

Alopurinol a urikosurika

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

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

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

Allopurinol and uricosurics

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

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

Úvod

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

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

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



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

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

Farmakologické ovlivnění urikemie

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

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

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

Urikostatika

Alopurinol

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

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

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

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

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

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

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

Alopurinol nachází své klinické uplatnění především u:

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

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

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

Febuxostat

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

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

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

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

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

při dávkách nad 120 mg/den (9). Věk a pohlaví neměly žádný klinicky významný vliv na vlastnosti perorálního febuxostatu v dávce 80 mg/den snižovat uráty u zdravých dobrovolníků (10).

Ve studii CONFIRMS porovnávající febuxostat a alopurinol u 2 269 osob s hladinami dny a sérového urátu $\geq 8,0$ mg/dl, febuxostat 80 mg denně se ukázal jako lepší než alopurinol 300 mg/den při snižování hladin kyseliny močové u pacientů s normální funkcí ledvin; febuxostat v dávce 40 mg denně byl u těchto pacientů ekvivalentní alopurinolu. Bezpečnost obou přístupů nicméně byla srovnatelná (11).

Urikosurika

Donedávna běžně užívaná léčiva primárně zvyšující vylučování kyseliny močové (urikosurika) do moči (probenecid, benzbromaron či sulfinpyrazon) již nejsou v ČR k dispozici.

Lesinurad je ze skupiny urikosurik nejnovějším zástupcem. Jde o selektivní inhibitor reabsorpce kyseliny močové (SURI) určený pro léčbu dny v kombinaci s inhibitory xanthinoxidázy. Inhibuje URAT1, transportér kyseliny močové zodpovědný za reabsorpci kyseliny močové z lumen renálních tubulů. Inhibuje také transportér organických aniontů 4 (OAT4), transportér kyseliny močové spojený s hyperurikémií vyvolanou diuretiky.

Lesinurad musí být podáván současně s inhibitory xanthinoxidázy a je indikován k léčbě hyperurikémie spojené se dnou u pacientů, kteří nedosáhli cílových hladin kyseliny močové v séru pouze inhibitory xanthinoxidázy. Není schválen pro asymptomatickou hyperurikémii a je kontraindikován pro zvýšené hladiny kyseliny močové způsobené syndromem nádorového rozpadu nebo Lesch-Nyhanovým syndromem.

Monoterapie nebo vyšší než doporučené dávky jsou spojeny se zvýšenou hladinou kreatininu v séru. Funkce ledvin by měla být vyhodnocena před zahájením léčby a pravidelně po ní.

Závěr

Farmakoterapeutické ovlivnění hyperurikémie zahrnuje různé přístupy s různými mechanismy. Mezi nejčastěji využívaná léčiva patří inhibitory xanthinoxidázy, jako je alopurinol a febuxostat, která snižují produkci kyseliny močové. Aktuálně v ČR postrádáme zástupce urikosurik zvyšující vylučování kyseliny močové ledvinami; z urikáz je dostupná pouze rasburikáza. Ve zvolené léčebné strategii je vždy důležité zohlednit individuální reakci pacienta na terapii, přítomnost komorbidit a eventuální nežádoucí účinky. Přirozeně se kromě farmakoterapie rovněž doporučuje úprava životního stylu, včetně diety a zvýšení fyzické aktivity, což může dále přispět ke snížení hyperurikémie a zlepšení celkového zdravotního stavu nemocného.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 31;5:160.
2. Graham GG, Kannangara DR, Stocker SL, et al. Understanding the dose-response relationship of allopurinol: predicting the optimal dosage. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;76(6):932-8.
3. Day RO, Graham GG, Hicks M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):623-44.
4. Turnheim K, Krivanek P, Oberbauer R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Oct;48(4):501-9.
5. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):954-63.
6. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*. 2005 Mar 4;76(16):1835-47.
7. Robinson PC, Dalbeth N. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Aug;19(11):1289-1299.
8. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Mar;31(2):152-158.
9. Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1111-6.
10. Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT, et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*. 2008 Sep;48(9):1014-24.
11. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.