítat s dlouhodobou expozicí HU a kumulací jejich nežádoucích účinků.

2. krok – Optimalizace stávající medikace

U pacientů s HU je doporučeno posoudit podávání medikace, která ovlivňuje hladinu KM. Pozornost je třeba věnovat podávání diuretik (které ovlivňují renální přenašeče KM), nízké dávce ASA (která usnadňuje reabsorpci KM), niacinu (který snižuje renální exkreci KM), cyklosporinu

(který zvyšuje renální reabsorpci KM a snižuje glomerulární filtraci), takrolimu (mechanismus ovlivnění hladiny KM není znám), levodopě (mechanismus ovlivnění hladiny KM není znám), antituberkulotikům ethambutolu a pyrazinamidu (které snižují renální vylučování KM) a cytotoxické chemoterapii (která navozuje masivní rozpad buněk). Je třeba si ale uvědomit, že většina těchto léků zvyšuje hladinu KM a riziko dny, ale nezvyšuje KV riziko, protože nedochází ke zvýšení aktivity XO (HU není dána zvýšením aktivity XO).

V případě HU se zvýšenou aktivitou XO je v KV prevenci třeba optimalizovat léčbu komorbidit, které ovlivňují hladinu KM. Jedná se o CKD, metabolický syndrom, hypertenzi, diabetes, KV onemocnění, obezitu, psoriázu, hypothyreózu, leukemii/lymfom, polycytemii (55–59).

3. krok – Úprava životního stylu

V úpravě životního stylu je třeba doporučit změnu stravy. Změny zahrnují:

- snížení příjmu potravin bohatých na puriny (zejm. vnitřnosti, uzeniny, mořské plody, dále masové vývary, sýrová omáčka, zrající sýry, čokoláda, kakao, fruktóзовý sirup aj.),
- dostatečnou hydrataci,
- omezení konzumace alkoholu, zejm. piva včetně nealkoholického, a tvrdého alkoholu,
- udržování zdravé tělesné hmotnosti,
- snížení příjmu fruktózy (sladké nápoje a potraviny), přičemž fruktóza v ovoci je méně riziková, protože obsah vlákniny v ovoci snižuje její absorpci (pozn. zvýšená spotřeba fruktózy vede k rychlé spotřebě adenosintrifosfátu a jeho degradaci na konečný produkt purinových metabolitů – kyselinu močovou),
- přiměřený příjem bílkovin s preferencí netučných zdrojů bílkovin (60–65).

4. krok – Nasazení inhibitoru XO a úprava dávky k cílové hodnotě KM

Preferovanou a doporučenou terapií první volby při snižování hladiny KM jsou inhibitory XO, především alopurinol. Jsou vhodné u pacientů s HU v důsledku zvýšené aktivity XO, tedy s indexem $sKM/\mu mol/l / sCr/\mu mol/l \geq 3,6$. Alternativou alopurinolu pro pacienty, kteří na něj nevykazují odpověď nebo ho netolerují, je febuxostat. Hodnocenou třídou léčiv do budoucna v kombinaci s alopurinolem budou nejspíš SGLT2 inhibitory, jejich mechanismus účinku zde pravděpodobně spočívá ve zvýšení renální exkrece KM (66–70).

Primární volbou je alopurinol. Dle SPC by měl podáván v dávce 100–200 mg/den u pacientů s mírnou dnou, 300–600 mg/den u pacientů se středně těžkou dnou a 700–900 mg/den u tofózní dny. Léčbu je nutno zahájit nízkými dávkami, např. 100 mg denně, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávkování upravovat podle dosaženého snížení hladiny KM. Při poruše funkce ledvin s clearance kreatininu 10–20 ml/min má být dávka alopurinolu 100–200 mg/den a při těžké poruše renální funkce (clearance kreatininu < 10 ml/min) je vhodné podávat méně než 100 mg alopurinolu denně, anebo prodloužit interval mezi dávkami na > 1 den. U dialyzovaných pacientů je doporučeno podat 300–400 mg alopurinolu po každé dialýze (71). Při renální insuficienci

je vhodnější nepurinový inhibitor febuxostat, který má duální vylučování – na rozdíl od alopurinolu.

V KV prevenci je vhodné začít dávkou alopurinolu 100 mg/den a postupně titrovat dle dosažené hladiny KM. Při titraci dávky by měly kontroly probíhat 1x za 4–6 týdnů. Alopurinol je obvykle dobře snášen. Závažné nežádoucí účinky alopurinolu jsou vzácné. Jako častý nežádoucí účinek se objevuje pouze kožní vyrážka, méně časté jsou zvracení, nevolnost, průjem a asymptomatické zvýšení jaterních testů (71). Je zde ale riziko vzácných potenciálně závažných život ohrožujících (20–30% mortalita) kožních nežádoucích reakcí (SCAR). SCAR související s alopurinolem se obvykle objevují do osmi týdnů po zahájení léčby s incidencí < 0,1 % pacientů. Důležité je, že riziko vzniku SCAR je při léčbě alopurinolem cca 100x vyšší u pacientů s HLA-B*5801. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout proto doporučuje testování na přítomnost alely HLA-B*58:01 u vybraných subpopulací se zvýšeným rizikem syndromu přecitlivělosti na alopurinol – jedinci korejského, tchajwanského a han-čínského původu a pacienti s CKD ≥ 3 . Kontraindikováno je současné podávání alopurinolu a thiopurinových léčiv (azathioprin, 6-merkaptopurin a thioguanin), které způsobuje thiopurinovou toxicitu.

5. krok – Udržování cílové hladiny KM

Po dosažení cílové sérové hladiny KM se antihyperurikemická léčba nevysazuje. Je potřeba pacienta nadále monitorovat se stanovením hladiny KM 2x ročně u stabilizovaných nemocných. Lze využít nezátěžový testu compliance – stanovení oxypurinolu v moči – který detekuje užití alopurinolu v posledních 24–48 hodinách. Podle klinických zkušeností dosahuje non-compliance zhruba 30 %.

Hyperurikémie přispívá k rozvoji KV, metabolických a renálních onemocnění nezávisle na přítomnosti dny, tj. již při nižších sérových hladinách KM, než při jakých dochází k tvorbě a depozici krystalů. Dlouhodobá expozice vysokým sérovým hladinám KM zvyšuje KV riziko. Jde o důsledek interakce mezi účinky vysoké hladiny KM, zvýšené aktivity XO a oxidativním stresem, které působí prozánětlivě a podporují rozvoj aterosklerózy. KV riziko spojené s HU je dáno především zvýšenou aktivitou XO, naopak KV riziko spojené s HU v důsledku snížené renální exkrece tak zvýšené není. Při identifikaci pacientů, u nichž je potřebné snížit hladinu KM z důvodu KV prevence, je třeba kromě urikémie stanovit index sKM/sCr . U pacientů se zvýšeným KV rizikem (hypertenzi, diabetem, dyslipidemií, CKD, akumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním) a hodnotou indexu $sKM/\mu mol/l / sCr/\mu mol/l \geq 3,6$ je v KV prevenci třeba nasadit inhibitor XO. V 1. linii je doporučen alopurinol s postupným titrováním dávky k dosažení cílové hladiny KM < 360 $\mu mol/l$ u mužů a < 300 $\mu mol/l$ u žen. Snížení aktivity XO vykazuje slibné účinky v KV prevenci a dokládá význam metabolismu KM při rozvoji KV onemocnění.

Tab. 2. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperurikémie v KV prevenci v 5 krocích (3)

1. KROK	Stanovení sérové hladiny KM a poměru sKM/sCr
2. KROK	Optimalizace stávající medikace
3. KROK	Úprava životního stylu
4. KROK	Nasazení inhibitoru XO a úprava dávky k cílové hodnotě KM
5. KROK	Udržování cílové hladiny KM se stanovením hladiny 2x ročně a bez vysazení léčby

INZERCE

Body k zapamatování

Kolektiv českých a slovenských odborníků připravil v roce 2024 expertní konsenzus pro diagnostiku a léčbu zvýšené hladiny kyseliny močové u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, který lze shrnout v následujících bodech:

- Hyperurikémie představuje KV rizikový faktor.
- U pacientů s hypertenzí, diabetem, dyslipidemií, CKD, kumulací KV rizikových faktorů či KV onemocněním je třeba stanovit hladinu KM a při zjištění hyperurikémie také index sKM/sCR.
- V prevenci KV rizika je třeba zahájit intervenci při hodnotách indexu sKM $\mu\text{mol/l}$ /sCr $\mu\text{mol/l}$ $\geq 3,6$. Ten identifikuje pacienty s HU v důsledku zvýšené produkce KM, která je spojena se zvýšeným KV rizikem.

LITERATURA

1. Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 May;10(5):271-283.
2. Du L, Zong Y, Li H et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):212. Available from: <http://doi:10.1038/s41392-024-01916-y>.
3. Leung N, Yip K, Pillinger MH, Toprover M. Lowering and Raising Serum Urate Levels: Off-Label Effects of Commonly Used Medications. *Mayo Clin Proc*. 2022 Jul;97(7):1345-1362.
4. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-563.
5. Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. 2023 update. *Cardiol J*. 2023 Dec 29.
6. Biebert JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2400-2414.
7. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):679-687.
8. Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijtsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1321-137.
9. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006 May;17(5):1466-1471.
10. Kuo CF, Yu KH, Luo SF, et al. Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1189-1196.
11. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-3562.
12. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*. 1991 May 5;266(13):8604-8608.
13. Moshkovits Y, Tiosano S, Kaplan A, et al. Serum uric acid significantly improves the accuracy of cardiovascular risk score models. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 May 9;30(7):524-532.
14. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Aug 27;300(8):924-32.
15. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jun;15(6):435-442.
16. Badve SV, Pascoe EM, Tikau A, et al; CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2504-2513.
17. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al; PERL Study Group. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2493-2503.
18. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, et al; ALL-HEART Study Group. Allopurinol versus usKMI care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1195-1205.
19. Neogi Tuhina. Chapter 19 - Asymptomatic Hyperuricemia: Cardiovascular and Renal Implications. In: Terkeltaub Robert. *Gout & Other Crystal Arthropathies*. W.B. Saunders, 2012, s 226-238.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol*. 2019;77(2):71-159.

- Pacienti 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 pod 250 $\mu\text{mol/l}$ nejsou pravděpodobně spojeny s benefitem.
- Terapií 1. volby je inhibitor XO allopurinol, 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.
- Léčba hyperurikémie vyžaduje mezioborový přístup.

21. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA): Erratum. *J Hypertens*. 2024;41(12):1874-2071.
22. Bletsa E, Paschou SA, Tsigkou V, et al. The effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2022 Dec;21(4):599-610.
23. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Oct 15;19(1):218.
24. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-308.
25. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1503-1507.
26. Tian X, Wang P, Chen S, et al. Association of Normal Serum Uric Acid Level and Cardiovascular Disease in People Without Risk Factors for Cardiac Diseases in China. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 16;12(10):e029633.
27. Tian X, Wang A, Wu S, et al. Cumulative Serum Uric Acid and Its Time Course Are Associated With Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 6;10(13):e020180.
28. Tian X, Chen S, Xu Q, et al. Cumulative Serum Uric Acid Exposure and Its Time Course With the Risk of Incident Stroke. *Stroke*. 2023 Aug;54(8):2077-2086.
29. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864.
30. Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension. *Hypertension*. 2017 Oct;70(4):703-711.
31. Li B, Chen L, Hu X, et al. Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):425-433.
32. Adamstein NH, MacFadyen J, Weber BN, et al. Abstract 12593: Associations of Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in a Clinical Trial of IL-1 β Blockade. *Circulation*. 2023;148:A12593.
33. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec; 36(12):2284-2309.
35. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
36. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun 81(6):768-779.
37. Sato Y, Feig DI, Stack AG, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):767-775.

**Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**