

Máme léčit asymptomatickou hyperurikémií?

Aleš Linhart

**II. interní klinika
kardiologie a angiologie**
**Komplexní kardiologické
centrum**
VFN a 1. LF UK
Praha

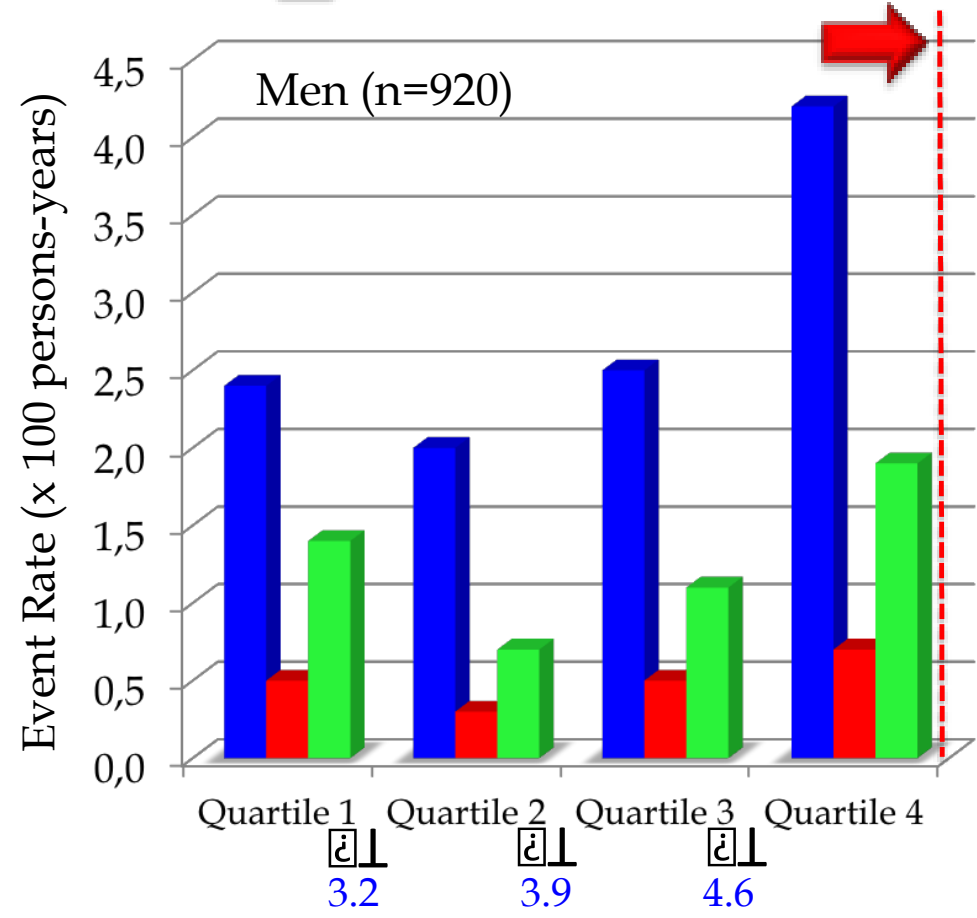
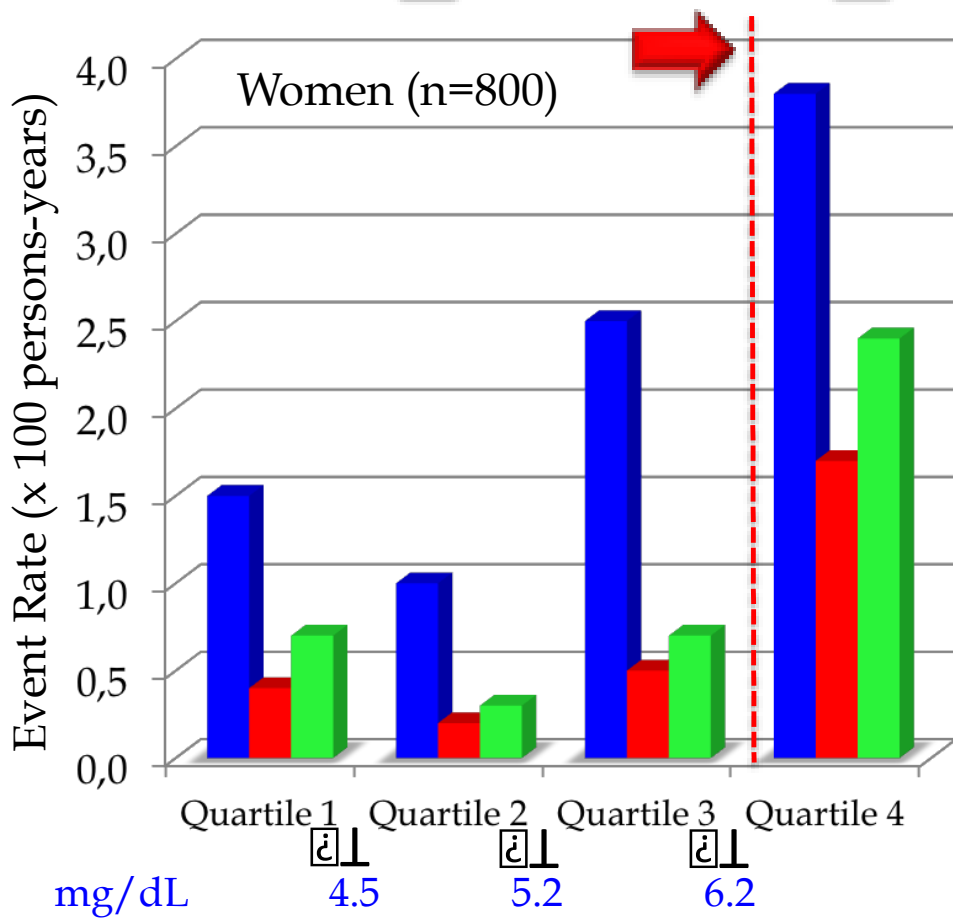


Prognostický význam hyperurikémie

Vztah mezi hladinami kyseliny močové a KV příhodami u nemocných s esenciální arteriální hypertenzí: PIUMA study

1720 hypertoniků bez terapie, vybraných podle nepřítomnosti manifestního KV a renálního onemocnění a malignity. Sledování až 12 let (medián 4 roky)

■ Total CV events ■ Fatal CV events ■ All cause deaths

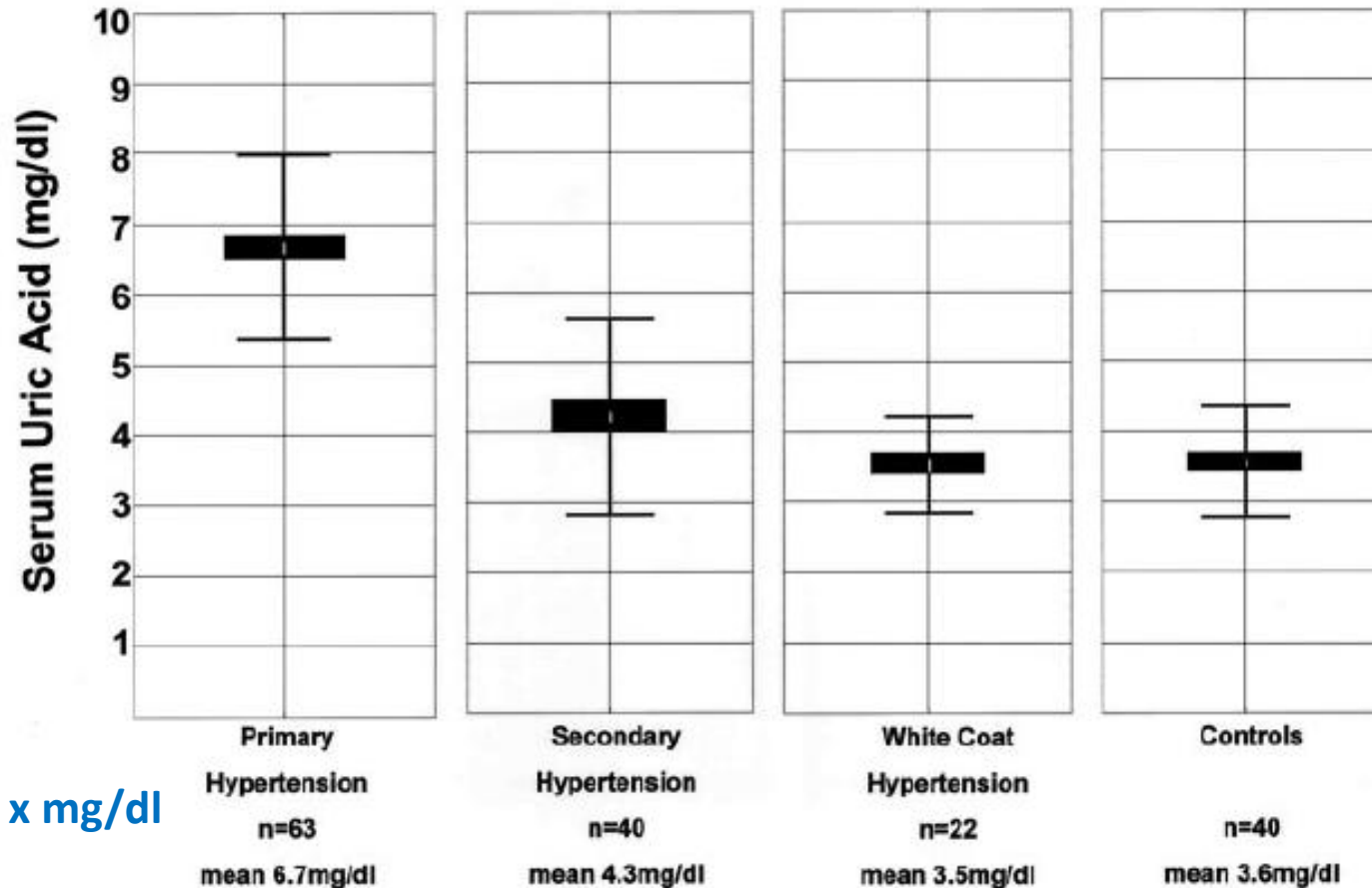


$\mu\text{mol/l} = 59,48 \times \text{mg/dl}$

Verdecchia P et al., Hypertension 2000;36:1072-1078

Hyperurikémie a hypertenze u dětí

125 dětí – 6-18 let, s normálními renálními funkcemi, 63 s primární hypertenzí



$\mu\text{mol/l} = 59,48 \times \text{mg/dl}$

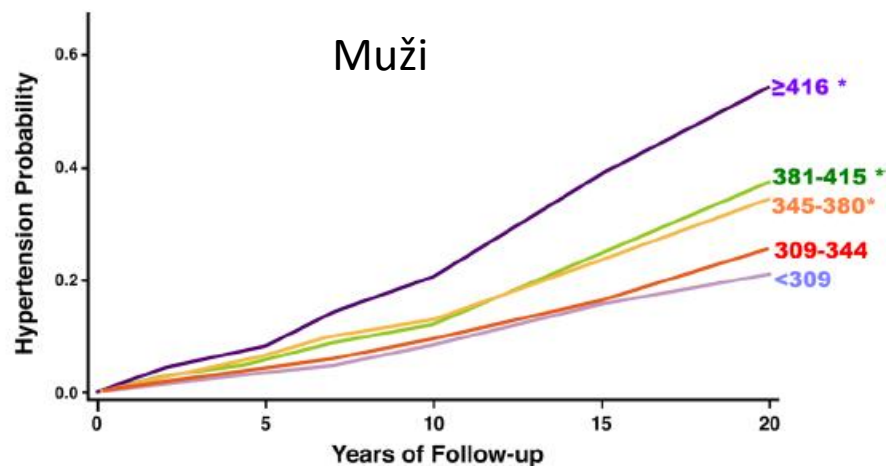
Hladina kyseliny močové nad $327 \mu\text{mol/l}$ je spojena s vysokou pravděpodobností esenciální etiologie hypertenze u dětí

Hyperurikémie predikuje vznik nové hypertenze – CARDIA study

Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study

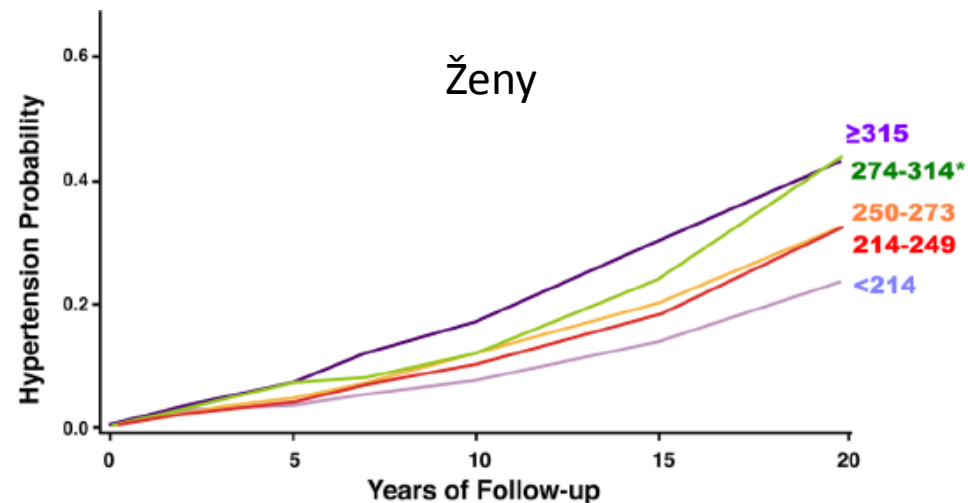
Kohorta vybraná v roce 1985 – 4 725 účastníků (2 099 mužů)
Sledování 20 let

a.



No. at risk	2135	1992	1717	1509	1181
Hypertension %	0	5.3	11.2	18.5	24.0

b.



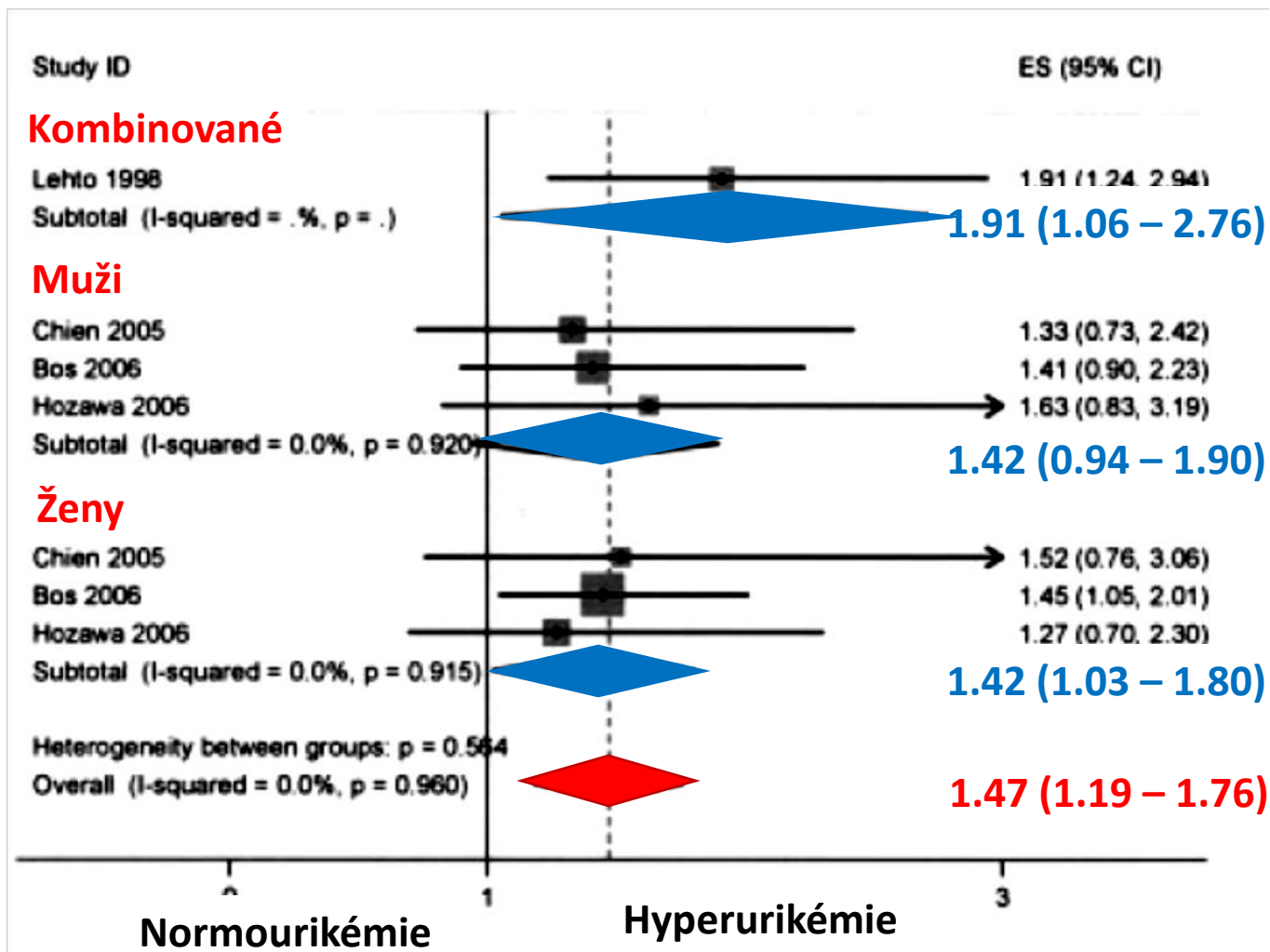
No. at risk	2617	2456	2188	1963	1607
Hypertension %	0	5.2	10.7	17.5	25.6

Metaanalýza: Hyperurikémie a riziko CMP

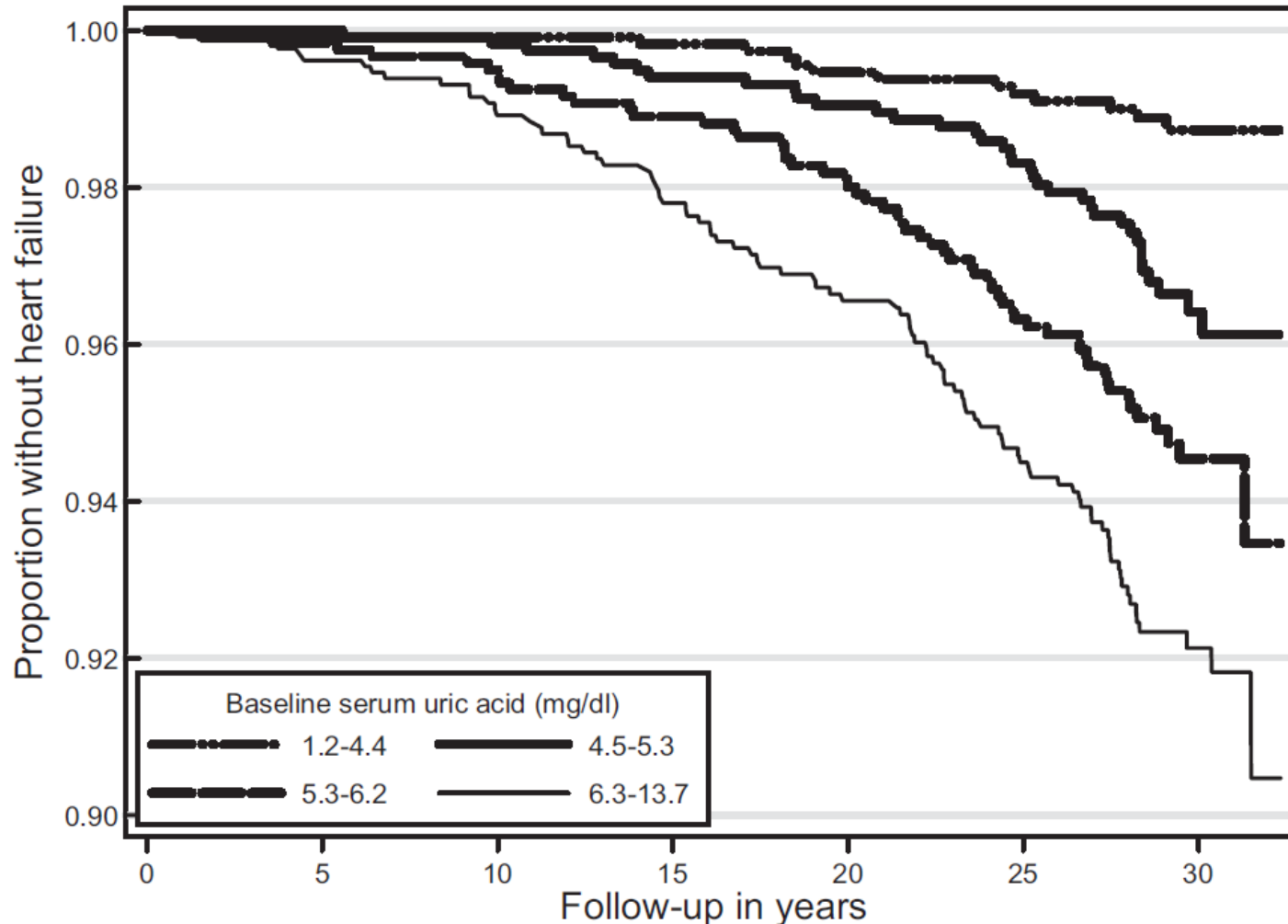
16 studií
238 449 nemocných

Po adjustaci RF –
stále významná
asociace

Zvýšení mortality
RR 1,36 (1,03-1,69)

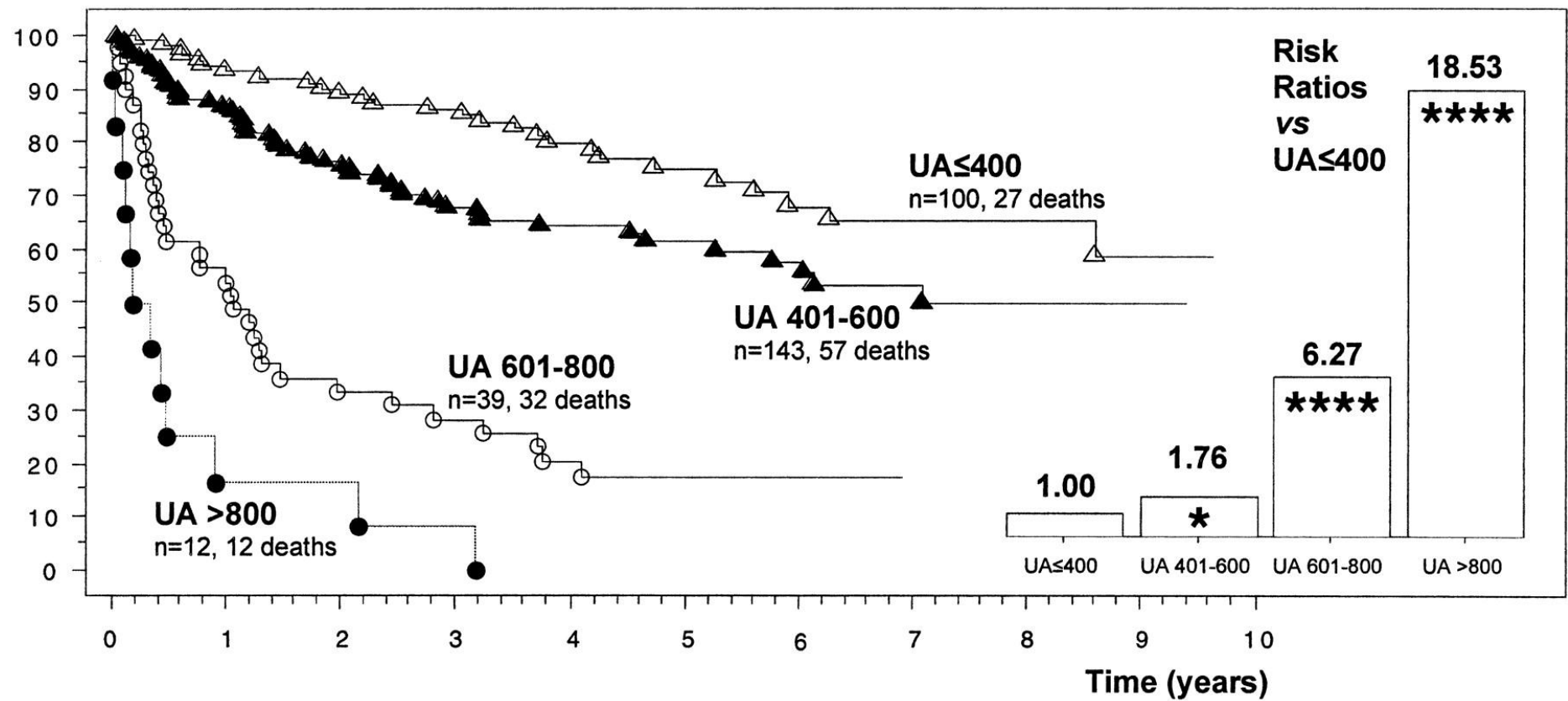


Incidence srdečního selhání v závislosti na hladině kyseliny močové (Framingham Study)



Přežívání nemocných se srdečním selháním podle výchozích hladin kyseliny močové

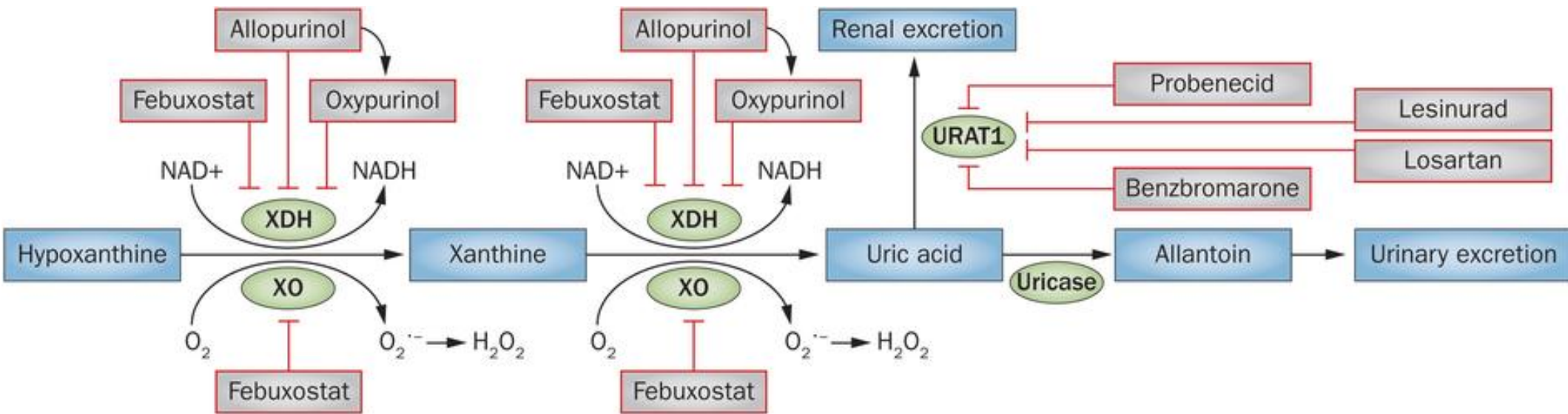
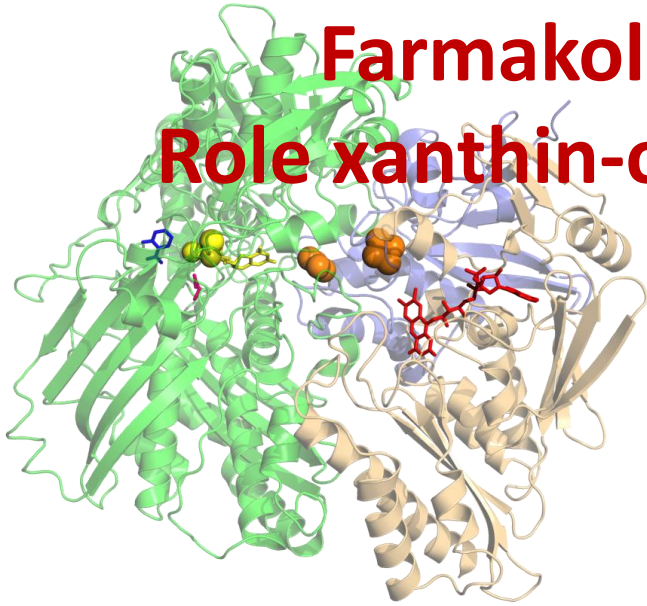
Survival (%)



Ovlivnění hladin kyseliny močové

Farmakologické ovlivnění hyperurikémie

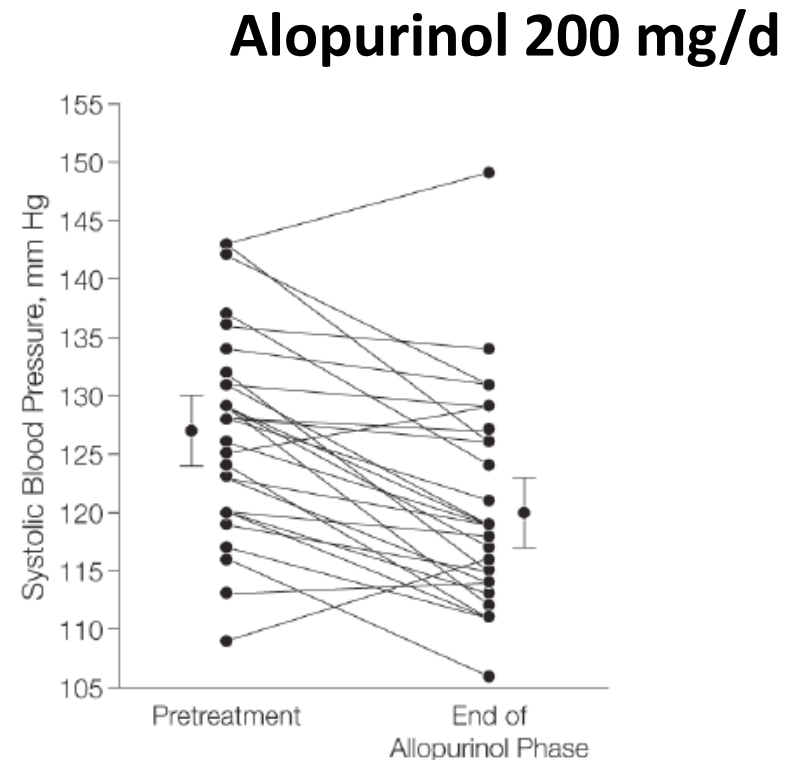
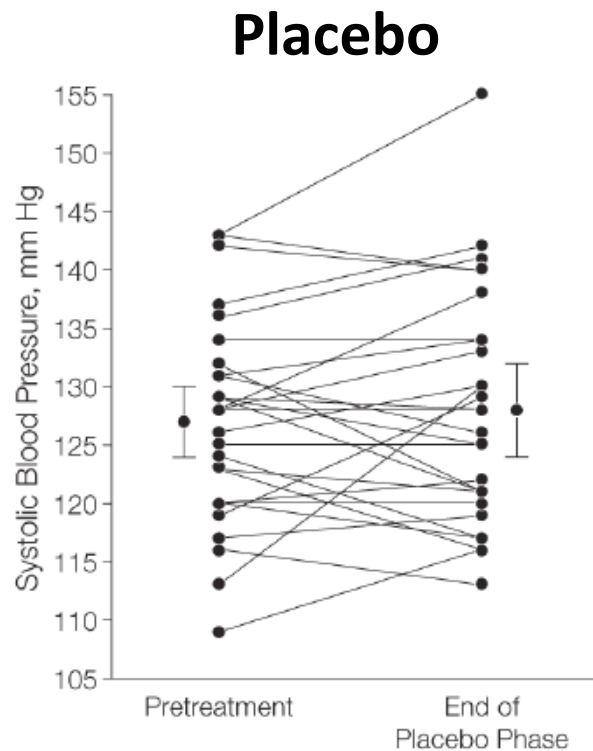
Role xanthin-oxidázy (XO) / dehydrogenázy (XDH)



Vliv na krevní tlak

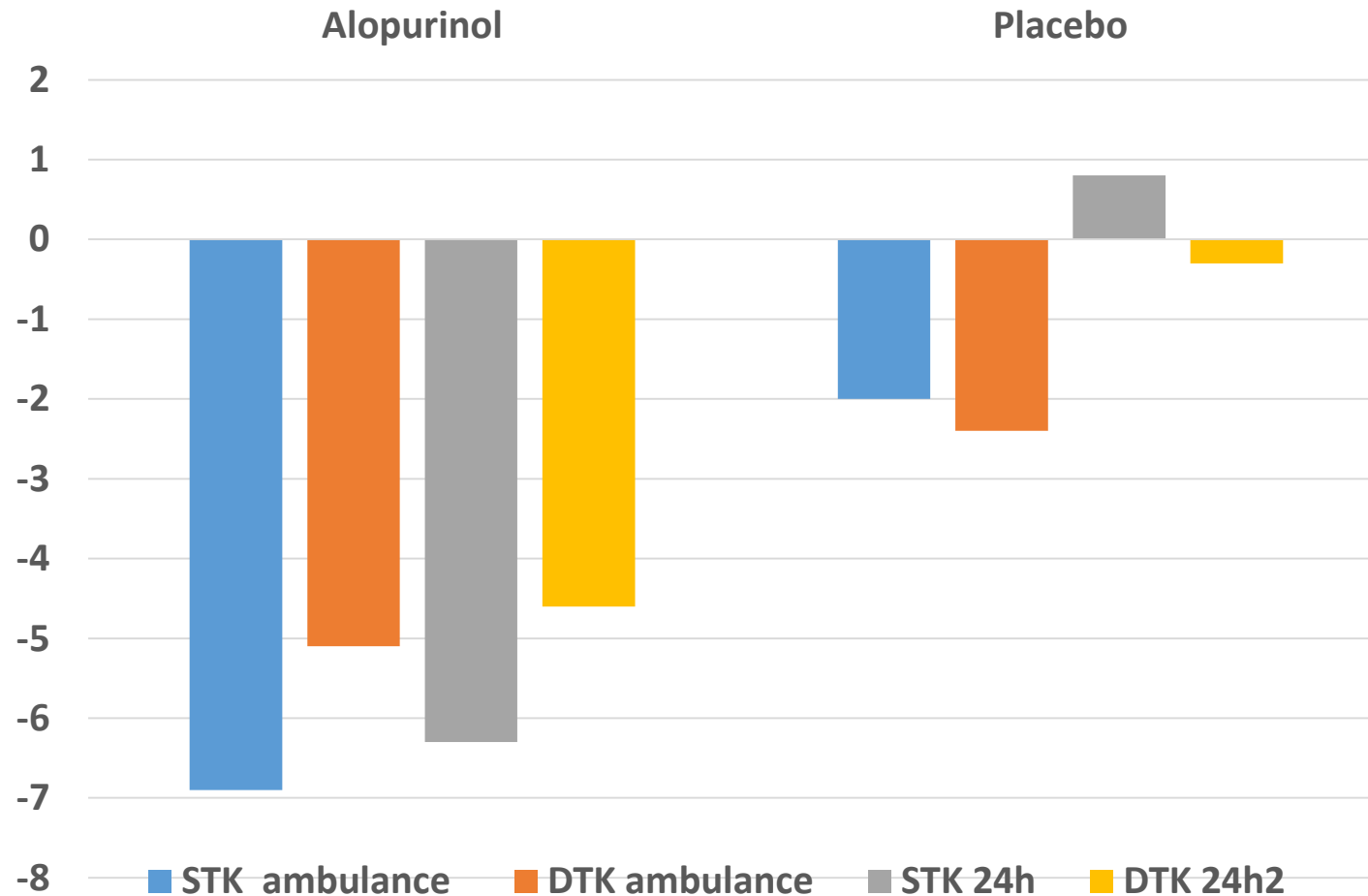
Randomizovaná studie – vliv alopurinolu na pokles TK u adolescentních hypertoniků

30 nemocných 11 – 17 let., s mírnou hyperurikémií



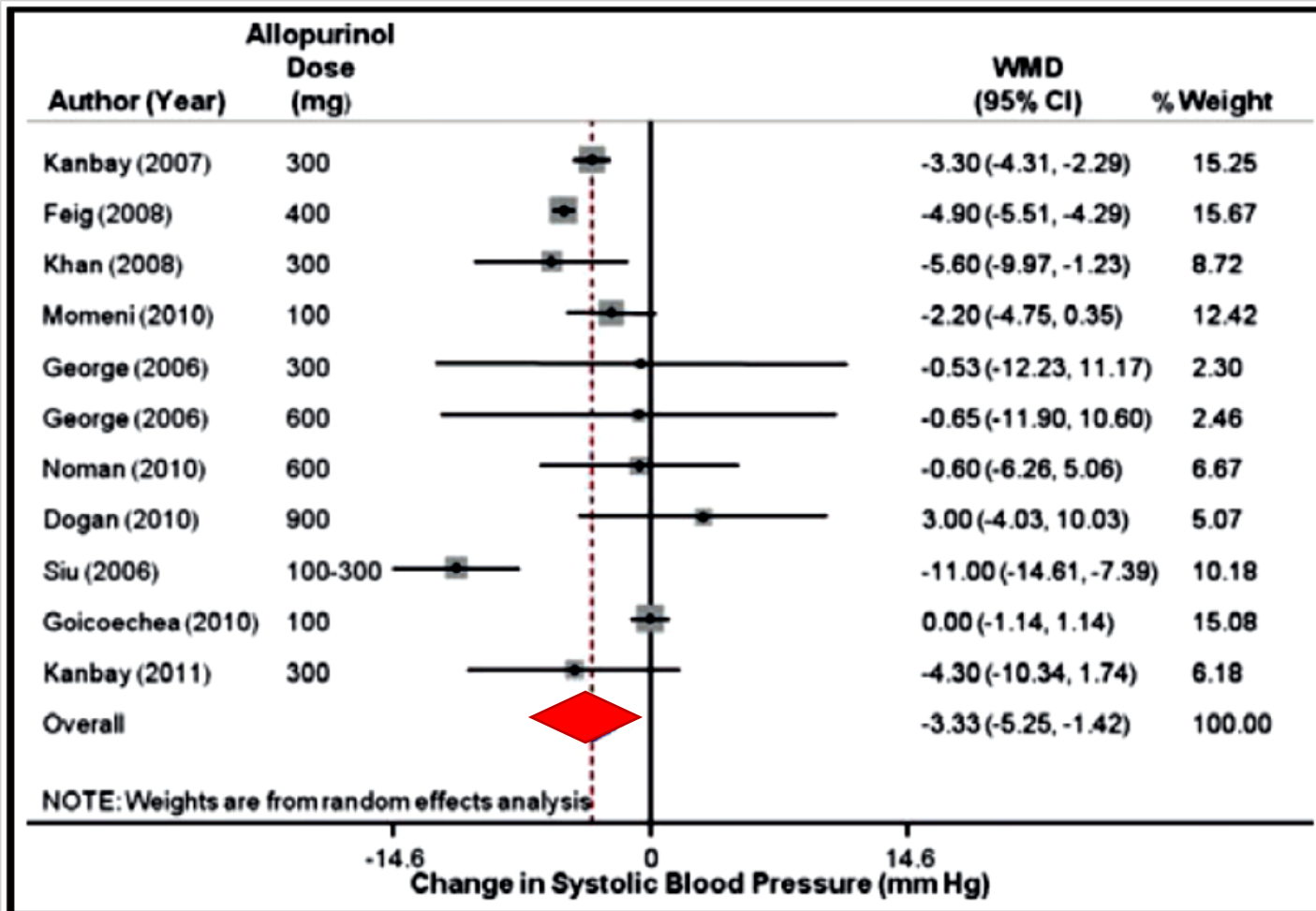
Randomizovaná studie – vliv alopurinolu na pokles TK u adolescentních hypertoniků

30 nemocných 11 – 17 let., s mírnou hyperurikémií
Alopurinol 200 mg / den



Metaanalýza

Vliv alopurinolu na krevní tlak

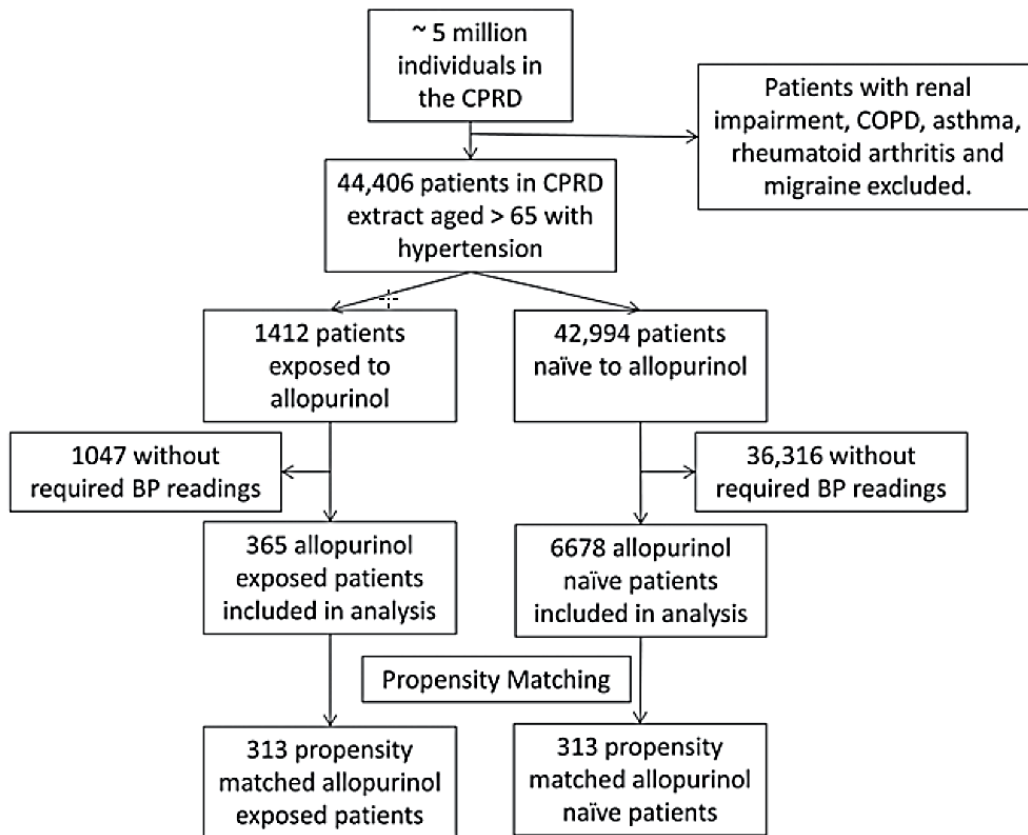


- 3,3 / - 1,3 mmHg

Efekt významný
> 300 mg / den

Zahájení léčby alopurinolem u starších nemocných s hypertenzí

CPRD – Clinical Practice Research Datalink - počítačová databáze údajů z primární péče v UK

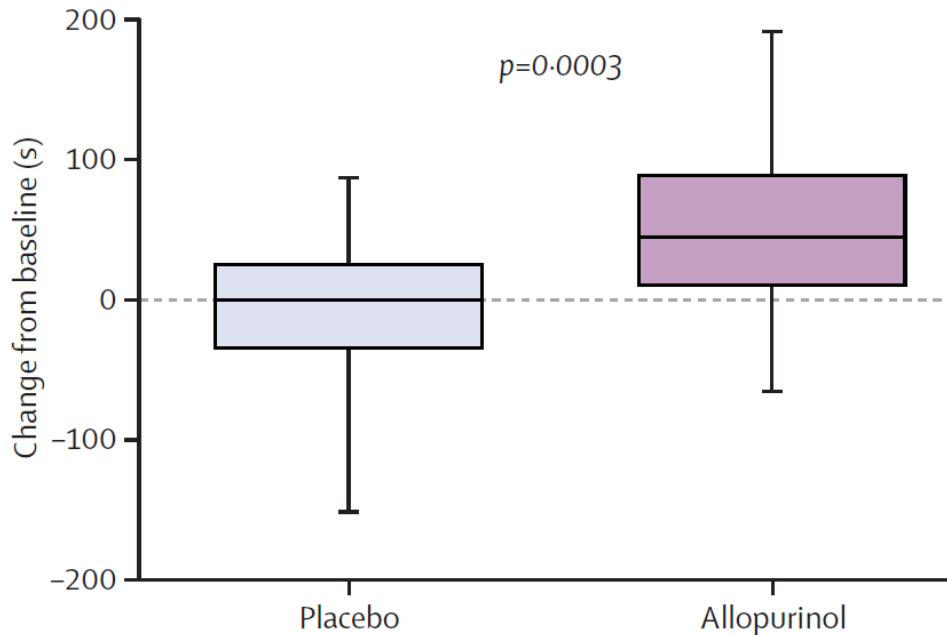


- Pokles TK (mmHg) u nemocných bez medikace nebo se zavedenou léčbou:
- STK – 7,4 (-10,1 - -4,7)
- DTK – 5,3 (-6,7 - -4,0)
- Propensity-matched
- STK – 6,8 (-10,9 - -2,8)
- DTK – 4,5 (-6,6 - -2,3)

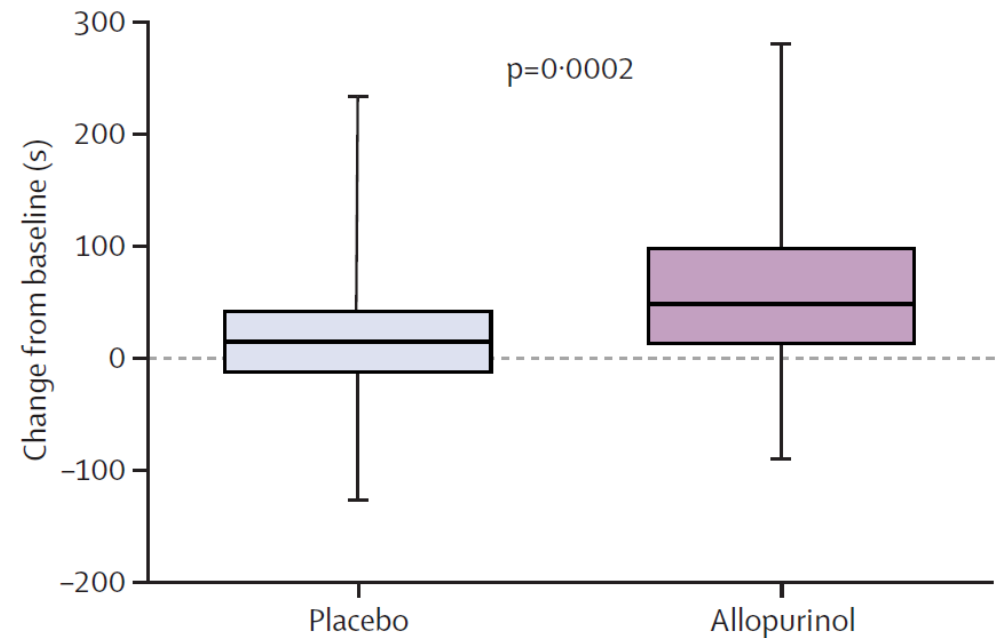
Vliv na ischemii myokardu

Zlepšení tolerance zátěže u nemocných s ICHS a anginou pectoris

Celková doba cvičení



Doba do nástupu ST depresí



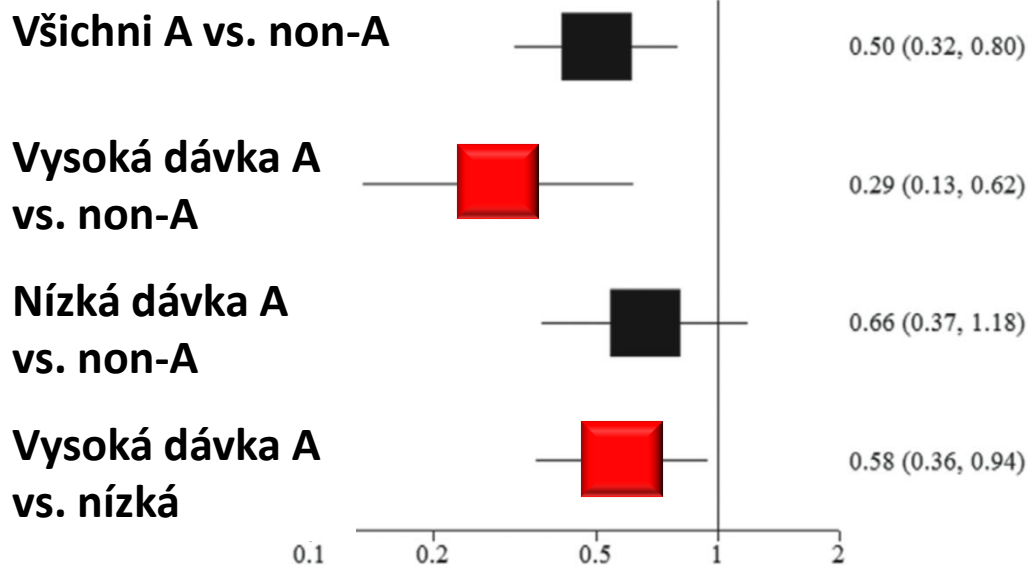
Cross-over studie alopurinol 600 mg vs. placebo u 65 nemocných s AP

Vliv na morbiditu a mortalitu – studie kohort

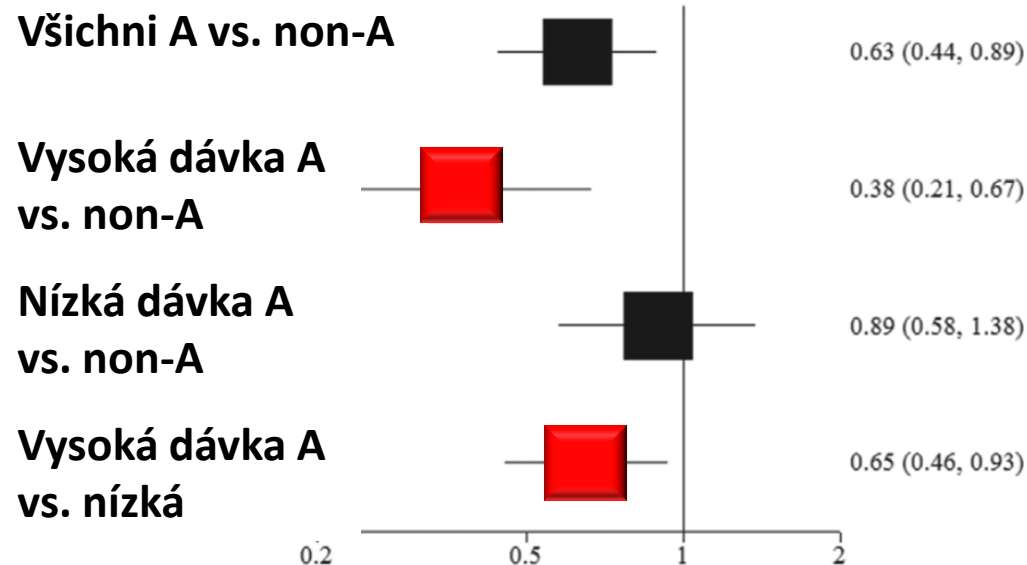
Alopurinol a KV příhody u nemocných s hypertenzí – přínos vyšších dávek

2032 léčených alopurinolem vs. 2032 srovnatelných neléčených nemocných sledováno po 10 let

Riziko CMP

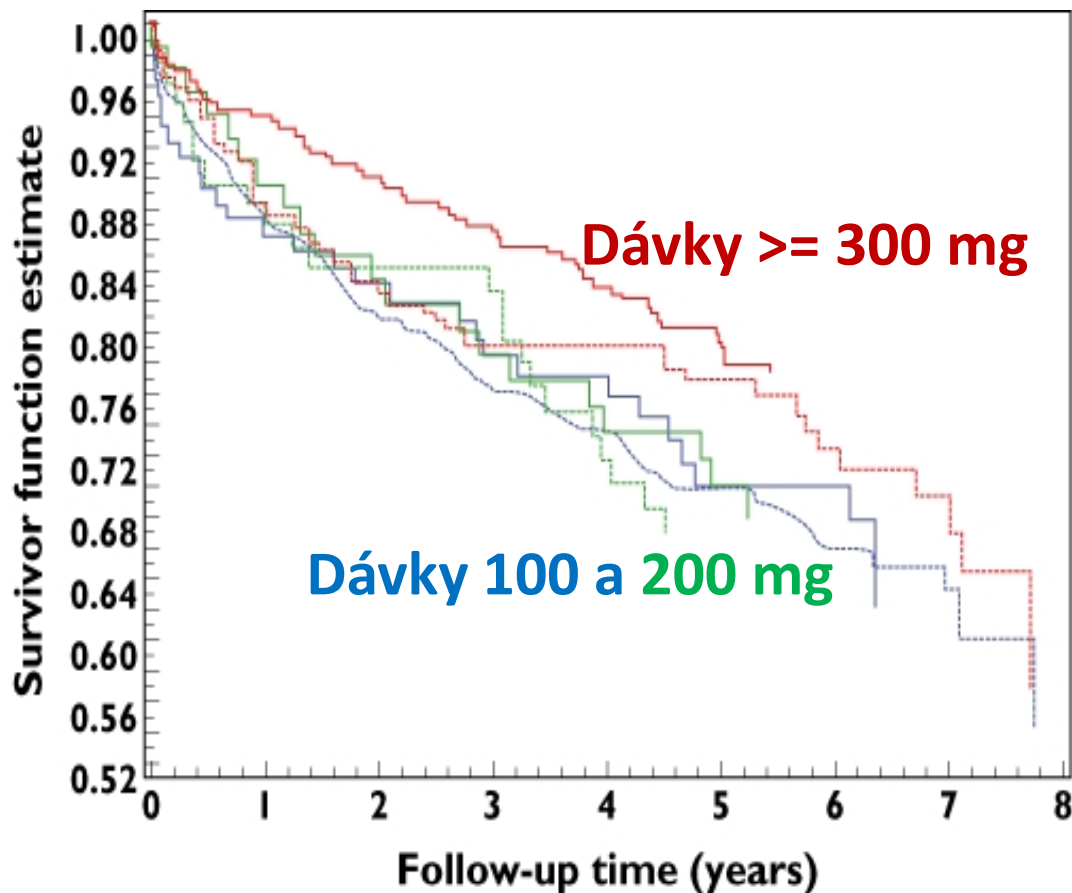


Riziko KV příhody



Studie kohort - lepší přežívání u nemocných na vyšších dávkách alopurinolu

- non-ULT users vs. ULT users - HR 0.88, 95% CI 0.73–1.05)



Pro 600 mg vs. 100 mg

RR KV příhod 0,66 (0,61-0,86)

RR KV mortality 0,63 (0,52-0,77)

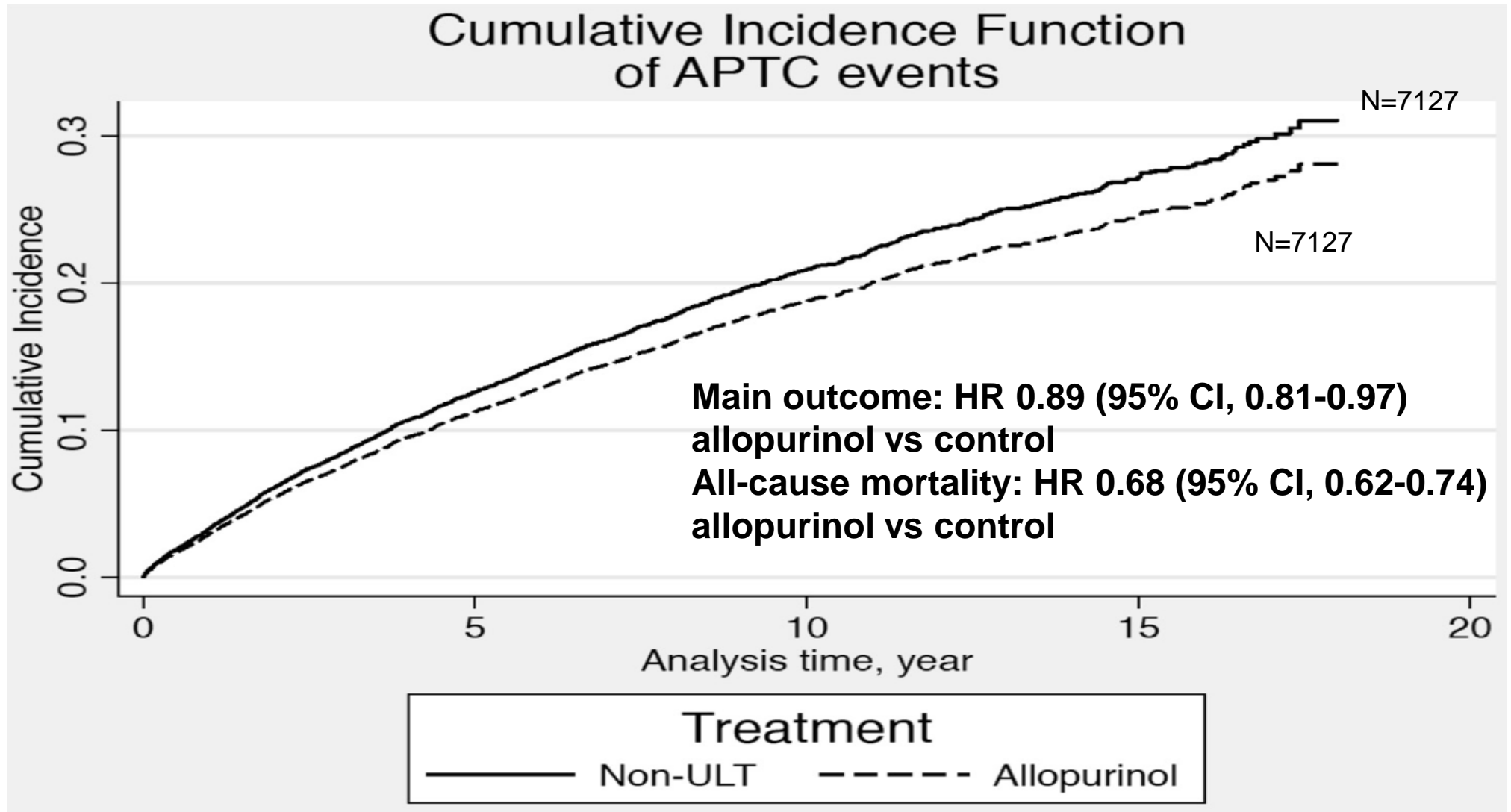
Celková mortalita při léčbě alopurinolem

- 9924 veteránů (muži 98% ve věku 62,7 let > 40, s UA >416 $\mu\text{mol/l}$ (7,0 mg/dl))
- 2483 léčeno alopurinolem (80% z nich mělo v anamnéze dnu)

	Control group	Allopurinol group
Number of deaths from all causes	745	276
HRs (95% CI)		
Adjusting for baseline urate level	1.0 (referent)	0.78 (0.67, 0.91)
+ Age, race, BMI, sex	1.0 (referent)	0.79 (0.68, 0.92)
+ Comorbidities, health care utilization	1.0 (referent)	0.74 (0.63, 0.87)
+ Cardiovascular and other medications	1.0 (referent)	0.74 (0.63, 0.87)
+ Baseline cholesterol, albumin, GFR	1.0 (referent)	0.77 (0.65, 0.91)

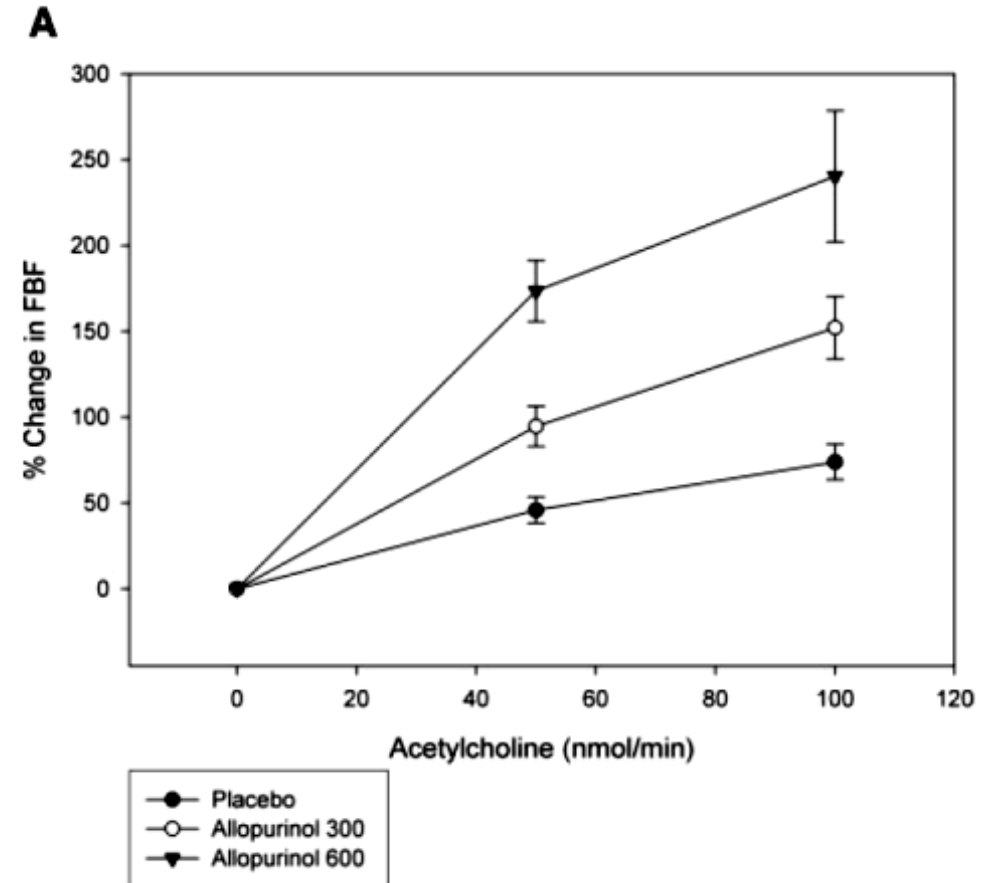
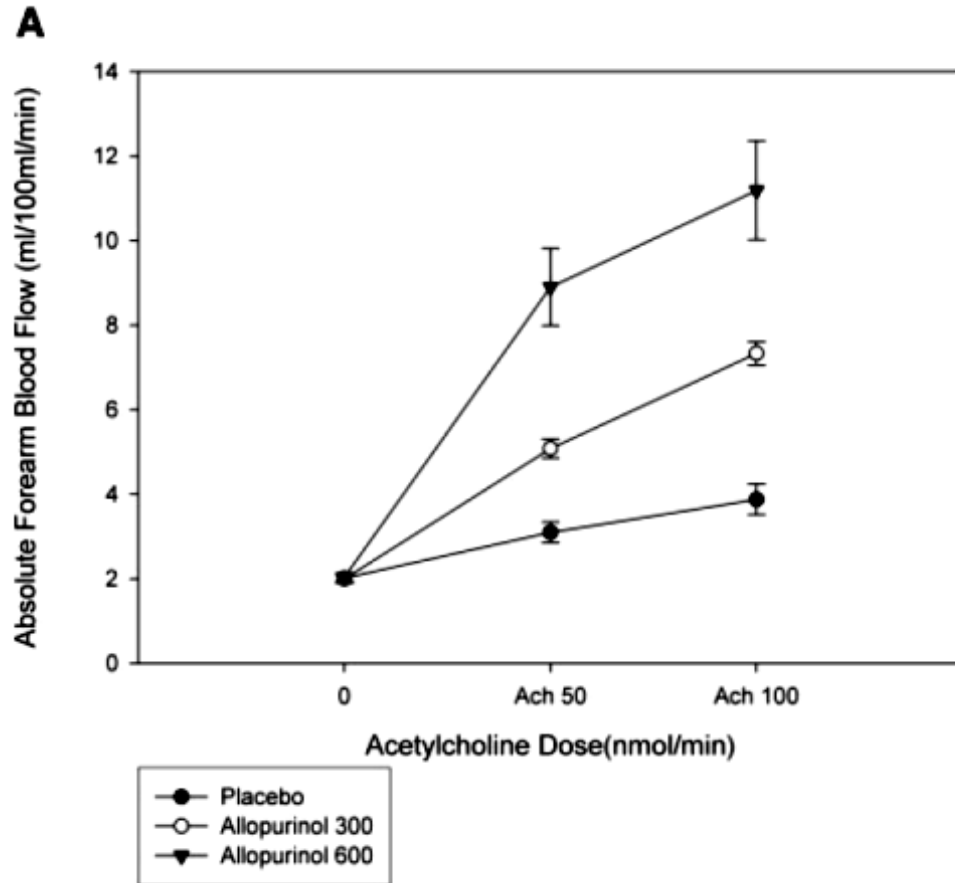
Efekt alopurinolu na KV příhody – studie kohort

65,971 nemocných s hyperurikémií 7127 léčeno alopurinolem



Ovlivnění srdečního selhání

Alopurinol významně zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných se srdečním selháním

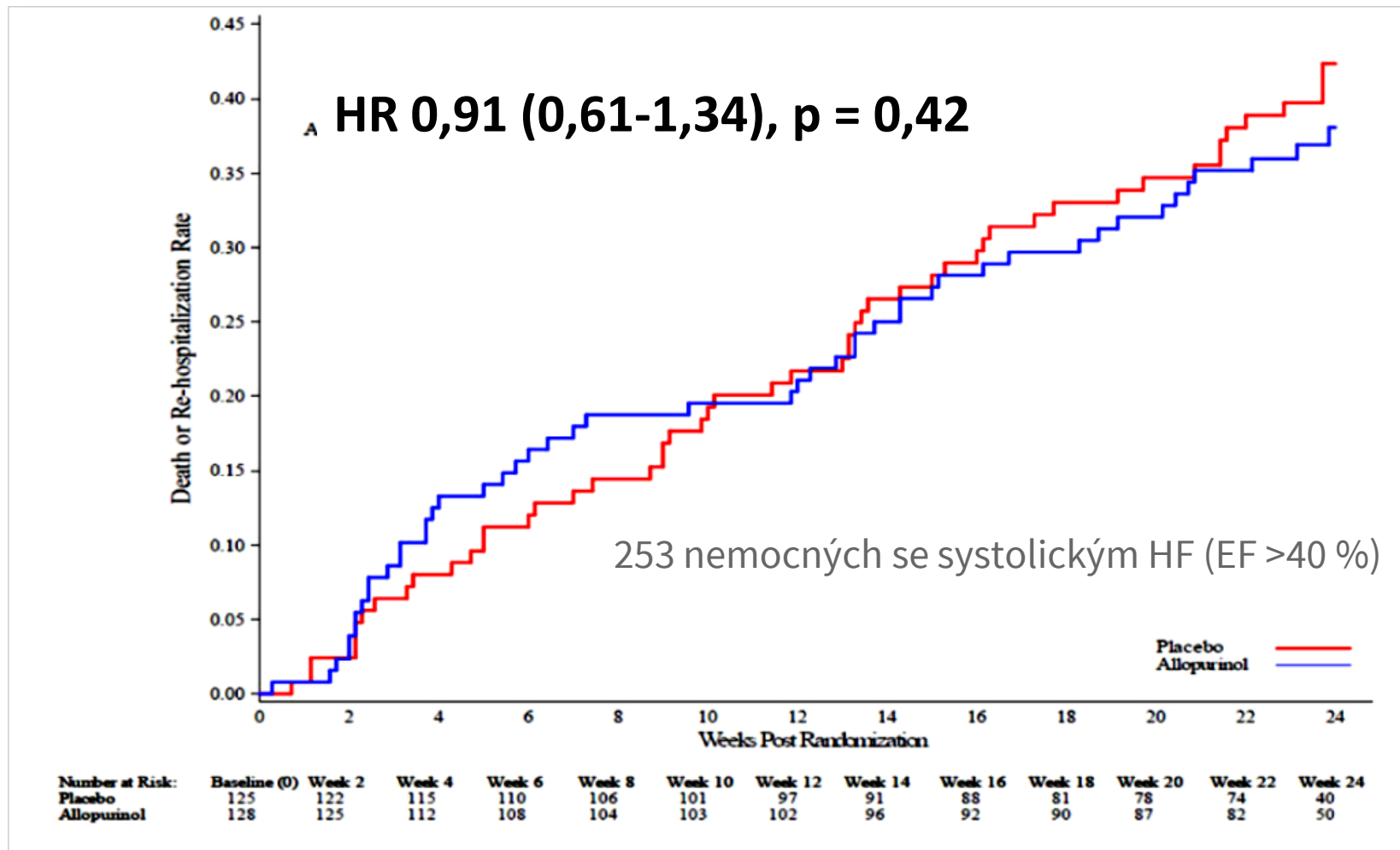


Probenecid neprokázal zlepšení vazodilatačních schopností endotelu

EXACT-HF trial

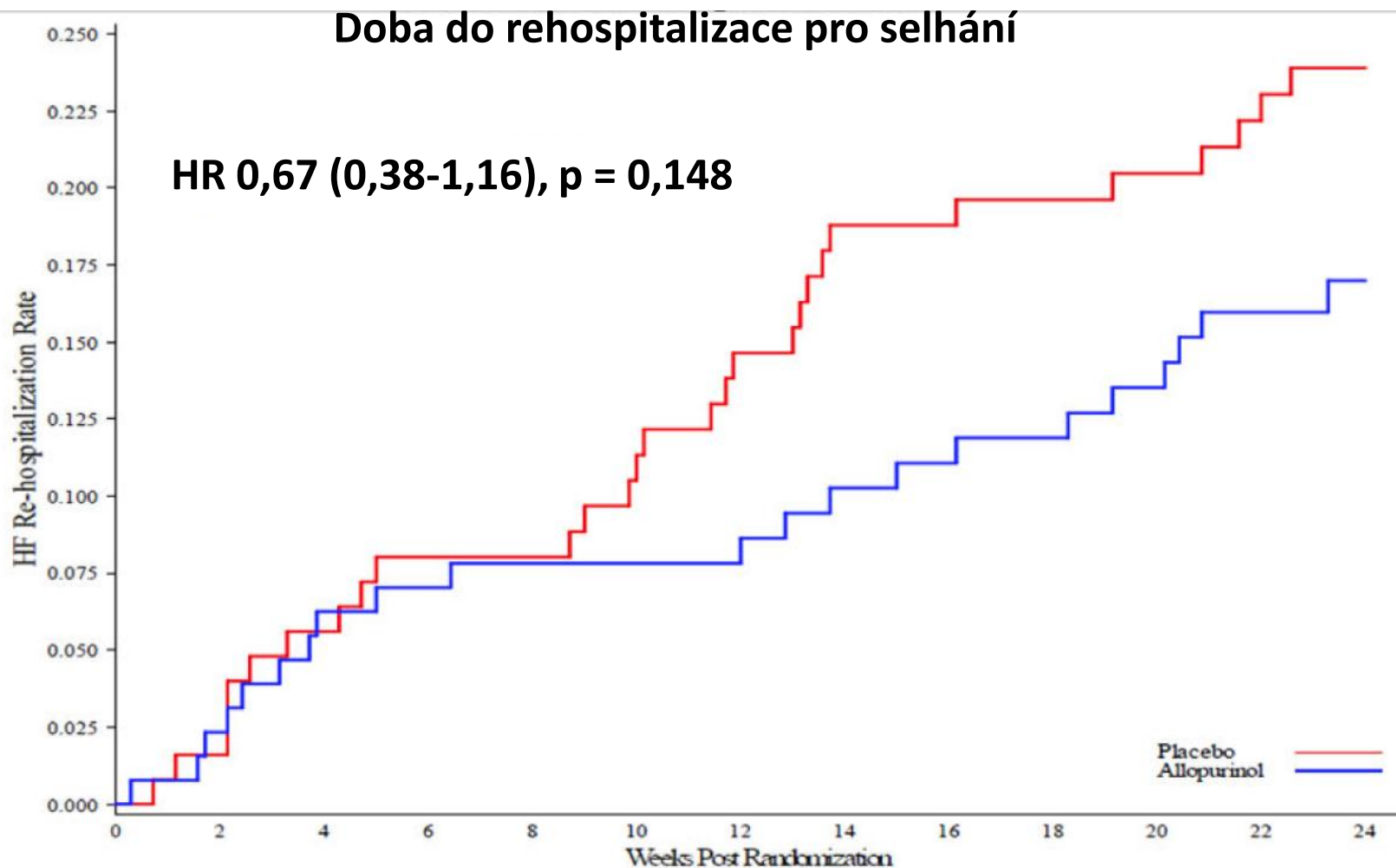
Alopurinol u srdečního selhání se systolickou dysfunkcí

Doba do úmrtí nebo rehospitalizace pro selhání



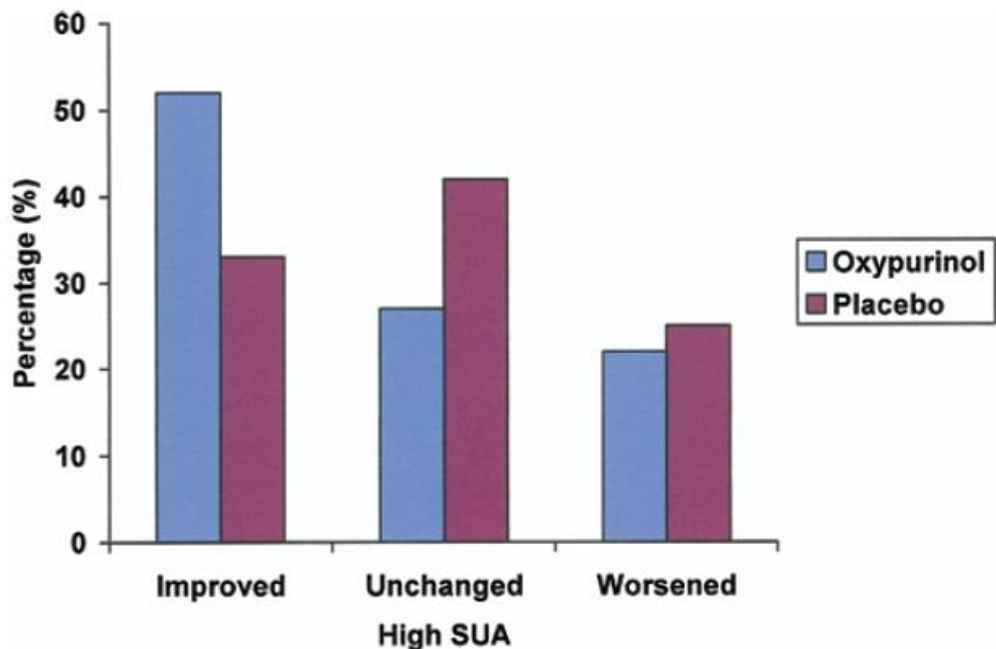
EXACT-HF trial

Alopurinol u srdečního selhání se systolickou dysfunkcí

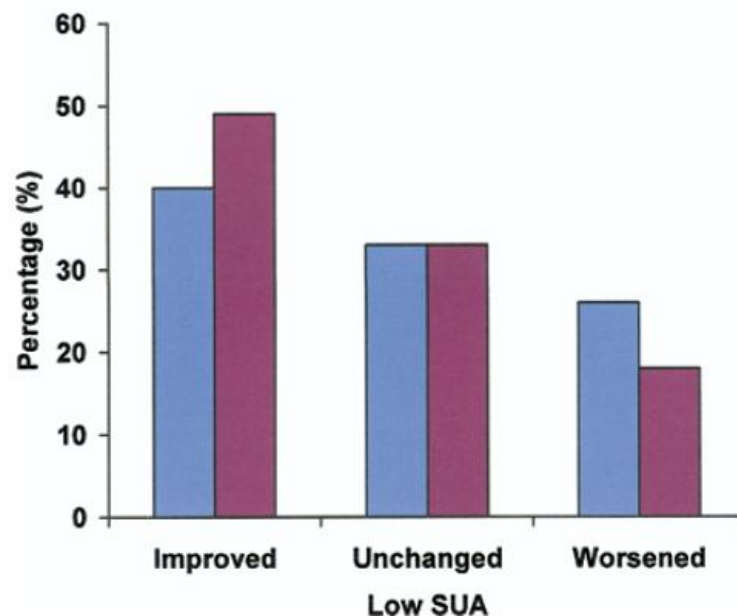


OPT-CHF – Oxypurinol 600 mg u nemocných se systolickým srdečním selháním

Vysoká kyselina močová



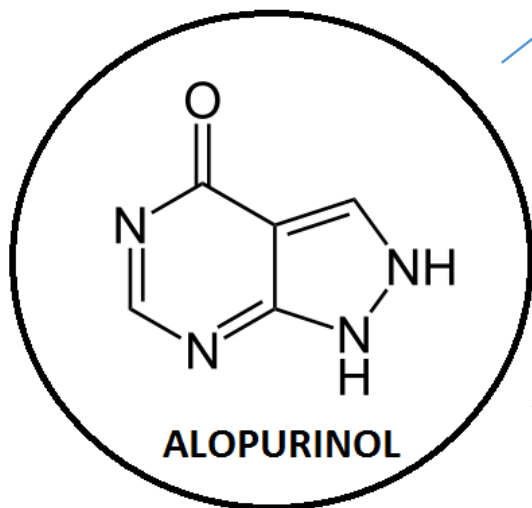
Nízká kyselina močová



Zlepšení jen u nemocných s výchozí hyperurikémií

Co z toho plyne?

Potenciální efekt alopurinolu v terapii KV onemocnění



Srdeční selhání

- ✓ zlepšení endoteliální dysfunkce
- ✓ ovlivnění energetického metabolismu myokardu
- ✓ zlepšení ejekční frakce, diastolické dysfunkce
- ✓ snížení počtu rehospitalizací
- ✓ snížení celkové i kardiovaskulární mortality

ICHS

- ✓ zlepšení koronární průtokové rezervy
- ✓ antianginózní efekt
- ✓ snížení výskytu ischemických příhod
- ✓ snížení celkové i kardiovaskulární mortality

Arteriální hypertenze

- ✓ signifikantní redukce krevního tlaku

Kardiologické operace

- ✓ redukce výskytu arytmií
- ✓ menší množství periprocedurálních infarktů
- ✓ snížení nutnosti mechanické a inotropní podpory

Probíhající randomizované studie s inhibitory xantin-oxidázy: Kardiovaskulární cílové ukazatele

Trial	Drug	1° objective	Reference
BP and CV complications (CARES)	Febuxostat vs. Allopurinol	Serious CV events	NCT01101035* ongoing
New onset MS (FAST)	Febuxostat vs. Placebo	INS-res and features MS	NCT01654276* ongoing
Treatment of CHD (ALL-HEART)	Allopurinol vs. Standard care	MACE	EudraCT 2013-003559-39 ongoing
Cerebrovascular protection (XILO-FIST)	Allopurinol vs. Placebo	White matter protection	NCT02122718* Starting recruitment
Major CV disease (FREED)	Febuxostat vs. Placebo	MACE	NCT01984749* ongoing

CV = cardiovascular, MACE = Major Adverse Cardiovascular Events

Léčba asymptomatické hyperurikémie

- Existují doklady o příznivém efektu inhibice xantin-oxidázy na endoteliální dysfunkci a krevní tlak
- Efekt je prokazatelný především s vyššími dávkami alopurinolu (≥ 300 mg)
- Urikosurika (probenecid) tento efekt nemají
- Data naznačují benefit u nemocných s rozvinutou hypertenzí, ICHS a srdečním selháním
- Evidence zlepšeného přežívání a menší incidence komplikací není dostatečná k obecné indikaci podávání v primární prevenci





Děkuji za pozornost