

# Losartan, allopurinol — czy są dowody, że hiperurykemia może stać się kolejnym celem terapii w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?

**Losartan, allopurinol — is there any evidence, that hyperuricemia may become the new therapeutic target in cardiovascular protection of patients with arterial hypertension?**

## Summary

The association of elevated serum uric acid with cardiovascular disease has been recognized for more than a century. Despite long-standing awareness of this association, little attention has been paid to its potential significance. Several pathophysiological mechanisms linking serum uric acid (SUA) to cardiovascular damage at the cellular and tissue level have been proposed, including proliferation of vascular smooth muscle cells, stimulation of the inflammatory pathway, and possible prothrombotic effects mediated by platelet activation. This paper reviews the potential mechanisms by which SUA might be causally related to cardiovascular disease in patients with hypertension. We critically appraise the evidence in favour of a causal, coincidental or compensatory relationship, and consider the potential outcomes of lowering SUA (by losartan or allopurinol) in patients with hypertension.

**key words:** hyperuricemia, uric acid, losartan, allopurinol, uricosuric agents

*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 4, pages 219–238.*

Według wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2007* i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2008 roku celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za prawidłowe oraz poprzez leczenie pozahipotensyjne. Tym mianem określa się normalizację modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli tych elementów leczenia farmakologicznego, które nie wiążą się bezpośrednio z obniżaniem ciśnienia tętniczego ani z chorobami towarzyszącymi nadciśnieniu tętniczemu, a mają na celu dodatkowe obniżenie ryzyka zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych. Zakres interwencji terapeutycznych jest uwarunkowany globalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a nie wysokością ciśnienia tętniczego czy stopniem odchylenia od normy innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Im większe ryzyko, tym bardziej należy rozważyć elementy leczenia pozahipotensyjnego. Wskazania do leczenia pozahipotensyjnego są wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bardzo częste i warto je traktować jako integralny element terapii. Terapia pozahipotensyjna potwierdziła swoją skuteczność w redukowaniu incydentów sercowo-naczyniowych nie tylko w prewencji wtórnej, ale także w prewencji pierwotnej w populacji o odpowiednio dużym ryzyku sercowo-naczyniowym. Stąd u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym niezwykle istotne jest oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego. Stopień globalnego ryzyka ocenia się, określając sto-

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

**Tabela I.** Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego

**Table I.** Risk factors, subclinical organ damage, established cardiovascular or renal disease influencing prognosis

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe	Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek	Cukrzyca lub zespół metaboliczny*
Wartości ciśnienia tętniczego	Przerost lewej komory serca w EKG (wskaźnik Sokolov-Lyon > 38 mm, Cornell > 2440 mm*ms) lub w echokardiografii (LVMI — M ≥ 125, K ≥ 110 g/m <sup>2</sup> )	Choroba naczyniowa mózgu (udar, przejściowy napad niedokrwienności)	
Wiek: M > 55. rż., K > 65. rż.	Kompleks <i>intima-media</i> tętnicy szyjnej > 0,9 mm lub miażdżyca	Choroba serca (zawał, choroba wieńcowa, stan po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niewydolność serca)	
Palenie tytoniu	Nieznaczne podwyższenie stężenia kreatyniny —	Choroba nerek; białkomocz > 300 mg/24 h, nefropatia cukrzycowa, niewydolność nerek [stężenie kreatyniny — M > 133 μmol/l (1,5 mg/dl), K > 124 μmol/l (1,4 mg/dl)]	
Zaburzenia lipidowe	M: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl), K: 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl)	Choroba naczyń obwodowych	
Przedwczesne choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie (M < 55. rż., K < 65. rż.)	Niski szacowany klirens kreatyniny (< 60 ml/min)	Zaawansowana retinopatia	
Otyłość brzuszna (obwód pasa: M > 102 cm, Kobiety > 88 cm)	Mikroalbuminuria 30–300 mg/24 h lub stosunek albumina/kreatynina: M ≥ 22, K ≥ 31 mg/g		
Glukoza na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl) lub upośledzona tolerancja glukozy w OGTT	Wskaźnik kostka/ramię < 0,9		
Ciśnienie tętna > 55 mm Hg u osób po 65. rż.			

\*Zespół metaboliczny — definicja według *National Cholesterol Education Programme — Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)*; co najmniej 3 z poniższych: otyłość brzuszna (M ≥ 102 cm; K ≥ 88 cm); stężenie triglicerydów (TG) ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl); stężenie cholesterolu frakcji HDL: M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl); K < 1,3 mmol/l (50 mg/dl); BP ≥ 130/85 lub leczenie nadciśnienia tętniczego; glikemia na czczo ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory

pień nadciśnienia tętniczego, obecność innych czynników ryzyka, subklinicznych uszkodzeń narządowych i chorób współistniejących (tab. I).

Interpretacja poziomu ryzyka (niskie, umiarkowane, wysokie lub bardzo wysokie ryzyko dodane) według modelu Framingham oznacza, że 10-letnie, absolutne ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wynosi odpowiednio: poniżej 15%, 15–20%, 20–30% i powyżej 30% [1]. Warto zwrócić uwagę, że wśród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego nie wymienia się podwyższonego stężenia kwasu moczowego. Tym samym wśród elementów leczenia pozahipertensyjnego, do których zaliczamy leczenie hipolipemizujące (w praktyce statyna), leczenie przeciwpłytkowe (w praktyce kwas acetylosalicylowy), kontrolę tolerancji glukozy (w praktyce odpowiedni dobór leków hipoglikemizujących), kontrolę stężenia potasu (w praktyce suplementacja potasu lub antagonisty aldosteronu) nie ma leczenia hiperurykემii.

Zamierzeniem tego opracowania jest analiza aktualnego stanu wiedzy na temat tego, czy hiperurykémia może stać się kolejnym celem terapii w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Rozpowszechnienie hiperurykémii w nadciśnieniu tętniczym skłania do zadania pytania o implikacje kliniczne obserwowanego zjawiska. Już na podstawie starszych badań wysuwano wniosek, że względne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętni-

czym wzrasta wraz ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy [2]. Brakowało jednak dowodów, że hiperurykémia jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju tych powikłań, gdyż po uwzględnieniu w analizie statystycznej pozostałych czynników ryzyka, wpływ hiperurykémii wydawał się być nieistotny [3–5]. W ostatnich latach nastąpił renesans zainteresowania kwasem moczowym jako czynnikiem prognostycznym i przyczynowym chorób układu sercowo-naczyniowego. Analiza większości dużych badań klinicznych dotyczących zależności pomiędzy hiperurykemią a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wskazywała na kwas moczowy jako niezależny czynnik predykcyjny (tab. II).

Zależność pomiędzy hiperurykemią a nadciśnieniem tętniczym może być dwojakiego rodzaju. Z jednej strony istnieją dane, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest elementem patogenetycznym w rozwoju nadciśnienia tętniczego, z drugiej zaś — nadciśnienie tętnicze przyczynia się do rozwoju hiperurykémii.

### Wpływ hiperurykémii na rozwój nadciśnienia tętniczego

Częstość występowania hiperurykémii w nadciśnieniu tętniczym jest zmienna (3–38%). Odsetek ten jest nawet kilkakrotnie wyższy niż w populacji

**Tabela II.** Wykaz prospektywnych badań epidemiologicznych wykazujących związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem sercowo-naczyniowym u osób z podwyższonym ciśnieniem**Table II.** Prospective studies demonstrating the correlation between uric acid level and cardiovascular risk in hypertensives

Badanie	N	Analiza 1-czynnikow	Niezależna korelacja	Rok	Piśmiennictwo
Hypertension Detection	10 940	Tak	Tak	1985	[96]
Followup Cooperative Research Group	3693	Tak	Tak (kobiety)	1987	[50]
European Working Party	822	Tak	Nie	1991	[97]
Work Site Study	7978	Tak	Tak	1999	[98]
PIUMAS study	1720	Tak	Tak	2000	[99]
SHEP Study 4327	Tak	Tak	2001	[62]	
Syst-China	1873	Tak	Tak	2001	[100]

ogólnej (0,5–14%) [6–8], a okazuje się być jeszcze częstszym zjawiskiem u chorych poddanych terapii hipotensyjnej (30–58%) [9, 10]. Hiperurykemia jest także częstym zjawiskiem u osób dorosłych ze stanem przednadciśnieniowym. Siła zależności pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a nadciśnieniem tętniczym zmniejsza się wraz z wiekiem oraz czasem trwania nadciśnienia [11], więc prawdopodobnie kwas moczowy ma największe znaczenie u młodszych osób z nadciśnieniem o wczesnym początku.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych jednoznacznie potwierdziły związek hiperurykemii z występowaniem zawału serca, udaru mózgu oraz wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej [12, 13], a w szczególności z występowaniem nadciśnienia tętniczego [14, 15] (tab. III).

Koncepcja wskazująca na hiperurykemię jako przyczynę nadciśnienia tętniczego jest złożona. Przede wszystkim bierze się pod uwagę rozwój **nefropatii moczanowej**, w której postępujące uszkodzenie nerek mogłoby się przyczynić do powstania nadciśnienia tętniczego. Badania morfologiczne nerek w przypadku hiperurykemii wykazują obecność złogów kwasu moczowego z odczynem zapalnym w postaci komórek olbrzymich w tkance śródmiąższowej oraz w konsekwencji włóknienie śródmiąższowe, co przyczynia się do zaburzeń produkcji prostaglandyn, które biorą udział w homeostazie nadciśnienia tętniczego [6]. Zmiany w nerkach u chorych z dną moczanową charakteryzują się stwardnieniem tętniczek, często obecnością kryształów kwasu moczowego w zewnętrznej części rdzenia nerki [16].

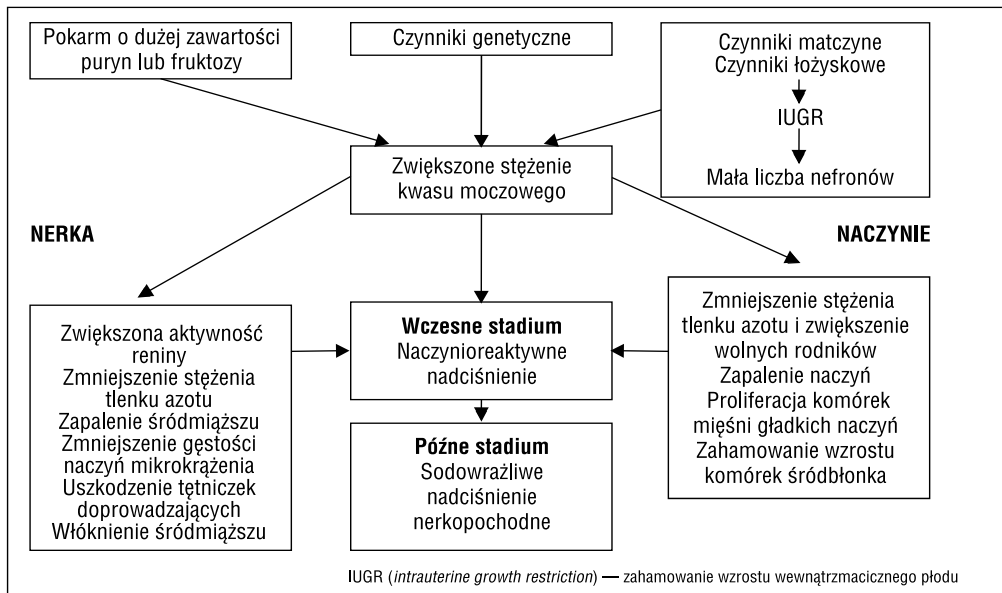
Także nadmierne spożycie fruktozy, mięsa, podrobów o dużej zawartości puryn może przyczynić się do wywołania hiperurykemii. U ciężarnych kobiet z dużym stężeniem kwasu moczowego może on

**Tabela III.** Stężenie kwasu moczowego a rozwój nadciśnienia**Table III.** Hyperuricemia and the development of hypertension

Autor (rok)	Populacja	Ryzyko względne
Khan (1972)	10 000 mężczyzn	2-krotny wzrost w ciągu 5 lat
Selby (1990)	2062	3-krotny wzrost w ciągu 6 lat
Hunt (1991)	1482	2-krotny wzrost w ciągu 7 lat
Jossa (1991)	619 mężczyzn	1,2-krotny wzrost w ciągu 12 lat
Taniguchi (2001)	6356 mężczyzn	2-krotny wzrost w ciągu 10 lat
Nakanishi (2003)	2310 mężczyzn	1,6-krotny wzrost w ciągu 6 lat
Alper (2004)	577 dzieci	Predysponuje do NT w ciągu 11 lat
Sunström (2004)	3119	1,5-krotny wzrost w ciągu 4 lat

przebrać przez łożysko do krążenia płodowego i prowadzić do zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR, *intrauterine growth restriction*) i zmniejszenia liczby nefronów. Wyniki badań wykazały, że dzieci z mniejszą liczbą nefronów częściej charakteryzują hiperurykemią w dzieciństwie. Z kolei przewlekła hiperurykemia stymuluje układ renina–angiotensyna i hamuje uwalnianie tlenu azotu ze śródbłonna, tym samym przyczyniając się do skurczu naczyń nerkowych i być może wzrostu ciśnienia. Permanentny skurcz naczyń nerkowych prowadzi do stwardnienia naczyń nerkowych i rozwoju nadciśnienia sodowrażliwego (ryc. 1).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, u których wywoływano hiperurykemię, wykazano, że po kilku tygodniach doszło u tych zwierząt do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Miało to miejsce w wyniku aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz upośledzenia wytwarzania tlenu azotu. Hiperurykemia wywoływała również uszkodze-



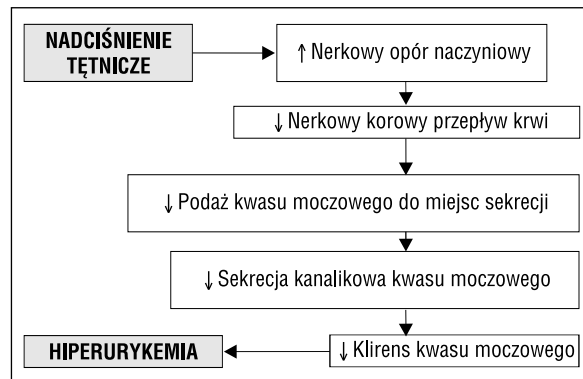
**Rycina 1.** Proponowany mechanizm nadciśnienia zależnego od kwasu moczowego  
**Figure 1.** Proposed mechanism for uric acid-mediated hypertension

nia tętniczek aferentnych w nerkach, prowadzące również do rozwoju miejscowego stanu zapalnego i włóknienia. Prawdopodobnie udział tego mechanizmu jest decydujący w powstaniu sodowrażliwości. Obniżenie stężenia kwasu moczowego nie powodowało jednak cofnięcia się zmian w tętniczkach i nadmiernej sodowrażliwości [17].

### Wpływ nadciśnienia tętniczego na rozwój hiperurykემii

Stężenie kwasu moczowego zależy od równowagi pomiędzy jego produkcją a wydalaniem nerkowym. Wyniki badań wykazują, że w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym produkcja kwasu moczowego nie jest nasiloną, natomiast jego wydalanie nerkowe istotnie zmniejszone [18]. Jedynie w nadciśnieniu ciężkim z dużymi zmianami naczyniowymi istnieją przesłanki do przypuszczenia, że zwiększona produkcja kwasu moczowego stanowi, obok upośledzonego wydalania, przyczynę hiperurykემii [19]. W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do upośledzenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego z zachowaniem prawidłowej resorpcji przedsekrecyjnej i posekrecyjnej. Przyczyną jest zmniejszenie ładunku kwasu moczowego docierającego do przestrzeni okołocewkowej w efekcie zmniejszonego przepływu nerkowego (ryc. 2) [20].

Istnieje ścisła odwrotna korelacja między stężeniem kwasu moczowego we krwi a klirensiem kwasu moczowego. Blokując na różnych poziomach trans-



**Rycina 2.** Mechanizm hiperurykემii w nadciśnieniu  
**Figure 2.** Mechanism of hyperuricemia in hypertension

port kwasu moczowego w nefronie, wykazano, że etapem wydalania kwasu moczowego, który jest upośledzony u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jest faza sekrecji kanalikowej [18], której intensywność koreluje z przepływem krwi przez korę nerki. Messerli wykazał, że nerkowy przepływ osocza jest mniejszy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z hiperurykemią niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy [15]. W jednym z badań rewaskularyzacja zwężonej tętnicy nerkowej, przywracająca prawidłowy przepływ krwi przez nerkę, powodowała normalizację klirensu kwasu moczowego [21]. Innymi czynnikami mającymi znaczenie w powstawaniu hiperurykემii są insulinooporność i proces starzenia. Facchini i wsp. udowodnili, że stężenie kwa-

su moczowego i obniżenie klirensu kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym są wprost proporcjonalne do nasilenia insulinooporności [22]. Wraz z wiekiem zmniejsza się nie tylko filtracja kłębuszkowa, ale także nerkowy przepływ krwi i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego. Te niekorzystne zmiany są jeszcze bardziej wyrażone u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

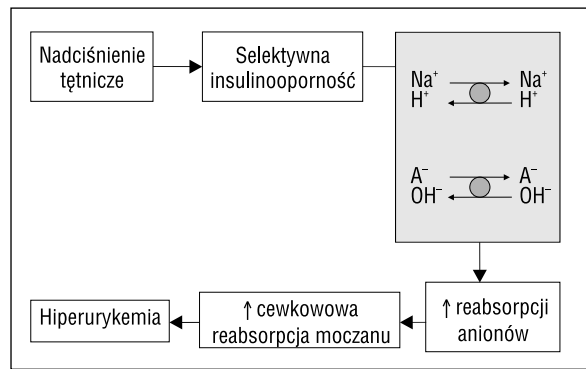
Także insulinooporność i hiperinsulinemia kojarzy się z obniżeniem klirensu kwasu moczowego i hiperurykemią [6, 23]. Nie ma co prawda bezpośrednich dowodów, że insulina zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, ale wykazano, że może stymulować przeciwtransporter (URAT-1, *uric acid transporter*) oraz nasilać reabsorpcję sodu [22]. Natomiast zwiększona reabsorpcja sodu wiąże się ze zwiększoną reabsorpcją kwasu moczowego [20]. Również hiperinsulinemia zwiększa pH wewnątrzkomórkowe i stymuluje wymiennik jonów sodowo-wodorowych, co z kolei pobudza reabsorpcję anionów, w tym moczanów (ryc. 3).

Część badaczy zauważyła, że często wraz ze wzrostem stężenia kwasu moczowego wzrasta leptynemia, która również może mieć wpływ na reabsorpcję nerkową. Tak więc stężenie kwasu moczowego w surowicy może być podwyższone w przypadku upośledzonej tolerancji glukozy, jeszcze przed rozwojem jawnej cukrzycy typu II (hiperinsulinemia), co spostrzegli Herman i wsp. [24], oraz obniżone w cukrzycy rozwiniętej (hiperglikemia).

Wśród innych mechanizmów prowadzących do wzrostu stężenia kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym wymienia się wzrost okołokłębuszkowej produkcji reniny, spadek neuronalnej syntetazy tlenku azotu (NO) w płamce gęstej [25], zwiększoną aktywność układu współczulnego [26], zapalenie naczyń nerkowych poprzez stymulację jądrowych czynników transkrypcyjnych, uwalnianie cytokin prozapalnych, arteriopatię przedkłębuszkową oraz zapalenie i włóknienie cewkowo-śródmięziste [27, 28].

### Wpływ leków stosowanych w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na stężenie kwasu moczowego

Jednym z czynników wpływających na zależność pomiędzy wysokością ciśnienia tętniczego a stężeniem kwasu moczowego, który należy brać pod uwagę w badaniach epidemiologicznych oraz analizach dotyczących znaczenia hiperurykemii w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, jest wpływ leków stosowanych w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na stężenie kwasu moczowego. W ostatniej dekadzie daje się zauważyć zmniejszenie częstości



**Rycina 3.** Sugerowany patofizjologiczny mechanizm hiperurykemii w nadciśnieniu *via* insulinooporność

**Figure 3.** Proposed pathophysiological mechanism of hyperuricemia in essential hypertension *via* insulinresistance

hiperurykemii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wynikające prawdopodobnie ze zmiany preferowanych leków hipotensyjnych I rzutu.

**Leki hipotensyjne** charakteryzują się różnym wpływem na stężenie kwasu moczowego w surowicy. Już rok po zastosowaniu diuretyków jako leków hipotensyjnych ukazały się doniesienia sugerujące, że mogą one wywoływać hiperurykemię [29] i być przyczyną ataków dny moczanowej [30]. Prawdopodobnie leki moczopędne są podstawową przyczyną większej częstości hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym leczonym w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym nieleczonym, co stwierdzono w badaniach pochodzących z lat 80. i 90 XX w.

Diuretyki tiazydowe podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy w trakcie przewlekłego leczenia [18, 31–36]. Efekt ten jest zależny od dawki diuretyku. Dłuższe podawanie diuretyków tiazydowych nie powoduje dalszego nasilenia urykemii. Wśród leków moczopędnych jedynie diuretyk tiazydopodobny — indapamid [35] — oraz diuretyki oszczędzające potas są pozbawione tego niekorzystnego działania [37].

Z kolei pod wpływem terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny stężenie kwasu moczowego w surowicy ulega obniżeniu [38–42], chociaż w niektórych pracach efekt ten był nieznamienisty statystycznie. Zdolność obniżania stężenia kwasu moczowego w surowicy dotyczy całej grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, a została wykazana podczas leczenia kaptoprilem [40], enalaprilem [41], perindoprilem [42] oraz ramiprilem [43].

Leki  $\beta$ -adrenolityczne powodują wzrost stężenia kwasu moczowego u chorych na nadciśnienie tętnicze, niezależnie od kardioselektywności preparatu. Efekt ten jest jednak słabszy niż w przypadku stosowania leków moczopędnych i może zanikać w trak-

cie przewlekłego leczenia. Niemniej wykazano, że dodanie  $\beta$ -adrenolityku do dotychczasowej terapii diuretykiem zwiększało stężenie kwasu moczowego. Umiarkowana tendencja do hiperurykემii pod wpływem  $\beta$ -adrenolityków jest związana ze zmniejszeniem sekrecji kanalikowej, a tym samym wydalania nerkowego, przy jego niezmiennym wchłanianiu zwrotnym [44–46].

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyn nie wpływają na stężenie kwasu moczowego w przewlekłym leczeniu hipotensyjnym [47, 48]. Podanie nifedipiny w jednorazowej dawce 20 mg podjęzykowo powoduje co prawda wzrost wydalania kwasu moczowego, ale efekt ten jest przejściowy [49]. Nifedipina i isradipina nie modyfikują wydalania i poszczególnych faz transportu kwasu moczowego w nefronie. Nie stwierdzono również wpływu nifedipiny na wydalanie kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią w przebiegu leczenia cyklosporyną A po transplantacji nerek. Pojedyncze doniesienia sugerują spadek stężenia kwasu moczowego podczas podawania diltiazemu. Brakuje natomiast danych na temat wpływu werapamilu na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie w trakcie przewlekłego leczenia hipotensyjnego [50].

Wyniki kolejnych badań opartych na antagonistach receptora angiotensyny II (sartanach) w równoważnych dawkach wykazały moczopędne działanie jednego z nich — losartanu [51], ale już jego główny aktywny metabolit — EXP 3174 nie powoduje wzrostu wydalania kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**Leki hipolipemizujące.** Wyniki analizy *post hoc* badania *GREak Atorvastatin and Coronary Heart Disease (GREACE)* wykazała, że **atorwastatyna** powoduje redukcję stężenia kwasu moczowego. W badaniu oceniano wpływ atorwastytyny na wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) i stężenie kwasu moczowego (Pua, *plasma uric acid*) oraz ewentualny związek pomiędzy efektem działania statyny na te parametry, a częstością wystąpienia incydentów naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i zespołem metabolicznym. Podzielono pacjentów na dwie grupy. Grupa A oprócz standardowego leczenia choroby wieńcowej otrzymywała statynę (cel — cholesterol frakcji LDL < 2,6 mmol/l), a grupa B standardowe leczenie bez statyny. W grupie A eGFR wzrósł o 13,7%, a stężenie kwasu moczowego obniżyło się o 8,9%, podczas gdy w grupie B eGFR obniżył się o 5,8%, a stężenie kwasu moczowego wzrosło o 4,3% ( $p < 0,005$ ). Analiza wyników wykazała, że korzystny wpływ atorwastatyny na urykemię wiązał niezależnie się z redukcją incydentów naczyniowych [52].

**Fenofibrat mikronizowany** zmniejsza reabsorpcję kwasu moczowego w cewce proksymalnej (efekt moczopędny), jednocześnie redukując stężenie kwasu moczowego w surowicy [53]. Również fenofibrat mikronizowany w dawce 200 mg dziennie obniża stężenie kwasu moczowego związane z terapią diuretykami [54].

**Kwas acetylosalicylowy.** Duże dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) (ponad 3 g/d.) zwiększają wydalanie kwasu moczowego poprzez mechanizm nerkowy (działanie urykozuryczne). Natomiast niższe dawki (w tym kardiologiczne) powodują retencję kwasu moczowego. U pacjentów ze skłonnością do zmniejszonego wydalania kwasu moczowego ASA może spowodować atak dny moczowej [55].

### Paradoksalny wpływ kwasu moczowego na uszkodzenie naczyń

Niezależnie od rodzaju zależności patogenetycznych pomiędzy hiperurykemią a nadciśnieniem tętniczym istotniejsze z punktu widzenia globalnych celów leczenia nadciśnienia tętniczego jest ustalenie wpływu kwasu moczowego na strukturę i funkcję naczyń, a tym samym potencjalnie na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Coraz lepiej poznane są potencjalne mechanizmy, za pomocą których kwas moczowy może wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Dotychczasowe wyniki badań wykazują, że wpływ ten jest bardzo złożony i może wynikać zarówno z działania cząsteczek kwasu moczowego *per se*, jak i z samej natury mechanizmów tworzenia kwasu moczowego w procesie degradacji puryn. Paradoksalnie kwas moczowy może mieć dwójakiego rodzaju przeciwstawny wpływ na rozwój procesu miażdżycowego w układzie sercowo-naczyniowym. Można tu wyróżnić trzy osobne aspekty.

#### Kwas moczowy jako zmiatacz wolnych rodników

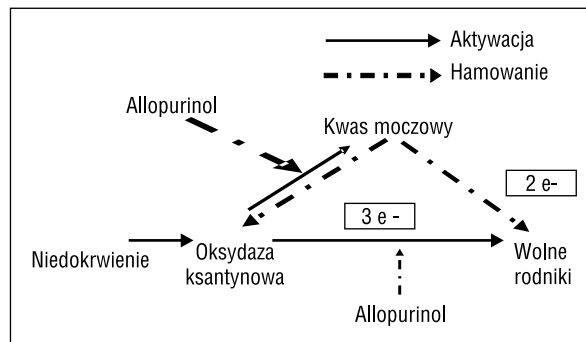
Z jednej strony kwas moczowy w postaci anionu moczowego jest jednym z ważniejszych antyoksydantów w osoczu, który prócz zmiatania wolnych rodników, między innymi rodnika hydroksylowego i tlenu singletowego, chroni przed unieczynnieniem dysmutazę ponadtlenkową, enzym biorący udział w neutralizacji anionu nadnadtlenkowego, przyczyniając się do utrzymania właściwej aktywności tlenu azotu w śródbłonku [56–58]. W badaniach doświadczalnych kwas moczowy zapobiegał zahamowaniu pod wpływem wolnych rodników zależnej od czynnika rozkurczowego pochodzenia śródbłonkowego (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*) wazodylatacji naczyń wieńcowych [59].

Kwas moczowy potrafi neutralizować aktywność rodnika ponadtlenkowego i nadtlenoazotynu. Wyniki badań klinicznych wykazały, że zastosowanie kwasu moczowego w protekcji tkanki nerwowej w modelu eksperymentalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia (przykład stwardnienia rozsianego), zmniejszyło prawdopodobieństwo rozwinięcia stwardnienia rozsianego u pacjentów z dną moczową. Tak więc w niektórych stanach patofizjologicznych powinno się brać pod uwagę paradoksalne działanie niepożądane związane z zahamowaniem oksydazy ksantynowej. Warto podkreślić, że kwas moczowy może zahamować oksydazę ksantynową, w rezultacie działając jako inhibitor enzymu w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, ale to działanie związane jest ze wzrostem produkcji rodników ponadtlenkowych. A zatem hiperurykemia u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego mogłaby być korzystnym zjawiskiem kompensacyjnym w stanach niedotlenienia tkanek, które wiążą się ze zwiększonym stresem oksydacyjnym.

#### Produkcja kwasu moczowego przez oksydazę ksantynową jako mechanizm generowania wolnych rodników

Z drugiej strony jednak synteza kwasu moczowego, szczególnie w warunkach niedotlenienia, wiąże się z uruchomieniem niekorzystnych procesów nasilających dysfunkcję śródbłonna.

W organizmie człowieka następuje konwersja głównych nukleozydów purynowych adenozy i guanozy poprzez produkty pośrednie (inozyna i guanina) do kwasu moczowego. Adenozy jest deaminowana dzięki deaminazie adenozykowej do inozyny, a ta dzięki fosforolizie wiązania N-glikozydowego, katalizowanej przez fosforylazę nukleozydową prowadzi do powstania hipoksantyny. Z kolei hipoksantyna i guanina ulegają przemianom w ksantynę, a ta w kwas moczowy. Kluczowe z punktu widzenia wpływu kwasu moczowego na ryzyko sercowo-naczyniowe są dwie końcowe reakcje metabolizmu puryn przez enzym — oksydoreduktazę ksantynową. Umożliwia ona utlenienie hipoksantyny do ksantyny, a tej do kwasu moczowego [6]. Oksydoreduktaza ksantynowa występuje w dwóch przechodzących w siebie formach dehydrogenazy ksantynowej i oksydazy ksantynowej. W warunkach fizjologicznych dominuje dehydrogenaza ksantynowa, która jest NAD-zależna i nie generuje wolnych rodników podczas reakcji prowadzących do powstania kwasu moczowego. Z kolei w warunkach niedotlenienia na skutek wzrostu stężenia wapnia katalizowane wewnątrzkomórkowe dochodzi do aktywacji proteaz przekształcających nieodwracalnie dehy-



**Rycina 4.** Kwas moczowy jako antyoksydant i inhibitor osoczowej oksydazy ksantynowej

**Figure 4.** Uric acid — antioxidant and xanthine oxidase inhibitor

drogenazę w formę oksydazy ksantynowej, która podczas reakcji utleniania hipoksantyny i ksantyny do kwasu moczowego generuje aktywne formy tlenu. Co więcej, w warunkach niedotlenienia dochodzi do nasilonego rozpadu adenozyntrofosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) i powstawania dużych ilości substratu (hipoksantyna) do produkcji kwasu moczowego. W konsekwencji w warunkach reperfuzji czy poprawy utlenienia tkanek dochodzi do nasilenia tych reakcji (dużo hipoksantyny i wysoka aktywność oksydazy ksantynowej) z jednoczesnym tworzeniem kwasu moczowego i generowaniem wolnych rodników. Synteza kwasu moczowego w niedotlenionych tkankach przy współdziałaniu oksydazy ksantynowej powoduje paradoksalnie zwiększenie netto (po uwzględnieniu antyoksydacyjnych właściwości kwasu moczowego) wytwarzania wolnych rodników nadtlenkowych. Wytworzenie jednej cząsteczki tego związku pociąga za sobą wygenerowanie czterech cząstek rodników nadtlenkowych, podczas gdy jedna cząsteczka kwasu moczowego zdolna jest sparować jedynie dwa wolne elektrony (ryc. 4) [60, 61].

Zależność pomiędzy generowaniem nadtlenków przez układ oksydazy ksantynowej a generowaniem tlenu azotu przez śródbłonek jest jeszcze bardziej złożona. Tlenek azotu jest endogennym supresorem aktywności oksydazy ksantynowej, jednak wielu procesom patologicznym towarzyszy upośledzenie wytwarzania tlenu azotu (np. miażdżyca), co sprawia, że zmniejszone w tych warunkach zależne od tlenu azotu hamowanie oksydazy ksantynowej może prowadzić do zwiększenia produkcji nadtlenku tlenu, czyli wytworzenia patologicznego dodatniego sprzężenia zwrotnego (*feed-forward*). Z kolei nadtlenek tlenu hamuje podstawową aktywność syntetazy tlenu azotu. Wykorzystując ten mechanizm, oksydaza ksantynowa może okazać się istotnym miejscem dla interwencji farmakologicznej u cho-

rych z hiperurykemią (ryc. 5). Zahamowanie oksydazy ksantynowej może prowadzić do zwiększenia produkcji tlenu azotu.

### Hiperurykemia — bezpośrednie mechanizmy uszkodzenia naczyń

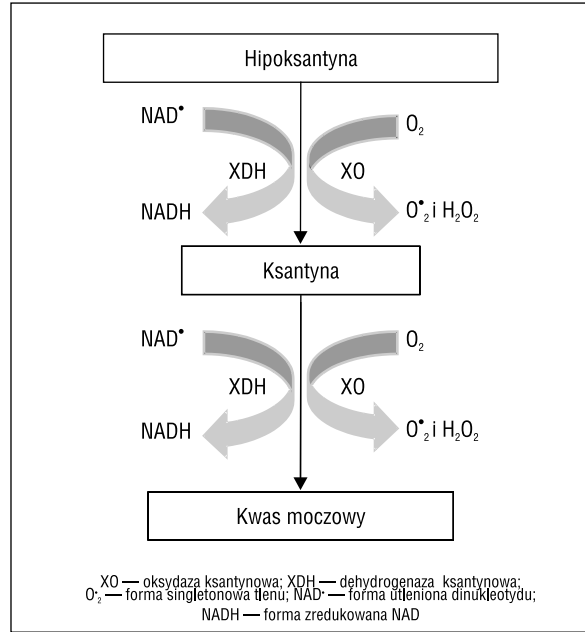
Na podstawie wielu badań *in vitro* i *ex vivo* proponuje się kilka mechanizmów prowadzących do uszkodzenia śródbłonka naczyń przez wysokie stężenia kwasu moczowego, jednakże do chwili obecnej nie znamy, w jakim stopniu każdy z nich odpowiada za dysfunkcję śródbłonka (ryc. 6).

Istnieją doniesienia o bezpośrednim negatywnym wpływie kwasu moczowego na wytwarzanie tlenu azotu (NO, *nitric oxide*). Co istotne, farmakologiczne obniżenie urykემii powoduje odwrócenie tej niekorzystnej tendencji [62]. Kwas moczowy może co prawda hamować oksydazę ksantynową, pełniąc rolę zwrotnego inhibitora enzymu, jednak ten efekt związany był ze zwiększeniem tworzenia wolnych rodników.

Hiperurykemia również wpływa na funkcje płytek krwi, podwyższając ich aktywność agregacyjną, a tym samym zwiększa ryzyko zakrzepicy i progresji blaszek miażdżycowych [63, 64].

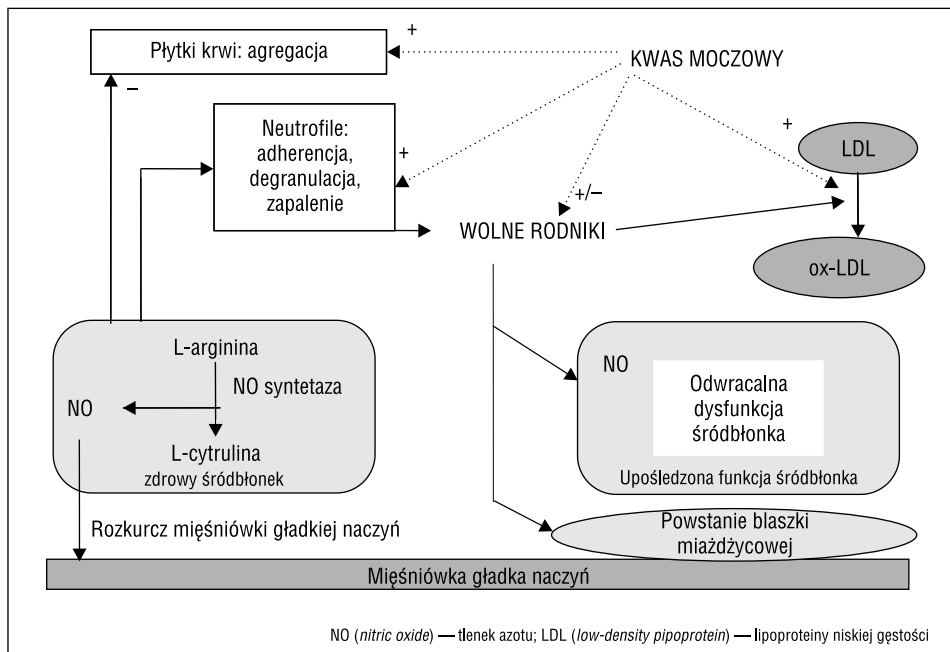
W hiperurykemią obserwuje się wzrost okołokłębuszkowej produkcji reniny oraz spadek neuronalnej syntetazy NO w płamce gęstej, co może wpływać na powstanie nadciśnienia tętniczego. Toma i wsp.

również zaobserwowali, że kwas moczowy stymuluje uwalnianie reniny przez płamkę gęstą [65]. Ten związek sugeruje, że redukcja stężenia kwasu moczowego, choć po części, przyczynia się do redukcji aktywności reninowej osocza. Stres oksydacyjny, charakterystyczny dla takich stanów patologicznych



Rycina 5. Generowanie wolnych rodników podczas przemiany puryn

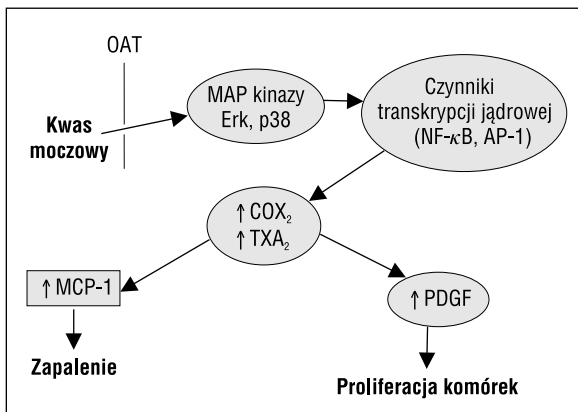
Figure 5. Schematic diagram of purine degradation pathway



Rycina 6. Potencjalny mechanizm działania kwasu moczowego na ścianę naczyń

Figure 6. Schematic representation of potential mechanism through which high serum uric acid impair vascular function





**Rycina 7.** Potencjalny mechanizm aktywacji proliferacji mięśniówki gładkiej

**Figur 7.** Pathway for uric acid mediated vascular smooth muscle cell proliferation

jak cukrzyca czy właśnie hiperurykemia, wydaje się główną przyczyną inicjowania procesu miażdżycowego poprzez dysfunkcję endotelium spowodowaną między innymi utlenieniem lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) [63]. Ponadto kwas moczowy stymuluje adhezję neutrofilów do ściany naczynia, a następnie ich degranulację. Tak więc wolne rodniki uwalniane są w bliskim sąsiedztwie śródbłonna. Kwas moczowy może także akumulować się w rozwijających się blaszkach miażdżycowych (kryształki moczanu można znaleźć w niektórych blaszkach), powodując miejscowy stan zapalny, a tym samym przyczyniając się do dalszej progresji blaszki miażdżycowej. Potwierdzeniem tego mechanizmu jest częste współwystępowanie hiperurykemii i podwyższonych stężeń ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego, na przykład białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*).

Kwas moczowy stymuluje również proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń *in vitro*. Odbywa się to drogą aktywacji kinazy Erk1/2, indukcji cyklooksygenazy-2 (COX-2), miejscowym tworzeniem tromboksanu oraz przy udziale płytkopochodnego czynnika wzrostu A (PDGF A, *platelet-derived growth factor A*). Pobudzone komórki mogą również syntetyzować chemokinę MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), która wydaje się odgrywać ważną rolę w procesie miażdżycy i zapalenia naczyń. Prozapalne działanie kwasu moczowego dopełnia pobudzanie komórek jednojądrowych (monocytów, makrofagów) do wytwarzania interleukin IL-1, IL-6, czynnika martwicy nowotworów TNF- $\beta$  (*tumor necrosis factor*). Te wszystkie działania kwasu moczowego mają istotne implikacje kliniczne (ryc. 7) [63, 64].

W badaniach eksperymentalnych hiperurykemia powoduje zapalenie naczyń nerkowych poprzez sty-

mulację jądrowych czynników transkrypcyjnych oraz uwalnianie cytokin prozapalnych, arteriopatię przedkłębuszkową przypisywaną zwiększonej proliferacji komórek gładkich naczyń, działaniu cyklooksygenazy-2 i płytkowego czynnika wzrostu oraz zapalenie i włóknienie cewkowo-śródmiaższowe [27]. Zmiany te, zachodzące w nerkach, powodują wzrost aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron. Zwiększona wazokonstrykcja naczyń nerkowych wiąże się z redukcją filtracji w pojedynczym nefronie, spadkiem filtracji sodu oraz zaburzeniami relacji pomiędzy ciśnieniem a natriurezą [28].

Podobnie jak w przypadku zależności pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, także opisane mechanizmy oddziaływania kwasu moczowego na funkcję naczyń, a szczególnie na funkcję śródbłonna wobec ich złożonej natury, trudno przyjąć za dostateczny dowód, by uznać kontrolę stężenia kwasu moczowego za niezbędny element redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tych dowodów mogą potencjalnie dostarczać badania oceniające wpływ normalizacji stężenia kwasu moczowego na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, ale także na ewentualną regresję uszkodzeń narządowych i poprawę funkcji naczyń.

### Losartan, allopurinol — dwa mechanizmy zapobiegania hiperurykemii

Obniżenie stężenia kwasu moczowego można uzyskać poprzez dwa mechanizmy — zmniejszenie produkcji kwasu moczowego na poziomie zahamowania oksydazy ksantynowej albo poprzez zwiększenie nerkowych mechanizmów wydalania kwasu moczowego.

**Allopurinol.** Początkowo został zsyntetyzowany jako propozycja leku przeciwnowotworowego, ale okazało się, że nie posiada takiego działania. Jego działanie polega na inhibicji oksydazy 1-ksantynowej na zasadzie mechanizmu kompetycyjnego z naturalnymi purynami. Lek kompetycyjnie hamuje oksydazę ksantynową w niskich stężeniach, zaś w wysokich jest inhibitorem niekompetycyjnym. Allopurinol jest także substratem enzymu, a produkt tej reakcji, oksypurinol, jest również niekompetycyjnym inhibitorem tego enzymu. Wytwarzanie oksypurinolu łącznie z jego długim czasem utrzymywania się w tkankach jest odpowiedzialne za znaczną część farmakologicznego działania allopurinolu. W warunkach fizjologicznych dominującą w moczu zasadą purynową jest kwas moczowy. Podczas terapii allopurinolem w skład zasad wydalanych z moczem wchodzi: hipoksantyna, ksantyna i kwas moczowy. Ze względu na to, że każda z nich ma własną, niez-

leżną rozpuszczalność, a stężenie kwasu moczowego w osoczu jest zmniejszone, to mimo zwiększonego wydalania puryn, ryzyko wytrącania złogów kwasu moczowego w drogach moczowych jest niewielkie. Allopurinol przyspiesza ponadto rozpuszczanie się złogów moczanowych. Tworzenie kamieni kwasu moczowego niemal całkowicie zanika podczas terapii, co zapobiega nefropatii. Lek wchłania się względnie szybko po podaniu doustnym, a szczytowe stężenie w osoczu w ciągu 60–90 minut. Około 20% jest wydalane z kałem w ciągu 48–72 godzin prawdopodobnie jako lek niewchłonięty, a 10–30% w postaci niezmięnionej z moczem. Pozostała część ulega metabolizmowi głównie do oksypurinolu, który jest wolno wydalany z moczem na drodze filtracji kłębuszkowej, z częściową cewkową reabsorpcją stanowiącą przeciwwagę. Czas półtrwania allopurinolu w osoczu wynosi 1–2 godzin, a dla oksypurinolu około 18–30 godzin, co pozwala na dawkowanie raz/dobę [66].

W hiperurykemii stosowane dawki allopurinolu wynoszą na ogół 100–300 mg. Allopurinolu nie powinno się stosować podczas ataku, ponieważ nagły wzrost lub spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy może być czynnikiem wyzwalającym atak dny (tzw. *trigger*). Głównymi ograniczeniami w stosowaniu leku są reakcje alergiczne. Wysypki skórne rozwijają się u około 2% pacjentów i szybko przemijają po odstawieniu leku.

Oksypurinol, aktywny metabolit allopurinolu (dostępny w niektórych krajach — Stany Zjednoczone, Kanada), może być przydatny u chorych z łagodną nietolerancją allopurinolu. Przy poważnych działaniach niepożądanych występujących po allopurinolu, oksypurinol ze względu na krzyżową reakcję alergiczną z allopurinolem, jest przeciwwskazany. W przeciwieństwie do allopurinolu, oksypurinol wiąże zredukowaną formę oksydazy ksantynowej z bardzo wysokim powinowactwem, ale jest ona uwalniana ponownie, gdy enzym ulega ponownemu utlenieniu. Doustna absorpcja leku jest znacznie mniejsza niż w przypadku allopurinolu, dlatego często dawki oksypurinolu wymagają kilkukrotnego zwiększenia [67].

**Losartan.** Losartan w badaniach przedklinicznych nie wykazywał wpływu na stężenie urykemii na modelach zwierzęcych. Prawdopodobnie dlatego, że końcowym elementem przemian purynowych u większości zwierząt jest alantoina, a nie kwas moczowy, jak ma to miejsce u ludzi. Nakashima i wsp. [68] pierwsi zaobserwowali, że pojedyncza dawka 25–200 mg losartanu powoduje redukcję stężenia kwasu moczowego w ciągu 4 godzin od podania leku [69]. Burnier i wsp. [70] badali efekt urykozuryczny losartanu u zdrowych ochotników, którzy przyjmo-

wali wysoko- oraz niskosodową dietę. Losartan znacząco zwiększył wydalanie kwasu moczowego niezależnie od zawartości sodu w diecie, lecz większy efekt urykozuryczny obserwowano w grupie chorych z dietą wysokosodową. Co ciekawe, obserwowano istotny wzrost wydalania potasu, którego ilość korelowała ze stopniem urykozurii [70, 71]. Postulowano, że wzrost ujemnego ładunku w cewce dystalnej spowodowanego obecnością moczanu, powoduje gradient elektrochemiczny prowadzący do migracji jonów potasu do środka cewki. Znaczenie kaliurezy podczas terapii losartanem trudno ocenić [70, 72]. Pierwotnie sądzono, że metabolit losartanu E-3174 wywołuje podobny efekt urykozuryczny jak losartan. Sweet i wsp. wykazali, że infuzja 20 mg E-3174 u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym nie wywołuje zmian we frakcyjnym wydalaniu kwasu moczowego (FE<sub>ua</sub>, *fraction ejection uric acid*), jak i nie wpływa na stężenie kwasu moczowego we krwi [73].

Wśród sartanów jedynie losartan charakteryzuje się efektem moczanopędnym. Burnier i wsp. [74] wykazali, że irbesartan nie powoduje znamienego wzrostu wydalania kwasu moczowego podczas szczytowej blokady układu renina–angiotensyna. Niewielki wzrost wydalania kwasu moczowego podczas terapii irbesartanem można tłumaczyć niespecyficznym efektem wywartym w cewce proksymalnej związanym ze zwiększoną perfuzją i/lub redukcją działania angiotensyny II. To przejściowe zjawisko niezależnie od działania angiotensyny II obserwowano z wieloma naczynioaktywnymi substancjami, na przykład inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACE-I, *angiotensin converting-enzyme inhibitor*) i antagoniści wapnia zwiększają wydalanie kwasu moczowego o 10–30%. Niemniej jednak wzrost ten jest znacznie mniejszy niż w przypadku 300% wzrostu wydalania kwasu moczowego podczas terapii losartanem. Terapia skojarzona za pomocą ACE-I i losartanu nie spowodowała większego wzrostu FE<sub>ua</sub> ani dodatkowego spadku stężenia kwasu moczowego we krwi niż monoterapia losartanem.

Urykozuryczny efekt losartanu jest zbliżony do obserwowanego podczas leczenia probenecidem [73], chociaż czas trwania wzrostu FE<sub>ua</sub> w odpowiedzi na podany lek jest znacznie krótszy po podaniu losartanu, a większą redukcję P<sub>ua</sub> w surowicy obserwuje się podczas terapii probenecidem.

Moczanopędny wpływ losartanu może osłabić wzrost P<sub>ua</sub> obserwowany podczas terapii za pomocą hydrochlorotiazidu [75, 76]. W celu oceny wpływu losartanu na hiperurykemię indukowaną 25 mg hydrochlorotiazidu, Soffer i wsp. [77] zaprojektowali badanie z różnymi dawkami losartanu. Dawka

**Tabela IV.** Wybrane badania, które wykazały moczanopędny efekt losartanu**Table IV.** Studies demonstrating the effect of losartan on serum uric acid levels

Badanie	Badana populacja	Terapia	Wyniki
Elliot i wsp. 2001 r. [106]	Nadciśnienie tętnicze I i II st.	Losartan v. placebo	Wzrost frakcyjnego wydalania kwasu moczowego o 17%, spadek Pua o 8% w grupie losartanu
Wurzner i wsp. 2001 r. [107]	Nadciśnienie tętnicze + dna/hiperurykemia	Losartan v. irbesartan	Losartan, lecz nie irbesartan wykazał efekt moczanopędny. Redukcja Pua z 538 do 491 (p < 0,01)
Hamada i wsp. 2002 r. [108]	Zdrowi ochotnicy	Losartan v. enalapril	Losartan, lecz nie enalapril, obniżył Pua z 5,9 do 5,2 mg/dl oraz zwiększył klirens kwasu moczowego
Puig i wsp. 2002 r. [109]	Nadciśnienie tętnicze I i II st.	Losartan v. eprosartan	Losartan, lecz nie eprosartan, zwiększył dobowe wydalanie kwasu moczowego
Kamper i wsp. 2001 [110]	Nadciśnienie tętnicze u chorych po transplantacji nerek leczeni cyklosporyną	Losartan v. placebo	Losartan spowodował wzrost o 17% frakcyjnego wydalania kwasu moczowego i spadek Pua o 8%

Pua (*plasma uric acid*) — stężenie kwasu moczowego

100 mg losartanu znamienne w większym stopniu niż 25 mg i 50 mg osłabiała hiperurykemiczny efekt hydrochlorotiazynu. Stopień redukcji Pua zależny od dawki losartanu obserwowano także w innych pracach. Moczanopędny wpływ losartanu wykazano u pacjentów z niewydolnością nerek [78], jak i w końcowym stadium niewydolności nerek (hemodializy) [51]. Obserwację tę jest trudno wytłumaczyć, ponieważ u pacjentów występowała anuria. Zatem głównym miejscem eliminacji i wydalania kwasu moczowego było światło jelita i trudno tu mówić o moczanopędnym efekcie losartanu.

Losartan obniżył średnio o 10% Pua u pacjentów z niewydolnością serca (badanie **ELITE** [*Losartan Heart Failure Survival Study*]), u chorych po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną [79] oraz pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca [80].

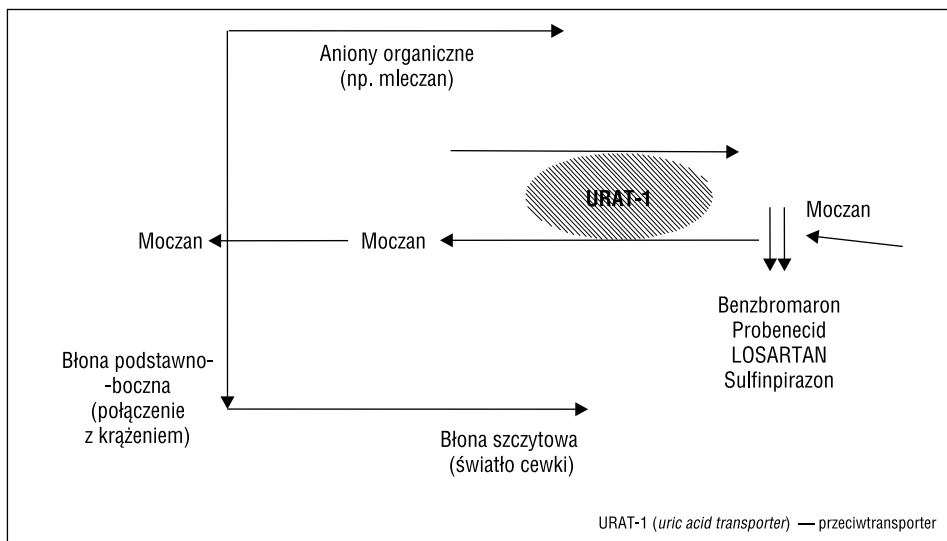
Wyniki wybranych badań, które wykazały moczanopędny wpływ losartanu, przedstawiono w tabeli IV.

Komórkowy mechanizm urykozurycznego działania losartanu związany jest z działaniem znajdującego się w błonie szczytowej komórek cewki proksymalnej (ryc. 8) przeciwtransportera URAT-1, który odgrywa kluczową rolę w fazie reabsorpcji przedsekrecyjnej kwasu moczowego. Jest to białko składające się z 555 aminokwasów i 12 domen przezbłonowych [81]. Dzięki URAT-1 odbywa się transport przezbłonowy moczanu do wnętrza komórki w zamian za anion wydzielany do światła cewki proksymalnej. Wiele substancji, w tym leków, ma wpływ na URAT-1 i resorpcję przedsekrecyjną kwasu moczowego. Tak zwane substancje urykozuryczne (np. probenecid, benzbromaron, losartan, fenofibrat mikronizowany) wpływają hamująco na URAT-1, natomiast substancje antyurykozuryczne (np. mlecz-

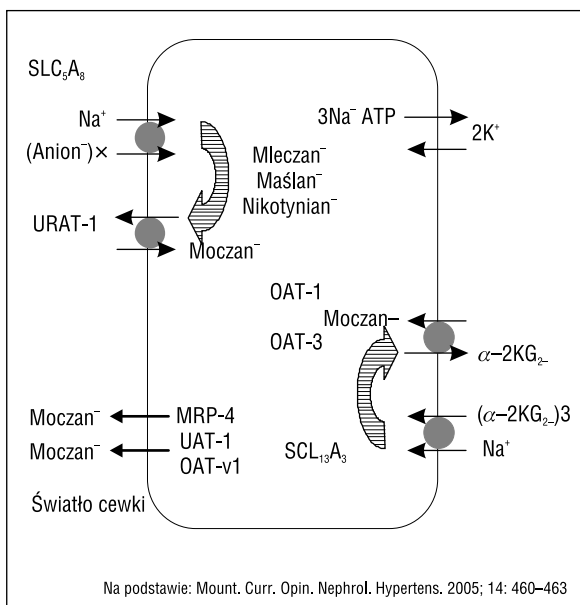
ny) są w większości anionami wydalnymi do światła cewki przez URAT-1 w wymianie na moczany, co wpływa odpowiednio na zwiększenie lub zmniejszenie wydalania kwasu moczowego [81, 82]. Postuluje się, że regulacja URAT-1 odbywa się drogą fosforylacji przez fosfokinazy A i C oraz przez białka zawierające domeny PDZ (*postsynaptic density protein*) (np. białko PDZK<sub>1</sub>), oddziałujące na tak zwane motywy PDZ na końcu karboksylowym URAT-1 [83]. Na podstawie badań na myszach, u których u osobników płci męskiej ekspresja URAT-1 była wyższa niż u osobników płci żeńskiej, wysuwana jest hipoteza o wpływie hormonów płciowych na ekspresję URAT-1. Wiadomo, że kobiety przed menopauzą mają niższe stężenie kwasu moczowego, co przypisuje się ochronnemu działaniu estrogenu. Nie jest natomiast znany mechanizm, w jaki sposób moczany, które uległy resorpcji dzięki URAT-1, opuszczają komórkę cewki proksymalnej przez błonę podstawno-boczną.

Ważną rolę w sekrecji kwasu moczowego odgrywają prawdopodobnie transportery anionów organicznych: OAT-1, i OAT-3 (*organic anion transporter*) znajdujące się na biegunie podstawnobocznym [84] oraz ATP-zależna pompa (MRP-4, *mitogen-regulated protein*) na biegunie szczytowym komórek dalszej części cewki proksymalnej (ryc. 9) [85].

Roch-Ramel i Guisan [82] oceniali mechanizm działania losartanu, E-3174 i probenecidu w rąbku szczoteczki błony podstawnej, w której znajduje się wymiennik moczanowo-anionowy URAT-1. Losartan wykazał większe podobieństwo do wymiennika niż probenecid. Metabolit E-3174 wykazał znacznie słabsze podobieństwo do URAT-1 niż losartan. Losartan jest 6–8 razy silniejszy niż jego metabolit czy eprosartan w hamowaniu wymiennika moczano-anionowego w szczytowej błonie, co sugere-

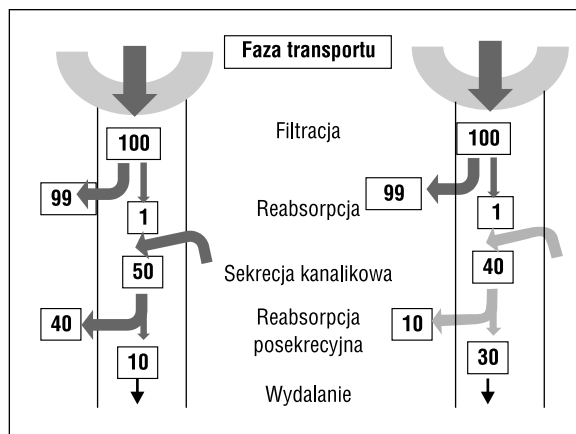


**Rycina 8.** Reabsorpcja moczanu w cewce proksymalnej  
**Figure 8.** Schematic representation of urate reabsorption in the proximal tubule



**Rycina 9.** Transport moczanu w cewce proksymalnej  
**Figure 9.** Urate transport mechanism in the proximal tubule

ruje, że moczanopędne działanie losartanu nie jest związane z układem renina–angiotensyna, lecz ze specyficzną, charakterystyczną budową cząsteczkową losartanu [86]. Uważa się, że wymiennik moczanowo-anionowy jest selektywnym transporterem mono-anionowym, a losartan, którego pKa wynosi 5,04 i 4,14 w fizjologicznym pH, występuje głównie jako mono-anion, w odróżnieniu od eprosartanu, który występuje jako di-anion (pKa 6,72, 3,77 i 3,32). Cząsteczka metabolitu E-3174 jest bardziej kwaśna niż eprosartanu (pKa 4,79, 3,25 i 2,0) i warunkach fizjologicznych występuje w zasadzie tylko w formie di-anionu. Probenecid



**Rycina 10.** Model wydalania kwasu moczowego (po lewej) oraz zmiany wydalania kwasu moczowego podczas terapii losartanem (po prawej)

**Figure 10.** Schematic depiction of fractional uric acid handling (left-hand panel) and uric acid handling in the presence of losartan (right-hand panel)

cid w fizjologicznym pH (pKa 5,8) występuje w formie mono-anionu. Zatem losartan i probenecid stanowią dobry substrat dla tego wymiennika, wywołując efekt urykozuryczny. Model wydalania kwasu moczowego oraz zmiany zachodzące w wydalaniu kwasu moczowego podczas terapii losartanem obrazuje rycina 10.

W bardzo wysokich stężeniach we krwi losartan hamuje sekrecję kwasu moczowego w OAT-1, OAT-3 i MRP-4. Hamując sekrecję, losartan w warunkach doświadczalnych mógłby podnosić stężenie kwasu moczowego. W obserwacji klinicznej obserwuje się jednak spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy, co przemawia przede wszystkim za silnym wpływem losartanu na transporter URAT-1 [87].

## Wpływ allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego i wykładniki uszkodzeń narządowych

Wyniki kilku małych badań na zwierzętach (szczury z hiperurykemią, szczury poddane steroidoterapii) sugerowały, że allopurinol obniża ciśnienie tętnicze [25, 88]. Również kilka badań dotyczących wpływu inhibitora oksydazy ksantynowej na wartość ciśnienia tętniczego przeprowadzono również na ludziach. W małym, pilotowym badaniu, podczas miesięcznej terapii allopurinolem w dawce 400 mg obserwowano normalizację ciśnienia tętniczego u 4 z 5 pacjentów [89]. W innych badaniach allopurinol nie wywierał efektu hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodnym nadciśnieniem [90] oraz u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Z kolei w kontrolowanym placebo badaniu Kanbay i wsp. obserwowano istotną redukcję ciśnienia u pacjentów z hiperurykemią leczonych allopurinolem [91]. W badaniu, które objęło pacjentów po udarze, allopurinol nie spowodował istotnego spadku ciśnienia tętniczego.

Najistotniejszą pracą dotyczącą wpływu allopurinolu na wartości ciśnienia tętniczego jest praca Feiga i wsp., który przeprowadził badanie wśród młodych osób z hiperurykemią i pierwotnym nadciśnieniem tętniczym I stopnia [92]. Przyjmowanie allopurinolu związane było ze znamienym obniżeniem ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim oraz podczas całodobowej obserwacji ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Ponadto zaobserwowano znamienne zmniejszenie ładunku nadciśnienia tętniczego dla ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Efekt przyjmowania allopurinolu w przedstawianej grupie był podobny do uzyskiwanego przy zastosowaniu jednego klasycznego leku hipotensyjnego. Obniżenie ciśnienia tętniczego o 5–7 mm Hg przekłada się na 25-procentową redukcję długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Autorzy zasugerowali, że wyniki badania mogą wskazywać drogę do nowego podejścia terapeutycznego ustalanego w celu kontroli metabolicznych mechanizmów leżących u podstaw nadciśnienia tętniczego zamiast jego niespecyficznego obniżania. Oczywiście przedstawione badanie ma szereg ograniczeń wynikających z liczby osób badanych, ich doboru, krótkiego czasu trwania badania, niedokładnego zbadania mechanizmu odpowiedzialnego za obniżenie ciśnienia tętniczego oraz wpływu interwencji dietetycznej przeprowadzonej u badanych. To jednak nie umniejsza wagi pytań, które nasuwają przedstawione wyniki — jaką rolę odgrywa kwas moczowy w patogenezie nadciśnienia tętniczego i jakie są perspektywy terapeutyczne wynikające z obniżania jego stężenia.

W pracy Kostka-Jeziorny i wsp. [93, 101] badano wpływ allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego. Terapia hipotensyjna oparta była na perindoprilu lub hydrochlorotiazydzie. Allopurinol dołączano w dawce 150 mg na okres 8 tygodni. Wbrew oczekiwaniom wynikającym z wyników kilku niedawno opublikowanych prac, allopurinol nie wykazywał działania obniżającego ciśnienie tętnicze, niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia hipotensyjnego. Co więcej, nie obserwowano efektu hipotensyjnego także w podgrupie pacjentów, u których doszło do dużego obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy, co przemawia przeciwko bezpośredniej, przyczynowej roli kwasu moczowego w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Nie można wykluczyć, że efekt hipotensyjny allopurinolu jednak istnieje, ale nie jest dostatecznie duży, by ujawnił się w trakcie prowadzonego leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Pojawiają się prace mówiące o korzystnym działaniu allopurinolu na funkcje nerek u pacjentów z dną moczanową, ale także bez jej obecności. Również wyniki kilku badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazały nefroprotektoryjne działanie allopurinolu. W swoim badaniu Siu i wsp. wykazali nieistotny statystycznie hipotensyjny wpływ allopurinolu na skurczowe ciśnienie u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek, ale za to istotny statystycznie wpływ ochronny na nerki (ocena GFR) w porównaniu z grupą kontrolną [94]. W jednym z ostatnich badań wykazano, że terapia allopurinolem powoduje wzrost GFR, zmniejszenie stężenia kreatyniny, białka CRP wysokiej czułości (hsCRP, *high-sensitivity C-reaction protein*) oraz obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w obu grupach nie zmniejszyła się istotnie statystycznie proteinuria, choć dało się zauważyć korzystną tendencję do jej redukcji w grupie allopurinolu [91].

Wyniki kilku badań klinicznych wykazały, że zahamowanie oksydazy ksantynowej poprawia funkcje śródbrzońka u pacjentów z cukrzycą, chorobą wieńcową, u palaczy, a w szczególności u pacjentów z niewydolnością serca, więc może warto rozpatrywać nie tylko wpływ allopurinolu na samą wartość ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim uwzględnić jego korzystny wpływ na funkcję śródbrzońka. W jednej z pierwszych retrospektywnych prac sugerowano, że allopurinol w dawce 300 mg znacznie silniej obniża ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca niż allopurinol w dawce 100 mg [95]. Istnieją również rozbieżne wyniki badań wpływu oksypurinolu na remodelling lewej komory u pacjentów z niewydolno-

ścią serca. Najprawdopodobniej tak rozbieżne wyniki można tłumaczyć inną zastosowaną dawką leku.

U szczurów z wyidukowanym farmakologicznie naciśnieniem otrzymujących dietę wysokosodową, allopurinol opóźnił progresję przerostu lewej komory, co potwierdza, że wysokie stężenie kwasu moczowego może być ważnym czynnikiem uszkodzeń narządowych.

Z badań na modelach zwierzęcych wiadomo, że allopurinol zmniejsza liczbę komorowych zaburzeń rytmu serca i poprawia przepływ wieńcowy, a u pacjentów po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass graft*) powoduje redukcję incydentów niedokrwiennych oraz ograniczenie w okresie pooperacyjnym stosowania leków inotropowych [96, 97], choć nie wszystkie wyniki badań to potwierdzają. Mamy również dowody, że allopurinol obniża stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *brain natriuretic peptide*) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [98].

Wysokie stężenie kwasu moczowego wiąże się z większą sztywnością naczyń, choć badań w zakresie wpływu allopurinolu na ten parametr w dotychczasowej literaturze jest niewiele. Allopurinol wywiera korzystne działanie na podatność aorty alternatywnym szlakiem niezależnym od efektu hipourykemicznego. Jedną z możliwości działania allopurinolu na podatność naczyń jest zahamowanie form rodników nadtlenkowych, a przez to zmniejszenie steru oksydacyjnego w ścianie naczynia. Wyniki ostatnich badań potwierdziły zależność między wskaźnikiem wzmocnienia (AIx, *augmentation index*) i ciśnieniem tętna a produkcją anionu nadtlenkowego. W kolejnym badaniu terapia 300 mg allopurinolu u pacjentów z hiperurykemią i prawidłową funkcją nerek spowodowała obniżenie CRP i ciśnienia tętniczego [91], a że podniesione stężenie CRP jest związane z podwyższonym wskaźnikiem wzmocnienia, więc być może allopurinol obniża AIx poprzez działanie przeciwzapalne.

Kolejnym badaniem potwierdzającym korzystny pozahipourykemiczny wpływ allopurinolu na endotelium jest praca George i wsp., w której porównywano wpływ allopurinolu (300, 600 mg), probenecidu (1000 mg) *v.* placebo po miesięcznej terapii [99]. Funkcję śródbłonna oceniano za pomocą pletyzmografii okluzyjnej tętnicy. Allopurinol w dawce 600 mg/dobę spowodował znamienny wzrost przepływu z tętnicy w odpowiedzi na acetylocholinę w porównaniu z 300 mg i placebo. Moczanopędny probenecid, który w porównywalnym stopniu obniżył stężenie kwasu moczowego, nie wywarł żadnego skutku na funkcję śródbłonna. Równoczesne podanie we wlewie acetylocholinę i witaminy C wykazało, że al-

lopurinol w dawce 600 mg/dobę całkowicie redukuje stres oksydacyjny wrażliwy na wysokie dawki witaminy C. Warty podkreślenia jest fakt, że zwiększenie dawki allopurinolu z 300 mg do 600 mg dziennie poprawiło funkcję śródbłonna o 52%, podczas gdy dodatkowa redukcja urykemii była relatywnie mała i wynosiła 17%. Omówione badanie, choć nie dotyczyło wpływu na prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) dostarczyło kilku ważnych danych. Po pierwsze, dowiedziano się o korzystnym efekcie allopurinolu zależnym od dawki, po drugie, że korzystne działanie nie jest związane z mechanizmem obniżania kwasu moczowego (bo probenecid nie miał wpływu na przepływ), a po trzecie, że allopurinol jest silniejszym antyoksydantem niż witamina C (choć w krytyce badania podważa się, że dawka 25 mg/ml witaminy C mogła być za mała, jednak w badaniach klinicznych i doświadczalnych jest to dawka standardowa). Zwracała uwagę jednak duża (600 mg) dawka allopurinolu.

Wyniki badania potwierdzającego korzystny wpływ allopurinolu na funkcję endotelium u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca opublikowali Farquaharson i wsp. [100].

Pośrednim potwierdzeniem korzystnego wpływu allopurinolu na podatność aorty są wyniki badania dotyczącego wpływu allopurinolu na ciśnienie centralne u pacjentów po udarach [101]. Chorym, oprócz standardowych leków po udarze, podawano allopurinol w dawce 300 mg dziennie. Przed badaniem i po 8 tygodniach dokonywano pomiarów tradycyjnych ciśnienia tętniczego, analizy fali ciśnienia centralnego, wskaźnika wzmocnienia AIx, AIx skorygowanego względem częstotliwości akcji serca 75 (AIx75) oraz czasu powrotu fali odbitej (Tr). W grupie allopurinolu AIx uległ znamiennemu zmniejszeniu, natomiast w grupie placebo wskaźnik wzmocnienia uległ istotnemu zwiększeniu. Także AIx75 w grupie allopurinolu zmniejszył się, a w grupie placebo wzrósł. W grupie poddanej terapii inhibitorem oksydazy ksantynowej nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy zmianą AIx75 a zmianą stężenia kwasu moczowego. Czas powrotu fali odbitej uległ niewielkiemu zwiększeniu pod wpływem terapii allopurinolu, co informuje o spadku fali tętna. W badaniu nie obserwowano istotnych zmian wartości SBP i DBP w pomiarze tradycyjnym.

W pracy Kostka-Jeziorni i wsp. [102] wykazano, że allopurinol zwiększa podatność aorty niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia hipotensyjnego, natomiast efekt ten jest istotnie zależny od wyjściowej wartości szybkości fali tętna w aorcii. Wykazano również, że wpływ allopurinolu na szybkość fali tętna w aorcii nie jest istotnie zależny od efektu hipo-

urykemicznego, choć istnieje tendencja do większej poprawy podatności aorty w przypadku większego spadku stężenia kwasu moczowego. Jedną z możliwości działania allopurinolu na podatność naczyń jest zahamowanie form rodników nadtlenkowych, a przez to zmniejszenie stresu oksydacyjnego w ścianie naczyń. Ostatnie badania potwierdziły zależność między AIx i ciśnieniem tętna a produkcją anionu nadtlenkowego.

Niewątpliwie ważną kwestią byłoby ustalenie, czy zmniejszenie PWV lub odbicia fali tętna pod wpływem terapii allopurinolem wiąże się z jednoczesnym zmniejszeniem występowania incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od normalizacji klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponieważ zwiększona PWV ma negatywny wpływ na narządy docelowe (co można ocenić na podstawie wskaźnika przerostu masy lewej komory, albuminurii, GFR oraz grubości kompleksu intima-media), a powikłania narządowe uważa się za pośrednie punkty końcowe dla incydentów sercowo-naczyniowych, logiczne jest przypuszczenie, że im większe jest zmniejszenie sztywności tętnic, tym większe zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych podczas długoterminowego leczenia hipotensyjnego, a nawet hipourykemicznego za pomocą allopurinolu. Jednak niezależna wartość predykcyjna zmniejszenia PWV i AIx pod wpływem allopurinolu jako wskaźników ochrony przed incydentami sercowo-naczyniowymi wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

### **Wpływ losartanu na uszkodzenia narządowe i redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego a efekt hipourykemiczny**

Hipoteza zakładająca, że wpływ leków hipotensyjnych na stężenie kwasu moczowego może mieć znaczenie dla efektywności redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, pochodzi z obserwacji dotyczących diuretyków tiazydowych. Diuretyki są często stosowanymi lekami w politerapii, a ich znanym działaniem niepożądanym jest wywołanie hiperurykემii lub ataku dny moczanowej. Alderman i wsp. [103] wykazali, że w nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność pomiędzy indukowanym diuretykiem wzrostem stężenia kwasu moczowego a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. W subanalizie badania SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) [104], przeprowadzonego na 4327 pacjentach z izolowanymi nadciśnieniem tętniczym, w pięcioletniej obserwacji leczenia diuretykiem (chlortalidon) *v.* placebo, zaobserwowano, że wśród leczonych diuretykiem uzyskiwano istotne zmniejszenie częstości incydentów wieńco-

wych tylko w tej grupie pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy nie uległo zwiększeniu o więcej niż 1 mg/dl. W grupie chorych z dużym wzrostem stężenia kwasu moczowego korzyści mierzone redukcją ryzyka wieńcowego były porównywalne z placebo.

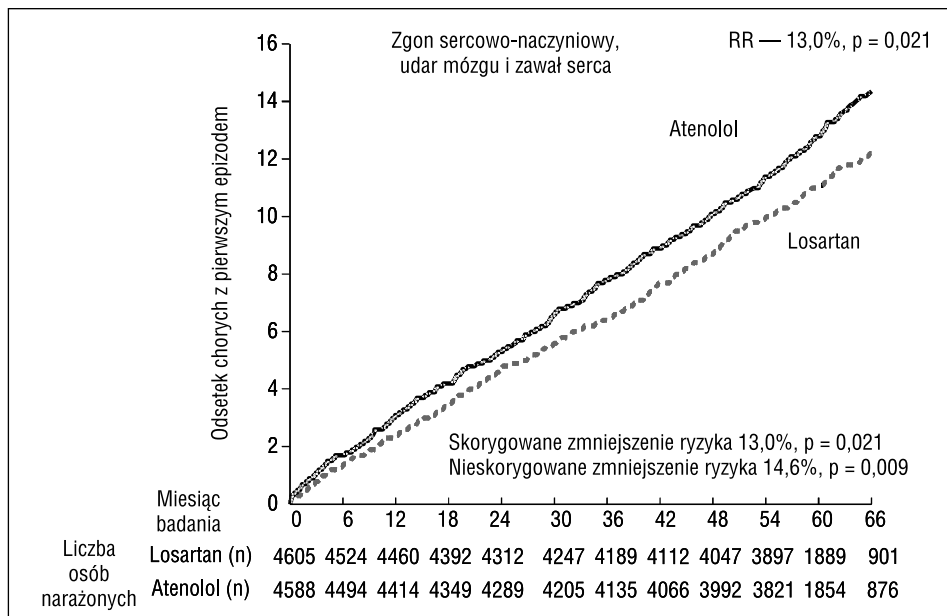
Pierwszym dużym badaniem, którego wyniki wykazały korzystny klinicznie wpływ leczenia hipotensyjnego na stężenie kwasu moczowego, było badanie LIFE z losartanem (*The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*). Wyniki sugerowały, że korzystniejszy wpływ losartanu niż atenololu na redukcję zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej może być spowodowany odmiennym wpływem terapii na wartość kwasu moczowego. W badaniu wykazano przewagę losartanu nad atenololem u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory w zakresie osiągnięcia złożonego punktu końcowego (zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu) (ryc. 11).

Bazując na hipotezach, że wyjściowe stężenie kwasu moczowego wpływa na częstość powikłań, a losartan, poza kontrolą ciśnienia tętniczego, będzie skutecznie zapobiegał wzrostowi stężenia kwasu moczowego w czasie przewlekłej terapii, uzyskano wyniki, które mogą potwierdzać koncepcję, że korzystny wpływ na stężenie kwasu moczowego może być dodatkowym mechanizmem pozahipotensyjnym prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego. W grupie leczonej losartanem uzyskano 15-procentową redukcję ryzyka względnego powikłań w stosunku do grupy leczonej atenololem, co w 29% można było wyjaśnić wpływem sartanu na stężenie kwasu moczowego. Kwas moczowy okazał się więc rzeczywistym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a po uwzględnieniu innych czynników pozostawał istotny u kobiet (ryc. 12) [105].

Pacjenci z grupy losartanu (86%) i 85% z grupy atenololu przyjmowało dodatkowo hydrochlorotiazyd. U 373 pacjentów populacji badania LIFE wystąpił co najmniej jeden atak dny moczanowej. Znając mechanizm działania diuretyków i losartanu oraz ich wpływ na urykemię, losartan wydaje się najbardziej odpowiednim lekiem do połączenia z hydrochlorotiazylem u pacjentów z hiperurykemią.

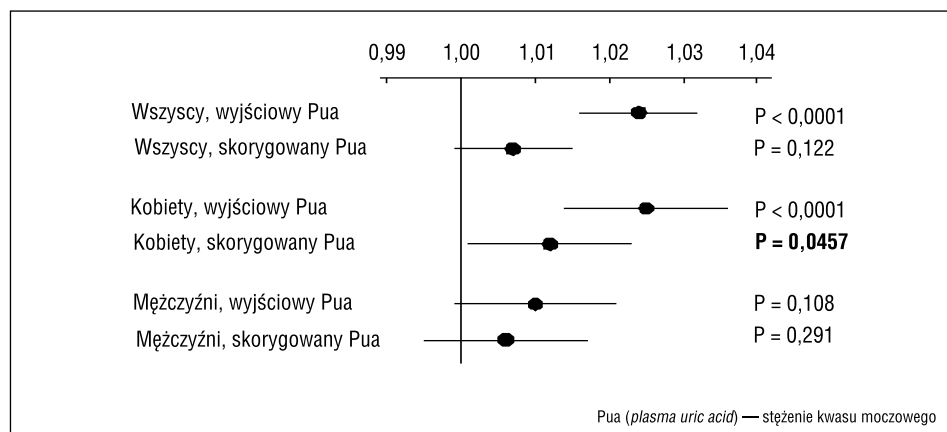
### **Jaki cel — zmniejszenie hiperurykემii czy zahamowanie oksydazy ksantynowej?**

Przedstawione obserwacje dotyczące korzyści związanych z zastosowaniem dwóch leków, które w odmiennym sposób przeciwdziałają hiperurykემii, nie pozwalają rozstrzygnąć, czy ewentualnym dodatkowym elementem redukcji ryzyka sercowo-naczyniowe-



Rycina 11. Pierwotny złożony punkt końcowy — badanie LIFE

Figure 11. Composite of cardiovascular end point — LIFE



Rycina 12. Stężenie kwasu moczowego a ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji badania LIFE

Figure 12. Serum uric acid and cardiovascular risk — LIFE

go związanym z hiperurykemią powinno być obniżenie działającego niekorzystnie wysokiego stężenia kwasu moczowego niezależnie od mechanizmu działania leku czy też specyficzne zahamowanie aktywności oksydazy ksantynowej, gdzie obniżenie stężenia kwasu moczowego może być tylko markerem skuteczności działania leku. Znając mechanizm działania allopurinolu i opisane wyżej wyjaśnienie proaterogennego działania hiperurykემii związanej z nadmierną produkcją kwasu moczowego w warunkach niedotlenienia, można wnosić, że nawet przedstawione korzystne działania allopurinolu, które wiążą się z obniżeniem stężenia kwasu moczowego, nie stanowią dowodu, że hiperurykemia *per se* odgrywa istotną rolę w rozwoju nadciśnie-

nia i jego powikłań. Także porównanie z losartanem jest trudne do interpretacji ze względu na korzystny efekt hipotensyjny tego sartanu, który prawdopodobnie nie jest istotny w przypadku allopurinolu. Wymaga to zatem dalszych badań porównawczych efektów obniżenia stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu i środków moczanopędnych. Porównywalne korzyści związane z zastosowaniem tych dwóch metod obniżenia stężenia kwasu moczowego sugerowałyby, że hiperurykemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowym, natomiast przewaga allopurinolu sugerowałaby, że istotny jest mechanizm ograniczenia stresu oksydacyjnego poprzez hamowanie oksydazy ksantynowej.



## Czy hiperurykemia jest celem terapii w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym?

Niezależnie od ustalenia, który mechanizm ingerencji w metabolizm kwasu moczowego jest korzystniejszy, dotychczasowe obserwacje nie pozwalają jednoznacznie na wyciągnięcie wniosku, że ograniczenie hiperurykემii powinno stać się kolejnym elementem terapii pozahipertensyjnej nakierowanej na prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jednak wyniki badań dotyczących losartanu i allopurinolu, a w szczególności zależność redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych pod wpływem losartanu od jego efektu hipourykemicznego oraz poprawa funkcji śródbłonna i podatności aorty przez allopurinol niezwiązana z efektem hipotensyjnym, natomiast zależna od stężenia kwasu moczowego sugerują, że badania wyjaśniające poprawność hipotezy, że hiperurykemia jest celem terapii w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego, powinny być nadal prowadzone. Wydaje się, że niezbędne byłoby przeprowadzenie dużego, wielośrodkowego prospektywnego badania klinicznego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i normourykemią/hiperurykemią oceniającego wpływ inhibitora oksydazy ksantynowej na częstość incydentów sercowo-naczyniowych; badania podobnego do tych, które w przypadku statyn (HPS, *Heart Protection Study*) i ASA (HOT, *Hypertension Optimal Treatment*) dały wynik pozytywny i wprowadziły te leki jako elementy prewencji sercowo-naczyniowej, a w przypadku witaminy E (HOPE, *The Heart Outcomes Prevention Evaluation*) dało wynik negatywny, rozstrzygając wątpliwości.

### Streszczenie

Ponad sto lat temu zwrócono uwagę na związek pomiędzy podwyższonym stężeniem kwasu moczowego a chorobami sercowo-naczyniowymi. Pomimo wystarczającej wiedzy dotyczącej tego związku, nadal mało uwagi poświęca się temu ważnemu zagadnieniu. Zaproponowano kilka patofizjologicznych mechanizmów łączącym stężenie kwasu moczowego z chorobą sercowo-naczyniową na poziomie komórkowym i tkankowym, włączając proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, stymulację stanu zapalnego i możliwość działania prozakrzepowego poprzez aktywację płytek. Niniejsze opracowanie przedstawia potencjalne mechanizmy, poprzez które podwyższone stężenie kwasu moczowego może mieć

związek z chorobami sercowo-naczyniowymi. Autorzy próbowali również odpowiedzieć na pytanie, czy obniżenie stężenia kwasu moczowego za pomocą losartanu czy allopurinolu może stać się kolejnym w celu terapii w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**słowa kluczowe:** hiperurykemia, kwas moczowy, losartan, allopurinol, leki moczanopędne  
*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 4, strony 219–238.*

### Piśmiennictwo

1. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze 2008* (supl. C).
2. Culleton B.F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
3. Ostrander L.D. Jr, Lamphiea D.E. Coronary risk factors in a community. Findings in Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1976; 53 (1): 152–156.
4. Coronary Drug Project Research Group: Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J. Chronic. Dis.* 1976; 29 (9): 557–569.
5. Klein R, Klein B.E., Cornoni J.C. i wsp. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132 (3): 401–410.
6. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini i wsp. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 457–463.
7. Grajek S. Nadciśnienie tętnicze u mężczyzn w wieku 40–59 lat. Cz. III. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy u hiper- i normotoników. Zależność kwasu moczowego od ciśnienia tętniczego, czasu, trwania choroby, wieku, cholesterolu i ciężaru ciała. *Kard. Pol.* 1983; 26: 149–156.
8. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Związek hiperurykემii z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK. *Nadciśnienie Tętnicze 2008*; 3 (12): 190–199.
9. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15–18.
10. Bulpitt C.J. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br. Heart J.* 1975; 37: 1210–1215.
11. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. i wsp. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 121: 11–18.
12. Frohlich E.D. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 270: 354–359.
13. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T. i wsp. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–639.
14. Stanton J.R., Freis E.D. Serum uric acid concentration in essential hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1947; 66: 193–194.
15. Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. i wsp. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 817–827.
16. Talbot J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore).* 1960; 39: 405–467.

17. Beck L.H. Clinical disorders of uric acid metabolism. *Med. Clin. North Am.* 1981; 65: 401–406.
18. Tykarski A. Mechanizm hiperurykemii oraz ocena wpływu leków hipotensyjnych na transport kwasu moczowego i jego prekursorów w nefronie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 1997.
19. Tykarski A., Łopatka P., Posadzy-Mańczyńska A. i wsp. Mechanizm hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym ciężkim, opornym na leczenie. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 8 (6): 411–423.
20. Holmes W.E.N., Kelley N.W., Wynguarden J.B. The kidney and uric acid excretion in man. *Kidney Int.* 1972; 2: 115–118.
21. Simon N.M., Jon E., Smucker M.D. Differential uric acid excretion in essential and renal hypertension. *Circulation* 1969; 39: 121–128.
22. Facchini F., Chen Y.D., Hollenbeck C.B. i wsp. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1999; 266 (21): 3008–3011.
23. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. i wsp. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn. Heart J.* 2003; 44 (4): 527–536.
24. Herman J.B., Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet* 1982; 2: 240–249.
25. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. i wsp. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1110.
26. Ferris T.F., Gordon P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am. J. Med.* 1968; 44: 359–365.
27. Mazzali M., Kanellis J., Han L. i wsp. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a bloodpressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 282: 991–997.
28. Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F. i wsp. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 913–923.
29. Laragh J.H., Wilkins R.W. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of arterial hypertension. *Boston Med.* 1957; 69: 374–378.
30. Oren B.G., Rich M., Belle M.S. Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricacidemic agent. *JAMA* 1958; 168: 2128–2131.
31. Bengtsson C. Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents. *Acta Med. Scand.* 1972; 191: 433–438.
32. Wing L.M., West M.J., Graham J.R. i wsp. Long-acting and short-acting diuretics in mild essential hypertension. *Clin. Exp. Hyp.* 1982; A4: 1429–1434.
33. Langford H.G., Blaufox M.D. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful. Analysis of data from the Hypertension Detection Follow-up Program. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 645–650.
34. Leary W.P., Reyes A.J., Acosta-Barrios T. Effects of captopril, hydrochlorothiazide and their combination on timed urinary excretion of water and electrolytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7: 856–860.
35. Tykarski A., Łopatka P., Banaszak F. i wsp. Porównanie wpływu hydrochlorotiazidu i indapamidu na transport kwasu moczowego w nefronie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Int. Med. J. Exp. Clin. Res. Suppl.* 1996; 4: 411–425.
36. Araoye M.A., Chang M.Y., Khatri I.M. i wsp. Furosemide compared with hydrochlorothiazide. Long-term treatment of hypertension. *JAMA* 1978; 240: 1863–1865.
37. Emmerson B.T. Uricosuric diuretics. *Kidney Int.* 1980; 18: 677–680.
38. Malini P.L., Strocchi E., Ambrosioni E. i wsp. Longterm antihypertensive metabolic and cellular effects of enalapril. *J. Hypertens.* 1984; 2: 101–110.
39. Leary W.P. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1987; 1: 29–33.
40. Leary W.P., Reyes A.J., Maharay B. Captopril once daily as monotherapy in patients with hyperuricemia and essential hypertension. *Lancet* 1985; 4: 1–3.
41. Gomez H.J., Walker J.F., Monclos F. Enalapril attenuates hydrochlorothiazide-induced hypokaliemia, hyperglycemia, hyperuricemia and hypercholesterolemia. *Diuretics* 1984; 3: 263–265.
42. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A, et al. Mechanism of hyperuricemic action of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 1): 219–222.
43. Labeeuw M., Pozet N., Zech P.Y. i wsp. Influence of acute administration of ramipril on the excretion of uric acid. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss* 1987; 80 (6): 870–874.
44. Wilkinson R., Stevens I. Renal function, exchangeable sodium, potassium and plasma renin in essential hypertensives treated with atenolol and propranolol. *Roy. Soc. Med. Int.* 1980; 19: 47–53.
45. Rizos E., Bairaktari E., Kostoula A. i wsp. The Combination of Nebivolol plus Pravastatin is Associated with a More Beneficial Metabolic Profile Compared to that of Atenolol plus Pravastatin in Hypertensive Patients with Dyslipidemia: A Pilot Study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8: 127–134.
46. Andersson O., Berglund G., Descamps R. i wsp. Sotalol and metoprolol comparison of their anti-hypertensive effect. *Eur. J. Clin. Pharm.* 1981; 21 (2): 87–92.
47. Tykarski A. Wpływ nifedypiny na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1991; 86: 177–182.
48. Zawadzki J., Grenda R., Januszewicz P. Effect of nifedipine on tubular handling of uric acid in transplanted kidney on cyclosporine A treatment. *Nephron.* 1995; 70: 77–81.
49. Pupek-Musialik D., Tykarski A., Rutz A. Wpływ nifedypiny na funkcję cewki proksymalnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994; 91: 193–200.
50. Yeung P.K.F., Buckley S.J., Hung O.R. i wsp. Effect of Diltiazem on Plasma Concentrations of Oxypurines and Uric Acid. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19 (3): 286–291.
51. Hatch M., Freel R., Vaziri N. Effects of the specific angiotensin II receptor antagonist Losartan on urate homeostasis and intestinal urate transport. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 276: 187–193.
52. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Liberopoulos E.N. i wsp. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. A subgroup analysis of the GREck Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 118–127.
53. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 269–276.

54. Achimastos A., Liberopoulos E., Nikas S. i wsp. The effects of addition of micronized fenofibrate on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 59–63.
55. Caspi D., Lubart E., Graff E. i wsp. Effect of mini-dose aspirin in renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 200; 43 (1): 103–108.
56. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E. i wsp. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-causing aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78: 6853–6862.
57. Davies K.J., Sevanian A., Muakkassah-Kelly S.F. i wsp. Uric acid-iron ion complexes: a new aspect of the anti-oxidant functions of uric acid. *Biochem. J.* 1986; 235: 747–754.
58. Simie M.G., Jovanovic S.V. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1989; 111: 5778–5782.
59. Paini A., Boutouyrie P., Calvet D. i wsp. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension* 2006; 47: 371–376.
60. Hink HU. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating *in vivo* activity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1402–1408.
61. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. i wsp. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2619–2624.
62. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. i wsp. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005; 67 (5): 1739–1742.
63. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840–844.
64. Gu L., Okada Y., Clinton S.K. i wsp. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell* 1998; 2: 275–281.
65. Toma I., Kang J., Meer E. i wsp. Uric acid triggers renin release via a macula densa-dependent pathway. Presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; November 2007; San Francisco, CA. F-PO240.
66. Wortmann R.L. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005; 17: 319–324.
67. Walter-Sack I., de Vries J.X., Kutschker C. i wsp. Disposition and uric acid lowering effect of oxipurinol: comparison of different oxipurinol formulations and allopurinol in healthy individuals. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 49: 215–220.
68. Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K. i wsp. Pilot study of uricosuric effect of DuP-, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 42: 333–335.
69. Devgun M.S., Dhillon H.S. Importance of diurnal variations on clinical value and interpretation of serum urate measurements. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 110–115.
70. Burnier M., Hagman M., Nussberger J. i wsp. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 1995; 25: 602–609.
71. Burnier M., Roch-Ramel F., Brunner H.R. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int.* 1996; 49: 1787–1790.
72. Sica D.A., Fakhry I., Farthing D. i wsp. Organic anion transport and the renal handling of losartan [abstract]. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 178A.
73. Sweet C.S., Bradstreet D.C., Berman R.S. i wsp. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 1035–1040.
74. Burnier M., Pechere-Bertschi A., Nussberger J. i wsp. Studies of the renal effects of angiotensin II receptor blockade: the confounding factor of acute water loading on the action of vasoactive systems. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 108–115.
75. Weber M.A., Byyny R.L., Pratt J.H. i wsp. Blood pressure effects of the angiotensin receptor blocker, losartan. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 405–411.
76. Grossman E., Peleg E., Carroll J. i wsp. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 1041–1044.
77. Soffer B.A., Wright J.T., Pratt J.H. i wsp. Effects of losartan on background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112–117.
78. Sica D.A., Kelleher N., Gehr T.W.B. i wsp. Losartan and uric acid in chronic renal failure and end-stage renal disease [abstract]. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 103A.
79. Minghelli G., Seydoux C., Goy J.J. i wsp. Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 268–271.
80. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.
81. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A. i wsp. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447–452.
82. Roch-Ramel F., Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol. Sci.* 1999; 14: 80–84.
83. Anzai N., Miyazaki H., Noshiro R. i wsp. The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT-1 *via* its C-terminal. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 45942–45950.
84. Ichida K., Hosoyamada M., Kimura H. i wsp. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int.* 2003; 63: 143–155.
85. Van Aubel R.A., Smeets P.H., Peters J.G. i wsp. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 595–603.
86. Edwards R.M., Trizna W., Stack E. i wsp. Interaction of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush-border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 276: 125–129.
87. Sato M., Iwanaga T., Mamada H. i wsp. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. *Pharmaceutical Research* 2008; 25 (3): 639–646.
88. Wallwork C.J., Parks D.A., Schmid-Schonbein G.W. Xanthine oxidase activity in the dexamethasone-induced hypertensive rat. *Microvascular Research* 2003; 66: 30–37.
89. Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A. i wsp. Nephron Number, Uric Acid, and Renal Microvascular Disease in the Pathogenesis of Essential Hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66: 281–287.
90. Butler R., Morris A.D., Belch J.J. i wsp. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 746–751.

91. Kanbay M., Ozkara A., Selcky Y. i wsp. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int. Urol. Nephrol.* 2007; 39: 1227–1233.
92. Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (8): 924–932.
93. Kostka-Jeziorny K., Uruski P., Tykarski A. Wpływ allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13 (3): 175–191.
94. Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K.H. i wsp. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability in lowering serum uric acid level. *Am. J. Kid. Dis.* 2006; 47: 51–59.
95. Struthers A.D., Donnan P.T., Lindsay P. i wsp. Effect of allopurinol on mortality and hospitalizations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87: 229–234.
96. Hopson S.B., Lust R.M., Sun Y.S. i wsp. Allopurinol improves myocardial reperfusion in a xanthine oxidase free model. *J. Natl. Med. Assoc.* 1995; 87: 480–484.
97. Johnson W.D., Kayser K.L., Brenowitz J.B. i wsp. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am. Heart J.* 1991; 121: 20–24.
98. Gavin A.D., Struthers A.D. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91: 749–753.
99. George J., Carr E., Davies J. i wsp. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508–2516.
100. Farquarson C.A.J., Butler R., Hill A. i wsp. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221–226.
101. Khan F., George J., Wong K. i wsp. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc. Therapeutics* 2008; 26: 247–252.
102. Kostka-Jeziorny K. Wpływ allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego, podatność aorty i parametry funkcji nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od nasilenia efektu hipourykemicznego i stosowanej terapii hipotensyjnej. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego. Poznań 2009.
103. Alderman M.W., Cohen H., Madhavi C. i wsp. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–150.
104. Franse L.V. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1149–1154.
105. Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE Study. *Kidney Inter.* 2004; 8: 1041–1049.
106. Elliot W.J., Calhoun D.A., DeLucca P.T. i wsp. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate essential hypertension: data from a multicenter, randomized, double-blind, 12-week trial. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1166–1179.
107. Wurzner G., Gerster J.C., Chioloro A. i wsp. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1855–1860.
108. Hamada T., Hisatome I., Kinugasa Y. i wsp. Effects of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in health subjects. *Intern. Med.* 2002; 41: 793–797.
109. Puig J.G., Torres R., Ruilope L.M. AT1 blockers and uric acid metabolism: are there relevant differences? *J. Hypertens.* 2002; 20 (supl. 5): 29–31.
110. Kamper A.L., Nielsen A.H. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation* 2001; 72: 671–674.