

Intervence klinického farmaceuta v řešení hyperurikemie u pacientky s polyvalentní alergií

Jitka Rychlíčková^{1,2}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

V kazuistice je prezentována pacientka s hyperurikémií a dnavými tofy na rukou. Pacientka je zároveň alergická na běžně užívané léčivé přípravky na snížení hladin kyseliny močové v plazmě. Rozebrány jsou intervence klinického farmaceuta k okamžitému řešení hyperurikemie (hydratace, forsírovaná diuréza, podpora glomerulární filtrace). Dále jsou přiblíženy možnosti hypourikemické terapie při kontraindikaci allopurinolu a febuxostatu.

Klíčová slova: hyperurikemie, léková alergie, allopurinol, klinický farmaceut.

Hyperuricemia in patient allergic to allopurinol solved by a clinical pharmacist

This case report presents a patient with hyperuricemia and gouty tophi on her hands. This patient is also allergic to usual urate-lowering therapy. Clinical pharmacist's interventions (hydration, forced diuresis, support of glomerular filtration rate) are discussed. More options of urate-lowering therapy, other than allopurinol and febuxostat, are described.

Key words: hyperuricemia, drug allergy, allopurinol, clinical pharmacist.

Prakt. lékáren. 2015; 11(6): 210–212

Úvod

Pojem hyperurikemie označuje zvýšení plazmatických hladin kyseliny močové nad 360 $\mu\text{mol/l}$. Samotná hyperurikemie není indikací k zahájení terapie, pokud nejsou splněny další podmínky. Hypourikemickou terapii zahajujeme při vyšší frekvenci atak dnavé artritidy, tj. více než 2–3 ataky dnavé artritidy za rok, při prodělané atace dnavé artritidy a hladině kyseliny močové trvale vyšší než 540 $\mu\text{mol/l}$ (u pacientů s hodnotami urikemie > 540 $\mu\text{mol/l}$, kde je vyšší riziko vzniku artritidy nebo urolitiázy, se doporučuje urikemii medikamentózně snižovat také (1)), pokud jsou přítomny erozivní změny v RTG obraze postižených kloubů, dále u chronické tofózní dny a při nálezů urolitiázy (2).

Při hypersaturaci séra a synoviální tekutiny se ukládá kyselina močová ve formě drobných krystalů do kloubů (i jiných tkání). Ukládání je ovlivněno i dalšími faktory – charakter kloubní chrupavky, tělesná teplota, pH, chronická traumatizace kloubu. Při uvolnění urátových krystalů do synoviální tekutiny organismus reaguje na jejich přítomnost zánětlivou reakcí a rozvíjí se akutní dnavý záchvat (3).

Popis případu

Pacientka, ročník 1932, s dnovou artritidou s opakovanými atakami a deformujícími defiguracemi malých kloubů dominantně na obou rukou. Týden před nynější hospitalizací byla ošetřena ambulantně (exstirpace dnavých tofů v lokální anestezii), po výkonu

kryta antibiotiky. S ohledem na alergickou anamnézu (allopurinol, febuxostat, penicilin) byl zvolen klindamycin v dávkování 300 mg po 6 hodinách, pro terapii bolesti předepsán diklofenak. Pacientka měla naplánované převazy každé dva dny, v případě potřeby se však měla dostavit ke kontrole ihned. Týden po chirurgickém odstranění tofů přijata k hospitalizaci a parenterální antibiotické terapii pro suspektní zánět a elevaci CRP. Po přijetí pacientky na oddělení byla internistou vyžádána konzultace klinického farmaceuta k terapii hyperurikemie.

Osobní anamnéza pacientky

Arthritis uratica, dispenzarizovaná revmatologem, kam ale už dlouho nedochází, arteriální hypertenze, hyperlipidemie, stav po implantaci totální endoprotézy kolen bilaterálně.

Pacientka bez významné rodinné anamnézy, starobní důchodkyně, žije s manželem. Nekouří, nepije alkohol. Alergická anamnéza uvedena výše (allopurinol, febuxostat, penicilin). Nyní popisuje nevolnost po klindamycinu a diklofenaku.

Farmakologická anamnéza

Chronická medikace: Indap 2,5 mg 1–0–0 (indapamid), Lusopress 20 mg 1–0–0 (nitrendipin) a Micardis 80 mg 1–0–0 (telmisartan).

Po ambulantním chirurgickým ošetření před týdnem nasazen Dalacin 300 mg (klindamycin) po 6 hodinách 1 tableta a Diclofenac Duo Pharmed 75 mg 1–0–1 (diklofenak).

Nyní při přijetí klindamycin vysazen, nasazen ciprofloxacin intravenózně 400 mg po 12 hodinách. Tabulka 1 shrnuje medikaci 1. den hospitalizace.

Intervence klinického farmaceuta

Základ terapie hyperurikemie představují inhibitory xantinoxidázy (allopurinol, febuxostat), další možností vedle ovlivnění vzniku kyseliny močové je zvýšení jejího vylučování (urikosurika – probenecid, benzbromaron, sulfinpyrazon). Třetí možností je využití enzymu, který konvertuje ve vodě omezeně rozpustnou kyselinu močovou na vysoce rozpustný allantoin.

K možností terapie hyperurikemie u této pacientky bylo vyžádáno konzilium klinického

Tabulka 1. Farmakoterapie pacientky při příjmu do nemocnice

Novalgin 500 mg	při bolesti max. 4x denně	metamizol
Indap 2,5 mg	1–0–0	indapamid
Lusopress 20 mg	1–0–0	nitrendipin
Micardis 80 mg	1–0–0	telmisartan
Ciprofloxacin 400 mg	po 12 hodinách i. v.	ciprofloxacin
Clexane 0,4 ml	ve 22 hodin s. c.	enoxaparin
Plasmalyte 1 000 ml	kapat 10 hodin od 8 hodin i. v.	balancovaný krystaloid

Tabulka 2. Vybrané laboratorní parametry

Biochemický parametr	Referenční rozmezí	Den hospitalizace			
		1.	4.	7.	9.
urea	3,5–7,2 mmol/l	11,9	4,9	4,8	8,4
kreatinin	50–98 µmol/l	197	108	83	75
kyselina močová	120–360 µmol/l	686	510	337	344

Tabulka 3. Léčiva pro terapii hyperurikémie

Léčivo	Mechanismus účinku	Registrace/registrovaný název/dostupnost
allopurinol	inhibitor xantinoxidázy	Milurit®, Apo-allopurinol®
febuxostat	inhibitor xantinoxidázy	Adenuric®
probenecid	urikosurikum	neregistrovaný, dostupný ze zahraničí
benzbromaron	urikosurikum	neregistrovaný, dostupný ze zahraničí
sulfipyrazon	urikosurikum	neregistrovaný
peglotikáza	přeměna kyseliny močové na allantoin	Krystexxa®, neobchodovaný
rasburikáza	přeměna kyseliny močové na allantoin	Fasturtec®, dostupný na dotaz

farmaceuta druhý den hospitalizace. Alergická anamnéza ukazuje na vyčerpané běžné možnosti terapie přípravky, které jsou registrované v České republice. Možnost by představovaly přípravky dostupné v rámci dovozu ze zahraničí, jejich dostupnost je ale v řádu týdnů.

Klinickým farmaceutem bylo jako okamžitě řešení doporučeno navýšení hydratace. Po konzultaci s internistou, zda pacientka nálož tekutin unese, byla hydratace navýšena z původně jednoho litru tekutin na den na 3 litry balancovaného krystaloidu na den. Do tohoto rozhodnutí vstoupily i klimatické podmínky (vysoké denní teploty).

Dále bylo doporučeno posílení glomerulární filtrace vysazením telmisartanu. Jak inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, tak antagonisté receptoru pro angiotenzin II působí dilataci *vas efferens*, čímž přispívají k poklesu intraglomerulárního filtračního tlaku. S vysazením antihypertenziva bylo samozřejmě spojeno i doporučení ke kontrole tlaku. V průběhu hospitalizace ale nedošlo k jeho dekompenzaci. Naopak při dalším sledování pacientky jsme zjistili, že byl vysazen i blokátor kalciového kanálu a diuretikum.

V tabulce 2 je dobře viditelný efekt výše uvedených změn v terapii. Změny byly provedeny druhý den hospitalizace a již čtvrtý den hospitalizace dochází k poklesu hladiny kyseliny močové, sedmý den hospitalizace je pak kyselina močová pod horní hranici normy. Kyselina močová je málo rozpustný produkt metabolismu purinů. Ve chvíli, kdy dojde v navýšení objemu tekutin procházejících tubulárním systémem ledvin, dochází k ovlivnění součinu rozpustnosti a je podpořena exkrece.

Takto vysoký objem tekutin by byl ideálně krytý malou dávkou furosemidu k dosažení for-

sírované diurézy a udržení vyrovnané tekutinové bilance. Furosemid má potenciál přechodně zvyšovat hladinu kyseliny močové v plazmě a u předisponovaných jedinců může vést k dnavému záchvatu (4). Furosemid (i thiazidy – v medikaci indapamid) snižuje frakční exkreci kyseliny močové (5, 6), což je příčinou vzestupu kyseliny močové v plazmě. Předpokládá se vliv redukce objemu tubulární tekutiny a přímá interakce s tubulárním transportérem pro urát (6, 7). Jedná se ale o efekt závislý na dávce (7). Pro forsírovanou diurézu by postačovaly minimální dávky furosemidu (20–40 mg/den i. v.). Zde nepředpokládáme významný vliv na zvýšení hladiny kyseliny močové. Zároveň mechanismus redukce objemu tubulární tekutiny je kompenzován velkou hydratací. Dnavý záchvat proto nepovažujeme za pravděpodobný.

Základní body doporučení klinického farmaceuta:

- navýšení hydratace;
- navození forsírované diurézy;
- podpora filtračního tlaku.

Další léčiva snižující hladiny kyseliny močové

Tabulka 3 shrnuje léčiva, jež lze využít ke snížení plazmatických hladin kyseliny močové.

Benzbromaron, strukturální analog amiodaronu a dronedaronu, je hepatotoxické léčivo, většina případů poškození byla hepatocelulárního charakteru (vliv na mitochondriální funkce) (8). Dále je benzbromaron asociován s rizikem vzniku urátových precipitátů v důsledku zvýšeného vylučování kyseliny močové. Riziko tohoto nežádoucího účinku může být sníženo dostatečnou hydratací a/nebo alkalizací moči (při změně pH z 5 na 8 se rozpustnost kyseliny močové

zvýší přibližně 12x). Běžné dávkování se pohybuje mezi 50–100 mg/den (9). Neměl by být užit u pacientů se závažným poškozením ledvin – rychlost glomerulární filtrace < 20 ml/min (9) a u pacientů s urolitiázou.

Dalším léčivem blokujícím zpětné vychytávání kyseliny močové v tubulárním systému je probenecid. Není ale efektivní u závažného stupně renální insuficience (10), kontraindikací jsou urátové kameny, krevní abnormality, zahájení terapie při akutním záchvatu, děti mladší dvou let a hypersenzitivita (10). Lékové interakce probenecidu se týkají léčiv s povahou slabé kyseliny (β-laktamová antibiotika, methotrexát, nesteroidní antiflogistika, některá antivirotika) a jejich exkrece, která je probenecidem blokována (10). I zde platí, že dostatečná hydratace, a případná alkalizace, snižuje riziko vzniku urátových kamenů.

Rasburikáza, v České republice registrovaná pod názvem Fasturtec®, je v USA i v Evropě schválena pouze pro iniciační fázi léčby hyperurikémie k prevenci syndromu lýzy tumoru na začátku chemoterapie. Problémem léčby rasburikázou jsou nejen anafylaktické reakce, methemoglobinémie, teplota a neuropatie, ale i vznik protilátek proti rasburikáze v 7–14 % případů (11).

Peglotikáza je v České republice registrovaná pod názvem Krystexxa®. Je indikována k léčbě závažné zneschopňující chronické tofózní dny u pacientů s možným erozivním poškozením kloubů, u kterých nedošlo k normalizaci hladiny kyseliny močové v séru při užívání inhibitorů xantinoxidázy v maximální léčebné přijatelné dávce nebo u kterých jsou tyto přípravky kontraindikovány (4). Díky pegylaci má delší biologický poločas a nižší imunogenicitu.

Závěr

Kazuistika ukazuje přínos klinického farmaceuta na lůžkovém oddělení v rámci multidisciplinárního týmu. Intervencí klinického farmaceuta bylo podpořeno vylučování kyseliny močové pouhou hydratací bez nasazení terapie ovlivňující vznik či vylučování kyseliny močové. Je zřejmé, že dostatečná hydratace je bazální i z dlouhodobého hlediska. Pro případ, že by i nadále bylo třeba řešit vysoké hladiny kyseliny močové, bylo do propouštěcí zprávy uvedeno konzilium klinického farmaceuta ambulantnímu specialistovi s uvedenými možnostmi terapie (s ohledem na komorbidity benzbromaron, probenecid). Součástí doporučení by pak mohla být i změna antihypertenzní terapie, jednotlivé skupiny antihypertenziv se

liší v potenciálu přispívat k dnovým záchvatům, nejbezpečnější se z tohoto pohledu jeví blokátory kalciového kanálu a losartan (12). Je ale otázkou, nakolik bude třeba řešit korekci tlaku u této konkrétní pacientky po propuštění, při sledování pacientky jsme zjistili, že terapie diuretiky a blokátory kalciového kanálu byla po dobu hospitalizace ukončena. Cílem bylo navržení lepšího farmakoterapeutického postupu, potažmo racionalizace terapie.

Literatura

1. Suchý D. Základní fakta o hyperurikemii a dně. *Prakt. lékař. ren.* 2011; 7(6): 259–260.
2. Žurek M, Horák P. Dnavá artritida a hyperurikemie. *Med. Pro Praxi.* 2007; 1: 17–20.
3. Diagnostika a léčba dny. [online]. [citováno 2015-09-07]. Dostupné z: <<http://www.revmatologicka-spolecnost.cz/diagnostika-a-lecba-dny>>.
4. Micro-verze AISLP. 2015.3 pro MS Windows. Databáze AISLP. [cit. 2015-09-06].
5. Teplan V. *Praktická nefrologie*. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, a.s. 2011: 536 s.
6. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 280(2): 839–845.
7. Moriaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. *J Bioequiv Availab.* 2014; 6(1): 010–017.
8. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [online]. [citováno 2015-09-04]. Dostupné z: <<http://livertox.nih.gov/Benzbromarone.htm>>.
9. Ashley C, Currie A. *The renal drug handbook*. New York: Radcliffe Publishing Ltd 2004: 794 s.
10. Drugs.com. Know more. Be sure. [online]. [citováno 2015-09-07]. Dostupné z: <<http://www.drugs.com/pro/probenecid.html>>.
11. Pavelka K. Nové pohledy na léčbu hyperurikemie a dny. *Med. Pro Praxi.* 2009; 6(suppl.A): A49–A59.
12. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012; 344: d8190.

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2015

PharmDr. Jitka Rychlíčková

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, 180 01 Praha 8
jitka.rychlickova@bulovka.cz
