

Fixní kombinace alopurinol a lesinurad

Pavel Jeremiáš

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Prevalence hyperurikemie a dny v populaci narůstá. K dosažení cílových hodnot hladiny kyseliny močové je nutná optimální spolupráce pacienta a lékaře. Vedle dietních opatření patří mezi základní používaná léčiva alopurinol ze skupiny urikostatik. V indikovaných případech jej lze s výhodou kombinovat s lesinuradem, novým přípravkem ze skupiny urikosurik. Výhodou této fixní kombinace léčiv s různým mechanismem účinku je vedle zlepšené spolupráce pacienta prokazatelná účinnost při příznivém bezpečnostním profilu.

Klíčová slova: hyperurikemie, dna, alopurinol, lesinurad.

Fixed combination of allopurinol and lesinurad

The prevalence of hyperuricaemia and gout is rising in the population. To reach target values of uric acid levels, optimal cooperation patient and doctor is necessary. Along with diet measures, allopurinol from the group of uricostatics is one of the basic established drugs. In the indicated cases, it can be advantageously combined with lesinurad, a new preparation of the uricosuric group. The advantage of this fixed combination of drugs with a different mechanism of action is, in addition to improved patient cooperation, demonstrable efficacy with a favorable safety profile.

Key words: hyperuricaemia, gout, allopurinol, lesinurad.

Úvod

Kyselina močová (KM) je finálním metabolickým produktem degradace purinů. Tyto látky jsou základní stavební složkou nukleových kyselin a účastní se téměř všech biochemických pochodů v organismu. Hyperurikemie je definována jako zvýšení hladiny KM nad 420 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 360 $\mu\text{mol/l}$ u žen. Nejčastější příčinou je nadměrný příjem purinů potravou, méně se podílí snížené vylučování KM ledvinami, případně kombinace obou těchto mechanismů. Pokud dosáhne nasycení tělních tekutin nad určitý limit, může docházet k formování krystalů natriumurátu, které se převážně ukládají v periferních kloubech. Mezi rizikové faktory vedoucí k formování krystalů patří: mužské pohlaví, věk nad 40 let, zvýšený příjem potravy bohaté na puriny, obezita, genetické faktory, metabolický syndrom, hypertenze, poškození ledvin a některé léky. Za určité situace dojde u některých pacientů k uvolnění krystalů do kloubního prostoru s následným rozvojem zánětlivé odpovědi,

klinicky se manifestující jako akutní dnavá artritida. U části neléčených jedinců pak dochází k rozvoji chronické dnavé artritidy s tvorbou tofů, což může vyústit v nevratné postižení kloubů. Prevalence dny, onemocnění známého již od starověku, se v posledních dekádách zvyšuje a ve vyspělých státech postihuje 1–2 % dospělé populace (1). Výskyt onemocnění narůstá s věkem, u mužů ve věku 65 let dosahuje až 7 %. Zatímco muži jsou postiženi 2–7× častěji, v období klimakteria se již poměr postižení mezi pohlavími neliší. Hyperurikemie a dna jsou často sdruženy s arteriální hypertenzí, metabolickým syndromem, onemocněním ledvin a dalšími závažnými komorbiditami. Stále více přibývají důkazy pro asociaci dny se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod (2).

Hypourikemická léčba

Při dlouhodobé léčbě je nesmírně důležitá spolupráce nemocného. Bylo prokázáno, že pacienti plně informovaní o povaze onemocnění

a možnostech léčby dosahují snáze cílových hodnot urikemie, dochází u nich k nižšímu výskytu vzplanutí dny a celkově se zlepšuje jejich kvalita života (3). Základním pilířem léčby jsou u každého pacienta nefarmakologická opatření. Zvláště při nadváze a obezitě je vhodná redukce tělesné hmotnosti. Dále je nutné omezit pití alkoholických nápojů a snížit příjem potravin s vysokým obsahem purinů, např. červeného masa a mořských plodů (4). Vhodná je konzumace nízkotučných mléčných výrobků a zeleniny. Samotná dietní opatření však obvykle nestačí k potřebnému snížení hladiny KM, a je proto nezbytná farmakologická léčba.

Urikostatika

Lékem volby v léčbě hyperurikemie jsou inhibitory xantinoxidázy (XO). Mechanismus jejich působení spočívá v redukci endogenní produkce KM inhibicí přeměny hypoxantinu na xantin a xantinu na KM. Alopurinol (ALO) je dosud nejstarším a nejpoužívanějším zástupcem této skupiny. Jedná

se o purinový analog, nesespecifický kompetitivní inhibitor XO, jehož aktivní metabolit oxypurinol je přednostně vylučován ledvinami. ALO má široké dávkovací rozmezí od 100 do 900 mg denně. Léčba se zahajuje pozvolnou titrací. Průměrná dávka nutná k dosažení cílové hodnoty KM byla v nedávno publikované observační studii 400 mg/d (5), zatímco v praxi je obvykle již od 60. let předepisována dávka 300 mg/d. Tato diskrepance je způsobena především postupnou změnou stravovacích návyků, nárůstem průměrné hmotnosti a hladiny KM v populaci.

Urikosurika

Mechanismus účinku těchto léků spočívá v inhibici zpětného vstřebávání KM v proximálních tubulech ledvin, což vede ke zvýšení její exkrece a zvýšenému riziku vzniku urátových kamenů. Pacienti užívající urikosurika by proto měli být instruováni ke zvýšenému příjmu tekutin. Urikosurika byla dosud v ČR dlouhodobě nedostupná. Tato situace by se mohla změnit v případě nového léčiva lesinuradu (LES). Jedná se o selektivní inhibitor reabsorpce KM, který inhibuje transportér URAT1 zodpovědný za větší část zpětného vstřebávání filtrované KM z lumen ledvinových tubulů. Tím se zvyšuje vylučování KM a snižuje její hladina v séru. LES také inhibuje OAT4, transportér KM podílející se na diuretiky indukované hyperurikemii.

Fixní kombinace lesinurad a alopurinol

V současnosti je hypourická léčba indikována v případě rekurentních atak dny, klinicky detekovatelných tofů, kloubním poškozením nebo nefrolitiázou (6). Existuje více způsobů, jak přistupovat k nemocným, kteří nedosáhli cílové hladiny KM monoterapií ALO. Patří mezi ně vyšší dávkování ALO na 600–800 mg/d, přechod na další z inhibitorů XO febuxostat nebo použití inhibitoru XO v kombinaci s urikosurickým přípravkem. Tyto možnosti se zdají být rovnocenné, proto volba konkrétního postupu závisí na preferenci lékaře a pacienta, nákladech na léčbu a síle důkazů pro jednotlivé postupy. Nejsilnější důkazy pro kombinační léčbu existují právě pro LES, neboť data ze studií s jinými urikosuriky jsou omezená.

Indikace

Kombinovaný přípravek obsahující ALO a LES je indikován k léčbě hyperurikemie pacientů s dnou, u nichž nebylo dosaženo

Graf 1. Studie CLEAR 1 a 2



cílových hodnot KM v séru odpovídající dávkou samotného ALO. Terapeutickým cílem je snížit a udržet hladinu KM v séru na hodnotě < 360 µmol/l, kdy dochází k rozpuštění stávajících depozit urátů a zabráňuje se jejich dalšímu formování. U jedinců s tofy nebo přetrvávajícími symptomy onemocnění je cílová hladina < 300 µmol/l (7).

Kontraindikace

Léčba je kontraindikována u syndromu nádorového rozpadu, Lesch-Nyhanova syndromu, při těžkém poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), v konečném stadiu renálního onemocnění, po transplantaci ledvin a u dialyzovaných nemocných (8).

Farmakokinetika

Alopurinol je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a na plazmatické bílkoviny se váže jen zanedbatelně. Plazmatický poločas je přibližně 0,5 až 1,5 hodiny. Cca 20 % ALO je vyloučeno stolicí. Eliminace se odehrává především metabolickou přeměnou xantin oxidázou a aldehyd oxidázou na oxypurinol, který je vylučován močí a má dlouhý eliminační poločas.

Absolutní biologická dostupnost LES je přibližně 100 %. Po perorálním podání se rychle vstřebává a významně se váže na plazmatické bílkoviny. Podléhá oxidační přeměně především na cytochromu P450 (CYP) 2C9 a má vysokou renální clearance. Po podání jednotlivé dávky je eliminační

poločas (T_{1/2}) přibližně 5 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci LES (9).

Klinické studie

Studie fáze II (10) prokázala účinnost a dobrou toleranci kombinované léčby LES a ALO oproti monoterapii ALO u pacientů s aktivní dnou a nedostatečnou odpovědí na ALO. Probandi byli léčeni různými dávkami LES (200, 400 nebo 600 mg/d) oproti placebu (PBO) v kombinaci s předchozí dávkou ALO (200–600 mg/d). Všichni zařazení pacienti byli profylakticky zajištěni kolchicinem k prevenci akutních dnových záchvatů. Primárním cílem byla změna hladiny KM za 4 týdny. Oproti PBO větvi bylo dosaženo u probandů s LES 200, 400 a 600 mg v kombinaci s ALO významného snížení KM dle použité dávky ve výši 16 %, 22 % a 30 % oproti průměrnému 3% nárůstu v placebové větvi. Podobné výsledky byly zaznamenány u nemocných s renální insuficiencí. Výskyt nežádoucích účinků se nelišil od PBO.

Klinické studie fáze III

Byly provedeny dvě zásadní randomizované dvojité zaslepené studie CLEAR 1 (11) a CLEAR 2 (12) s obdobným designem a délkou trvání 12 měsíců. Do těchto studií byli zařazení pacienti s dnou užívající stabilní dávku ALO alespoň 300 mg a 200 mg v případě středně závažné renální nedostatečnosti. Vstupní kritéria zahrnovala hladinu KM vyšší

než 390 $\mu\text{mol/l}$ a výskyt alespoň 2 záchvatů dny v předchozích 12 měsících. Napříč oběma studii mělo celkem 61 % nemocných mírnou nebo středně závažnou poruchu funkce ledvin, 19 % nemocných mělo na počátku léčby tofy. Zařazení probandi pokračovali v užívání svojí dávky ALO a byli randomizováni rovnoměrně do třech větví s LES 200 mg, LES 400 mg nebo PBO 1x denně. Všichni jedinci léčení LES dostávali během prvních 5 měsíců profylaktickou terapii kolchicinem nebo nesteroidním antirevmatikem. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl nemocných dosahujících cílové hladiny KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ v 6. měsíci. V obou studiích dosáhlo v 6. a 12. měsíci dlouhodobé cílové hodnoty KM < 360 $\mu\text{mol/l}$ významně více jedinců léčených LES v kombinaci s ALO oproti těm, kteří užívali PBO. Výsledky obou studií shrnuje graf 1. Četnost výskytu vzplanutí dny vyžadujících léčbu byla v posledních šesti měsících randomizovaných studií nízká a srovnatelná s placebem. V dlouhodobých nekontrolovaných extenzích studií se četnost vzplanutí dny dále snížila. Kombinovaná léčba sice v krátkodobém horizontu nevedla k úplnému vstřebání tofů, ale bylo prokázáno jejich zmenšení.

Nežádoucí účinky

Alopurinol je obvykle dobře tolerován. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují nauzeu, gastrointestinální poruchy, bolesti hlavy a kožní vyrážky. Vzácně může dojít k závažnému syndromu toxické reakce na lék se vznikem raše, a/nebo eozinofilie se systémovými příznaky (DRESS – Drug Reaction or Eosinophilia and Systemic Symptoms). U některých pacientů se kožní projevy manifestují až pod obrazem toxické epidermální nekrolýzy a Steven-Johnsonova syndromu, kdy může být průběh až u 25 % pacientů letální (13).

K závažným kožním projevům dochází nejčastěji v prvních měsících léčby. Mezi rizikové faktory patří prevalentní renální insuficience, léčba diuretiky, úvodní dávka 300 mg a zvláště u asijské populace hraje roli genetická predispozice.

Nejčastější nežádoucí účinky v klinických studiích s lesinuradem zahrnovaly chřipku, refluxní chorobu jícnu, bolest hlavy a zvýšenou hladinu kreatininu v séru. Závažné nežádoucí účinky (selhání ledvin, porucha funkce ledvin a nefrolitiáza) byly hlášeny méně často (< 1

Tab. 1. Nežádoucí účinky a lékové interakce léčiv ve fixní kombinaci

Nežádoucí účinky	Interakce
Alopurinol	Alopurinol
časté:	
nauzea gastrointestinální poruchy bolesti hlavy kožní vyrážky	cyklosporin (zvýšení plazmatické koncentrace) 6-merkaptopurin, azathioprin, vidarabin (redukce dávky vzhledem k riziku toxicity)
vzácné:	
syndrom toxické reakce na lék (DRESS) toxická epidermální nekrolýza Steven-Johnsonův syndrom	cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylační činidla (častější kontroly krevního obrazu – riziko dyskrastických reakcí) warfarin (klinický význam není jasný)
Lesinurad	Lesinurad
časté:	
chřipka refluxní choroba jícnu bolest hlavy zvýšená hladina kreatininu v séru	flukonazol, amiodaron (zvýšená expozice LES – potenc. riziko renálních komplikací) karbamazepin (snížená expozice LES)
méně časté:	
selhání ledvin porucha funkce ledvin nefrolitiáza	simvastatin, amlodipin, felodipin (potenc. snížení účinnosti – vhodná monitorace lipidogramu a krevního tlaku) sildenafil (snížení účinnosti) hormonální antikoncepce (snížení účinnosti) kys. valproová, valpromid (souběžně nepodávat – riziko interakce) kys. acetylsalicylová (nepodávat vyšší dávky než 325 mg/d – riziko snížení účinku LES)

případ na 100 pacientů). Většina nežádoucích účinků v klinických studiích byla mírné nebo střední intenzity s odezněním během další léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k přerušení léčby LES byla zvýšená hladina kreatininu (14). Při vzestupu hodnoty kreatininu na více než 1,5násobek výchozí hodnoty je nutná pečlivá monitorace nemocných. Léčbu je nutné přerušit, pokud dojde k vzestupu kreatininu na více než dvojnásobek výchozí hodnoty.

Interakce

Zvýšené opatrnosti je třeba u pomalých metabolizátorů CYP2C9 z důvodu potenciálního rizika renálních nežádoucích účinků LES. Expozice LES se zvyšuje, pokud je podáván současně s inhibitory CYP2C9, jako je flukonazol nebo amiodaron. Expozice bude naopak snížena, pokud se podává souběžně s induktory CYP2C9 (např. karbamazepinem). LES je mírným až středně silným induktorem CYP3A, proto je nutné u pacientů užívajících některá hypolipidemika (simvastatin) nebo antihypertenziva (amlodipin, felodipin) monitorovat lipidogram a hodnoty krevního tlaku vzhledem k potencionálnímu snížení účinnosti těchto léčiv. Slabá až středně silná indukce CYP3A LES může snižovat plazmatickou expozici i dalších souběžně podávaných léčiv, které jsou citlivými substráty CYP3A (sildenafil, hormonální antikoncepce).

Inhibitory mikrozomální epoxidhydrolázy (např. kyselina valproová, valpromid) by rovněž neměly být souběžně podávány (15). Vyšší dávky salicylátů (více než 325 mg/d) mohou snižovat účinek LES a nemají se proto souběžně podávat. ALO může při souběžném podávání zvyšovat plazmatickou koncentraci cyklosporinu. U nemocných užívajících současně 6-merkaptopurin, azathioprin nebo vidarabin by měla být redukována dávka vzhledem k riziku toxicity. V případě některých cytostatik (cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylační činidla) dochází k častějšímu výskytu dyskrastických reakcí, proto jsou nutné častější kontroly krevního obrazu. V pokusných podmínkách byla pozorována interakce mezi ALO a kumariny, klinický význam není jasný.

Nežádoucí účinky a lékové interakce jsou shrnuty v Tab. 1.

Doporučené dávkování

Fixní přípravek obsahuje 200 nebo 300 mg LES v kombinaci s 200 mg ALO. Doporučená dávka je 1 tableta denně, síla tablety je dána předchozí dávkou ALO. Maximální dávka je 300 mg LES a 200 mg ALO denně. Pacienty, kteří jsou léčení vyššími dávkami než 300 mg ALO, lze převést na kombinovaný přípravek, ale je nutné podat samostatně dávku ALO užívaného před tímto převodem. Po 4 týdnech lze testovat dosažení cílové hodnoty KM

a zvážit event. úpravu léčby. Při zahájení léčby je nutné zvážit profylaktickou léčbu záchvatů dny. U starších jedinců nad 65 let, při mírné až středně těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu 30–89 ml/min) nebo jater (Child-Pugh A-B) není nutná úprava dávkování; opatrnost je nutná při clearance kreatininu pod 45 ml/min.

Není doporučeno léčit nemocné s nestabilní anginou pectoris, srdečním selháním třídy III nebo

IV podle New York Heart Association (NYHA), nekontrolovanou hypertenzí, po nedávném infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě nebo po hluboké žilní trombóze v posledních 12 měsících. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním ve stabilizovaném stavu se má poměr prospěch/riziko hodnotit průběžně s ohledem na prospěch ze snížení hladiny urátů ve srovnání s potenciálním zvýšením kardiovaskulárního rizika.

Závěr

Fixní kombinace LES a ALO prokázala v klinických studiích účinnost na snížení hladiny KM oproti ALO samotnému. Výhodou je complementární účinek obou léčiv, zlepšená compliance pacientů a větší kontrola lékaře nad předepsanou medikací. Bezpečnostní profil je příznivý. Přípravek je schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a je očekáváno uvedení na náš trh.

LITERATURA

1. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008 67(7): 960–966.
2. Gupta MK, Singh JA. Cardiovascular Disease in Gout and the Protective Effect of Treatments Including Urate-Lowering Therapy. *Drugs* 2019 79: 531–541.
3. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013 72: 826–830.
4. Choi HK, Atinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004 363: 1277–1281.
5. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013 72: 826–830.
6. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006 65: 1312–1324.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017 76: 29–42.
8. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duzallo-epar-product-information_en.pdf.
9. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C, Study Group Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis* 2016 75: 1074–1080.
10. Saag K, FitzPatrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combination with allopurinol: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-Based Study) *Arthritis Rheum*. 2017 69: 203–212.
11. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard care (the multinational CLEAR 2 study) *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 811–820.
12. Kim S, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Car Res* 2013 65: 578–584.
13. Dostupné na: <http://irwdpi.com/zurampic/zurampic.pdf>.
14. Dostupné na: <https://www.rxlist.com/duzallo-drug.htm#interactions>