

ALOPURINOL AKO POTENCIÁLNE PROTEKTÍVUM U PACIENTOV SO SRDCOVÝM ZLYHÁVANÍM?

Allopurinol as a potential protective in patients with heart failure?

Andrej DUKÁT¹, Juraj PAYER¹, Ján KYSELOVIČ¹, Milan KRIŠKA², Marián BERNADIČ⁴, Štefan DURDÍK³, Fedor ŠIMKO⁴

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

³Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA v Bratislave, prednosta Dr.h.c. prof. MUDr. Š. Durdík, PhD.

⁴Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FESC

Abstrakt

Liečba chronického srdcového zlyhávania zaznamenala v poslednom období viacero významných zmien. Predovšetkým zavedenie SGLT2 inhibítorov prinieslo významné zlepšenie prognózy všetkých podskupín srdcového zlyhania so zníženou aj so zachovanou funkciou ľavej komory srdca. V kardiovaskulárnej farmakoterapii sa však hľadajú stále nové terapeutické stratégie, ktoré by znížili pretrvávajúce veľmi vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko pacientov so srdcovým zlyhávaním. Jedným z potenciálnych nových prístupov by mohlo byť aj zníženie systémového zápalu a zlepšenie energetického metabolizmu kardiomyocytov. Zdalo by sa teda reálne, že určitý benefit by v tomto smere mohol priniesť svojimi pleiotropnými účinkami aj dobre známa látka allopurinol (lit. 27). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: srdcové zlyhanie, kardiovaskulárna farmakoterapia, allopurinol.

Lek Obz 2024, 73 (2): 43-46

Abstract

The treatment of chronic heart failure has faced several significant changes in recent times. The introduction of SGLT2 in patients resulted in a significant improvement in the prognosis of subgroups of heart failure with both reduced and preserved left ventricular function. However, in cardiovascular pharmacotherapy, new therapeutic strategies are constantly being sought to reduce the persistent very high residual cardiovascular risk of patients with heart failure. One potential new approach could be to reduce systemic inflammation and improve cardiomyocyte energy metabolism. It seems that the well-known substance allopurinol could also achieve a certain benefit in this direction with its pleiotropic effects (Ref. 27). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: heart failure, cardiovascular pharmacotherapy, allopurinol.

Lek Obz 2024, 73 (2): 43-46

Úvod

Pri srdcovom zlyhávaní je jedným z ústredných problémov optimalizácia energetickej bilancie, ktorá sa môže zlepšiť zvýšením prísunu adenosín trifosfátu (ATP), redukciou jeho spotreby, alebo zvýšením efektivity jeho využívania. Význam systémového zápalu ako jednej zo základných príčin závažných kardiovaskulárnych príhod na podklade aterotrombózy je dnes už dokázaným kauzálnym faktorom. Predstavuje súčasť reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u každého pacienta s prítomným aterosklerotickým ochorením.

Patofyziologické implikácie

Zvýšenie syntézy ATP pri zlyhávajúcom srdci

V podmienkach srdcového zlyhania sa aktivita kreatínkinázy výrazne znižuje. Mitochondriálna kreatínkináza mení ATP v procese oxidačnej fosforylácie na fosfo-kreatín, ktorý sa dostáva difúziou z mitochondrií do

cytoplazmy. Cytosólová kreatínkináza podporuje resyntézu cytosólového ATP z cytosólového adenosíntrifosfátu, ktorý využívajú kontraktilné elementy (1, 2). Keďže sa potrebný kreatín na tieto reakcie nesyntetizuje v srdcovom tkanive, musí sa dostať z cirkulácie do kardiomyocytov pomocou kreatínového transportéra.

Pretože dostupnosť ATP v cytoplazme myocytov pri srdcovom zlyhávaní je rozličnými mechanizmami redukovaná, nastáva alterácia kontrakčného deja. Allopurinol by mohol pozitívnym spôsobom modifikovať metabolizmus ATP v podmienkach chronického srdcového zlyhávania (3, 4). Na jednej strane liek inhibuje aktivitu xantinoxidázy so znížením tvorby kyseliny močovej. Vzhľadom na niekoľko stupňov reakcií v reťazci ATP je však zrejmé, že iba vysoká koncentrácia hypoxantínu by potenciálne mohla udržať dostatočnú hladinu ATP v zlyhávajúcom srdci (5). Je preto potrebné uvažovať aj o iných mechanizmoch allopurinového efektu (6, 7).

Inhibíciou xantínoxidázy alopurinol inhibuje aj tvorbu reaktívnych kyslíkových radikálov, ktoré sú inhibítormi reakcie cytosólovej kreatínkinázy. Pri liečbe alopurinolom a znížení oxidačného stresu sa aktivita cytosólovej kreatínkinázy zvyšuje, čím dochádza k zvýšeniu syntézy cytosóloveho ATP (8, 9). Túto hypotézu novej liečby chronického srdcového zlyhávania mala overiť štúdia EXACT-HF (10). Štúdia mala dať odpoveď aj z hľadiska bezpečnosti liečby alopurinolom z hľadiska jeho novej nefrotoxicity so vznikom kardiorenálneho syndrómu. Vychádzalo sa z výsledkov štúdie URRAH (Exploration into uric acid and cardiovascular disease: Uric acid Right for heArt healthH (URRAH) project) pri sledovaní rizikových pacientov so srdcovým zlyháváním (11). Po adjustácii na možné premenné sa totiž ukázali prognostickými cut-off hodnoty: pre všetky typy SZ (> 5,34 mg/dl) a pre fatálne SZ (> 4,89 mg/dl). Zo survey National Health and Nutrition Examination Survey z rokov 2001 – 2018 tiež vieme, že pacienti s hyperurikémiou mali 2,4 krát častejšie srdcové zlyhanie, než bez hyperurikémie a pacienti so srdcovým zlyháváním s hyperurikémiou mali 1,34-krát vyššiu mortalitu v dlhodobom sledovaní (12, 13, 14). Štúdia EXACT-HF však ukázala, že u vysokorizikových pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním so zníženou funkciou ľavej komory srdca a zvýšenými hladinami kyseliny močovej, inhibícia xantínoxidázy alopurinolom nevedla k zlepšeniu ich klinického stavu, záťažovej kapacity, kvality života, alebo k zmene v ejekčnej frakcii ľavej komory srdca po 24-týždňovej liečbe (10).

ALL-Heart štúdia, ktorá bola zverejnená na predposlednom európskom kardiologickom kongrese, nepreukázala benefit liečby alopurinolom u pacientov s ischemickou chorobou srdca (15). Mala 5721 pacientov sledovaných 4,8 roka na štandardnej liečbe v porovnaní s pridaním 600 mg alopurinolu denne. Zistené riziká boli nasledovné: nefatálny infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda a kardiovaskulárne úmrtie: HR:1,04 (95% CI 0,89 – 1,21, p = 0,65), nefatálny infarkt myokardu: HR: 0,97 (95% CI 0,78 – 1,21, p = 0,81), nefatálna mozgovocievna príhoda HR: 1,20 (95% CI 0,89 – 1,60, p = 0,23), kardiovaskulárne úmrtia. HR: 1,10 (95% CI 0,85 – 1,43, p = 0,48) a mortalita na všetky príčiny: HR: 1,02 (95% CI 0,87 – 1,20, p = 0,77). Limitácie však boli podstatné: 57 % pacientov (ich priemerný vek bol 72 rokov) prestalo užívať alopurinol, pričom mali štandardnú ostatnú liečbu s ACE-inhibítormi, betablokátorom, statínom atď. Vynára sa otázka, či teda liečebný prístup zameraný na ovplyvnenie xantínoxidázy na zníženie systémového zápalu a oxidačného stresu má menší význam (16, 17)?

Zlepšenie uskladnenia ATP

Ďalšou možnosťou optimalizácie energetického metabolizmu zlyhávajúceho srdca je zefektívnenie využitia ATP. V metabolizme myokardu pri pokročilom srdcovom zlyháváním je jednou z principiálnych problémov adekvátny prísun kyslíka. Ako nevýhodný mechanizmus sa pri SZ javí posun k preferencii voľných mastných ky-

selín v porovnaní s glukózou. Existujú rozdiely v efektívnosti tvorby ATP na atóm kyslíka (P/O pomer), pričom hodnota pre glukózu je 3,17 kým pri palmitáte je to len 2,83. Až 11 % kyslíka sa ochráni, ak dôjde k presunu z voľných mastných kyselín výlučne ku glukóze. Úbytok kyslíka pre voľné mastné kyseliny môže dosiahnuť aj viac ako 10 %, napr. pri stimulácii katecholamínov (pri neliečenom srdcovom zlyháváním). Naopak, u optimálne liečených pacientov so SZ dochádza približne k 10 % poklesu oxidácie voľných mastných kyselín so zvýšením ejekčnej frakcie (podobne je to aj v kostrovom svale). Na oba uvedené mechanizmy by mohol priaznivo pôsobiť aj alopurinol, ktorý má tak potenciál na zlepšenie kontraktilnej činnosti myokardu pri srdcovom zlyháváním vrátane dilatáčnej kardiomyopatie (18, 19).

Ďalšou stále otvorenou otázkou je aj výška optimálnej dávky. V experimentálnych štúdiách sa podával alopurinol intravenózne v jednej dávke 200 mg na 25 kg u psa. Toto korešponduje s 600 mg p.o. u osoby s hmotnosťou približne 75 kg. Z hľadiska bezpečnosti v štúdiách u pacientov so srdcovým zlyháváním, kde je prítomná renálna insuficiencia, môže dôjsť k akumulácii lieku a jeho aktívnych metabolitov a zvýšenému riziku renotoxicity (9). Aj tomto kontexte bolo významné porovnanie liečby alopurinolom u pacientov so srdcovým zlyháváním z hľadiska trvania – dĺžky liečby a použitej liečebnej dávky.

Potenciálne klinické implikácie

Vyššie polstoročia sa alopurinol ako inhibítor xantínoxidázy používa v liečbe na zníženie sérových hladín kyseliny močovej. Podľa klinických odporúčaní sa používa pri liečbe komplikácií, ktorých výsledkom je hyperurikémia, pri terapii dnových záchvatov, urátovej artropatie, nefropatie a kožnej tofóznej formy (20). Hoci urátová nefropatia nie je dosiaľ celkom jednoznačne definovaná jednotka, dôkaz urátových konkrementov a prevencia poklesu renálnych funkcií sa v súčasnosti stala všeobecne akceptovanou indikáciou liečby alopurinolom (21). Menej sa už indikuje u pacientov s asymptomatickou alebo minimálne symptomatickou hyperurikémiou, kde sa v liečbe preferuje kolchicín, prednizón a inhibítory cyklooxygenázy. Asociácia medzi hyperurikémiou a zvýšenou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou je jednoznačne dokázaná, podobne ako so vznikom renálnej insuficiencie (22). Pri asymptomatickej hyperurikémii nie sú pravidlá jednoznačne stanovené. Odporúčania rozlišujú, či ide o pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom alebo renálnou insuficienciou, alebo či ide o inak asymptomatickú hyperurikémiu (23). Výhody febuxostatu oproti alopurinolu boli síce opakovane preukázané, ale výsledky štúdií CARES, FREED a FAST priniesli aj viacero nezodpovedaných otázok (24, 25, 26). Je teda potrebné pozrieť sa na výsledky z publikovaných metaanalýz. Nedávno bola realizovaná metaanalýza štúdií s alopurinolom s potenciálnym dopadom na bežnú klinickú prax (4). V metaanalýze 26 štúdií a 21 pozorovaní liečby alopurinolom oproti štandardnej liečbe bol zistený pokles relatívneho rizika infarktu myokar-

du RR: 0,47 (95% CI 0,27 – 0,80, $p = 0,01$) a kombinovaného ukazovateľa (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda a kardiovaskulárna mortalita): RR: 0,65 (95% CI 0,46 – 0,91, $p = 0,012$).

V poslednej podobnej metaanalýze 15 RCT štúdií, $n = 13\,539$ liečby hypourikemikom kolchicínom, aj liečba týmto liekom vedie k zníženiu závažných kardiovaskulárnych príhod (infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, alebo potreby revaskularizácie). Nevedie však k ovplyvneniu celkovej kardiovaskulárnej a nekardiálnej mortality. Opačne ako pri alopurinole tu je liečba nižšími dávkami (0,5 mg/d) efektívnejšia, dlhšia doba liečby prináša vyšší benefit než krátkodobá liečba (> 1 mesiac) a vyšší benefit je u mladších pacientov < 65 rokov, kým neprináša benefit pre pacientov vo veku > 65 rokov (22).

Záver

Práve prebieha niekoľko štúdií s alopurinolom u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Výhoda tohto „starého“ lieku je dostupnosť a nízka cena. Alopurinol môže priniesť aditívny benefit aj v metabolizme zlyhávajúceho srdca. Z metaanalýz 15 štúdií sa ukázal pozitívny efekt alopurinolu v terapii trvajúcej dlhšie ako 6 mesiacov a v dostatočne veľkej dávke (300 mg/deň a viac) tak, aby sa dosiahol značný pokles koncentrácie urátov v sére (nad 0,36 mmol/l) (27). Validita doteraz realizovaných randomizovaných kontrolovaných štúdií bola však považovaná za nižšiu maximálne strednú úroveň. Na jednoznačný dôkaz benefitu u vysokorizikových pacientov s hyperurikémiou bude potrebná jasne dizajnovaná dostatočne dlhá dvojito zaslepená multicentrická štúdia na veľkej kohorte pacientov.*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- HIRSCH GA, BOTTOMLEY PA, GERSTENBLITH G, et al. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59: 802 – 808.
- OPIE LH. Allopurinol for Heart Failure. *J Amer Coll Cardiol* 2013, 59 (9): 809 – 812.
- SAITO Y, TANAKA A, NODE K, KOBAYASHI Y. Uric acid and cardiovascular disease. A clinical review. *J Cardiol* 2021, 78: 51 – 57.
- van der POL KH, WEVER KE, VERBAKEL M, et al. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2021, 1 – 19. Doi.org/10.1371/journal.pone.0260844.
- KAUL S, GUPTA M, BANDYOPADHAY D, et al. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and Outcomes. *Amer J Cardiovasc Drugs* 2021, 21: 499 – 512.
- MICHALSKA JM, LYUDCHIK J, VELICKY P, et al. Imaging brain tissue architecture across millimeter to nanometer scales. *Nature biotechnol* 2022. Doi.org/10.1038/s41587-023-01911-8.
- YU W, CHENG DJ. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol* 2020, 11: 582680. Doi:10.3389/phar.2020.582680.
- YING H, YUAN H, TANG X, et al. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic review and Meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021, 8: 641062.
- BADVE SV, PASCOE EM, BIOSTAT M, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020, 382 (26): 2504 – 2513.
- GIVERTZ MM, ANSTROM KJ, REDFIELD MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation* 2015, 20: 1763 – 1771.
- DESIDERI G. Exploration into uric acid and cardiovascular disease: Uric acid Right for heArt health (URRAH) project. *Cardiovasc Prev* 2018, 25: 197 – 202.
- HAN Y, CAO Y, HAN X, et al. Hyperuricaemia and gout increased the risk of long-term mortality in patients with heart failure: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Transl Med* 2023, 21 (463): 1 – 10.
- KANBAY M, ALSAR B, SIRIOPOL D, et al. Effect of Uric-Acid Lowering Agents on Cardiovascular Outcome in Patients with Heart Failure: A Systematic review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Angiology* 2020, 71 (4): 315 – 323.
- CHEN JH, LAN JL, CHENG CF, et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hyperuricemic Patients without Gout: A Case-Matched Cohort Study. *Plos One* 2015, 12. Doi.org.10.1371/journal.pone.0145193.
- ALLO-HF STUDY. Effects of allopurinol on clinical output, cardiac function, quality of life and effort capacity in patients with symptomatic failure. *Escardio* 2013.
- MacISAAC PL, SALATZKI J, HIGGINS P, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension* 2016, 3: 535 – 540.
- BREDEMEIER M, LOPES LM, EISENREICH MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2018, 18 (1): 24.
- PÉREZ RUIZ F, RICHELLE P, STACK AG, et al. Failure to reach uric acid target of <0,36 mmol/l in hyperuricemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open* 2019, 5 (2): e001015.
- DUKÁT A, GAJDOŠÍK J, PAYER J, SABAKA P, ŠIMKO F, (Eds). *Epidemiológia srdcového zlyhávania na Slovensku*. Fa-Ma Brno 2017, 68 s.
- ULL AH, KHANAL S, KHAN R, et al. Efficacy of Allopurinol in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res* 2020, 11 (4): 226 – 232.
- BOVE M, CICERO AFG, VERONESI M, BORGHI C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Management* 2017, 13: 23 – 28.
- MA Z, CHEN J, JIN K, et al. Colchicine and coronary heart disease risk: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Frontiers of Cardiovasc Med* 2022. Doi:10.3389/fcmv.2022.947959.
- BORGHI C, TYKARSKI A, WYDECKA K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J* 2018, 25: 545 – 564.
- WHITE WB, SAAG KG, BECKER MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018, 378 (13):1200 – 1210.

-
25. KOJIMA S, MATSUI K, HIRAMITSU S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J* 2019, 40 (22): 1778 – 1786.
 26. MACKENZIE IS, FORD I, NUKI G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with alopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre,prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020, 396 (10264): 1745 – 1757.
 27. WEI L, FAHEY T, STRUTHERS AD, MACDONALD TM. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract* 2020, 63 (9): 1327 – 1333.

Do redakcie došlo 25. 9. 2023.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. A. Dukát, CSc.
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk