

Allopurynol – nowy lek przeciwdławicowy?

OPIS BADANIA

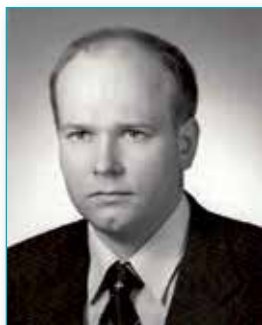
Do badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby włączono 65 pacjentów w różnym wieku z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową, dodatnim wynikiem testu wysiłkowego i objawami stabilnej dławicy wysiłkowej od co najmniej 2 miesięcy. Przydzielono ich losowo do grupy leczenia allopurynolem w docelowej dawce 600 mg/24h (2 × 300 mg) lub grupy otrzymującej placebo – ta faza badania trwała 6 tygodni. Następnie w obu grupach zamieniono leczenie, tzn. pacjenci leczeni najpierw allopurynolem przez kolejne 6 tygodni otrzymywali placebo, a osoby wyjściowo zakwalifikowane do grupy kontrolnej stosowały aktywny lek. Równocześnie wszyscy pacjenci mogli kontynuować dotychczasowe leczenie przeciwdławicowe.

Pierwotnym punktem oceny końcowej był czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST, a drugorzędowy punkt obejmował całkowity czas trwania wysiłku i czas do wystąpienia bólu w klatce piersiowej w standardowym teście wysiłkowym przeprowadzonym wg protokołu Bruce'a. Leczenie allopurynolem w porównaniu z placebo istotnie wydłużało czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST (wzrost o 19% w stosunku do wartości wyjściowej; bezwzględna różnica w porównaniu z placebo 43 s, 95% CI 31-58), całkowity czas trwania wysiłku (bezwzględna różnica 58 s, 95% CI 45-77) i czas do wystąpienia bólu dławicowego (bezwzględna różnica 38 s, 95% CI 17-55). Stosowanie allopurynolu u podgrupy pacjentów, u których występował przynajmniej jeden epizod dławicy w tygodniu, redukowało ponadto liczbę takich epizodów i zużycie nitrogliceryny. Lek istotnie zmniejszał też stężenie kwasu moczowego w surowicy (średnie wyjściowe stężenie w obu grupach wynosiło 6 mg/dl), nie stwierdzono korelacji pomiędzy wyjściowym stężeniem kwasu moczowego a wpływem allopurynolu na tolerancję wysiłku fizycznego. Podczas stosowania leku nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Wyniki badania sugerują, że allopurynol może stanowić bezpieczny i skuteczny lek przeciwdławicowy dla pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

dr n. med. Krystian Josiak

Klinika Chorób Serca AM, Wrocław, Ośrodek Chorób Serca, Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Opracowano na podstawie: Noman A, Ang DCS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-2167.



Komentarz:

dr n. med. Krystian Josiak,^{1,2} prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak²

¹ Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej, Wrocław

² Ośrodek Chorób Serca, Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

W ostatnich latach niewątpliwie nastąpił znaczący postęp w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, m.in. wprowadzono wiele nowych leków i form terapii, jednak badacze i klinicyści skoncentrowali się przede wszystkim na terapii ostrych zespołów wieńcowych. Tymczasem najczęstszym klinicznym objawem miażdżycy tętnic wieńcowych jest stabilna dławica piersiowa, która występuje u ok. 6,7% kobiet i u 5,7% mężczyzn.¹ Jednocześnie szacuje się, że mimo dostępności wielu leków przeciwdławicowych oraz nowoczesnych metod przeszłokornej i chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego ok. 1/3 chorych wciąż doświadcza przynajmniej jednego epizodu bólu dławicowego w tygodniu, co niewątpliwie istotnie pogarsza jakość życia.² Poszukiwanie nowych leków, które łagodziłyby objawy tej choroby, jest więc w pełni uzasadnione.

W związku z powyższym niezwykle interesująca wydaje się praca autorów z University of Dundee, którzy co prawda nie przeprowadzili badania z nowym lekiem przeciwdławicowym, ale zwrócili uwagę na przeciwniedokrwienne działanie leku dobrze już znanego, a mianowicie allopurynolu stosowanego od ponad 40 lat w leczeniu dny moczanowej.³

Allopurynol – analog hipoksantyny – po raz pierwszy zsyntetyzowano w połowie lat 50. XX w. w ramach badań, których celem było stworzenie nowych leków przeciwnowotworowych. Odkrycie, że zmniejsza on stężenie kwasu moczowego w surowicy i moczu, sprawiło, że stał się podstawowym lekiem stosowanym do dziś w terapii pierwotnej i wtórnej hiperurykemii (rejestracja FDA w leczeniu dny nastąpiła w 1966 r.).⁴ Lek ten jest inhibitorem oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego dwa końcowe etapy metabolizmu puryn, mianowicie przekształcenie hipoksantyny w ksantynę oraz ksantyny w kwas moczowy. Reakcjom tym towarzyszy produkcja reaktywnych form tlenu. Oksydaza ksantynowa i dehydrogenaza ksantynowa stanowią mogące wzajemnie w siebie przechodzić formy oksydoreduktazy ksantynowej, enzymu występującego w wielu tkankach i narządach wewnętrznych, m.in. w sercu. W warunkach fizjologicznych dominuje dehydrogenaza, która nie ma bezpośredniej zdolności produkcji reaktywnych form tlenu, natomiast zachodząca na przykład w warunkach niedokrwienia konwersja do oksydazy wytwarzającej aniony ponadtlenkowe i wodoronadtlenki sprzyja generowaniu stresu oksydacyjnego.^{5,6} Wyniki badań wskazują, że oksydaza ksantynowa nie tylko bierze udział w metabolizmie puryn, lecz także odgrywa istotną rolę w procesach związanych z niedokrwieniem i reperfuzyją, doprowadzając do uszkodzenia wielu narządów i tkanek, oraz w rozwoju licznych chorób i stanów patologicznych, w tym niewydolności serca i miażdżycy.⁴

Krążący enzym (oksydaza ksantynowa) jest wiązany przez glikozaminoglikany na powierzchni komórek śródbłonna, gdzie produkowane z jego udziałem reaktywne formy tlenu hamują syntezę tlenu azotu i zaburzają jego działanie, powodując dysfunkcję śródbłonna, która skutkuje m.in. skłonnością do nadmiernej wazokonstrykcji.⁷ Do znacznego zwiększenia aktywności oksydazy ksantynowej dochodzi też w niewydolnym mięśniu sercowym, a generowany w efekcie stres oksydacyjny, zaburzając działanie tlenu azotu, zwiększa zużycie tlenu przez mięsień sercowy, zmniejsza reaktywność miofilamentów kardiomiocytów na wapń i powoduje rozkojarzenie mechaniczno-energetyczne. Jego objawem jest nieproporcjonalnie duże zużycie tlenu w stosunku do wykonywanej przez ten mięsień pracy, co skutkuje pogorszeniem jego czynności.^{8,9}

W związku z powyższym wydaje się, że hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej mogłoby stanowić atrakcyjną opcję terapeutyczną w wielu chorobach układu krążenia. Inhibitory tego enzymu, tj. allopurynol i jego aktywny metabolit – oksypurynol, poprawiają bowiem funkcję śródbłonna naczyniowego i zwiększają efektywność energetyczną pracy mięśnia sercowego, redukując tym samym jego zapotrzebowanie na tlen.¹⁰⁻¹³ Działania te, chociaż na razie obserwowane *in vivo*, tylko w eksperymentalnych modelach niewydolności serca, mogą również warunkować efekt przeciwniedokrwienno-

grupy leków. Takie założenie przyjęli też autorzy omawianej pracy, której celem była ocena wpływu allopurynolu stosowanego w dużych dawkach na wydolność wysiłkową chorych ze stabilną dławicą piersiową. W grupie leczonej tym lekiem obserwowano istotne wydłużenie czasu trwania wysiłku do wystąpienia cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Analiza podobnych danych uzyskanych wcześniej dla znanych dotychczas leków przeciwdławicowych, tj. amlodypiny, azotanów, iwabradyny, atenololu i ranolazyny, pozwala stwierdzić, że efekt przeciwniedokrwienno allopurynolu oceniany w omawianym badaniu był porównywalny z działaniem tychże leków.³

Mechanizm przeciwniedokrwienno działania allopurynolu nie jest do końca jasny. Niemniej obserwowane wydłużenie czasu trwania wysiłku przy jednoczesnym wzroście osiągniętej maksymalnej częstości akcji serca oraz iloczynu tej częstości i ciśnienia wskazuje raczej na opisywane powyżej korzystne działanie leku na energetykę mięśnia sercowego. Zmniejsza on bowiem zużycie tlenu przy danej wielkości rzutu serca, a nie redukuje pracy mięśnia sercowego, jak dzieje się w przypadku stosowania β -adrenolityków czy iwabradyny. Hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej może zarówno zmniejszać stres oksydacyjny, jak i zwiększać dostępność tlenu w niedokrwionym miokardium, ponieważ nie jest on wtedy zużywany przez aktywny enzym.¹⁴ Dodatkowo działanie to zwiększa zawartość wysokoenergetycznych fosforanów, takich jak adenosynotrifosforan (ATP), w niedokrwionej tkance, co wynika ze zmniejszonej degradacji ich prekursorów (AMP) przez oksydazę.¹⁵ Innym mechanizmem, który prawdopodobnie przyczynia się do przeciwniedokrwienno działania allopurynolu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, jest jego wpływ na śródbłonek, który z jednej strony może poprawiać przepływ wieńcowy, a z drugiej, poprzez działanie na naczynia obwodowe, zmniejszać obciążenie następcze lewej komory serca.

Pewne wątpliwości może budzić duża dawka leku stosowana w omawianym badaniu (tj. 600 mg/24h), która przekracza dawki zalecane zwykle w leczeniu dny moczanowej (do 300 mg/24h). Autorzy pracy podkreślają jednak, że wybór takiej dawki wynikał z tego, że we wcześniejszym badaniu udowodniono jej większą skuteczność w poprawie czynności śródbłonna i zmniejszaniu stresu oksydacyjnego.¹³ W czasie trwania komentowanego badania nie obserwowano też istotnych działań niepożądanych. Dawka ta wydaje się bezpieczna, zwłaszcza że maksymalna zarejestrowana (także w Polsce) dawka allopurynolu w leczeniu dny moczanowej jest jeszcze większa i wynosi 800 mg/24h.

Omawiane badanie, choć przeprowadzone na stosunkowo małej populacji, dostarcza wiarygodnych danych wskazujących, że allopurynol może znaleźć zastosowanie jako nowy lek przeciwdławicowy. Zdaniem autorów pracy jego zaletami są korzystny profil bezpieczeństwa i dobra tolerancja. Lek ten w przeciwieństwie do azotanów i β -adrenolityków nie zmniejsza ciśnienia tętniczego, nie powoduje więc typowych dla nich działań niepożądanych, takich jak bóle głowy i zmęczenie. Jest ponadto tani, dlatego może się stać szczególnie korzystną opcją terapeutyczną dla chorych z dławicą piersiową w krajach rozwijających się, gdzie częstość występowania tej choroby szybko wzrasta, a dostępność nowych drogich le-

ków i nowoczesnych metod rewaskularyzacji jest istotnie ograniczona. Konieczne są jednak dalsze badania prospektywne, które

określą ewentualne miejsce allopurynolu w terapii pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Piśmiennictwo:

1. Rose GA, Blackburn H, Gillum Rf, Prinees RJ. Cardiovascular survey methods, 2d edn. Genuva: World Health Organization 1982.
2. Weintraub W, Spertus J, Kolm P, et al. for the COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677-687.
3. Noman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise inpatients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-2167.
4. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006;58:87-114.
5. Kayyali VS, Donaldson C, Huang H, et al. Phosphorylation of xanthine dehydrogenase/oxidase in hypoxia. *J Biol Chem* 1998;43:2405-2410.
6. Nishino T, Nakanishi S, Okamoto K, et al. Conversion of xanthine dehydrogenase into oxidase and its role in reperfusion injury. *Biochem Soc Trans* 1997;25:783-786.
7. Radi R, Rubbo H, Bush K, Freeman BA. Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes. *Arch Biochem Biophys* 1997;339:125-135.
8. Saavedra WF, Paolucci N, St. John ME, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:297-304.
9. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555:589-606.
10. Ekelund VE, Harrison RW, Shokek O, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999;85:437-445.
11. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2407-2411.
12. Stull JB, Leppo MK, Szweda J, et al. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy. *Circ Res* 2004;95:1005-1011.
13. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-2516.
14. Mellin V, Isabelle M, Oudat A, et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1544-1550.
15. Khatib SY, Farah H, El-Migdadi F. Allopurinol enhances adenine nucleotide levels and improves myocardial function in isolated hypoxic rat heart. *Biochemistry* 2001;66:328-333.