

# Wpływ allopurynolu na prędkość fali tętna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej

## Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on pulse wave velocity depending on antihypertensive therapy

### Summary

**Background** Arterial hypertension is commonly associated with hyperuricemia. Numerous clinical studies have shown that xanthine oxidase inhibition improves endothelial function in patients with diabetes, or chronic heart failure smokers. Allopurinol appears to have effect on endothelial function in hypertensives in contrast to uricosuric agents. It is possible that there may be an alternative mechanism by which allopurinol improves arterial wave reflection. One possible mechanism for the action of allopurinol on arterial wave reflection is inhibition of superoxide anion formation and therefore, a reduction in oxidative stress damage to the vascular wall. Recent studies have confirmed that augmentation index (AIx) and pulse pressure amplification correlate with superoxide anion production. Recently, treatment with 300 mg allopurinol for 3 months in patient with hyperuricemia and normal renal function has been shown to lower C-reactive protein levels and blood pressure, and because elevated C-reactive protein levels are associated with increased AIx, it is possible that allopurinol might have affected through an antiinflammatory effect. The aim of our study was to determine the effects of allopurinol on pulse wave velocity depending on angiotensin converting enzyme inhibitor or thiazide therapy.

**Material and methods** The study was carried out in years 2006–2008 in the Department of Hypertension, Angiology and Internal Diseases, University of Medical Sciences in Poznan. Sixty six patients with primary, mild-moderate

arterial hypertension diagnosis based on traditional measurements were qualified for research. The patients with suspected or diagnosed secondary hypertension, white-coat hypertension, unstable coronary heart disease, history of myocardial infarction, diabetes and other coexisting chronic illness were excluded. Patients aged 25 to 70 (mean age  $46,17 \pm 10,89$ ) have been studied. Antihypertensive therapy was based on perindopril ( $n=35$ ) and hydrochlorothiazide ( $n=31$ ). After 8 weeks of antihypertensive therapy, allopurinol 150 mg daily was added for 2 months. Vitits were conducted in the morning. Following 1-h of rest, blood was withdrawn for measurement of urate, urea, creatinine, glucose, renin activity, liver function tests, electrolytes, plasma lipids, morphology. Blood pressure was recorded using a validated automated device OMRON 705IT and full clinical history was taken. Ambulatory blood pressure monitoring was made. Twenty-four-hour urate excretion was evaluated. Pulse wave velocity (PWV) was assessed noninvasively, using the validated COMPLIOR analysis system. Measurements were taken at baseline, after 8 of weeks antihypertensive therapy and after next 8 of weeks antihypertensive therapy with allopurinol addition. **Results** After treatment with allopurinol, PWV decreased from  $11,13 \pm 1,64$  to  $10,22 \pm 1,40$  m/s ( $\Delta -0,91$ ). The mean PWV in P group, after allopurinol treatment, decreased from  $10,74 \pm 1,45$  m/s to  $10,02 \pm 1,21$  m/s ( $p=0,00008$ ), in H group PWV decreased from  $11,58 \pm 1,74$  m/s to  $10,44 \pm 1,59$  m/s ( $p=0,00002$ ).

### Conclusions

1. Allopurinol treatment significantly reduced pulse wave velocity regardless of the type of antihypertensive therapy.
2. In spite of no significant changes in blood pressure after allopurinol treatment, effect of allopurinol therapy on pulse

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

wave velocity correlated with changes of systolic blood pressure and pulse pressure.

3. Allopurinol reduces uric acid concentration regardless of the type of antihypertensive therapy.

**key words:** pulse wave velocity, arterial stiffness, allopurinol  
*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 4, pages 246–257.*

## Wstęp

W ostatnich latach zaczęto doceniać znaczenie sztywności tętnic, szybkość odbicia fali tętna i w konsekwencji wysokość ciśnienia centralnego w aorcie w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Sztywność tętnic wynikająca z odbicia fali tętna od tętniczek oporowych oraz wskaźnik wzmocnienia są obecnie uznawane za najważniejsze determinanty wzrostu ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna wraz z wiekiem pacjenta. W związku z tym ocena tych parametrów jest coraz częściej wykorzystywana do klinicznej oceny chorych z nadciśnieniem tętniczym i różnymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Korzystny wpływ leków hipotensyjnych na podatność tętnic wynika z oddziaływania na ścianę naczynia (bezpośrednia poprawa podatności, *pressure-independent*) albo z obniżenia wartości ciśnienia tętniczego (pośrednia poprawa, *pressure-dependent*). Korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) na prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) jest rezultatem obu tych procedur. Inhibitor konwertazy angiotensyny zmniejsza stężenie angiotensyny II (AT, *angiotensin*) w osoczu, co w konsekwencji powoduje efekt wazodylatacyjny, a tym samym hipotensyjny. Ponadto ACEI poprzez szerokie spectrum oddziaływania (blokowanie tkankowej AT, hamowanie aktywności współczulnej, poprawę dysfunkcji śródbłonna, zmniejszenie uwalniania czynników wzrostu) bezpośrednio poprawia podatność aorty. Wydaje się, że wpływ hydrochlorotiazydu na PWV zależy wyłącznie od mechanizmu hipotensyjnego.

Wysoka częstotliwość występowania hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym pozwala przypuszczać, że zjawisko to ma implikacje kliniczne. Już na podstawie starszych badań wysuwano wniosek, iż względne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym rośnie ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy [1]. W ostatnich latach ponownie zainteresowano się 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 [2–8].

W 1966 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zezwoliła na stosowanie allopurinolu w leczeniu dny moczanowej. Lek ten obniża stężenie kwasu moczowego, zmniejszając jego produkcję poprzez inhibicję oksydazy 1-ksantynowej na zasadzie mechanizmu kompetycyjnego z naturalnymi purynami. Lek kompetycyjnie hamuje oksydazę ksantynową w niskich stężeniach, zaś w wysokich jest inhibitorem niekompetycyjnym. Doniesienia na temat wpływu allopurinolu na wysokość ciśnienia tętniczego są niejednoznaczne, natomiast oddziaływanie leku na podatność aorty nie było do tej pory opisywane.

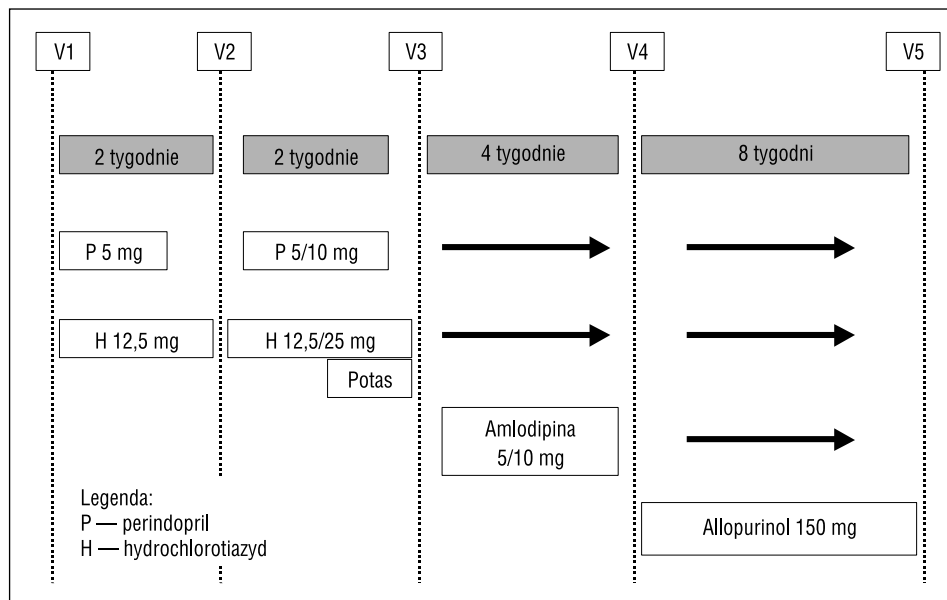
## Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu allopurinolu na PWV u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej opartej na ACEI lub diuretyku tiazydowym, a więc leków hipotensyjnych o odmiennym oddziaływaniu na stężenie kwasu moczowego. Zastosowano dwa schematy leczenia: perindopril + allopurinol i hydrochlorotiazyd + allopurinol.

## Materiał i metody

Pacjenci byli rekrutowani z poradni lekarzy rodzinnych na terenie Poznania. We wstępnej fazie selekcji oceniono 98 osób z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym (według kryteriów *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology 2006* — ESH/ESC 2006) na podstawie tradycyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim.

Badania przeprowadzono w latach 2006–2008 w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały: wyrażenie pisemnej zgody, wiek 25–70 lat oraz stwierdzone nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane nielezione. W przypadku wątpliwości dotyczących ewentualnej wtórnej przyczyny nadciśnienia chorzy byli hospitalizowani w klinice, gdzie rozszerzano diagnostykę obrazową i laboratoryjną. Osoby z wtórnym charakterem nadciśnienia, „nadciśnieniem białego fartucha”, współistniejącymi innymi chorobami (m.in. cukrzycą, kardiomiopatią, wadami zastawko-



Rycina 1. Schemat badania

Figure 1. Study design

wymi, niewydolnością skurczową serca, chorobami hematologicznymi, nowotworami złośliwymi, marskością wątroby, niewydolnością nerek, chorobami neurologicznymi i psychicznymi) nie zakwalifikowano do badania. Z udziału w nim wykluczono także kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę oraz osoby, u których stwierdzono migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca, utrudniające wiarygodny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego. Nieprawidłowości biochemiczne (m.in. PRA [*plasma renin activity*] > 6,9 ng/ml/godz., glukozy > 7,0 mmol/l, potasu < 3,5 mmol/l lub > 5,5 mmol/l, kreatyniny > 1,2 mg/dl) również stanowiły kryterium wykluczające z udziału chorych w badaniu.

W trakcie badania z grupy poddanej skринingowi wyeliminowano 14 pacjentów, między innymi z powodu świeżo wykrytej cukrzycy typu 2, „nadciśnienia białego fartucha”, wtórnego charakteru nadciśnienia. Po otrzymaniu wyczerpujących informacji dotyczących badania (w formie ustnej i pisemnej) wszyscy wytypowani pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w przedsięwzięciu. Jego szczegóły zostały opisane w protokole, zatwierdzonym przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała Nr 1254/05).

Ostatecznie badanie objęło 84 pacjentów w wieku 25–69 lat z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, zrandomizowanych do dwóch podgrup otrzymujących leczenie hipotensyjne oparte na perindoprylu lub hydrochlorotiazydzie. W dalszych etapach badania wykluczono 18 chorych z następujących przyczyn:

— konieczność zmiany leków hipotensyjnych/allopurinolu z powodu wystąpienia działań ubocznych: wysypka po hydrochlorotiazydzie — 1 osoba; wysypka po allopurinolu — 3 osoby; uporczywy, suchy kaszel uniemożliwiający terapię perindoprylem — 4 osoby);

— rezygnacja z udziału w badaniu — 5 osób;

— brak współpracy z chorym/niedotrzymanie wyznaczonych terminów wizyt kontrolnych — 5 osób

Ostatecznie pełny cykl badań przeprowadzono u 66 pacjentów, którzy zostali ujęci w analizie statystycznej. W grupie perindoprylu (P) znalazło się 35 osób, a w grupie hydrochlorotiazydu (H) — 31.

Pacjenci włączeni do badania w ciągu czterech miesięcy odbyli pięć wizyt zgodnie z założonym schematem leczenia (ryc. 1).

Podczas pierwszej wizyty (V1) — kwalifikacyjnej — pacjentów poinformowano o planie badania, zapoznano z jego warunkami i poproszono o wyrażenie pisemnej zgody na dobrowolny udział w programie. W pierwszym dniu wizyty V1 przeprowadzono dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, oznaczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), wskaźnik talia–biodra (WHI, *waist-to-hip ratio*) oraz wykonano trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem automatycznym po 15 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej, którego wynik stanowił podstawę kwalifikacji pacjenta do badania. Następnie pobierano krew, aby poddać ją badaniom laboratoryjnym: morfologia, sód (Na), potas (K), mocznik, kreatynina, kwas moczowy, glukoza, test ultraczyły na stężenie białka C-reaktywnego

(hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*), aminotransferaza alaninowa (Alat), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), lipidogram. Ponadto przeprowadzono pomiary PWV, badanie elektro- i echokardiograficzne, obliczano współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), a następnie zakładano aparat do automatycznego całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Pacjent otrzymywał plastikowy pojemnik do dobowej zbiórki moczu w celu oznaczenia nerkowego wydalania kwasu moczowego. Po opuszczeniu gabinetu wracał do swoich normalnych zajęć. Następnego dnia rano ponownie zgłaszał się na badania.

W drugim dniu wizyty V1 zdejmowano aparat ABPM, odczytywano, drukowano oraz interpretowano wynik. Ponadto zapoznawano pacjenta z wynikami badań przeprowadzonych poprzedniego dnia oraz włączano losowo inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopril) lub diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd).

Po dwóch tygodniach aktywnego leczenia odbywała się kolejna wizyta (V2) w celu oceny kontroli ciśnienia tętniczego. Przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego. W przypadku braku dobrej kontroli ciśnienia (gdy BP [*blood pressure*] > 140/90 mm Hg) podwajano dawkę leku hipotensyjnego — perindopril do dawki 10 mg/dobę oraz hydrochlorotiazyd do dawki 25 mg/dobę.

Po następnych dwóch tygodniach aktywnego leczenia odbywała się kolejna wizyta (V3) również w celu oceny kontroli ciśnienia. Brak dobrej kontroli ciśnienia (gdy BP > 140/90 mmHg) oznaczał włączenie do terapii drugiego leku hipotensyjnego (antagonistę wapnia — amlodipinę w dawce 5/10 mg/dobę).

Wizyta V4 odbywała się po kolejnych czterech tygodniach aktywnego leczenia hipotensyjnego. Przeprowadzano wówczas badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego, a także ABPM, oznaczano ponadto stężenie kwasu moczowego, nerkowe parametry jego wydalania, mocznik, kreatyninę, GFR, potas, glukozę. Następnego dnia, po zdjęciu aparatu ABPM i uzyskaniu dobowej zbiórki moczu zalecano allopurinol w dawce 150 mg/dobę i utrzymywano dotychczasowe leczenie hipotensyjne.

Wizyta V5 odbywała się po dwóch miesiącach aktywnego leczenia allopurinolem. Powtarzano badania z poprzedniej wizyty, czyli badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego, ABPM, oznaczano stężenie kwasu moczowego, nerkowe parametry jego wydalania, mocznik, kreatyninę, GFR, potas, glukozę.

Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano za pomocą elektronicznego aparatu OMRON-705IT. Model ten uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oceny według Stowarzyszenia na rzecz Rozwoju Aparatury Medycznej (AAMI, *Association for the Advancement of Medical Instrumentation*) oraz Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (BHS, *British Hypertension Society*). Najpierw mierzono ciśnienie tętnicze na obu kończynach górnych, by do dalszych pomiarów wybrać ramię, na którym wartość ciśnienia jest wyższa. Przed dokonaniem pomiarów pacjent przebywał 15 minut w cichym pomieszczeniu w pozycji siedzącej. Wartość ciśnienia tętniczego określano jako średnią z trzech kolejnych pomiarów wykonywanych co dwie minuty. Najczęściej stosowano standardowy mankiety z poduszką gumową szerokości 12 i długości 35 cm, ale również sporadycznie dobierano odpowiedni mankiety do grubego i szczupłego ramienia.

Do całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego wybrano aparat 2430TM firmy A&D. Model ten również uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oceny według AAMI oraz BHS (posiada walidację).

Wykonano pomiar podatności aorty metodą nieinwazyjną. Badania przeprowadzono, używając komputerowego systemu COMPLIOR®. Wykonywano je w godzinach porannych u pacjentów po pięciominutowym odpoczynku w pozycji leżącej. Używano przetworników ciśnieniowych TY-306 (Fukuda Co., Japonia) umieszczonych w miejscach najlepiej wyczuwalnego tętna nad tętnicą szyjną i udową. Dokonywano pomiaru z częstotliwością próbkowania sygnału 0,03–300 Hz. W momencie pojawienia się na monitorze obrazu krzywych znad tętnic o zadowalającej jakości technicznej, zatrzymywano go, co uruchamiało algorytm obliczania. Program komputerowy dokonywał obliczeń PWV, dzieląc odległość między przetwornikami przez czas potrzebny fali tętna do przemieszczenia się z tętnicy szyjnej do udowej. Czas obliczano na podstawie opóźnienia między początkiem krzywej tętna z tętnicy szyjnej i udowej oraz odległości między przetwornikami. Pomiaru odległości między punktem rejestracji fali tętna na tętnicy szyjnej i udowej dokonywano za pomocą miary lekarskiej. Oto wzór na wyliczenie prędkości fali tętna:

$$PWV = \Delta d / \Delta t$$

gdzie:

$\Delta d$  — odległość między dwoma punktami rejestracji nad tętnicą szyjną i udową;

$t$  — czas przejścia fali tętna od tętnicy szyjnej do udowej;

$\Delta t$  — różnica czasu

Wartość końcowa PWV stanowiła średnią z 20 pomiarów, z których wcześniej odrzucono dwa skrajne wyniki.

Stężenie kwasu moczowego oznaczano za pomocą analizatora Dimension  $\chi$  Pand Plus firmy Dade Behring przy użyciu wkładu odczynnikowego Flex. Dobową zbiórkę moczu przeprowadzono przy użyciu plastikowych pojemników z podziałką mililitrową. Zbiórkę rozpoczynano z pierwszym porannym oddaniem moczu. Po zakończeniu doby pacjenci byli proszeni o zanotowanie ilości nagromadzonego moczu, a następnie po dokładnym wymieszaniu wszystkich próbek o przelanie około 50–150 ml moczu do mniejszego jałowego, plastikowego kubeczka. Pozostałe badania laboratoryjne wykonano w Centralnym Laboratorium Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 UM w Poznaniu. Badania morfologii krwi oznaczano w analizatorze ABX Pentta 120, a badania biochemiczne — w analizatorze Dimension  $\chi$  Pand Plus firmy Dade Behring.

W obliczeniach wykorzystano pakiet STATISTICA PL v. 8.0 Statsoft Polska 5.

## Wyniki

Do badania włączono 66 pacjentów (grupa P + H). Grupa pacjentów, której terapia hipotensyjna oparta była na perindoprilu (grupa P) liczyła 35 chorych. Grupa H, której terapia oparta była na hydrochlorotiazydzie, liczyła 31 chorych. Średnia wieku pacjentów w grupie P + H wyniosła  $46,17 \pm 10,89$  roku, różnica wieku pomiędzy grupami P i H nie była istotna statystycznie. Procentowy udział kobiet i mężczyzn w grupach P i H był porównywalny (NS). Średnia wyjściowa wartość PWV nie różniła się istotnie w grupach. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli I.

Wpływ zastosowanej terapii hipotensyjnej na PWV przedstawiono w tabeli II.

Podczas terapii allopurinolem nie zaszły istotne zmiany w wartościach BP (ryc. 2).

### Wpływ allopurinolu na prędkość fali tętna

W badanej populacji po ośmiotygodniowej terapii allopurinolem PWV obniżyła się z  $11,13 \pm 1,64$  do  $10,22 \pm 1,40$  m/s ( $\Delta -0,91$ ), co przedstawiono na rycinie 3.

Średnia PWV w grupie P podczas wizyty V4 wynosiła  $10,74 \pm 1,45$  m/s, a podczas wizyty V5 —  $10,02 \pm 1,21$  m/s ( $p = 0,00008$ ), natomiast w grupie H odpowiednio  $11,58 \pm 1,74$  m/s i  $10,44 \pm 1,59$  m/s ( $p = 0,00002$ );  $\Delta$ PWV dla P wyniosła  $-0,71$ , a  $\Delta$ PWV dla H  $-1,13$ . Wpływ allopurinolu na PWV był silniej zaznaczony w grupie H, jednak zmiana tego parametru pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $p = 0,08$ ), co przedstawiono na rycinie 4.

Wpływ allopurinolu na PWV był tym silniejszy, im wyższa była wyjściowa wartość PWV podczas wizyty V4 (ryc. 5). Zależność ta była istotna statystycznie również w obydwu podgrupach leczonych P lub H.

Stwierdzono również pozytywną korelację pomiędzy spadkiem PWV po allopurinolu a spadkiem SBP (*systolic blood pressure*) i PP (*pulse pressure*) podczas terapii hipotensyjnej (ryc. 6 i 7).

### Wpływ allopurinolu na stężenie kwasu moczowego w zależności od przyjętej terapii hipotensyjnej

Pod wpływem allopurinolu stężenie kwasu moczowego (PUA, *plasma uric acid*) spadło znacząco ( $p = 0,00002$ ) w grupie P z  $5,46 \pm 1,17$  mg/dl do  $4,69 \pm 1,34$  mg/dl. W grupie H stężenie PUA obniżyło się istotnie z  $5,75 \pm 1,63$  do  $4,84 \pm 1,21$  mg/dl ( $p = 0,00002$ ). Efekt hipourykemiczny allopurinolu był nieznacznie większy w grupie leczonej hydrochlorotiazylem (ryc. 8).

## Dyskusja

Dotychczasowe badania dostarczają wielu hipotez dotyczących mechanizmu powstawania nadciśnienia tętniczego u osób z hiperurykemią, natomiast mechanizmy hipotensyjnego działania allopurinolu pozostają niejasne. Bierze się pod uwagę zarówno mechanizmy zależne od redukcji stężenia kwasu moczowego, ale coraz częściej uważa się, że korzystne efekty jakie wywiera allopurinol nie są zależne urykemii. Dotychczasowe wyniki badań dotyczących wpływu allopurinolu na śródbłonek wykazały, że lek ten korzystnie oddziałuje na endotelium u chorych osób (niewydolność serca, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2). U zdrowych taki efekt nie jest zauważalny [9, 10]. Autorzy niniejszej pracy znaleźli jedynie doniesienie zjazdowe dotyczące efektu działania allopurinolu ma podatność aorty u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek [11]. W badaniu oceniono hbPWV (*heart brachial PWV*) u 97 chorych, ale tylko 10 pacjentom podano allopurinol w dawce 100 mg dziennie przez cztery tygodnie. Prędkość fali tętna uległa istotnemu obniżeniu z  $643 \pm 114$  cm/s do  $430 \pm 112$  cm/s ( $p < 0,001$ ). Należy pamiętać, że rekomendowanym badaniem jest PWV mierzona pomiędzy tętnicą szyjną a udową.

Zastosowanie allopurinolu w dawce 150 mg dziennie również spowodowało analizowanych przez autorów pacjentów istotny statystycznie spadek prędkości fali tętna. W grupie P wartość PWV spadła z  $10,74 \pm 1,45$  m/s do  $10,02 \pm 1,21$  m/s ( $p < 0,0001$ ), a w grupie H z  $11,58 \pm 1,74$  m/s do  $10,44 \pm 1,59$  m/s ( $p < 0,0001$ ). Delta PWV dla P wyniosła

**Tabela I.** Charakterystyka grup P+H, P i H**Table I.** Characteristic of the studies groups P+H, P and H

	P+H	P	H	p
Wiek	46,17 ± 10,89	45,49 ± 11,41	46,87 ± 10,41	NS
Mężczyźni	40 (60,61%)	23 (65,71%)	17 (53,13%)	NS
Kobiety	26 (39,39%)	12 (45,16%)	14 (54,84%)	NS
Wskaźnik masy ciała	26,97 ± 2,82	26,97 ± 2,41	26,97 ± 3,27	NS
Wskaźnik talia/biodra	0,92 ± 0,12	0,94 ± 0,12	0,91 ± 0,1	NS
Dodatni wywiad sercowo-naczyniowy	55 (83,33%)	26 (74,29%)	29 (93,55%)	NS
Cholesterol całkowity	5,81 ± 1,16	5,78 ± 1,09	5,85 ± 1,25	NS
Frakcja LDL	3,52 ± 0,99	3,49 ± 0,97	3,56 ± 1,03	NS
Frakcja HDL	1,4 ± 0,30	1,43 ± 0,32	1,37 ± 0,29	NS
Triglicerydy	1,59 ± 1,19	1,62 ± 1,00	1,56 ± 1,4	NS
% HDL	25,37 ± 6,7	26,17 ± 7,39	24,48 ± 5,9	NS
Glukoza	5,27 ± 0,53	5,26 ± 0,57	5,27 ± 0,48	NS
Potas	4,56 ± 0,39	4,45 ± 0,35	4,69 ± 0,40	NS
Kwas moczowy	5,53 ± 1,42	5,79 ± 1,39	5,23 ± 1,41	NS
Mocznik	4,94 ± 1,21	5,09 ± 1,36	4,76 ± 1,02	NS
Kreatynina	75,66 ± 16,06	76,23 ± 15,9	75,03 ± 16,49	NS
HsCRP	3,27 ± 4,07	2,88 ± 2,47	3,69 ± 5,35	NS
Aktywność reninowa osocza	2,34 ± 2,09	2,53 ± 2,12	2,14 ± 2,08	NS
LVMI	106,06 ± 25,23	109,57 ± 26,87	102,09 ± 23,03	NS
PWV	11,71 ± 1,69	11,57 ± 1,71	11,86 ± 1,68	NS
Plt	251 ± 58,11	251,06 ± 49,31	252,58 ± 67,52	NS
SBP	158,14 ± 12,73	157,79 ± 14,4	158,53 ± 10,75	NS
DBP	96,78 ± 10,37	97,41 ± 12,29	96,09 ± 7,78	NS
PP	61,35 ± 12,18	60,37 ± 12,18	62,45 ± 10,21	NS

sCRP (*high sensitivity C-reactive protein*) — oznaczenie stężenia CRP metodą wysokoczułą; LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory; PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; Plt (*platelets*) — płytki krwi; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; PP (*pulse pressure*) — ciśnienie tętnicze

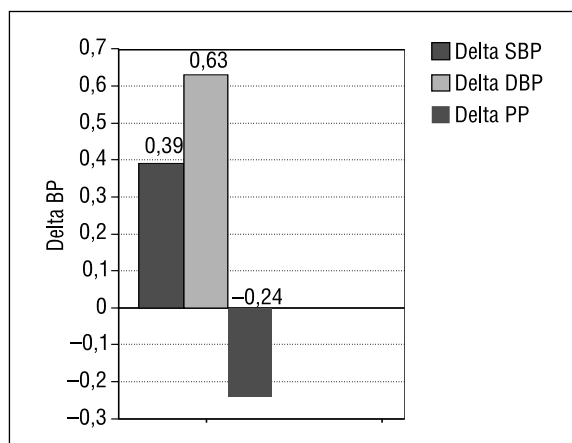
**Tabela II.** Wpływ stosowanej terapii na prędkość tętna fali**Table II.** Influence of the chosen therapy on pulse wave velocity

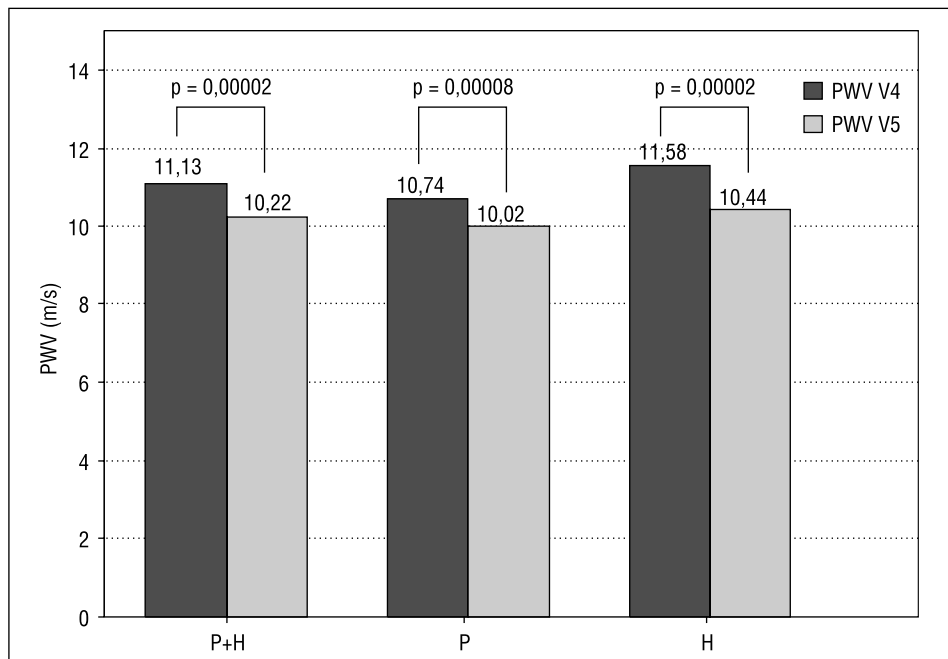
	V1	V4	V5
P+H	11,71 ± 1,69	11,13 ± 1,64	10,22 ± 1,40
P	11,57 ± 1,71	10,74 ± 1,45*	10,02 ± 1,21*
H	11,86 ± 1,68	11,58 ± 1,74 ^	10,44 ± 1,59*

\*p < 0,0001

^ nieistotnie statystycznie

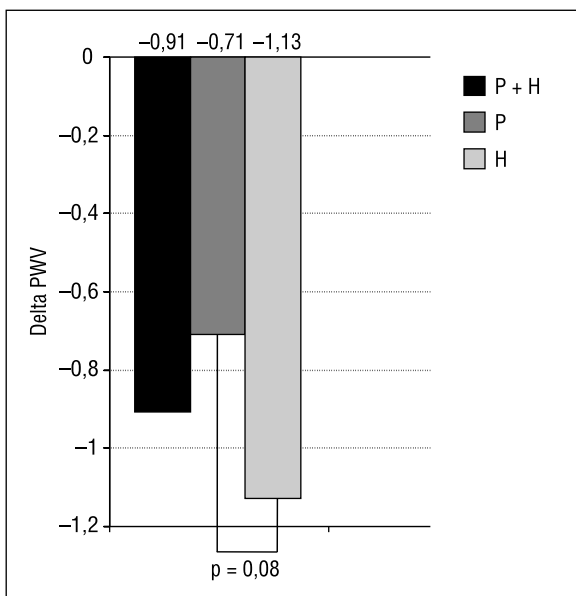
-0,71, a  $\Delta$ PWV dla H -1,13. Choć zmiana PWV pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $p = 0,08$ ), to wpływ allopurinolu na ten parametr był silniej zaznaczony w grupie poddanej terapii hydrochlorotiazdem. Zaobserwowano także kilka istot-

**Rycina 2.** Zmiany ciśnienia tętniczego pomiarów gabinetowych V5→V4 w grupie P + H**Figure 2.** Changes of the office blood pressure V5→V4 in group P+H



Rycina 3. Wpływ allopurinolu na prędkość fali tętna w grupie P + H, P i H

Figure 3. Influence of allopurinol therapy on pulse wave velocity in groups P+H, P and H



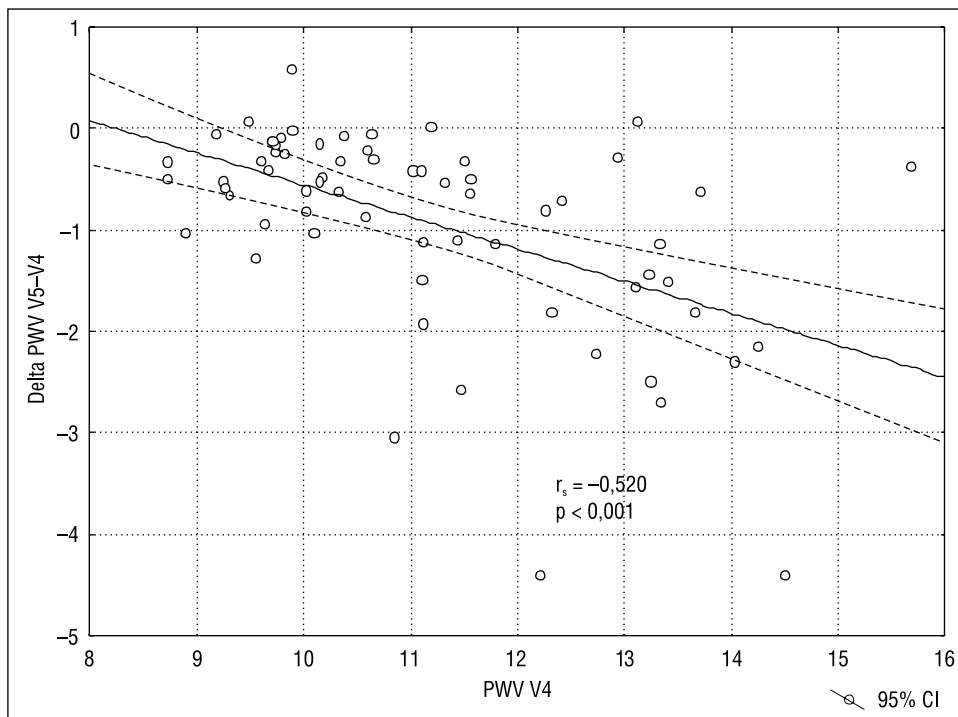
Rycina 4. Zmiany prędkości fali tętna V5→V4 w grupie P + H, P i H

Figure 4. Changes of the pulse wave velocity V5→V4 in groups P+H, P and H

nych korelacji. U pacjentów leczonych perindopri-  
lem efekt działania na PWV był tym większy, im  
wyższa była wartość tego parametru podczas terapii  
V4 ( $p = 0,001$ ). W grupie hydrochlorotiazyd-  
u spadek PWV po terapii allopurinolem korelował dodat-  
nio z wartością PWV podczas V4 ( $p = 0,009$ ). Także  
w grupie H stwierdzono dodatnią zależność pomię-

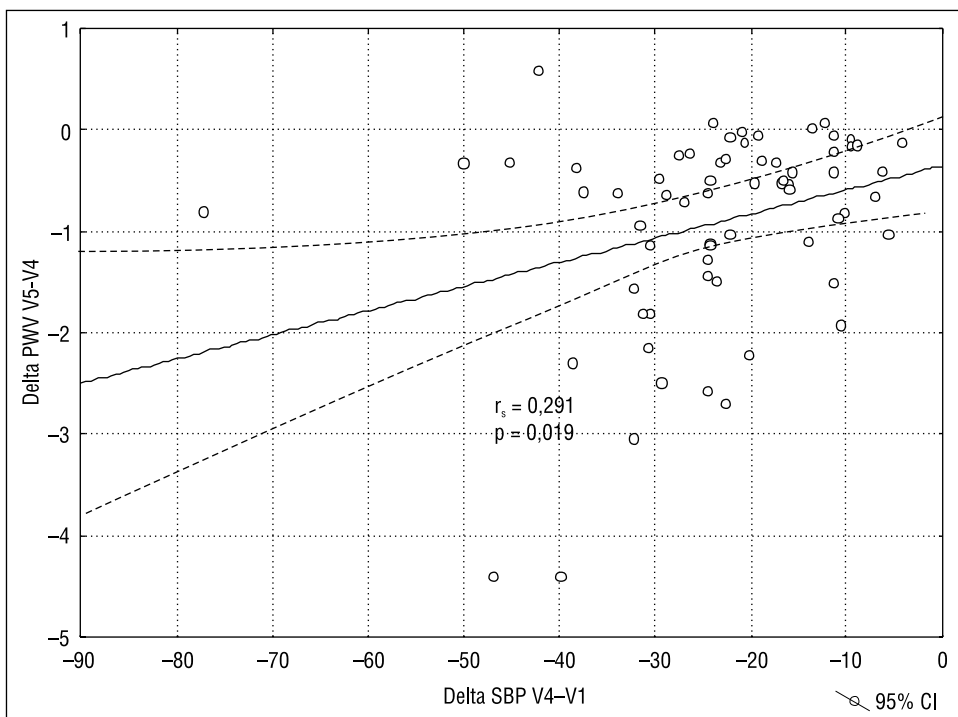
dzy spadkiem PWV pod wpływem allopurinolu  
a spadkiem PP podczas terapii hydrochlorotiazyd-  
em ( $p = 0,011$ ). W tej samej grupie wykazano ponadto,  
że spadek PWV podczas terapii allopurinolem kore-  
lował dodatnio ze spadkiem skurczowego ciśnienia  
tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) pomię-  
dzy wizytą V4 a V1 ( $p = 0,02$ ).

Pośrednim potwierdzeniem korzystnego wpływu  
allopurinolu na podatność aorty są wyniki badania  
dotyczącego wpływu allopurinolu na ciśnienie cen-  
tralne u pacjentów po udarach mózgu [12]. To pilo-  
towe badanie objęło 28 chorych ze stężeniem kwasu  
moczowego powyżej 0,38 mmol/l (wartość powyżej  
normy dla lokalnej populacji, Dundee, Szkocja).  
Oprócz standardowych leków ordynowanych po  
udarze chorym przez osiem tygodni podawano allo-  
purinol w dawce 300 mg dziennie. Przed włącze-  
niem preparatu oraz po ośmiu tygodniach jego sto-  
sowania dokonywano tradycyjnych pomiarów ciśnie-  
nia tętniczego, analizy fali ciśnienia centralnego,  
wskaźnika wzmocnienia aortalnego (AIx, *aortal au-  
gmentation index*) skorygowanego względem czę-  
stotliwości akcji serca 75/min ( $AI \times 75$ ) oraz czasu po-  
wrotu fali odbitej (Tr). Wskaźnik wzmocnienia wy-  
nika z obecności fali odbitej od układu naczyń opo-  
rowych, którego wielkość jest zależna od wielu czyn-  
ników potencjalnie modyfikowalnych przez stosowa-  
ne leki. W grupie allopurinolu ( $n = 14$ ) AIx uległ  
znamiennemu zmniejszeniu z  $26,08 \pm 3,31\%$  do  
 $20,15 \pm 2,23\%$ , natomiast w grupie placebo ( $n = 14$ )



**Rycina 5.** Korelacja pomiędzy wyjściową wartością prędkości fali tętna po terapii hipotensyjnej (P + H) a zmianą podczas późniejszego leczenia allopurinolem

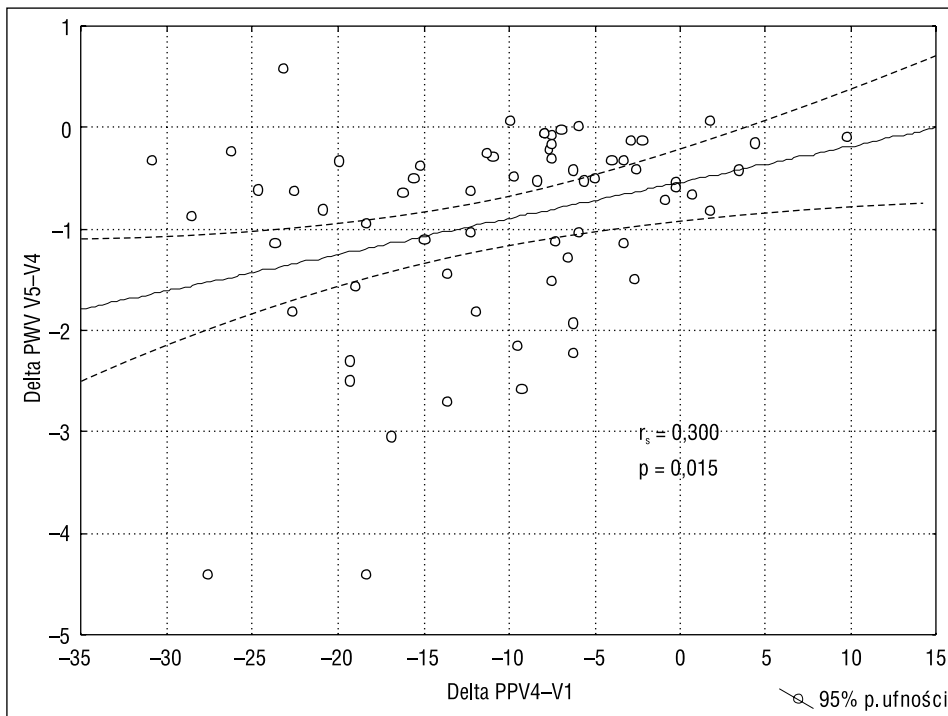
**Figure 5.** Correlation between PWV baseline after antihypertensive therapy (P+H) and between the change of PWV while allopurinol treatment



**Rycina 6.** Korelacja pomiędzy zmianą skurczowego ciśnienia krwi w trakcie leczenia hipotensyjnego (P + H) a zmianą prędkości fali tętna podczas późniejszego leczenia allopurinolem

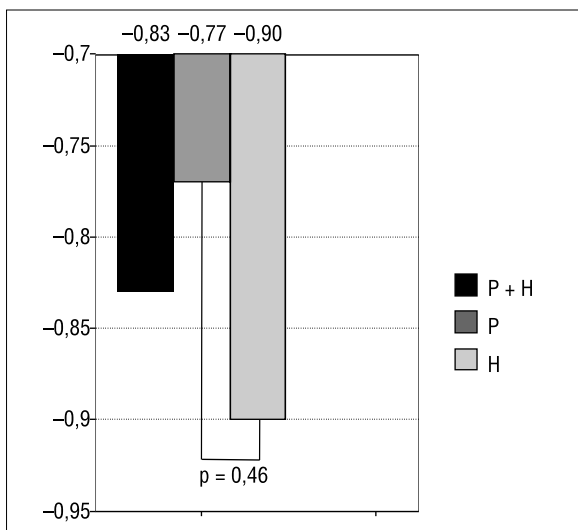
**Figure 6.** Correlation between change of SBP while antihypertensive treatment and between change of PWV while allopurinol treatment





**Rycina 7.** Korelacja pomiędzy zmianą ciśnienia tętna w trakcie leczenia hipotensyjnego (P + H) a zmianą prędkości fali tętna podczas późniejszego leczenia allopurinolem

**Figure 7.** Correlation between change of PP while antihypertensive treatment and between change of PWV while allopurinol treatment



**Rycina 8.** Zmiany stężenia kwasu moczowego V5→V4 w P + H, P i H  
**Figure 8.** Changes of the serum uric acid concentration V5→V4 in groups P+H, P and H

wskaźnik wzmocnienia uległ istotnemu zwiększeniu z  $23,57 \pm 3,13\%$  do  $27,64 \pm 3,44$ . Delta w grupie allopurinolu wyniosła  $-7,00 \pm 3,04\%$ , a w grupie placebo  $+5,28 \pm 3,89\%$  ( $p = 0,021$ ). Także AIx75 w grupie allopurinolu zmniejszył się z  $21,47 \pm 2,47\%$  do  $16,32 \pm 1,83\%$ , a w grupie placebo zwiększył się

z  $19,65 \pm 2,25\%$  do  $23,76 \pm 2,86\%$ . Delta w grupie allopurinolu wyniosła  $-5,15 \pm 2,67\%$ , a w grupie placebo  $+5,54 \pm 3,74\%$  ( $p = 0,029$ ). W grupie podanej terapii inhibitorem oksydazy ksantynowej nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy zmianą AIx75 a zmianą stężenia kwasu moczowego ( $r = -0,114$ ,  $p = 0,711$ ). Czas powrotu fali odbitej uległ niewielkiemu zwiększeniu pod wpływem terapii allopurinolem ze  $147,1 \pm 7,5$  ms do  $155,8 \pm 10,6$  ms, co informuje o spadku fali tętna ( $p$  dla delty w obu grupach  $0,354$ , NS). W badaniu nie obserwowano istotnych zmian wartości SBP i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP, *diastolic blood pressure*) w pomiarze tradycyjnym [12]. To pierwsze badanie, które dowodzi korzystnego wpływu allopurinolu na AIx, choć poprawa tego parametru nie korelowała z efektem hipourykemicznym. Podobne wnioski wysunął Baldus i wsp., wykazując, że zahamowanie oksydazy ksantynowej za pomocą oksypurinolu poprawia funkcję endotelium u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca niezależnie od zmian stężenia kwasu moczowego [13]. Z kolei Mercurio i wsp. udowodnili, że poprawa funkcji śródbłonna zależy od poziomu urykemii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [14]. Taka obserwacja sugeruje, że allopurinol ma dobroczynne działanie na podatność aorty alternatywnym szlakiem nie-

zależnym 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 [15]. Wyniki ostatnich badań potwierdziły zależność między AIx i ciśnieniem tętna a produkcją anionu nadtlenkowego. W kolejnym badaniu terapia 300 mg allopurinolu przez trzy miesiące u pacjentów z hiperurykemią i prawidłową funkcją nerek spowodowała obniżenie stężenia CRP (*C-reactive protein*) i ciśnienia tętniczego [16], a że podniesione stężenie CRP jest związane z podwyższonym wskaźnikiem wzmocnienia [17], więc być może allopurinol obniża AIx poprzez działanie przeciwzapalne. Związek sztywnienia tętnic ze stanem zapalnym w nadciśnieniu pierwotnym wykazano niedawno, stwierdzając zależność między sztywnością tętnic a czynnikiem martwicy nowotworów typu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), interleukiną 6 (IL-6) lub hs-CRP [18].

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) w stosunku do placebo po miesięcznej terapii [19]. Było to badanie randomizowane, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z fazą *cross-over*. Funkcję śródbłonna oceniano za pomocą pletyzmografii okluzyjnej tętnicy. Allopurinol w dawce 600 mg/dobę spowodował znamienne wzrost przepływu z tętnicy w odpowiedzi na acetylocholinę w porównaniu z 300 mg i placebo (zmiana w przepływie wyrażona w %:  $240,31 \pm 38,19\%$  v.  $152,10 \pm 18,21\%$  v.  $73,96 \pm 10,29\%$ ,  $p < 0,001$ ). Moczanopędny probenecid, który w porównywalnym stopniu obniżył stężenie kwasu moczowego, nie wywarł żadnego skutku na funkcję śródbłonna. Po równoczesnym podaniu we wlewie acetylocholinę i witaminy C okazało się, że allopurinol w dawce 600 mg/dobę całkowicie redukuje stres oksydacyjny wrażliwy na wysokie dawki witaminy C. Warto podkreślić, że zwiększenie dawki allopurinolu z 300 do 600 mg dziennie poprawiło funkcję śródbłonna o 52%, podczas gdy dodatkowa redukcja urykemii była relatywnie mała i wynosiła 17%. Zwiększając dawkę, uzyskano 129-procentową poprawę w przepływie na każdy 0,1 mmol/l spadek stężenia kwasu moczowego. Omówione badanie, choć nie dotyczyło wpływu na PWV, dostarczyło kilku ważnych informacji. Po pierwsze, że efekt działania allopurinolu zależy od dawki; po drugie działanie leku nie jest związane z mechanizmem obniżania stężenia kwasu moczowego (bo probenecid nie miał wpływu na przepływ), a po trzecie, że allopurinol jest silniejszym antyoksydantem niż witamina C

(choć w krytyce badania zauważono, że zastosowana dawka 25 mg/ml witaminy C mogła być zbyt mała, trzeba podkreślić, że w badaniach klinicznych i doświadczalnych jest to dawka standardowa). Zwracała uwagę jednak duża 600 mg dawka allopurinolu. W populacji ogólnej taka terapia jest bezpieczna, jednak u osób z przewlekłymi chorobami nerek może być toksyczna. Przy GFR 60–80 ml/min maksymalna dawka leku wynosi 200 mg dziennie.

Kolejne małe ( $n = 11$ ) badanie potwierdzające korzystny wpływ allopurinolu na funkcję endotelium opublikował Farquaharson i wsp. Schemat badania był podobny do przedstawionego wcześniej. Pacjentom z przewlekłą niewydolnością serca podawano allopurinol w dawce 300 mg dziennie przez miesiąc, a funkcję śródbłonna sprawdzano także za pomocą pletyzmografii okluzyjnej z podaniem acetylocholinę, nitroprusydku sodu i werapamilu. Allopurinol znamienne zwiększył przepływ w tętnicy ramiennej w odpowiedzi na acetylocholinę (zmiana procentowa:  $181 \pm 19\%$  v.  $120 \pm 22\%$  w placebo,  $p = 0,003$ ). Po podaniu nitroprusydku sodu i werapamilu nie zaszły istotne statystycznie zmiany. Również uzyskano znamienne spadki stężenia dialdehydu malonowego (MDA, *malone dialdehyde*) z  $346 \pm 128$  nmol/l v.  $461 \pm 101$  nmol/l w placebo,  $p = 0,03$ ). MDA, który uważa się za wskaźnik skutków stresu oksydacyjnego i antyoksydacyjnego, a wzrost zawartości wolnych rodników jest powodem zwiększonej zawartości MDA [9]. Podobną metodę badania zastosowali i podobne wyniki uzyskali Doehner i wsp., podając allopurinol w infuzji 600  $\mu$ g/min u pacjentów z hiperurykemią i niewydolnością serca [20].

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, można przypuszczać, że im mniejsza sztywność tętnic, tym rzadsze występowanie 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.

Allopurinol zmniejsza stężenie PUA niezależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej, ponieważ hamuje jego produkcję poprzez inhibicję oksydazy 1-ksantynowej, a korzystny wpływ na PUA w przypadku ACEI i niekorzystny w przypadku diuretyku zachodzą na poziomie transportu w nerkach.

Najważniejszą obserwacją tej pracy jest stwierdzenie korzystnego wpływu inhibitora oksydazy ksantynowej na podatność aorty. Taki efekt jest możliwy mimo braku działania hipotensyjnego allopurinolu, jeżeli weźmie się pod uwagę opisywany w niektórych pracach korzystny wpływ allopurinolu na funkcję śródbłonna w stanach związanych z jego dysfunkcją. Wpływ ten wydaje się silny, ponieważ daje się zauważyć również w przypadku wcześniejszego stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny, który daje niezależny, korzystny efekt na podatność aorty. Mechanizm poprawy szybkości fali tętna w aorcie pod wpływem stosowania allopurinolu nie jest jasny. Tendencja do większej poprawy podatności aorty w przypadku znacznego spadku stężenia kwasu moczowego pod wpływem allopurinolu sugeruje bezpośredni udział obniżenia stężenia kwasu moczowego. Potwierdzenie tej mało prawdopodobnej hipotezy wymagałoby badań porównawczych efektów obniżenia stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu i środków moczopędnych. W takiej sytuacji również lek moczopędny poprawiałby podatność aorty. Bardziej prawdopodobny jest mechanizm pośredni, polegający na poprawie funkcji śródbłonna przez allopurinol. Należy pamiętać, że ta poprawa związana jest z ograniczeniem generowania wolnych rodników podczas reakcji przekształcania ksantyny i hipoksantyny do kwasu moczowego pod wpływem dehydrogenazy ksantynowej w warunkach niedotlenienia. I w przypadku tego mechanizmu logiczna jest tendencja do większej poprawy podatności aorty w przypadku większego spadku stężenia kwasu moczowego pod wpływem allopurinolu, ale lek moczopędny nie wpływałby na szybkość fali tętna.

Wpływ allopurinolu na stężenie kwasu moczowego okazał się zgodny z oczekiwaniami i nie podlegał zmianom pod wpływem stosowanej terapii hipotensyjnej, co dotychczas pozostawało niewyjaśnione. Obserwacja ta ma pewne znaczenie kliniczne, ponieważ sugeruje, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą dną moczanową leczonych efektywnie allopurinolem, indywidualizacja terapii hipotensyjnej ze względu na obecność dny moczanowej nie jest tak istotna.

Przedstawione wyniki badań nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że allopurinol powinien być szerzej stosowany u pacjentów wykazujących podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe w celu jego redukcji. Jednak wyniki dotyczące wpływu tego

leku na podatność aorty wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań nad potwierdzeniem tej hipotezy.

## Wnioski

1. Allopurinol zwiększa podatność aorty niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia hipotensyjnego. Efekt ten jest istotnie zależny od wyjściowej wartości szybkości fali tętna w aorcie.

2. Mimo że allopurinol nie wykazuje istotnego efektu hipotensyjnego, jego wpływ na podatność aorty korelował ze zmianami ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna podczas takiej terapii.

3. Allopurinol zmniejsza stężenie kwasu moczowego niezależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej.

## Streszczenie

**Wstęp** Nadciśnienie tętnicze często współistnieje z hiperurykemią. Wyniki kilku badań klinicznych wykazały, że inhibicja oksydazy ksantynowej poprawia funkcję śródbłonna u pacjentów z cukrzycą, chorobą wieńcową, palaczy, szczególnie z niewydolnością serca. Allopurinol wykazuje korzystne działanie śródbłonkowe niezależne od obniżania samego kwasu moczowego. Leki moczopędne nie dają takich efektów. Jedną z możliwości działania allopurinolu na podatność naczyń jest zahamowanie form rodników nadtlenkowych, a przez to zmniejszenie stresu oksydacyjnego w ścianie naczyń. Wyniki ostatnich badań potwierdziły zależność między wskaźnikiem wzmocnienia (AIx) i ciśnieniem tętna a produkcją anionu nadtlenkowego. W jednym z badań terapia 300 mg allopurinolu przez trzy miesiące u pacjentów z hiperurykemią i prawidłową funkcją nerek spowodowała obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i ciśnienia tętniczego. Ponieważ podwyższone stężenie CRP jest związane z podwyższonym wskaźnikiem wzmocnienia, prawdopodobnie allopurinol obniża AIx poprzez działanie przeciwzapalne.

Celem pracy była ocena wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej opartej na inhibitorze enzymu konwertującego angiotensynę lub diuretyku tiazydowym.

**Materiał i metody** Badania przeprowadzono w latach 2006–2008 w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. We wstępnej fazie selekcji oceniono 98 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiar-

kowanym na podstawie tradycyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim. Ostatecznie pełny cykl badań przeprowadzono u 66 osób. Pacjenci z podejrzeniem wtórnego nadciśnienia tętniczego, „nadciśnienia białego fartucha”, niestabilną chorobą niedokrwienną serca, przebytym zawałem serca, cukrzycą lub inną współtowarzyszącą przewlekłą chorobą, zostali wykluczeni z badania. Kryterium włączenia do badania stanowił również wiek 25–70 lat. Terapię hipotensyjną opartą na perindoprilu otrzymało 35 pacjentów, a na hydrochlorotiazydzie — 31. Po ośmiu tygodniach terapii hipotensyjnej dołączano allopurinol w dawce 150 mg dziennie przez następne dwa miesiące. Wizyty odbywały się w godzinach porannych. Po dokładnym badaniu podmiotowym i przedmiotowym dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego za pomocą elektronicznego aparatu OMRON-705IT oraz wykonano automatyczny całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego. Badanie prędkości fali tętna (PWV) przeprowadzono metodą nieinwazyjną za pomocą systemu COMPLIOR. Badania kontrolne przeprowadzano po ośmiu tygodniach leczenia hipotensyjnego oraz po następnych ośmiu tygodniach terapii hipotensyjnej z dołączeniem allopurinolu.

**Wyniki** W badanej grupie po ośmiotygodniowej terapii allopurinolem PWV obniżyła się z  $11,13 \pm 1,64$  do  $10,22 \pm 1,40$  m/s ( $\Delta -0,91$ ). Średnia PWV w grupie P podczas wizyty V4 wynosiła  $10,74 \pm 1,45$  m/s, a podczas wizyty V5  $10,02 \pm 1,21$  m/s ( $p = 0,00008$ ), natomiast w grupie H odpowiednio  $11,58 \pm 1,74$  m/s i  $10,44 \pm 1,59$  m/s ( $p = 0,00002$ ). Delta PWV dla P wyniosła  $-0,71$ , a delta PWV dla H  $-1,13$ .

#### Wnioski

1. Allopurinol zwiększa podatność aorty niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia hipotensyjnego. Efekt ten jest istotnie zależny od wyjściowej wartości szybkości fali tętna w aorcie.
2. Mimo że allopurinol nie wykazuje istotnego efektu hipotensyjnego, jego wpływ na podatność aorty korelował ze zmianami ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna podczas takiej terapii.
3. Allopurinol zmniejsza stężenie kwasu moczowego niezależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej.

**słowa kluczowe:** prędkość fali tętna, sztywność naczyń, allopurinol

*Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 4, strony 246–257.*

#### Piśmiennictwo

1. Culleton B.F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 7–13.
2. 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.

3. 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.
4. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. *Prev. Med.* 1985; 14: 312–335.
5. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am. J. Med.* 1991; 90 (3A): 50–54.
6. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. i wsp. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–150.
7. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. i wsp. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–1078.
8. Wang J.G., Staessen J.A., Fagard R.H. i wsp. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069–1074.
9. Farquharson C.A.J., Butler R., Hill A. i wsp. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221–226.
10. George J., Struthers A.D. The role of urate and xanthine oxidase inhibitors in cardiovascular disease. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2008; 26: 59–66.
11. SriBhushan Raju D., Ram Mohan P., Naidu M.U. Effect of allopurinol on arterial stiffness and endothelial function in patients with chronic renal failure. *Indian J. Nephrology* 2007; 17(3): 4–8.
12. Khan F., George J., Wong K. i wsp. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc. Therapeutics* 2008; 26: 247–252.
13. Baldus S., Koster R., Chumley P. i wsp. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 39: 1184–1190.
14. Mercurio G., Vitale C., Cerquetani E. i wsp. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients with increased cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 932–935.
15. 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.
16. 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.
17. Kullo IJ., Seward J.B., Bailey K.R. i wsp. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1123–1129.
18. Perez-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Calabozo M. i wsp. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1998; 57: 545–549.
19. 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.
20. 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.