

# Liečba hyperurikémie

## Treatment of hyperuricemia

Andrej Dukát<sup>1</sup>, Peter Sabaka<sup>2</sup>, Milan Kriška<sup>3</sup>, Peter Gavorník<sup>1</sup>, Juraj Payer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup> Klinika infektológie a geografickej medicíny LF UK a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Déreera, Bratislava

<sup>3</sup> Ústav farmakológie a lekárskej farmakológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 1. 2019

Prijaté po recenzii 22. 2. 2019

### Abstrakt

V posledných desaťročiach sa dokázal vzťah zvýšenej hladiny kyseliny močovej ku viacerým klinickým stavom v internej medicíne. Dnes už je k dispozícii dostatok dôkazov o tom, že zvýšená hladina kyseliny močovej je užitočným biomarkerom aj z hľadiska preventívneho. Z tohto dôvodu je potrebná cieleňá liečba a celkový manažment rizikového pacienta s hyperurikémiou či dnou.

**Kľúčové slová:** hyperurikémia – kyselina močová – liečba – prevencia

### Abstract

During last decades potential relationship of increased acid uric to many clinical states in internal medicine was described. However nowadays there are evidences, that hyperuricaemia represents an useful biomarker, also from the preventive point of view. Therefore targeted therapy and complex management of risk patient with hyperuricaemia and gout is of importance.

**Key words:** acid uric – hyperuricaemia – prevention – therapy

### Úvod

Liečbu rizikového pacienta s hyperurikémiou, alebo dnou je možné rozdeliť na liečbu nefarmakologickú a farmakologickú – medikamentóznou. Dôležitý je ale aj komplexný manažment rizikového pacienta [1–3].

### Liečebné prístupy

#### Nefarmakologická liečba

Dôležitou súčasťou liečby je diéta. Pri dne sa vo všeobecnosti doporučuje vyhýbať sa predovšetkým nasledujúcim:

- puríny sú najviac zastúpené v živočíšnych potravinách, hlavne vo vnútornostiach: pečeni, ľadviny, mozoček
- doporučuje sa vyhýbať sa aj údeninám, mäsu a zverine
- doporučuje sa vyhýbať sa koreniciam zmesiam – sójovým omáčkam a mäsovým kockám
- puríny sú aj v rybích konzervách, strukovinách a niektorých druhoch zeleniny, napr. špenát, karfiol, alebo cvikla
- doporučuje sa tiež významne obmedziť víno, pivo, kávu a kakao
- asymptomatickým osobám je možno odporučiť v strave napríklad: kaempferol (karfiol, kapusta, ružičkový kel, že-

rucha, redkovka, horčica), baikalín (trváce byliny, šíšák bajkalský) atď

#### Farmakologická liečba

Pri rozhodovaní o liečebnom postupe (diétnom, pitnom, pohybovom, medikamentóznom) treba zväžiť aj individuálnu referenčnú hodnotu urikémie a hlavne klinický stav s diferenciálnou diagnostikou [1]. K znižovaniu hladiny kyseliny močovej vedie teda adekvátna liečba základného ochorenia.

Hyperurikémiu je možné priaznivo ovplyvniť medikamentózne dvoma princípmi: urikostatikami a urikozurikami, novšie aj urikolyticky pôsobiacimi urikázami, ktoré metabolizujú kyselinu močovú na solubilnejší alantoin.

#### Urikozuriká

Urikozuriká podporujú vylučovanie kyseliny močovej obličkami ovplyvnením spätnej rezorpcie kyselín v tubuloch obličiek. Ako organické kyseliny súťažia s inými organickými kyselinami o rovnaký transportný mechanizmus. Ich efekt je závislý od dávky, pH moči a účinkov iných liekov. Pri orálnom podaní sa všetky urikozuriká dobre absorbujú do organizmu, vrchol hladín sa dosa-

huje asi po 2–4 hodinách, väzba na sérové bielkoviny je veľká a vylučujú sa prevažne obličkami. Z liečiv možno uviesť benzbromarón, probenecid a sulfinpyrazón.

Benzbromaron podávame na začiatku 1 tbl denne (100 mg), postupne je možné prejsť na 1 tbl každý druhý deň alebo na polovicu tabletky denne. V ďalšom podávaní možno vystačiť s podávaním polovice tabletky každý druhý deň. Dávku lieku treba upraviť pri pravidelnom kontrolovaní klinického stavu pacienta a koncentrácie kyseliny močovej v krvi. Benzbromaron je kontraindikovaný pri akejkolvek poruche obličiek. Probenecid je dobre tolerovaný, avšak jeho účinok sa zreteľne prejavuje až po niekoľkomesačnej liečbe. Sulfinpyrazon je obdobne účinný ako probenecid, pri dlhotrvajúcom podávaní znižuje ukladanie urátov v tkanivách. Výhodné je, že má navyš aj antitrombocytové antitrombotické účinky. Aktuálne nie je však v SR k dispozícii žiadne urikozurikum.

### Urikostatiká

Urikostatiká znižujú tvorbu kyseliny močovej. Hlavným predstaviteľom skupiny je alopurinol, ktorý je inhibítorom xantínoxidázy, ktorá katalyzuje premenu prekursorov kyseliny močovej (hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú). Tie sa následne vylučujú obličkami. Na začiatku liečby alopurinolom sa môže prechodne vylučovanie kyseliny močovej aj zvýšiť, ale nedochádza ku vzniku urátovej nefrolitiázy (na rozdiel od urikozurík). Výsledkom je jej vylučovanie obličkami. Pri perorálnom podaní sa dobre vstrebáva, maximálne koncentrácie sa dosiahnu po 2–3 hodinách, biologický polčas eliminácie

je 2–3 hodiny. Z nežiaducich účinkov sa môžu vyskytnúť alergické kožné reakcie, hepatomegalia, ospalosť, cefalgie a nauzea. Preto sa odporúča začínať s nízkou dávkou a dávkou postupne titrovať na dávku účinnú k dosiahnutiu cieľovej urikémie. K liečbe hyperurikémie sa v niektorých krajinách používa aj aktívny metabolit alopurinolu oxypurinol. Pre uvedené nežiaduce účinky sa vyvinuli novšie lieky ako nepurínové selektívne inhibítory xantínoxidázy/xantíndehydrogenázy, napríklad **febuxostat**. Je indikovaný u pacientov s miernou, alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene, ako aj liek druhej voľby pri nedostatočnej účinnosti, intolerancii, alebo kontraindikáciách liečby alopurinolom. Priemerná dávka je 80 mg, v niektorých prípadoch 120 mg. Pri sledovaní účinnosti liečby alopurinolom a febuxostatom z metaanalýzy 16 štúdií sa ukázalo, že alopurinol znižuje hladinu urikémie o 33,8 %, febuxostat o 45,3 %. Dosiachnutie požadovaných cieľových hodnôt urikémie bolo u alopurinolu v 44,4 % a u febuxostatu v 70,7 %. Bezpečnosť febuxostatu bola u pacientov s chronickou obličkovou chorobou vyššia u febuxostatu pred alopurinolom: OR: 0,85 (95% CI 0,75–0,97) [4,5].

V našich podmienkach máme k dispozícii iba dve liečivá: alopurinol a febuxostat. V **tab.1** sú súhrnne uvedené výhody febuxostatu oproti alopurinolu a **tab. 2** porovnáva súčasné dva farmakologické prístupy pre klinickú prax. Štúdie in vitro preukázali, že febuxostat oproti alopurinolu je účinnejší, inhibuje obe formy xantín oxidázy (oxidovanú a redukovanú formu) a v terapeutických koncentráciách neinhibuje iné enzýmy zapojené v metabolizme purínov, alebo pyrimidínov.

**Tab. 1 | Výhody liečby febuxostatom oproti alopurinolu**

nepurínový analóg, selektívnejší a potentnejší inhibitor xantín oxidázy ako alopurinol
efektívnejší ako alopurinol u pacientov s vysokou hladinou kyseliny močovej v sére ( $\geq 10$ mg/dl)
efektívnejší ako alopurinol u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek
dosahuje sa trvale nízka hladina kyseliny močovej v sére $< 6,0$ mg/dl pre väčšinu pacientov v dlhodobej liečbe (5 rokov)
bez nutnosti úpravy dávky u starších pacientov a pacientov so zhoršenou funkciou obličiek
dobre tolerovaná liečba znižujúca hladiny kyseliny močovej v sére, s minimom liekových interakcií

### Urikázy

Ďalšou antihyperurikemickou liekovou skupinou sú urikázy. Sú určené pre pacientov s ťažkou tofovou dnou, u ktorých sa nepodarí dosiahnuť uspokojivú kompenzáciu hyperurikémie pomocou adekvátnych dávok inhibítorov xantínoxidázy. Klinické štúdie prebiehali jednak s natívnou urikázou, jednak s rekombinovanou urikázou – rasburikázou, ktorá je v SR registrovaná na prevenciu hyperurikémie počas chemoterapie zhubných nádorových chorôb a jednak s pegylovanou urikázou – peglotikázou purikázou, ktorá sa podáva v dávke 8 mg v pomalej i.v. infúzi, každé 2 týždne.

**Tab. 2 | Porovnanie súčasných možností farmakologickej liečby**

	febuxostat	alopurinol
<b>chemická štruktúra a mechanizmus účinku</b>	nepurínový, selektívny inhibitor xantín oxidázy	purínový, neselektívny inhibitor xantín oxidázy
<b>účinnosť</b>	účinný v dosiahnutí cieľových hodnôt s KM $< 6$ mg/dl ( $< 0,36$ mmol/l)	minimálne efektívny v dosiahnutí cieľových hodnôt s KM $< 6$ mg/dl ( $< 0,36$ mmol/l)
<b>vylučovanie</b>	stolica a moč	primárna eliminácia pečenoú
<b>dávkovanie</b>	účinný už v nízkej dávke (80 mg) pri výskyte akútneho záchvatu počas liečby – liečbu febuxostatom neprerušujeme	nutnosť up-titrácie (od 100 mg) pri výskyte akútneho záchvatu počas liečby – liečba alopurinolom sa preruší
<b>dávkovanie pri renálnej insuficiencii</b>	nie je potrebné zvyšovanie dávky pri miernej a strednej závažnej renálnej insuficiencii	nutné znižovanie dávky
<b>dávkovanie u starších pacientov</b>	bezpečný v štandardnom dávkovaní	nutné znižovanie dávky

### Poznámky k liečbe akútnej dnovej artritídy

V krátkosti ešte niekoľko poznámok ku liečbe dny u pacientov. Liečba akútnej dnovej artritídy sa má zahájiť čím skôr [6–8]. K prvým nefarmakoterapeutickým opatreniam patrí uvedenie pacienta do čiastočného pokojového režimu a lokálna aplikácia chladu, napr. špeciálne obkladové gélové kryovrecká (cold pack) na postihnutý kĺb. Vo farmakoterapii sa preferuje monoterapia z troch možností: kolchicín, nesteroidové antireumatiká a glukokortikoidy.

Kolchicín je prirodzený alkaloid z jesienky obyčajnej *Colchicum autumnale*. Na jednej strane je to historicky starý liek, známy od staroveku, na druhej strane sú aj nové klinické štúdie, ktoré prinášajú výsledky o účinnosti a bezpečnosti kolchicínu v zmysle medicíny dôkazov (EBM). Ešte nedávno sa odporúčala úvodná dávka 1 mg, nasledovaná dávkou 0,5 mg každé dve hodiny, do maximálnej dávky 6 mg prvý deň. V súčasnosti sa odporúča úvodná dávka 1 mg a ďalší 0,5 mg za hodinu. Ak záchvat stále trvá, je možné opakovať za 12 hodín. Pri nutnosti ďalšej liečby 3-krát denne 0,5 mg. Pri tomto nižšom dávkovaní sú nežiaduce prejavy (najmä hnačka) zriedkavejšie. Okrem liečby akútneho dnového záchvatu sa kolchicín čoraz častejšie používa v ostatnom čase k profylaxii ďalších záchvatov pri začatí antihyperurikemickej liečby v dávke 0,5 až 1 mg denne. Nesteroidové antireumatiká v maximálnej protizápalovej dávke a s postupnou redukciou dávkovania sú ďalším liekom voľby. K najpoužívanejším patria indometacín, diklofenak, ibuprofen, sulindak, naproxen, ale aj iné. U pacientov s vyšším rizikom indukovanej gastropatie sú vhodné aj inhibítory protónovej pumpy alebo COX<sub>2</sub> selektívne lieky (koxiby), napr. celecoxib, alebo etorikoxib. Je však potrebné myslieť na nežiaduce kardiovaskulárne účinky nesteroidných antireumatik a rešpektovať kontraindikácie.

Neustále sa diskutuje o vplyve nízkych antitrombocytových antitrombotických dávok kyseliny acetylsalicylovej na vznik hyperurikémie. Súčasná medzinárodná odporúčania však konštatujú, že jej celkový prínos v trombopropylaxii artériovej trombózy je významne vyšší než mierny vplyv na hladinu kyseliny močovej [9,10]. Preto sa u nových pacientov nastavených predtým na dlhotrvajúcu trombopropylaxiu kyselinou acetylsalicylovou neodporúča túto liečbu prerušovať, najmä u pacientov po infarkte myokardu a po náhlej cievnej mozgovej príhode.

Glukokortikoidy sa pri akútnom dnovom záchvate môžu aplikovať jednak lokálne intraartikulárne, jednak systémovo, buď perorálne alebo intramuskulárne. Vždy je však potrebné vylúčiť možnosť septickej artritídy.

Dvojkombinovanú farmakoterapiu (kolchicín + nesteroidné antireumatikum; nesteroidné antireumatikum + glukokortikoid) možno zvážiť pri závažnej akútnej polyartikulárnej dne, trojkombinovaná farmakoterapia sa neodporúča. V priebehu záchvatu by sa antihyperurikemická

liečba nemala meniť a nová by sa nemala v priebehu záchvatu začínať.

K novým možnostiam liečby akútneho dnového záchvatu patrí biologická liečba. Vychádza z poznatku, že interleukín 1 (IL1) je kľúčovým cytokínom v zápalových mechanizmoch dny. EMA registrovala v tejto indikácii kanakinumab – humánnu protilátku, ktorá blokuje IL1β. Podáva sa 150 mg s.c. pacientom so závažnou dnou, ktorá je refraktérna na farmakoterapiu 1. línie, vrátane dvojkombinácie. Ukázalo sa, že kanakinumab znižuje aj výskyt ďalších dnových záchvatov.

### Záver

Incidencia i prevalencia hyperurikémie i dny sa všade na svete zvyšuje, čo súvisí s nezdravým životným štýlom, diétnymi zvykmi, zvyšujúcou sa spotrebou alkoholu, užívaním liekov, ktoré zvyšujú urikémiu a mnohými ďalšími faktormi.

Diagnostika a liečba hyperurikémie i dny nie je však v bežnej klinickej praxi bez problémov. Je to každodenná prax ako všeobecného lekára pre dospelých, tak i špecialistov, a dôležitý je racionálny manažment závažných multiorgánových chorôb z hľadiska sekundárnej prevencie.

### Literatúra

- Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and phy-sique in health and coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34(6): 1421–1431.
- Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Klinický význam a liečba hyperurikémie. *Slov Klin Prax* 2007; 1(1):18–20.
- Dukát A, Sabaka P, Gajdošík J et al. Epidemiologické údaje o výskyte hyperurikémie u mužov a u žien v podmienkach primárnej liečebnej starostlivosti na Slovensku. *Vnitř Lék* 2015; 61(Suppl 5): S7–S11.
- Borghì C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(5): 983–992.
- Richette P, Flipo RN, Patrikos DK. Characteristics and management of gout patients in Europe: data from a large cohort of patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(4): 630–639.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21772>>.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(10): 1447–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21773>>.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E et al. EULAR evidence based Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1301–1311. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.18.2404>>.
- 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft132>>.