

Znaczenie kwasu moczowego w niewydolności serca

Role of the uric acid in heart failure

Bożena Szygula-Jurkiewicz¹, Bartłomiej Bartoszek², Mateusz Mościński², Magdalena Rzepecka², Michał Cogiel²

¹III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Koło STN przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Śląskiego Centrum Chorób Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Kwas moczowy jest końcowym produktem katabolizmu zasad purynowych, powstającym w wyniku ciągu reakcji katalizowanych przez enzym oksydazę ksantynową. Ubocznym produktem tych reakcji są wolne rodniki tlenowe, które mogą uszkadzać struktury serca i naczyń. Wzrost stężenia kwasu moczowego może wystąpić w wyniku upośledzenia funkcji nerek, zwiększonej podaży pokarmów bogatopurynowych, rozpadu tkanek oraz w innych stanach, między innymi w niewydolności serca. W wielu badaniach wykazano znaczenie kwasu moczowego zarówno w przewidywaniu wystąpienia niewydolności serca w przyszłości, jak i w prognozowaniu zaostrzeń oraz zgonów w jej przebiegu. Istnieją również nieliczne doniesienia kwestionujące rolę kwasu moczowego jako wskaźnika prognostycznego w przewlekłej niewydolności serca. Pewnym ograniczeniem w wykorzystaniu kwasu moczowego w prognozowaniu niekorzystnych zdarzeń sercowych są zmiany jego stężenia wywołane wpływem leków, diety czy palenia tytoniu. Rola, jaką przypisano oksydazie ksantynowej w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, stała się podstawą do wykorzystania inhibitorów tego enzymu w terapii przewlekłej niewydolności serca. Przeprowadzone analizy wykazały jednak, że włączenie takiego leczenia nie przyniosło istotnych korzyści w tej grupie chorych. Potrzebne są dalsze randomizowane badania, które pozwolą na określenie znaczenia kwasu moczowego w patogenezie i progresji niewydolności serca.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (1), 7–12

Słowa kluczowe: kwas moczowy, przewlekła niewydolność serca, rokowanie, inhibitory oksydazy ksantynowej

ABSTRACT

Uric acid is the end-product of purine catabolism. It is produced as a result of reactions catalysed by xanthine oxidase. A by-product of these reactions are oxygen free radicals that can damage the heart and the blood vessels. The elevated concentration of uric acid may occur as a result of impaired renal function, increased purine intake, tissue damage, and in other states including heart failure. Multiple studies indicate the essential role of uric acid in predicting the occurrence of the heart failure, as well as in assessing the degree of its severity and death in its course. There are also a few studies that question the value of uric acid as a prognostic factor in the chronic heart failure. Important limitation of the use of uric acid is the fact that its serum concentration is susceptible to change by medications, diet or smoking. The postulated role of xanthine oxidase in the pathogenesis of cardiovascular diseases suggested the possibility of using inhibitors of this enzyme in the treatment of the chronic heart failure. However, studies have shown that the patients with the heart failure do not benefit from inclusion of such therapy. More randomized studies, involving large groups of patients, are required to determine the role of uric acid in the pathogenesis and progression of the heart failure.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (1), 7–12

Key words: uric acid, chronic heart failure, prognosis, xanthine oxidase inhibitors

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szygula-Jurkiewicz
III Katedra i Oddział Kliniczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, SUM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
tel.: 32 373 37 00
e-mail: B.Szygula@sccs.pl

WPROWADZENIE

Kwas moczowy (UA, *uric acid*) jest końcowym produktem katabolizmu zasad purynowych. Jego obecność stwierdza się w surowicy krwi [1]. Powstaje on głównie w wątrobie [2] i śródbłonku naczyń (w tym naczyń wieńcowych) [3, 4] w wyniku ciągu reakcji katalizowanych przez enzym oksydazę ksantynową (XO, *xanthine oxidase*). W przebiegu tych reakcji z hipoksantyny powstaje ksantyna, która następnie jest utleniana do UA. Ubocznym produktem tych reakcji są wolne rodniki tlenowe [3], które mogą uszkadzać struktury serca i naczyń [5, 6]. Z drugiej strony UA wykazuje silne własności antyoksydacyjne, które według Squadrito i wsp. mogą stanowić nawet 2/3 aktywności antyoksydacyjnej osocza [7]. Wydalanie UA odbywa się w 70% przez nerki i w 30% przez przewód pokarmowy. Filtracja z osocza zachodzi w kłębuszkach nerkowych, natomiast resorpcja oraz czynna sekrecja — w kanalikule bliższym nefronu. W przypadku podwyższonego stężenia UA w surowicy proces czynnej sekrecji może ulec nasileniu. Filtracja, resorpcja i sekrecja umożliwiają utrzymanie odpowiedniego stężenia UA w surowicy. Zaburzenie działania któregośkolwiek z tych procesów lub zwiększenie produkcji powoduje podwyższenie stężenia UA we krwi. W wyniku działania czynnika precypitującego nadmiar UA może być odkładany w tkankach. Wzrost stężenia UA może również wystąpić w wyniku zwiększonej podaży pokarmów bogatopurynowych, rozpadu tkanek oraz w innych stanach, między innymi w niewydolności serca [2, 8].

Kwas moczowy jest markerem rutynowo stosowanym w monitorowaniu leczenia dny moczanej, ocenie wydolności czynnościowej nerek i leczeniu inhibitorami XO. Za fizjologiczne stężenia UA w surowicy krwi uważa się wartości do 5,2 mg/dl dla mężczyzn i do 4,0 mg/dl dla kobiet. Stężenie powyżej 7 mg/dl określa się jako hiperurykemię [8]. Zaburzenie to występuje powszechnie w populacji ogólnej [9].

Opisano kilka mechanizmów tłumaczących podwyższone stężenie UA w surowicy krwi w przebiegu przewlekłej niewydolności serca (CHF, *chronic heart failure*). Wiąże się ono z upośledzonym wydalaniem UA, jego zwiększoną produkcją lub połączeniem obu tych procesów. Występująca w CHF hipoperfuzja i hipoksja tkanek wtórnie prowadzą do zwiększonej aktywacji oksydazy ksantynowej i nasilenia stresu oksydacyjnego [10]. Oksydaza ksantynowa jest także aktywowana przez „tłący się” proces zapalny występujący w CHF. Potwierdzeniem powyższego mechanizmu były badania przeprowadzone przez Ruggiero i Countinho, które wykazały dodatnią korelację

między hiperurykemią a zwiększonymi stężeniami markerów zapalnych, takich jak interleukina-1, interleukina-6 i hsCRP [11, 12]. Parish i Evans stwierdzili natomiast, że słabo nasilony aktywny proces zapalny jest elementem wiążącym zaburzenia funkcji mięśnia sercowego, zaburzenia układu wegetatywnego i nietolerancję glukozy w CHF [13]. Poza wymienionymi mechanizmami XO aktywuje działanie metaloproteinaz, które są ważnym czynnikiem uczestniczącym w przebudowie pozawałowej mięśnia sercowego [14, 15]. Enzym ten wykazuje również uszkadzający wpływ na śródbłonek naczyniowy. Ponadto, ponieważ w przebiegu CHF występuje upośledzenie metabolizmu tlenowego, dochodzi do wzrostu stężenia kwasu mlekowego w osoczu. Kwas mlekowy, konkurując z UA o miejsce w wymienniku anionów nieorganicznych w kanalikule bliższym nefronu, powoduje podwyższenie stężenia UA w osoczu [16].

KWAS MOCZOWY JAKO CZYNNIK ZWIĘKSZAJĄCY RYZYKO WYSTĄPIENIA NIWYDOLNOŚCI SERCA

Misra i wsp. przeprowadzili 6-letnią obserwację 11 681 chorych z CHF biorących udział w badaniu *Multiple Risk Factor Interventional Trial* (MRFIT). Średni wiek analizowanych chorych wynosił 47 lat. Chorzy ci zgłaszali się na wizyty kontrolne co rok, a celem badania była ocena wpływu dekomensacji CHF i stosowania diuretyków na stężenie kwasu moczowego w surowicy. W badaniu wykazano, że dekomensacja układu sercowo-naczyniowego była niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko hiperurykemii 1,67-krotnie, podczas gdy w stabilnym stadium choroby ryzyko hiperurykemii zmniejszało się prawie 5-krotnie. W porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymywali leków moczopędnych, zastosowanie ich w terapii było niezależnym czynnikiem zwiększającym ponad trzykrotnie ryzyko wzrostu stężenia UA (OR 3,3), podczas gdy ich odstawienie wiązało się z ponad dwukrotnie większą szansą normalizacji urykemii (OR 0,39) [17].

Celem trwającego 12 lat prospektywnego badania AMORIS była ocena wpływu lipoprotein, UA, glukozy i haptoglobiny na ryzyko rozwoju CHF. Badanie objęło grupę 84 740 mężczyzn i kobiet, bez wcześniej rozpoznanej CHF. Wykazano, że u osób, u których doszło do rozwoju CHF, średnie stężenie UA w surowicy wynosiło 5,77 mg/dl (mężczyźni) i 4,96 mg/dl (kobiety), natomiast w grupie bez CHF wartości te były niższe i wynosiły odpowiednio 5,46 mg/dl i 4,24 mg/dl. Na podstawie powyższych wyników ustalono, że zwiększone stężenie UA predysponuje do wystąpienia CHF [18].

KWAS MOCZOWY JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY U CHORYCH Z CHF

Anker i wsp. analizowali zależność pomiędzy stężeniem UA a przeżyciem pacjentów z CHF. W grupie chorych ambulatoryjnych badali w analizie *post hoc* 7 parametrów wchodzących w skład wskaźnika HFSS (*Heart Failure Survival Score*) i porównywali znaczenie prognostyczne tego wskaźnika z wartością rokowniczą UA. Stwierdzili, że UA był niezależnym od wskaźnika HFSS czynnikiem prognostycznym niekorzystnego rokowania. Wykazywał wysoką wartość prognostyczną u chorych z zarówno umiarkowaną, jak i ciężką CHF. Na podstawie przeprowadzonej analizy wymienieni autorzy ustalili, że wraz ze wzrostem stężenia UA zwiększa się częstość występowania zgonów wśród pacjentów z CHF. Otrzymali następujące wyniki dotyczące przeżycia w okresie 12-miesięcznej obserwacji w zależności od stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi: stężenie UA < 6,72 mg/dl — 93-procentowe przeżycie, 6,74–10,09 mg/dl — 87-procentowe przeżycie, 10,1–13,45 mg/dl — 54-procentowe przeżycie, > 13,54 mg/dl — 17-procentowe przeżycie [19].

Wu i wsp. analizowali chorych z zaawansowaną CHF (III i IV klasa NYHA), których w latach 1992–1994 włączono do badania PRAISE i obserwowano następnie przez okres 14 miesięcy. Chorzy ci otrzymywali digoksynę, leki moczopędne i inhibitory enzymu konwertującego. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że podwyższone stężenie UA w tej grupie wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia zgonu (HR 1,35) [20].

Kim i wsp. porównywali znaczenie prognostyczne UA i NT-proBNP u chorych z nieniedokrwienną kardiomiopatią rozstrzeniową w okresie 24 miesięcy obserwacji. Na podstawie retrospektywnej analizy danych 122 chorych w wieku 61 ± 14 lat, z frakcją wyrzutową lewej komory $27,3 \pm 7,8\%$ stwierdzili, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych (zgon lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia objawów CHF) było stężenie UA, a nie NT-proBNP. Na podstawie krzywych ROC ustalili, że punkt odcięcia dla UA wynosił 8,7 mg/dl [21].

Sakai i wsp. na podstawie 3-letniej obserwacji 150 chorych stwierdzili niezależną wartość prognostyczną podwyższonego stężenia UA ($p < 0,001$) oraz BNP ($p < 0,001$) w odniesieniu do wystąpienia zgonu w okresie 3 lat obserwacji [22]. Hamaguchi i wsp. przeprowadzili 2-letnią obserwację 1869 kolejnych chorych z japońskiego rejestru niewydolności serca (JCARE-CARD). U 56% analizowanych chorych stwierdzili hiperurykemię. Analiza wieloczynnikowa wykazała w tym badaniu, że UA był niezależ-

nym czynnikiem ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn (HR 1,4) i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,39) [23].

Celem analizy przeprowadzonej przez Strasaka i wsp. było określenie wpływu UA na ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w grupie 83 683 chorych wymienieni badacze stwierdzili, że stężenie UA w surowicy krwi powyżej 6,7 mg/dl zwiększało 1,5-krotnie (w porównaniu z grupą referencyjną) ryzyko zgonu z powodu CHF. Było to dotychczas największe badanie, w którym wykazano, że stężenie UA w surowicy krwi jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu z powodu CHF [24].

Należy podkreślić, że istnieją również doniesienia przemawiające za brakiem wpływu UA na układ sercowo-naczyniowy. Ingelsson i wsp. do badania, którego celem było wyznaczenie nowych czynników ryzyka wystąpienia CHF, włączyli 2321 mężczyzn. Uczestnicy badania w momencie jego rozpoczęcia nie wykazywali cech CHF. W ciągu 29-letniego okresu obserwacji CHF stwierdzono w 259 przypadkach. Stężenie UA u pacjentów bez CHF wynosiło średnio 4,3 mg/dl, natomiast u osób, u których rozwinęła się CHF, średnio 4,5 mg/dl. Po uwzględnieniu innych czynników ryzyka CHF (m.in. wcześniejszy zawał serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze) współczynnik ryzyka wyniósł 1,02. W badaniu tym nie wykazano istotnego statystycznie związku między podwyższonym stężeniem UA a rozwojem CHF [25].

Waring i wsp. zasugerowali, że antyoksydacyjne działanie UA może wywierać ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Zgodnie z tym założeniem podwyższone stężenie UA mogłoby sprzyjać procesom pozytywnie wpływającym na układ sercowo-naczyniowy. Zwróccono jednak uwagę, że takie działanie może być zdominowane przez szkodliwy wpływ wzrostu UA, a tym samym aktywności XO w innych tkankach i narządach [26].

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO W SUROWICY KRWI

Istotnym ograniczeniem w wykorzystaniu UA jako wskaźnika prognostycznego mogą być czynniki wpływające na jego stężenie we krwi. Są to przede wszystkim: niektóre leki [27], nadciśnienie tętnicze [28], palenie tytoniu [29], stany hipoksji (np. w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc) [30], siniczne wady serca [31] oraz operacje pomostowania naczyń wieńcowych [32]. Ponadto zauważono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem UA a hiperlipidemią i wysokim wskaźnikiem masy ciała [33].

Na stężenie UA mogą wpływać przede wszystkim leki moczopędne z grupy tiazydów i diuretyków pętlowych. Obie te grupy leków przy przewlekłym stosowaniu powodują podwyższenie stężenia UA w surowicy. Prawdopodobny mechanizm tego zjawiska wiąże się ze zwiększoną resorpcją UA w cewkach bliższych nefronu wskutek obniżenia wolemii lub z bezpośrednią konkurencją UA i leku o miejsce w mechanizmie transportowym cewki bliższej nefronu. Podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amilorid czy triamteren) również może nastąpić wzrost stężenia UA w podobnym mechanizmie jak opisany powyżej [34]. Niektóre leki z grupy inhibitorów enzymu konwertującego, takie jak na przykład kaptopril i enalapril, zwiększają znacząco wydalanie nerkowe UA poprzez zmniejszenie jego reabsorpcji w kanalikule bliższym nefronu [35, 36]. Działanie to może być słabsze przy stosowaniu perindoprilu [37].

Kansui i wsp. badali zależność pomiędzy stężeniem UA a wartościami ciśnienia tętniczego. W badaniu przeprowadzonym u 3960 japońskich mężczyzn w średnim wieku 42 lat wykazali oni, że wartości zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego były niezależnie związane ze stężeniami UA. Ponadto stwierdzili liniowy wzrost stężenia UA wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego. Ta zależność występowała u osób nieprzyjmujących leków wpływających na stężenie UA (3608 pacjentów). Wymienieni badacze nie stwierdzili natomiast żadnej korelacji pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem UA wśród chorych przyjmujących leki hipotensyjne (352 osoby) [28]. Prawdopodobny mechanizm podwyższenia stężenia UA u osób z nadciśnieniem tętniczym może być związany ze wzrostem całkowitego oporu naczyniowego oraz oporu naczyniowo-nerkowego. Prowadzi to do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, co skutkuje zmniejszeniem filtracji, a to z kolei spadkiem wydalania UA z moczem [27]. Z drugiej strony w badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że UA pobudza układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz zmniejsza aktywność syntazy tlenku azotu, co prowadzi do uszkodzenia i zwłóknienia nerek i w rezultacie do wystąpienia nadciśnienia tętniczego [38].

Rathamann i wsp. w badaniu CARDIA wykazali, że wysoki wskaźnik masy ciała, zaburzenia lipidowe, a zwłaszcza podwyższone stężenie triglicerydów i niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL wiążą się z podwyższonym stężeniem UA we krwi, niezależnie od płci i rasy [33]. Wannamethe i wsp. w badaniu obejmującym grupę 7735 mężczyzn stwierdzili, że palenie tytoniu jest związane

z niższymi stężeniami UA [29]. Dieta również może wpływać na zmianę stężenia UA we krwi. Dieta niskosodowa zwiększa, a wysokosodowa zmniejsza stężenie UA w surowicy. Niskie spożycie sodu zwiększa kanalikową reabsorpcję UA w nerkach, natomiast wysokie spożycie sodu zmniejsza nasilenie tego procesu [39, 40].

STOSOWANIE INHIBITORÓW OKSYDAZY KSANTYNOWEJ

Rola, jaką przypisano XO w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, stała się podstawą do wykorzystania inhibitorów tego enzymu w terapii CHF. Hamowanie aktywności XO zmniejsza wytwarzanie ksantyny i UA, a w związku z tym zmniejsza ilość wolnych rodników tlenowych powstających wskutek tych reakcji [41]. W badaniach George'a i wsp. wykazano, że działanie to wykazuje zależny od dawki, korzystny wpływ na funkcję śród-błonka naczyń [42]. Cingolani i wsp. zbadali wpływ oksypurinolu na funkcję mięśnia sercowego u pacjentów z CHF. Do badania włączono 60 pacjentów w klasie czynnościowej NYHA II–III, których podzielono na dwie grupy. Jedną grupę leczono oksypurinolem, a druga otrzymywała placebo. W grupie otrzymującej oksypurinol spadek UA wynosił $1,6 \pm 0,28$ mg/dl w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów otrzymujących lek, u których stwierdzono obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF < 40%), wykazano istotny statystycznie wzrost LVEF o $6,8 \pm 2,8\%$. Jednak, gdy analizie poddano całą grupę (niezależnie od LVEF), to przyrost tego parametru wynosił $4,7 \pm 2,6\%$ i nie osiągnął poziomu istotności statystycznej [43]. Hare i wsp. w badaniu OPT-CHF badali, czy włączenie oksypurinolu przyniesie korzyści pacjentom z CHF w klasie NYHA III i IV. W badaniu wzięło udział 405 chorych. Skuteczność terapii oceniano po 24 miesiącach na podstawie złożonego punktu końcowego uwzględniającego jakość życia (ocenianą za pomocą kwestionariusza *Minnesota Living with Heart Failure*), wystąpienie konieczności hospitalizacji lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Odsetek pacjentów, których stan poprawił się, nie zmienił się lub uległ pogorszeniu i nie różnił się pomiędzy chorymi przyjmującymi oksypurinol (600 mg/d.) i tymi przyjmującymi placebo. W związku z tym wysunięto wniosek, że oksypurinol nie przynosi istotnych korzyści u pacjentów z umiarkowaną i ciężką CHF. Jednocześnie stwierdzono, że wśród pacjentów, u których stan się nie zmienił lub uległ poprawie, wystąpił większy spadek UA niż u tych, u których stan się pogorszył [44]. Wobec tego pacjenci z wyjściowym wysokim stężeniem UA mogliby

stanowią grupę odpowiednią do leczenia inhibitorami XO [45]. Warto zauważyć, że w powyższym badaniu nie badano wpływu dawki na efekt kliniczny, a zastosowana dawka oksypurinu (600 mg) była relatywnie niska — odpowiadała około 81 mg allopurinu [46].

PODSUMOWANIE

Rola kwasu moczowego w przewlekłej niewydolności serca nie jest w pełni poznana. Badacze nie są zgodni co do mechanizmu wpływu kwasu moczowego na patogenezę i rozwój CHF, a także znaczenia UA jako czynnika prognostycznego. Wyniki większości dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na istotne znaczenie UA zarówno w przewidywaniu wystąpienia CHF, jak i w ocenie stopnia jej zaawansowania i zgonu w jej przebiegu. Pojawiły się nieliczne doniesienia kwestionujące wartość UA jako wskaźnika prognostycznego w CHF.

Ze względu na to potrzebne są dalsze randomizowane badania obejmujące duże grupy chorych, które pozwolą na określenie znaczenia UA w patogenezie i progresji schorzenia. Istotnym ograniczeniem wykorzystania oznaczeń stężenia UA w surowicy krwi jest ich czułość i swoistość. Zmiany stężenia UA pod wpływem leków stosowanych w terapii CHF, takich jak diuretyki czy inhibitory enzymu konwertującego, również utrudniają interpretację wyników. Dlatego nadal wiele pytań dotyczących roli kwasu moczowego w przewlekłej niewydolności serca pozostaje bez odpowiedzi.

PIŚMIENNICTWO

- Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Dodatek. W: Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. (red.). *Biochemia Harpera*. Wyd. III. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 921.
- Anyszek T., Kieć-Dębińska A. *Biochemia kliniczna i diagnostyka laboratoryjna chorób nerek*. W: Kieć-Dębińska A., Naskalski J.W. (red.). *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*. Urban & Partner, Wrocław 1998: 571.
- Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.* 2004; 555: 589–606.
- Doehner W., von Haehling S., Anker S.D. Uric acid in CHF: Marker or player in a metabolic disease? *Int. J. Cardiol.* 2007; 115: 156–158.
- Virág L., Szabó E., Gergely P., Szabó C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol. Lett.* 2003; 140–141: 113–124.
- Cooper D., Stokes K.Y., Taylor A., Granger D.N. Oxidative stress promotes blood cell endothelial cell interactions in the microcirculation. *Cardiovasc. Toxicol.* 2002; 2: 165–180.
- Squadrito G.L., Cueto R., Splenser A.E. i wsp. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000; 376: 333–337.
- Zimmermann-Górska I. *Choroby związane z obecnością kryształów*. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 1822.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3136–3141.
- Hare J.M., Johnson R.J. Uric acid predict clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107: 1951–1953.
- Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. i wsp. Uric acid and inflammatory markers. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1174–1181.
- Coutinho Tde A., Turner S.T., Peyser P.A., Bielak L.F., Sheedy P.F. II, Kullo I.J. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 83–89.
- Parish R.C., Evans J.D. Inflammation in chronic heart failure. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 1002–1016.
- Cleutjens J.P., Creemers E.E. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J. Card. Fail.* 2002; 8 (supl. 6): 344–348.
- Rajagopalan S., Meng X.P., Ramasamy S., Harrison D.G., Galis Z.S. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2572–2579.
- Roch-Ramel F., Guisan B., Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 280: 839–845.
- Misra D., Zhu Y., Zhang Y., Choi H.K. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: a prospective longitudinal study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 41: 471–476.
- Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Lipoprotein components and risk of congestive heart failure in 84 740 men and women in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 1036–1042.
- Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. i wsp., Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991–1997.
- Wu A.H., Ghali J.K., Neuberger G.W., O'Connor C.M. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am. Heart J.* 2010; 160: 928–933.
- Kim H., Shin H.W., Son J. i wsp. Uric acid as prognostic marker in advanced nonischemic dilated cardiomyopathy. Comparison with N-terminal pro B type natriuretic peptide level. *Congest. Heart Fail.* 2010; 16: 153–158.
- Sakai H., Tsutamoto T., Tsutsui T., Tanaka T., Ishikawa C., Horie M. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ. J.* 2006; 70: 1006–1011.
- Hamaguchi S., Furumoto T., Tsuchihashi-Makaya M. i wsp. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2011; 151: 143–147.
- Strasak A., Ruttman E., Brant L. i wsp. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin. Chem.* 2008; 54: 273–284.
- Ingelsson E., Arnlöv J., Sundström J., Zethelius B., Vessby B., Lind L. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2054–2060.
- Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM* 2000; 93: 707–713.
- Chiżyński K., Różycka M. Czy hiperurycemia jest czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia? *Wiad. Lek.* 2006; 59: 364–367.
- Kansui Y., Ohtsubo T., Goto K. i wsp. Association of serum uric acid with blood pressure in Japanese men. *Circ. J.* 2011; 75: 2827–2832.
- Wannamethe S.G., Sharper A.G., Whincup P.H. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147–153.
- Braghiroli A., Sacco C., Erbetta M., Ruga V., Donner C.F. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 173–178.
- Hayabuchi Y., Matsuoka S., Akita H., Kuroda Y. Hyperuricemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur. J. Pediatr.* 1993; 152: 873–876.
- Lazzarino G., Raatikainen P., Nuutinen M. i wsp. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 291–297.

33. Rathamann W., Frankhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relation of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann. Epidemiol.* 1998; 8: 250–261.
34. Blumenthal D., Brunton L., Buxton I., Parker K. Diuretics. W: Blumenthal D., Brunton L., Buxton I., Parker K. (red.). *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics.* McGraw-Hill Professional Publishing, New York 2008: 484–495.
35. Leary W.P., Reyes A.J., van der Byl K., Acosta-Barrios T.N. Effects of captopril, hydrochlorothiazide and their combination on timed urinary excretion of water and electrolytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7 (supl. 1): S56–S62.
36. Lant A.F., McNabb R.W., Noormohamed F.H. Kinetic and metabolic aspects of enalapril action. *J. Hypertens.* 1984; 2 (supl.): S37–S42.
37. Reyes A.J., Leary W.P., van der Byl K., Santoni J.P. Effects of the angiotensin-I converting enzyme inhibitor perindopril on timed urinary excretion of water and solutes in healthy subjects. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1988; 44: 619–629.
38. 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: 1101–1106.
39. Egan B.M., Weder A.B., Petrin J., Hoffman R.G. Neurohumoral and metabolic effects of short-term dietary NaCl restriction in men. Relationship to salt-sensitivity status. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 416–421.
40. de la Sierra A., Lluch M.M., Coca A. i.wsp. Fluid, ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. *Clin. Sci. (Lond.)* 1996; 91: 155–161.
41. Desco M.C., Asensi M., Marquez R. i.wsp. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes* 2002; 51: 1118–1124.
42. George J., Carr E., Davies J., Belch J.J., Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114: 2508–2516.
43. Cingolani H.E., Plastino J.A., Escudero E.M., Mangal B., Brown J., Perez N.G. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata study. *J. Card. Fail.* 2006; 12: 491–498.
44. Hare J.M., Mangal B., Brown J. i.wsp. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2301–2309.
45. Bergamini C., Cicoira M., Rossi A., Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 444–452.
46. George J., Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2405.