

UDK 616.6-008  
616.153.857.5  
COBISS.SR-ID 230076940

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 4 (2016), str. 319-326.

## HIPERURIKEMIJA – FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ I PROGRESIJU HRONIČNE BOLESTI BUBREGA

### HYPERURICEMIA - A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Dejan Petrović (1, 5), Biserka Tirmenštajn Janković (2), Milenko Živanović (2), Aleksandar Petrović Nikolić (3), Aleksandra Nikolić (4), Milena Jovanović (5), Mina Poskurica (5)*

(1) KLINIKA ZA UROLOGIJU, NEFROLOGIJU I DIJALIZU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC“, KRAGUJEVAC, (2) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR „ZAJEČAR“, ZAJEČAR, (3) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIJA U NOVOM SADU, NOVI SAD, (4) KLINIKA ZA INTERNU MEDICINU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC“, KRAGUJEVAC, (5) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, KRAGUJEVAC

**Sažetak:** Povećana koncentracija mokraćne kiseline u serumu izaziva oštećenje bubrega i mehanizmima koji zavise od kristala mononatrijum urata (akutna i hronična uratna nefropatija, uratna nefrolitijaza) i mehanizmima koji ne zavise od kristala. U mehanizme oštećenja bubrega koji ne zavise od kristala mononatrijum urata spadaju: poremećaj funkcije endotela (smanjeno stvaranje oksida azota), povećan oksidativni stres, aktivacija lokalnog renin-angiotenzin sistema, razvoj aferentne arteriolopatije (proliferacija glatkih mišićnih ćelija zida aferentne arteriole, infiltracija zida arteriola makrofagima, pojačano oslobađanje monocitnog hemotaktilnog proteina – MCP1). Zadebljanje zida aferentnih arteriola uzrokuje ishemijsku u postglomerulskoj cirkulaciji i podstiče proces zapaljenja i ožiljavanja tubulointercijuma. Mokraćna kiselina direktno deluje na epitelne ćelije proksimalnih tubula i uzrokuje njihovo preoblikovanje u miofibroblaste (epitelno-mezenhimska transdiferencijacija – EMT). Miofibroblasti pojačano luče proteine vanćelijskog matriksa, a njihovo nakupljanje doprinosi ožiljavanju tubulointercijuma. Mokraćna kiselina u povećanoj koncentraciji uzrokuje i razvoj kardiovaskularnih bolesti (poremećaj funkcije endotela, oksidativni stres, vazokonstrikcija malih krvnih sudova miokarda, oštećena autoregulacija cerebralnih arterija), kao što su hipertenzija, mikrovaskularna bolest srca, poremećaj dijasolne funkcije leve komore i moždani udar. Lečenje se sastoji u primeni inhibitora ksantin oksidaze (alopurinol, febuksostat) i rekombinantne oksidaze urata (razburikaza), a ciljna koncentracija mokraćne kiseline u serumu treba da bude <360µmol/l. Mokraćna kiselina je nezavisan faktor rizika za razvoj i progresiju hronične bolesti bubrega.

**Ključne reči:** mokraćna kiselina, hronična bolest bubrega, kardiovaskularne bolesti, inhibitori ksantin oksidaze.

**Summary:** The increased concentration of serum uric acid causes kidney damage by means of mechanisms that depend on the monosodium urate crystals (acute and chronic urate nephropathy, urate nephrolithiasis) and mechanisms that do not depend on the crystals. The mechanisms of kidney damage that do not depend on the monosodium urate crystals are: endothelial dysfunction (reduced formation of nitrogen oxides), increased oxidative stress, activation of the local renin-angiotensin system, the development of afferent arteriolopathy (proliferation of smooth muscle cells in afferent arteriolar wall, macrophage infiltration into the arterial wall, increased release of monocyte chemotactic protein - MCP1). Thickening of the wall of the afferent arterioles causes ischemia in postglomerular circulation and stimulates inflammation and tubulointerstitial scarring. Uric acid acts directly on epithelial cells of the proximal tubule and causes their transformation into miofibroblaste (epithelial-mesenchymal transdifferentiation - EMT). Myofibroblasts secrete large amounts of extracellular matrix proteins and their accumulation contributes to tubulointerstitial injury. Increased concentrations of uric acid cause the development of cardiovascular diseases (impaired endothelial function, oxidative stress, vasoconstriction of small blood vessels in myocardium, impaired autoregulation of cerebral arteries), such as hypertension,

**Adresa autora:** Dejan Petrović, Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34 000 Kragujevac, Srbija.

*E-mail:* dejanpetrovic68@sbb.rs

Rad primljen: 1. 09. 2016. Rad prihvaćen: 27. 09. 2016. Elektronska verzija objavljena: 16. 03. 2017.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

coronary microvascular disease, a disorder of diastolic left ventricular function and stroke. The treatment consists in the application of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat) and recombinant urate oxidase (rasburicase), a target concentration of serum uric acid should be  $<360 \mu\text{mol/l}$ . Uric acid is an independent risk factor for the development and progression of chronic kidney disease.

**Keywords:** uric acid, chronic kidney disease, cardiovascular diseases, xanthine oxidase inhibitors

#### UVOD

Hronična bolest bubrega se definiše kao jačina glomerulske filtracije manja od  $60 \text{ml/min/1,73m}^2$  i/ili kao odnos albumina i kreatinina u urinu –  $\text{ACR} \geq 30 \text{mg/g}$  u vremenskom periodu dužem od tri meseca [1]. Bolest je progresivna, praćena je razvojem komplikacija (anemija, sekundarni hiperparatireoidizam, kardiovaskularne bolesti) i njenog završnog stadijuma [1]. Progresija hronične bolesti bubrega se definiše kao smanjenje jačine glomerulske filtracije –  $\text{JGF} \geq 25\%$  u odnosu na početnu vrednost za svaku kategoriju hronične bolesti bubrega (G1–G5). Progresija je brža ukoliko je stepen smanjenja  $\text{JGF} \geq 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  godišnje ( $\geq 5 \text{ml/min/1,73m}^2$  za šest meseci, ukoliko je početni nivo  $\text{JGF} < 60 \text{ml/min/1,73m}^2$ ) [1]. Stepen progresije hronične bolesti bubrega zavisi od uzroka bolesti bubrega i od prisutnih faktora rizika za opadanje jačine glomerulske filtracije (hipertenzija, anemija, proteinurija). Hiperurikemija je novi faktor rizika za razvoj i progresiju hronične bolesti bubrega [1]. Oštećenje bubrega nastaje mehanizmima koji zavise od kristala mononatrijum urata, ali i novim mehanizmima, u čijoj osnovi su „preglomerulska arteriolopatija” i „transdiferencijacija epitelnih ćelija proksimalnih tubula”.

Hiperurikemija se definiše kao koncentracija mokraćne kiseline u serumu veća od  $416 \mu\text{mol/l}$  ( $>7,0 \text{mg/dl}$ ), kod muškaraca, i veća od  $357 \mu\text{mol/l}$  ( $>6,0 \text{mg/dl}$ ), kod žena [1, 2]. Ona nastaje zbog povećanog stvaranja (povećan metabolizam egzogenih i endogenih purina, povećan metabolizam fruktoze) i/ili zbog smanjene bubrežne ekskrecije (hronična bolest bubrega) [2, 3]. Lekovi prve linije su inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol, febuxostat), a njena optimalna kontrola (ciljna vrednost mokraćne kiseline u serumu  $<360 \mu\text{mol/l}$ ) sprečava razvoj i progresiju hronične bolesti bubrega [1–3].

#### **Metabolizam mokraćne kiseline**

Mokraćna kiselina je završni proizvod metabolizma egzogenih i endogenih purina.

Primarno se stvara u jetri, mišićima i crevima, a njen glavni prekursor je ksantin (xanthine), koji se pod dejstvom ksantin oksidaze (xanthine oxydase) razgrađuje do mokraćne kiseline [4–6]. Fruktoza (monosaharid) je još jedan značajan izvor mokraćne kiseline, koji se nalazi u šećeru, među, voću i kukuruznom sirupu (High-Fructose Corn Syrup – HFCS) [4–6]. Ona se apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta uz pomoć transportera GLUT5 i transportuje se do jetre (GLUT 2). U hepatocitima fruktoza se pod dejstvom fruktokinaze (fructocinase) pretvara u fruktozu-1-fosfat [4–6]. Smanjuje se adenzin trifosfat (ATP), a pod dejstvom AMP deaminase dolazi do povećanog stvaranja inozin monofosfata (inosine monophosphate – IMP), koji se pretvara u hipoksantin [4–6]. Fruktoza-1-fosfat se pod dejstvom aldolase B pretvara u acylglycerol/diacylglycerol, koji je prekursor za sintezu triglicerida [4–6].

Kod većine sisara, mokraćna kiselina se pod dejstvom enzima uricase (oksidaza urata), u jetri razgrađuje do alantoina, koji je rastvorljiv u vodi i gotovo u potpunosti izlučuje putem urina. Zbog toga se koncentracija mokraćne kiseline u serumu održava na nivou od  $60\text{--}180 \mu\text{mol/l}$ . Kod čoveka i visokih primata, u toku rane evolucije čoveka, pre 15–20 miliona godina, zbog mutacije gena, došlo je do potpunog gubitka aktivnosti tog enzima, pa je normalna koncentracija mokraćne kiseline u serumu podignuta na nivo od  $200\text{--}416 \mu\text{mol/l}$  (kod čoveka normalna koncentracija mokraćne kiseline u serumu iznosi  $357\text{--}416 \mu\text{mol/l}$ ) [4–6].

U fiziološkim uslovima mokraćna kiselina se filtrira u glomerulima i gotovo u potpunosti reapsorbuje na nivou S1 segmenta proksimalnih tubula. Transport mokraćne kiseline kroz membranu epitelnih ćelija proksimalnih tubula odigrava se uz pomoć četiri transportera: URAT1, GLUT9, transporteri organskih anjona OAT1 i OAT3. Za reapsorpciju mokraćne kiseline odgovorni su URAT1 i GLUT9, a za sekreciju mokraćne kiseline OAT1 i OAT3 [3–7]. Količina mokraćne kiseline koja se izlučuje urinom određena je jačinom tubulske sekrecije (S2 segment proksimalnih tubula) i iznosi  $250\text{--}$

750mg/dan (frakciona ekskrecija mokraćne kiseline normalno iznosi 7–12%) [3–7].

#### **Uticaj mokraćne kiseline na oštećenje bubrega**

Povećana koncentracija mokraćne kiseline u serumu izaziva oštećenje bubrega mehanizmima koji zavise od kristala mononatrijum urata, kao i „kristal-nezavisnih” mehanizama [8–11].

#### **Oštećenje bubrega izazvano kristalima mononatrijum urata**

U oštećenja bubrega izazvana kristalima mononatrijum urata spadaju: akutna uratna nefropatija, hronična uratna nefropatija i uratna nefrolitijaza [9–11].

Akutna uratna nefropatija se javlja u okviru sindroma razgradnje tumorskih ćelija [9–11]. Sindrom razgradnje tumorskih ćelija (Tumor Lysis Syndrome – TLS) je klinički sindrom koji se odlikuje laboratorijskim i kliničkim poremećajima nastalim usled brze i masivne razgradnje tumorskih ćelija (oslobađanje sadržaja razgrađenih ćelija u cirkulaciju), u vremenskom periodu od tri dana pre i sedam dana nakon citoreduktivne terapije (hemioterapija i/ili radioterapija, ili „spontano nastala” razgradnja tumorskih ćelija) [9–11]. Zbog oslobađanja sadržaja razgrađenih ćelija u cirkulaciju dolazi do razvoja hiperurikemije (proizvod razgradnje purina poreklom iz DNK/RNK nukleotida), hiperfosfatemije poreklom iz intraćelijskog odeljka (sa sekundarnom hipokalcijemijom) i hiperkaliemije (oslobađanje iz intraćelijskog odeljka) [9–11].

Mokraćna kiselina je slaba kiselina ( $pK_d=5,57$ ), pa je u ekstraćelijskoj tečnosti pri  $pH=7,4$  zastupljena u obliku monovalentnog uratnog anjona (99%). Dugotrajna hiperurikemija (serumski urat veći od  $416\mu\text{mol/l}$ , za muškarce, i veći od  $357\mu\text{mol/l}$ , za žene) može dovesti do ozbiljnih bubrežnih poremećaja: akutne bubrežne insuficijencije (akutna uratna nefropatija), u oko 10% slučajeva, hronične progresivne uratne (gihtne) nefropatije (1–2%) i formiranja uratne kalkuloze (5–10%) [9–11].

Akutna uratna nefropatija nastaje zbog stvaranja kristala mokraćne kiseline u kiselom urinu ( $pH\leq 5,5$ ). Zbog slabe rastvorljivosti i hipersaturacije, kristali se međusobno povezuju i uzrokuju opstrukciju distalnih i sabirnih tubula. Zbog toga se povećava pritisak sve do Bovmanovog prostora, a to za posledicu ima

smanjenje neto-filtracionog pritiska i opadanje jačine glomerulske filtracije [9–11]. Ruptura zida tubula i curenje kristala urata u intersticijum pokreće zapaljensku reakciju zbog migracije monocitno-makrofagnih ćelija i oslobađanja proinflamatornih citokina (faktor tumorske nekroze alfa, interleukini 6 i 8), čime se podstiče ožiljavanje tubulointersticijuma [9–11].

Lečenje se sastoji u primeni infuzionih rastvora ((24–48h pre započinjanja citoreduktivne terapije), sa ciljem da se postigne i održi optimalni status volemije (centralni venski pritisak –  $CVP=8\text{--}12\text{mmHg}$ , jačina diureze  $3\text{--}5\text{ml/kg/h}$ ) i lekova koji smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i povećavaju njenu rastvorljivost u urinu. Lečenje se započinje primenom alopurinola (blokator ksantin oksidaze) u dozi od 300mg/dan. Febuksostat je blokator ksantin oksidaze novije generacije, primenjuje se u dozi od 80–120mg/dan. Pored blokatora ksantin oksidaze za prevenciju razvoja akutne uratne nefropatije primenjuje se i rekombinantna oksidaza urata, razburikaza (rasburicase, iv. inf.  $0,15\text{--}0,20\text{mg/kg/dan}$ , u toku pet dana). Alkalinizacija mokraće (ciljni  $pH$  urina= $6,5\text{--}7,5$ ) se postiže primenom rastvora bikarbonata (sol. 8,4%  $\text{NaHCO}_3$ , inf.  $0,5\text{--}1,0\text{mmol/kg}$ , ukoliko je  $pH$  urina manji od 6,5) [9–11]. Ukoliko postoji hiperfosfatemija i povećana količina fosfata u uzorku 24h mokraće, alkalinizacija urina nije neophodna, zato što alkalna sredina podstiče stvaranje kristala kalcijuma i fosfata [9–11].

Hronična uratna (gihtna) nefropatija se javlja kod bolesnika koji boluju od gihta, kod kojih je koncentracija mokraćne kiseline u serumu povećana u dužem vremenskom periodu [12, 13]. U sabirnim tubulima i intersticijumu bubrega talože se kristali mononatrijum urata. Ovi kristali izazivaju hronični intersticijumski nefritis (hronično zapaljenje i ožiljavanje tubulointersticijuma) i progresivno opadanje funkcije bubrega [12, 13]. Epidemiološka ispitivanja pokazuju da se kod 25% bolesnika koji boluju od gihta javlja proteinurija, kod 50% bolesnika se razvije hronična bolest bubrega, a kod 10–25% završni stadijum hronične bolesti bubrega [12, 13]. Lečenje se sastoji u smanjenom unosu purina, fruktoze i alkohola, a lekovi prve linije su inhibitori ksantin oksidaze: alopurinol ili febuksostat. Ovi lekovi efikasno smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i usporavaju progresiju hronične uratne nefropatije [12, 13].

Uratna nefrolitijaza nastaje zbog povećane koncentracije mokraćne kiseline u serumu, kiselog urina ( $\text{pH} \leq 5,5$ ), smanjene zapremine urina i hiperurikozurije (izlučivanje mokraćne kiseline urinom  $>800\text{mg}/24\text{h}$ , kod muškaraca, i  $>750\text{mg}/24\text{h}$ , kod žena) [14–16]. Glavni uzrok stvaranja uratnog kamena je nizak pH urina (smanjena ekskrecija jona amonijuma –  $\text{NH}_4^+$ ). Do stvaranja i taloženja kristala mononatrijum urata dolazi kada je pH urina  $\leq 5,5$  [14–16].

Evaluacija bolesnika sa uratnim kamenom uključuje anamnezu za gastrointestinalne poremećaje (hronični proliv, sindrom malapsorpcije/sindrom kratkog creva, zapaljenske bolesti creva, stoma tankog creva) i maligne bolesti (mijeloproliferativne bolesti). Ovi poremećaji uzrokuju nizak pH urina (smanjena tubulska sekrecija jona amonijuma) i pogoduju stvaranju uratnog kamena. Lekovi koji uzrokuju hiperurikozuriju (losartan, indometacin, benzbromaron, probenecid, salicilna kiselina), takođe, pogoduju stvaranju uratnog kamena. Laboratorijska ispitivanja uključuju merenje koncentracije elektrolita, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu, merenje količine mokraćne kiseline u 24h-uzorku urina, određivanje frakcione ekskrecije mokraćne kiseline i merenje pH urina [14–16].

Za vizualizaciju uratnog kamena u bubregu koristi se ultrazvučni pregled (posteriorna akustička senka), a ultrazvučnim pregledom se mogu otkriti i komplikacije uratnog kamena, kao što je opstrukcija mokraćnih puteva [14–16]. Lečenje se sastoji u održavanju diureze  $\geq 2000\text{ml}/24\text{h}$ . Unos proteina treba smanjiti na  $\leq 0,8\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ , a ciljani pH urina treba da bude između 6,5–7,0. Ostvarivanje ciljane vrednosti pH urina se postiže primenom kalijum citrata (početna doza: 30–40mEq/dan, optimalna doza 30–80mEq/dan) [14–16]. Alternativa za kalijum citrat je natrijum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$  tabl. 500–1000mg, 3–4 puta dnevno, povećan rizik od opterećenja srca volumenom) [14–16].

#### **Oštećenje bubrega izazvano mehanizmima koji ne zavise od kristala mononatrijum urata**

Povećana koncentracija mokraćne kiseline uzrokuje oštećenje funkcije endotela (smanjeno stvaranje azot monooksida – NO), aktivaciju lokalnog renin-angiotenzin sistema – RAS-a u bubregu, povećan oksidativni stres, aferentnu arteriolopatiju {proliferacija glatkih

mišićnih ćelija zida aferentne arteriole, pojačano oslobađanje MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1) i infiltracija zida arteriola makrofagima} – preglomerulska arterijska bolest [17–24]. Zadebljanje zida aferentnih arteriola podstiče razvoj preglomerulske vaskulopatije koja dovodi do ishemije u postglomerulskoj cirkulaciji i podstiče oštećenje bubrega [17–24].

Najnovija ispitivanja pokazuju da mokraćna kiselina direktno deluje na epitelne ćelije proksimalnih tubula i dovodi do njihovog preoblikovanja u ćelije mezenhima {smanjuje stvaranje E-cadherin-a i povećava ispoljavanje  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin) u epitelnim ćelijama tubula bubrega}, što se u literaturi označava kao epitelno-mezenhimska tranzicija/transdiferencijacija – EMT [17–24].

#### **LEČENJE HIPERURIKEMIJE**

##### **Lečenje simptomatske hiperurikemije**

Lečenje hiperurikemije ima za cilj da koncentracija mokraćne kiseline u serumu bude  $\leq 360\mu\text{mol}/\text{l}$  (European League Against Rheumatism – EULAR), a kod bolesnika sa gihtom  $\leq 300\mu\text{mol}/\text{l}$  (Udruženje reumatologa Velike Britanije) [25–32]. Ciljna vrednost je postignuta ukoliko se potvrdi tri uzastopna meseca. Lečenje hiperurikemije se sastoji u promeni životnih navika {povećan unos tečnosti, unos proteina  $<0,8\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ , smanjen unos hrane bogate purinom (crveno meso, sardina u ulju, riblja ikra, iznutrice), smanjen unos namirnica koje imaju visok sadržaj fruktoze (šećer, med, voće, kukuruzni sirup)}, primeni inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol, febuksostat), blokatora oksidaze urata (razburikaza, peglotikaza) i lekova koji povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline urinom (urikozurici: benzromaron, probenecid, sulfipirazon) [25–32].

Lekovi prve linije su inhibitori ksantin oksidaze. Lečenje započinje primenom alopurinola (neselektivni inhibitori ksantin oksidaze) u dozi od 50mg/dan, a dozu treba postepeno povećavati (svake 4 nedelje) do uobičajne doze od 300–600mg/dan. U cilju bezbednosti primene alopurinola (smanjenje rizika od sindroma preosetljivosti na alopurinol), početna doza alopurinola ne treba da bude veća od 1,5mg/ml/min/1,73m<sup>2</sup>, tabela 1 [25–28]. Ispitivanja su pokazala da se sindrom preosetljivosti javlja kod bolesnika kod kojih je početna doza alopurinola

$\geq 1,5 \text{ mg/ml/min/1,73m}^2$  (početna doza alopurinola je značajan faktor rizika za nastanak sindroma preosetljivosti) [25–28].

Komplijantnost bolesnika (redovno uzimanje alopurinola) se procenjuje merenjem koncentracije oksipurinola u serumu. Koncentracija oksipurinola u serumu manja od  $20 \mu\text{mol/l}$  ukazuje na neredovno uzimanje alopurinola (odsustvo komplijantnosti bolesnika). Dozu alopurinola treba prilagoditi stepenu funkcije bubrega, tabela 2 [25–28]. Većina bolesnika dobro podnosi alopurinol, a kod 2% bolesnika može da se javi blagi raš (crvenilo kože) nakon njegove primene. Od neželjenih reakcija treba prepoznati sindrom preosetljivosti na alopurinol (Allopurinol Hypersensitivity Syndrome – AHS), koji se ispoljava promenama na koži u vidu osipa i nekroze (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) ili sistemskim simptomima (zahvaćenost više sistema organa: dermatitis, akutni hepatitis, intersticijski nefritis) i eozinofilijom – DRESS sindrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Uobičajeno se javlja u prva tri meseca uzimanja alopurinola (najveći rizik od AHS-a je u prvih 30 dana), najčešće kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega [25–28].

Incidencija ovog sindroma iznosi  $\sim 0,1\%$ , a glavni faktori rizika za njegov nastanak su: početna doza alopurinola  $\geq 1,5 \text{ mg/ml/min/1,73m}^2$ , ukupna doza alopurinola  $\geq 300 \text{ mg/dan}$  (kod 7% bolesnika dolazi do razvoja AHS-a), oštećenje bubrega (bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega imaju 3–4 puta veći rizik od razvoja AHS-a, u odnosu na bolesnike sa normalnom funkcijom bubrega), upotreba diuretika (furosemid, tiazidni diuretici), HLA B58 [25–29]. Stopa smrtnosti povezane sa sindromom preosetljivosti na alopurinol iznosi 27%. Dijagnoza AHS-a se postavlja na osnovu Gutierrez-Macias kriterijuma [30]. Ovi kriterijumi uključuju upotrebu alopurinola (anamnestički podatak za korišćenje alopurinola), odsustvo drugog potencijalnog uzroka reakcije preosetljivosti, velike kriterijume (povećanje koncentracije kreatinina u serumu za  $>20\text{--}25\%$  u odnosu na vrednost kreatinina pre primene alopurinola, povećanje koncentracije transaminaza u serumu – ALT/AST za  $>1,5$  puta od gornje granice normalne vrednosti; kožne promene: raš,

toksična epidermalna nekroliza, ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem) i male kriterijume {povišena telesna temperatura ( $T_{OC} \geq 38,5$ ), leukocitoza, eozinofilija ( $>0,7 \times 10^9/l$ )}. Upotreba alopurinola i dva velika, ili jedan veliki i jedan mali kriterijum potvrđuju dijagnozu AHS-a (DRESS sindroma) [30].

Lečenje AHS-a se sastoji u prekidanju primene alopurinola, primeni kortikosteroida, a u pojedinim slučajevima indikovana je hemodijaliza i plazmafereza (odstranjuje se oksipurinol iz seruma bolesnika) [25–30].

Tabela 1. Preporučena početna doza alopurinola (bazirana na  $1,5 \text{ mg/jedinici}$  procenjene JGF/eGFR ( $\text{mg/ml/min/1,73m}^2$ ))

Table 1. The recommended starting dose of allopurinol (based on the  $1.5 \text{ mg/unit}$  of estimated GFR/eGFR ( $\text{mg/ml/min/1.73m}^2$ ))

Procenjena JGF ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )	Početna doza alopurinola
<5	50mg/nedeljno
5–15	50mg/2 x nedeljno
16–30	50mg/svaki drugi dan
31–45	50mg/dan
46–60	50mg/100mg/dan naizmenično
61–90	100mg/dan
91–130	150mg/dan
>130	200mg/dan

Izmenjeno prema referenci [27].

Modified by reference [27].

Tabela 2. Doza alopurinola u zavisnosti od funkcije bubrega

Table 2. Dose of allopurinol depending on renal function

GFR ( $\text{ml/min}$ )	Uobičajena doza i učestalost alopurinola
>80	200–300mg/dan
60–80	100–200mg/dan
30–60	50–100mg/dan
15–30	50–100mg/svaki drugi dan
dijaliza	50–100mg/nedeljno

GFR - Glomerular Filtration Rate

Febuksostat (febuxostat) je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze (molekulska masa  $316,38 \text{ g/mol}$ , volumen distribucije  $0,7 \text{ mg/kg}$ , u visokom procentu vezan za albumin –  $99,2\%$ ; vreme poluživota iznosi 5–8h). Metaboliše se u jetri pod dejstvom UDP-glucuronosyltransferase i cytochroma P450s.

Bolesnici sa blagom i umerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh Class A i B) ne zahtevaju prilagođavanje doze. U toku su kliničke studije koje ispituju bezbednost i efikasnost primene febeksostata kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre – Child-Pugh Class C [31–35]. Ne zahteva prilagođavanje doze kod bolesnika sa blagom i umerenom bubrežnom insuficijencijom (procenjena JGF  $>30\text{ml/min/1,73m}^2$ ). Kod bolesnika sa odmaklim oštećenjem bubrega (procenjena JGF  $\leq 30\text{ml/min/1,73m}^2$ ), febeksostat se primenjuje u dozi od 10 do 40mg/dan (počinje se sa dozom od 10mg/dan, a zatim se postepeno povećava do doze od 40mg/dan) [35]. Koristi se i kod bolesnika kod kojih primenom alopurinola nije postignuta ciljna vrednost mokraćne kiseline u serumu ( $\leq 360\ \mu\text{mol/l}$ ,  $\leq 6,0\text{mg/dl}$ ) i bolesnika kod kojih je kontraindikovana primena alopurinola (reakcije preosetljivosti ili odmakli stadijum oštećenja bubrega) [31–35]. Uobičajena početna doza iznosi 80mg/dan, koja se može povećati do doze od 120mg/dan [31–35]. Kod bolesnika sa odmaklim oštećenjem bubrega (JGF  $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ ) i asimptomatskom hiperurikemijom, febeksostat u dozi od 20mg/dan efikasno smanjuje koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i usporava progresivno opadanje funkcije bubrega (primenjuje se u početnoj dozi od 10mg/dan, sa postepenim povećanjem do maksimalne doze od 40mg/dan) [31–35].

U kontraindikacije za primenu febeksostata spadaju: intolerancija na febeksostat (pojava jednog ozbiljnog neželjenog događaja), teška insuficijencija jetre (koncentracija transaminaza u serumu  $>3$  puta od gornje normalne granice ili Child-Pugh skor  $>9$ ), upotreba azatioprina (azatioprin se metaboliše pod dejstvom ksantin oksidaze, inhibitori ksantin oksidaze blokiraju metabolizam azatioprina i povećavaju njegovu koncentraciju u serumu i rizik od toksičnog dejstva). Preporuka je da se febeksostat isključi iz terapije kod bolesnika koji boluju od teške ishemijske bolesti srca i teške zastojne srčane slabosti [31–35].

Pre primene febeksostata potrebno je dokumentovati intoleranciju, rezistenciju i postojanje kontraindikacija za primenu alopurinola, odrediti kompletnu krvnu sliku, koncentraciju albumina, kreatinina, mokraćne kiseline i TSH (thyroid-stimulating hormone) u serumu [35, 36]. U toku terapije potrebno je na

svake 2–4 nedelje određivati: kompletnu krvnu sliku, koncentraciju kreatinina, mokraćne kiseline, enzima jetre – ALT/AST i bilirubina u serumu. Nakon tri meseca, na svakih osam nedelja potrebno je odrediti kompletnu krvnu sliku, koncentraciju kreatinina, mokraćne kiseline, enzima jetre – ALT/AST i bilirubina u serumu, klirens mokraćne kiseline, klirens kreatinina i frakcionu ekskreciju mokraćne kiseline. Koncentraciju TSH u serumu treba odrediti nakon šest meseci od početka primene febeksostata (a zatim na svakih šest meseci) [35, 36]. Vrednosti transaminaza tri puta veće od gornje normalne granice i bilirubina dva puta veće od gornje normalne granice ukazuju na toksično dejstvo febeksostata [31–35]. Ukoliko se ciljna koncentracija mokraćne kiseline u serumu ( $<360\ \mu\text{mol/l}$ ) ne postigne sa dozom febeksostata od 80mg/dan, dozu febeksostata povećati na 120mg/dan (razmotriti potrebu da se pored febeksostata u dozi od 120mg/dan uključi i urikozurik) [31–35].

Probenecid se primenjuje kod bolesnika sa koncentracijom mokraćne kiseline u urinu  $<800\text{mg/24h}$  i procenjenom jačinom glomerulske filtracije  $>80\text{ml/min/1,73m}^2$  [35, 37]. On blokira tubulsku reapsorpciju filtrirane i sekretovane mokraćne kiseline. Početna doza probenecida iznosi 250mg 2 x dnevno i postepeno se povećava do maksimalne doze od 3000mg/24h [35, 37].

Benzromaron (benzromarone) smanjuje koncentraciju mokraćne kiseline u serumu na taj način što povećava njeno izlučivanje urinom (blokira URAT1, transporter za reapsorpciju filtrirane mokraćne kiseline u proksimalnom tubulu, blokira reapsorpciju mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima bubrega, ispoljava urikozurično dejstvo). Manje je efikasan od blokatora ksantin oksidaze i povećava rizik od stvaranja kristala mononatrijum urata. Ne primenjuje se kod bolesnika sa odmaklim oštećenjem bubrega (JGF  $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ ). Lečenje započinje dozom od 50mg/dan, koja se postepeno (na svake četiri nedelje) povećava do maksimalne doze od 200mg/dan [35, 37]. Monitoring bolesnika zahteva određivanje koncentracije enzima jetre jednom mesečno, u prvih šest meseci, a zatim na svaka tri meseca (rizik od hepatotoksičnog dejstva) [35, 37].

Lesinurid (lesinurid) je prvi selektivni blokator reapsorpcije mokraćne kiseline odobren od FDA. Blokira transporter URAT1 u apikalnoj membrani epitelnih ćelija

proksimalnih tubula). Primenjuje se u dozi od 200mg na dan, sam ili u kombinaciji sa blokatorima ksantin oksidaze. Ne treba ga primenjivati kod bolesnika kod kojih je procenjena jačina glomerulske filtracije – JGF <45ml/min (gubitak dejstva) [37].

### **Lečenje asimptomatske hiperurikemije**

Asimptomatska hiperurikemija se definiše kao hiperurikemija bez znakova deponovanja soli mononatrijum urata u zglobovima i drugim organima. Njena prevalencija u opštoj populaciji iznosi 5–8% [37]. Pre farmakološkog lečenja asimptomatske hiperurikemije kod svakog bolesnika treba primeniti skrining za otkrivanje uzroka hiperurikemije, proceniti težinu hiperurikemije i rizik od razvoja komplikacija (giht, akutna i hronična uratna nefropatija, *de novo* hronična bolest bubrega [37]. Skrining za otkrivanje uzroka hiperurikemije omogućava razlikovanje hiperurikemije zbog povećanog stvaranja (hiperurikozurija) od hiperurikemije zbog smanjene ekskrecije mokraćne kiseline. On uključuje merenje koncentracije mokraćne kiseline u uzorku 24h urina, frakcione ekskrecije urata – FEUA i odnosa koncentracije mokraćne kiseline i kreatinina u slučajnom pojedinačnom uzorku mokraće. Hiperurikozurija označava jačinu ekskrecije mokraćne kiseline u urinu veću od 670mg/24h, nakon pet dana dižete sa smanjenim unosom purina („low purine diet”), ili izlučivanje mokraćne kiseline urinom >800mg/24h (>12mg/kg/dan), ili frakcionu ekskreciju mokraćne kiseline – FEUA >12% (normalna frakciona ekskrecija mokraćne kiseline iznosi 7–12%) [37]. Odnos mokraćne kiseline i kreatinina u slučajnom pojedinačnom uzorku urina veći od 0,80 ukazuje na pojačano stvaranje mokraćne kiseline (>0,90 ukazuje na akutnu uratnu nefropatiju), a vrednosti manje od 0,70 ukazuju na hiperurikemiju zbog bubrezne insuficijencije [37].

Nedovoljna ekskrecija mokraćne kiseline se definiše kao frakciona ekskrecija mokraćne kiseline – FEUA <6% [37]. Kada se otkrije uzrok hiperurikemije, potrebno je najpre primeniti odgovarajuće specifično lečenje: smanjiti unos purina, fruktoze i alkohola, isključiti lekove koji povećavaju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu, obezbediti optimalni hemodinamski status bolesnika [37]. Trenutno ne postoji konsenzus za lečenje bolesnika sa asimptomatskom hiperurikemijom.

Ukoliko se nakon otklanjanja uzroka hiperurikemija održava (perzistentna hiperurikemija), a kod bolesnika proceni visok rizik od razvoja komplikacija (individualna procena odnosa koristi i rizika), indikovana je prevencija njihovog razvoja (alkalinizacija urina: natrijum bikarbonat ili acetazolamid 125–250mg, 2 x 1 na dan) i primena lekova koji smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu: inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol ili febuksostat) i/ili urikozurici (probenecid, benzromaron, lesinurid) [37, 38]. Bolesnici kod kojih je koncentracija mokraćne kiseline u serumu od 7,0 do 8,9mg/dl imaju dva puta (1,74) veći rizik od razvoja *de novo* hronične bolesti bubrega, a oni kod kojih je koncentracija mokraćne kiseline u serumu ≥9,0mg/dl rizik je tri puta veći (3,14) [38].

Lekovi prve linije su inhibitori ksantin oksidaze: alopurinol ili febuksostat. Urikozurične agense ne treba primenjivati kod bolesnika kod kojih je količina mokraćne kiseline u urinu >800mg/24h (FEUA >12%) i kod bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega (procenjena JGF <60ml/min/1,73m<sup>2</sup>), jer postoji povećan rizik od stvaranja uratnog kamena u bubregu (izlučivanje mokraćne kiseline urinom u količini većoj od 1100mg/24h povećava rizik od stvaranja uratnog kamena za 50%) [37].

### **ZAKLJUČAK**

Povećana koncentracija mokraćne kiseline je nezavisan faktor rizika za razvoj i progresiju hronične bolesti bubrega i bolesti srca. Lečenje se sastoji u primeni higijensko-dijetetskog režima, inhibitora ksantin oksidaze, urikozurika, blokatora oksidaze urata, a ciljni nivo mokraćne kiseline u serumu treba da iznosi <360μmol/l. Rezultati randomiziranih, dobro kontrolisanih kliničkih studija treba preciznije da definišu ulogu, lečenje i ciljnu vrednost mokraćne kiseline u serumu bolesnika sa asimptomatskom hiperurikemijom.

### **LITERATURA**

1. Bose B, Badve SV, Hirematch SS, Boudville N, Brown FG, Cass A. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (2): 406–13.
2. Kang DH, Chen W. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: New Understanding of an Old Problem. *Semin Nephrol* 2011; 31 (5): 447–52.
3. Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *W J Nephrol* 2013; 2 (2): 17–25.

4. Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspas MA, Covic A. Uric Acid in Hypertension and Renal Disease: The Chicken or the Egg? *Blood Purif* 2010; 30 (4): 288–95.
5. Kretowicz M, Johnson RJ, Ishimoto T, Nakagawa T, Manitius J. The Impact of Fructose on Renal Function and Blood Pressure. *Int J Nephrol* 2011; doi: 10.4061/2011/315879.
6. Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, Sowers JR. Fructose and Uric Acid: Is There a Role in Endothelial Function? *Curr Hypertens Rep* 2014; 16 (6): 434–40.
7. Bobulescu IA, Moe OW. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012; 19 (6): 358–71.
8. Kang DH, Nakagawa T. Uric Acid and Chronic Renal Disease: Possible Implication of Hyperuricemia on Progression of Renal Disease. *Semin Nephrol* 2005; 25 (1): 43–9.
9. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor Lysis Syndrome and Acute Kidney Injury: Evaluation, Prevention, and Management. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (5Suppl 3): 1–13.
10. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364 (19): 184–54.
11. Poskurica M, Petrović D, Poskurica M. Akutno oštećenje bubrega kod bolesnika sa sindromom razgradnje tumorskih ćelija. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144 (3–4): 232–9.
12. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the Progression of Chronic Kidney Disease: Is Uric Acid a Marker or an Independent Risk Factor? *Adv Chr Kidney Dis* 2012; 19 (6): 386–91.
13. Galassi A, Giovenzana ME, Prolo F, Bellasi A, Cozzolino M. Uric acid in chronic kidney disease: a clinical appraisal. *EMJ Nephrol* 2016; 4 (1): 78–83.
14. Ngo TC, Assimos DG. Uric Acid Nephrolithiasis: Recent Progress and Future Directions. *Rev Urol* 2007; 9 (1): 17–27.
15. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011; 9 (3–4): 207–17.
16. Sakhaee K. Epidemiology and Clinical Pathophysiology of Uric Acid Kidney Stones. *J Nephrol* 2014; 27 (3): 241–5.
17. Filiopoulos V, Hadjiyannkos D, Vlassopoulos D. New Insights into Uric Acid Effects on the Progression and Prognosis of Chronic Kidney Disease. *Ren Fail* 2012; 34 (4): 510–20.
18. Chaudhary K, Mlhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid – Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3 (3): 208–20.
19. Kim IY, Lee DW, Lee SB, Kwak IS. The Role of Uric Acid in Kidney Fibrosis: Experimental Evidences on the Causal Relationship. *Bio Med Res Int* 2014; doi: 10.1155/2014/638732.
20. Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C. Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Ren Fail* 2014; 36 (9): 1351–9.
21. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99 (11): 759–66.
22. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric Acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (9): 2221–8.
23. Mende C. Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy. *Adv Ther* 2015; 32: 1177–91.
24. Courtney P, Doherty M. Management of gout in the patient with renal disease. In: *Rheumatology and the Kidney*. Eds. Adu D, Emery P, Madaio M. Oxford University Press 2012; 415–28.
25. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (1): 134–46.
26. Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol Dosing in Renal Impairment: Walking the Tightrope Between Adequate Urate Lowering and Adverse Events. *Semin Dial* 2007; 20 (5): 391–5.
27. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, Dalbeth N. Starting Dose Is a Risk Factor for Allopurinol Hypersensitivity Syndrome. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (8): 2529–36.
28. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML. Using Allopurinol Above the Dose Based on Creatinine Clearance Is Effective and Safe in Patients With Chronic Gout, Including Those With Renal Impairment. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (2): 412–21.
29. Jung JW, Song WJ, Kim YS, Jo KW, Lee KW, Kim SH, et al. HLA B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (11): 3567–72.
30. Gutierrez-Macias A, Lizzaralde-Palacios E, Martinez-Odrizola P, De la Villa FM. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 2005; 331 (7517): 623–4.
31. Grenjal HK, Martinez JR, Espinoza LR. Febuxostat: drug review and update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10 (5): 747–58.
32. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014; 36 (2): 225–31.
33. Hira D, Chisaki Y, Noda S, Araki H, Uzu T, Maegawa H, et al. Population Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy of Febuxostat in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacology* 2015; 96 (1): 90–8.
34. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66 (6): 945–50.
35. Jansen TL, Richette P, Perez-Riuz F, Tauche AK, Guerne PA, Punzi L, et al. International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (8): 835–40.
36. Perez-Ruiz F, Chinchilla SP, Atxotegi J, Urionaguena I, Herrero-Beites AM, Aniel-Quiroga MA. Increase in thyroid stimulating hormone levels in patients with gout treated with inhibitors of xanthine oxidoreductase. *Reumatol Int* 2015; 35 (11): 1857–61.
37. Kang DH. Uric Acid and the Kidney. In: *Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease*. Eds. Fervenza FC, Lin J, Sethi S, Singh AK. Springer 2014; 375–88.
38. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (12): 2407–13.

**Zahvalnost:** Autori izražavaju najdublju zahvalnost Ministarstvu nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za projekat N0175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ove studije.

**Acknowledgments:** Authors would like to express their deepest gratitude to the Serbian Ministry of Science and Technological Development for their Grant N0175014, which was used as one of the sources to financially support the study