

Prof. Dr. Kékes Ede

AZ ALLOPURINOL (MILURIT®) KEZELÉS NEM EGYSZERŰEN HÚGYSAVSZINT CSÖKKENTÉS

1. Hyperuricaemia kialakulása

Hyperuricaemiáról akkor beszélünk, ha a szérum húgysavszintje férfiaknál a 380 $\mu\text{mol/l}$ -t, nőknél a 350 $\mu\text{mol/l}$ -t meghaladja. Nőknél 60-65 éves korig szignifikánsan alacsonyabb a húgysavszint, mint a férfiaknál. Ugyanakkor a nők érzékenyebbek a húgysavszint emelkedésére. Így a klinikai tünetek is már alacsonyabb szint esetén jelentkeznek náluk. 70 év felett már csaknem egyenlő szinttel találkozunk a nemek esetében.

A hyperuricaemia keletkezésének útvjai exogén és endogén eredetűek. Az exogén utat a táplálkozás adja. Ma már tudjuk, hogy melyek azok az ételek (vörös hús, tengeri halak, alkohol stb.), melyek túlzott fogyasztása előidéz a húgysavszint emelkedését. További forrás a sejtpusztulás (malignus betegségek, szívelégtelenség, bizonyos gyógyszerek). Végül az endogén purin szintézis is jelentőséggel bír.

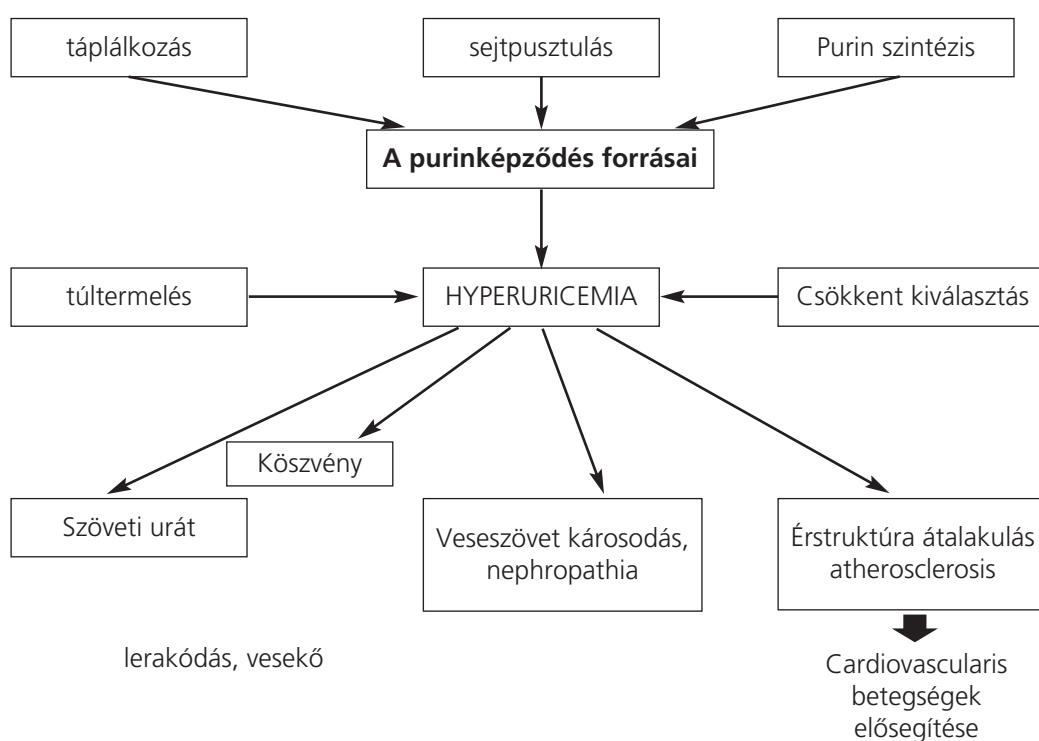
Mechanikai értelemben a túltermelés illetve a kiválasztás lelassulása vezet a hyperuricaemiához. A húgysavszint emelkedése a szervezetben további komoly gondokat okoz, mint pl. látens urátkristály lerakódást a szövetekben, a köszvény klinikai képének kialakulását, illetve a vesestruktúra megváltozását (urát-nephropathia) és az érstruktúrában végbemenő változásokat, melyek elősegítik az atherosclerotikus jelenségek, ill. szöveti és szervi károsodások kialakulását (1. ábra).

2. A húgysavszint csökkentésének lehetőségei

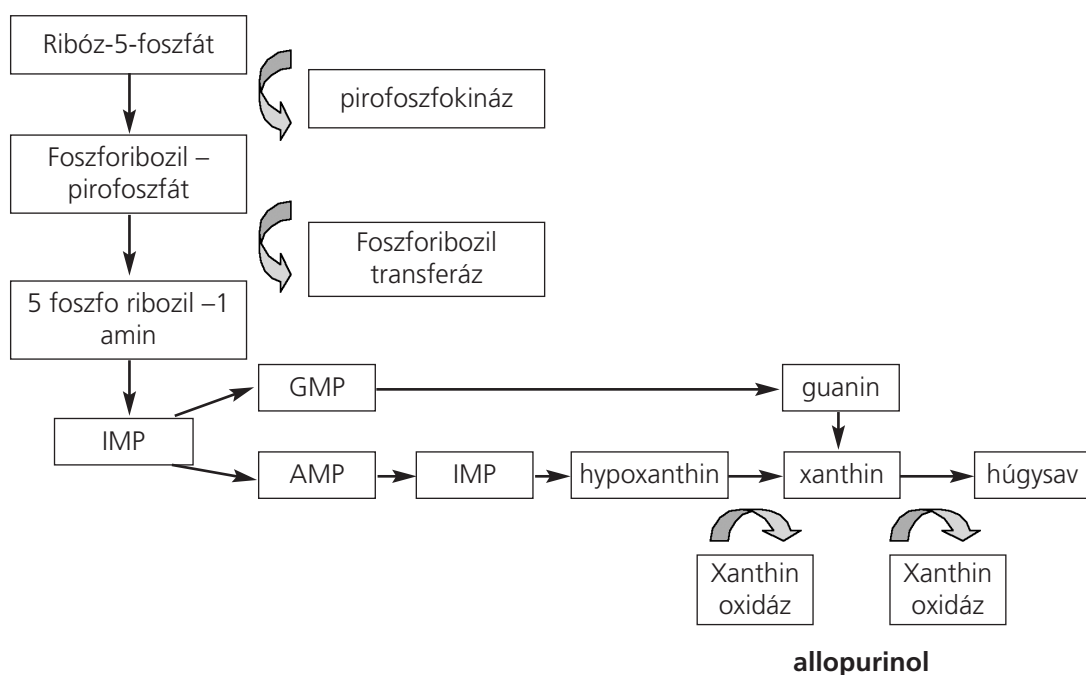
A húgysavszint csökkentése két módon lehetséges:

1. A húgysav termelés csökkentése lehetséges a xathin oxidáz (XO) enzim gátlásával, ugyanis a purin metabolizmus során ezen enzim aktivitásának döntő szerepe van a hypoxanthin-xathin illetve a xanthin-húgysav

1. ábra A hyperuricaemia klinikai jelentősége



2. ábra Az allopurinol a húgysav képződés végső fázisában bénítja a xanthin oxidáz enzimet

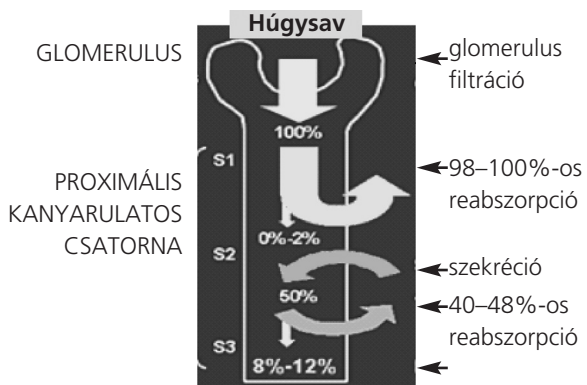


átalakulási folyamatban. Az allopurinol az enzim gátlásával hatásosan képes a húgysav termelés csökkentésére (2. ábra).

2. A másik lehetőség a húgysav kiválasztás serkentése, az ún. uricosuriás szerek segítségével.

A húgysav ürülése szervezetünkben részben az emésztő traktuson keresztül, részben a veséken keresztül történik. A vesén keresztül történő kiválasztás négyfázisú folyamat. Ennek során, a glomerulusfiltráció megtörténte után a proximális tubulusokban a húgysav 98%-a visszazívódik, majd megindul ugyancsak a tubulusokban egy aktív szekréció, melyet egy újabb reabszorpciós fázis (30–40%) követ. A végső kiválasztás során a glomerulus filtrátum urát tartalmának mintegy 8–12%-a távozik a szervezetből a vizelettel. A probenecid, sulfipyrazon, fibrátok, losartan elsősorban a húgysav reabszorpciójának gátlásával képesek a húgysavszint csökkentésére (3. ábra).

3. ábra A húgysav kiürülésének négyfázisú folyamata a vesében



3. Az allopurinol klinikai hatása

Az allopurinol per os adagolás után fél-egy óra múlva éri el a plazmában a csúcspont koncentrációt, de igen gyorsan átalakul egy aktív metabolitá (oxypurinol), mely a tartós xanthin oxidáz blokkolásért felelős. Az oxypurinol felezése ideje 15–30 óra, így egy dózis bevitelével hosszantartó hatás biztosítható.

Régebben az allopurinolt a köszvényben kialakult tünetek befolyásolására, az akut tünetek megszűnése után alkalmazták annak érdekében, hogy a plazma húgysavszintet megfelelő értéken tartsák. Köszvény esetében általában azt javasolják, hogy 350 $\mu\text{mol/l}$ alatt legyen a húgysav érték. Nőknél azonban érdemes alacsonyabb húgysavszint elérésére törekedni (300–320 $\mu\text{mol/l}$).

Az allopurinol:

1. Csökkenti a szérumban a húgysavszintet
2. Elősegíti a köszvényes tophusok feloldódását
3. Gátolja a köszvény klinikai képének kialakulását
4. Gátolja az urát kövek kialakulását, elősegíti azok eltűnését
5. Megakadályozza a nephropathia kialakulását

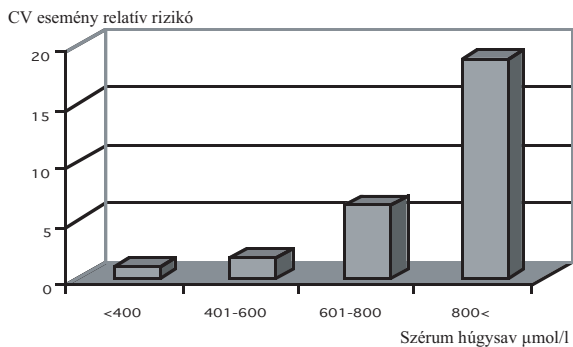
Az allopurinol kezdő dózisa 100 mg. Dózisnövelés lehetséges 300–500 mg-ig a vesefunkció függvényében. A farmakokinetikai tulajdonságából eredően általában elegendő napi egyszeri adagolás a tartós egyenletes vérszint fenntartásához.

4. Allopurinol alkalmazásának új lehetőségei

Régóta tudjuk, hogy a húgysavszint emelkedése együtt

jár a cardiovascularis események növekedésével (4. ábra). Ebből a tételből ered, hogy a húgysavszint csökkentése preventív hatású.

4. ábra Szívelégtelenségben a CV események megjelenésének rizikója szignifikánsan nő a szérumsavszint emelkedésével



Az utóbbi évtizedben egyre inkább klinikai jelentőséget nyert, hogy a húgysavszint csökkentése, illetve ezen belül a xanthin oxidáz gátlása kedvező hatást fejt ki a szöveti ischaemiás folyamatokra, sőt szerepet játszik a cardiovascularis események megelőzésében is.

4.1. Szöveti ischaemia / reperfüzió

Vizsgálatok sorát végezték el 2–3 évtizeddel előttünk, melyek bizonyították, hogy az allopurinol kedvező hatást fejt ki az ischaemiás–reperfüziós kísérleti modulok többségében. Manning és mtsai publikálták, hogy patkányokban az allopurinol csökkentette a reperfüziós aritmiákat és a kialakuló necrosis mértékét, sőt kedvezően befolyásolta a lipid peroxidációt is. Kérdésként merült fel, hogy az allopurinol a XO gátlás révén eredményezi-e a kedvező hatásokat, vagy más egyéb nem specifikus hatás is érvényesülhet. Das és mtsai igazolták

izolált szívben, hogy az allopurinol szabad gyök scavenger hatást fejt ki akkor is, amikor XO aktivitás nem igazolható. Fel kell tételeznünk, hogy mindkét hatás érvényesül allopurinol adásakor.

Az allopurinol cardioprotektív hatását emberben is igazolták. Randomizált vizsgálatban 169 coronaria bypass műtéten átesett betegnél az allopurinol szignifikánsan csökkentette a korai halálozást, javította a szív teljesítőképességét (szívindexet). Másik 90 bypass műtéten átesett beteg esetén kevesebb inotrop szerre volt szükség a műtét után, kisebb lett a perioperatív infarctusok száma. Coronaria műtét után a szer képes volt a lipid peroxidáció csökkentésére. Néhány vizsgálat sikerét az 1. táblázatban mutatom be.

4.2. Xanthin oxidáz gátlás hatása a máj, vese ischaemia-reperfüzióra

Bizonyították, hogy máj- és vesekárosodás esetében a sérült szövetből xanthin oxidáz áramlik ki, és mint keringő mediátor, szerepet játszik a szöveti károsodások fokozódásában. Elsősorban a szabad oxigén-gyökök termelődését okozza. A XO gátlással ezen folyamatokat kedvezően lehet befolyásolni. Hestin és John bizonyította, hogy kísérletes körülmények a renális ischaemia reperfüziós modellben az allopurinol képes csökkenteni a kialakuló kedvezőtlen hemodinamikai változásokat. Izolált perfundált vesében az allopurinol javítja a rövid ischaemia-reperfüziós időszakok alatt kialakuló vese-funkciózavart. Rhoden és mtsai igazolták, hogy ilyen modellekben a szer megakadályozza az oxidatív stresszből eredő károsodások kialakulását.

4.3. A XO gátlás hatása szívelégtelenségben

Az előző fejezetekben bizonyítottuk, hogy a XO kivá-

1. táblázat Ischaemiás szívbetegekben nyert tapasztalatok allopurinol kezeléssel

Betegszám	Állapot	Kezelés	Eredmény	Szerző
Betegszám 169	Coronary bypass surgery	Allopurinol	Csökkent a kórházi mortalitás, nőtt a szívindex	Johnson et al. (1991) (7)
Betegszám 90	Coronary bypass surgery	Allopurinol	Csökkent aritmia, kevesebb inotrop szer, kisebb perioperatív mortalitás	Rashid and (8) William-Olsson (1991)
Betegszám 80	Ischemic heart disease	Allopurinol+ antianginás szer	Csökkent a húgysavszint, csökkent a lipid peroxidáció, javult a hemodinamikai kép	Kaliakin and Mit'kin (1993) (10)
Betegszám 50	Coronary bypass surgery	Allopurinol	javult a postoperatív kimenetel, csökkent a lipid peroxidáció	Coghlan et al. (1994) (9)

totta oxidatív stressznek jelentős szerepe van a szívelégtelenség pathomechanizmusában. Így nem meglepő, hogy a XO gátlásának kedvező hatásáról sokan beszámoltak. Ekelund és mtsai mutatták ki, hogy kutyákban paceléssel előidézett szívelégtelenségben az allopurinol javította a szívizom kontraktilis erejét, mechanikai funkcióját, és csökkentette a myocardialis oxigén felhasználást. Mivel az endotheliális NO termelés és a XO kiváltotta superoxid anion (szabad oxigén gyök) között szoros negatív korreláció áll fenn, így jogos az a feltételezés, hogy a XO gátlás elősegíti a vasodilatátor hatás érvényesülését szívelégtelenségben. Az allopurinol kedvező mechanikai hatása elsősorban elégtelen szív esetében érvényesül, mert ott magas a XO aktivitás. Bizonyították, hogy az allopurinol szignifikánsan csökkenti szívelégtelenségben a XO aktivitást.

Emberi vonatkozásban fontos Gavin és Struthers vizsgálata, akik 50 dekompenzált beteg esetében allopurinol hatására a natriuretikus hormon szint csökkenését regisztrálták. Egy másik fázis II vizsgálatban, 405 szívelégtelenségben szenvedőnél a klinikai állapot javulását tapasztalták, és az elsődleges végpontok tekintetében is kedvező eredményeket észleltek.

Nagyon fontos vizsgálatokat végeztek dilatativ cardiomyopathiában (DCM). Cappola és mtsai szerint a standard terápiához adott allopurinol csökkentette a myocardialis oxigén felhasználást, és jobb lett a szív mechanikai hatékonysága is. Akut iv. allopurinol infúzió illetve egy hónapos orális kezelés után megjavult az endothel funkció, melyet mérni tudtak az acetylcholinra adott kedvező vasodilatativ válasszal 1760 DCM esetben a nagy dózisu allopurinol kedvező hatást fejtett ki a túlélésre. ***Ezek a tapasztalatok teljesen új terápiás perspektívát jelenítenek a szívelégtelenség kezelésében.***

4.4 Xanthin oxidáz gátlás hypertóniában, hypercholesterinaemiás esetekben és diabetes mellitusban

Egyértelmű bizonyítékaink vannak arról, hogy a vascularis struktúrát érintő betegségekben, mint hypertonia, diabetes mellitus, atherosclerosis, a XO kiváltotta oxidatív stressznek (elsősorban a superoxid anion termelés fokozása révén) igen nagy szerepe van az endothel diszfunkció kialakulásában. Ez utóbbi pedig kulcstényező a szöveti károsodások megjelenésében. Ebből eredően a XO gátlásnak mindenképpen kedvező hatása van az endothel diszfunkcióra.

Régi bizonyíték, hogy hypercholesterinaemiás nyulakban az allopurinol csökkenti a szabad oxigén gyökök termelődését. A szer képes az endothelium függő vasodilatativ válasz fokozására ilyen esetekben.

A xanthin oxidáznak diabetes mellitusban is szerepe van a vascularis remodelling kialakulásában. Desco és mtsai közölték, hogy alloxán diabetesben az endotheliumban felszaporodott superoxid anion mennyiségét szigni-

fikánsan csökkenteni lehet allopurinollal. Egerekben az előidézett diabetesben megnő a XO aktivitás, majd ezt követően a szabad oxigéngyök termelés. Mindez kivédhető allopurinol előkezeléssel. 1-es típusú diabetes mellitusban az allopurinol csökkenti az oxidatív stressz (hemoglobin glikáció, glutathion oxidáció, lipid peroxidáció) nagyságát. 2-es típusú diabetesben (mérsékelt vérnyomás emelkedéssel) az allopurinol kezelés szignifikáns javulást eredményez az endothel függő vasodilatativ funkcióban.

Mindezen adatok azt igazolják, hogy ma a köszvényhez társuló hyperuricaemia kezelésén túl az allopurinol (Milurit®) terápiára szükség van tünetmentes esetekben is, különösen akkor, ha

- hypertonia beteség
- diabetes mellitus
- metabolikus szindróma
- szívelégtelenség jelenléte is igazolt.

Irodalom

1. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:225-34
2. Becker, BE: Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1993, 14:615-631. – 3. Manning AS, Coltart DJ, és Hears DJ Ischaemia and reperfusion-induced arrhythmias in the rat: effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol. *Circ Res* 1984, 55:545-548. – 4. Das DK, Engelman RM, Clement R, és mtsai. Role of xanthine oxidase inhibitor as free radical scavenger: a novel mechanism of action of allopurinol and oxypurinol in myocardial salvage. *Biochem Biophys Res Commun* 1987, 148:314-319. – 5. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, and Saedi SF. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J*, 1991, 121:20-24. – 6. Rashid MA and William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1991 52:127-130. – 7. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, és mtsai. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 107:248-256. – 8. Linas SL, Whittenburg D, and Repine JE. Role of xanthine oxidase in ischaemia/ reperfusion injury. *Am J Physiol* 1990, 258:F711-F716. – 9. Hestin D and Johns EJ. The influence of allopurinol on kidney haemodynamic and excretory responses to renal ischaemia in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 1999, 128:255-261. – 10. Berry CE and Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: – 11. molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol (Lond)*, 2004, 555: 589-606. – 12. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, és mtsai. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 104:2407-2411. – 13. Ohara Y, Peterson TE, and Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993, 91:2546-2551. – 14. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO és mtsai. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997, 30:57-63. – 15. Desco MC, Asensi M, Marquez R, és mtsai. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes* 2002, 51:1118-1124. – 16. Matsumoto S, Koshiishi I, Inoguchi T, és mtsai. Confirmation of superoxide generation via xanthine oxidase in streptozotocin-induced diabetic mice. *Free Radic Res* 2003, 37:767-772. – 17. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, and Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000, 35:746-751. – 18. George J, Carr E, Davies J és mtsai. High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid. *Circulation*. 2006;114:2508-2516.