

# Wpływ allopurynolu na wartość ciśnienia tętniczego oraz prędkość fali tętna w zależności od efektu hipourykemicznego

## Effects of allopurinol on arterial blood pressure and pulse wave velocity depending on hypouricemic effect

### Summary

**Background** Some studies show that allopurinol reduces blood pressure in adolescents with newly diagnosed hypertension, decreases aortic pulse wave velocity (PWV) and improves endothelial function in hypertensives. It was not the case with uricosuric agents. It is possible that there may be vasoprotective mechanism of allopurinol which is independent from its hypouricemic effect.

To determine effects of allopurinol on arterial blood pressure and PWV depending on hypouricemic effect in treated hypertension.

**Material and methods** The study was performed between 2006 and 2008 in the Department of Hypertension, Angiology and Internal Medicine of Poznan University of Medical Sciences. Whenever there was any doubt about a possible secondary cause of arterial hypertension the patients were hospitalized in the Department, where further diagnostic procedures were performed.

66 patients with treated arterial hypertension aged 30 to 70 (mean age  $46.17 \pm 10.89$ ) have been studied. After 8 weeks of antihypertensive therapy, allopurinol 150 mg daily was added for 2 months. Clinic blood pressure, ABPM and PWV measurements were done before and after allopurinol treatment. Patients are divided in two groups depending on hypouricemic effect. Group A presents stronger hypouricemic effect (median over  $> 0.835$ ), group B presents poor hypouricemic effect (median  $\leq 0.835$ ).

**Results** After allopurinol treatment changes in the office blood pressure in groups A and B were following:  $\Delta$ SBP  $+0.01$ ,  $\Delta$ SBP  $+0.78$  ( $p = 0.65$ ),  $\Delta$ DBP  $+0.43$  and  $\Delta$ DBP  $+0.83$  ( $p = 0.78$ ),  $\Delta$ PP  $-0.43$  and  $\Delta$ PP  $-0.04$  ( $p = 0.79$ ).

After allopurinol treatment PWV in group A decreased from  $11.26 \pm 1.9$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-1.06$ ) to  $10.21 \pm 1.7$  m/s and group B from  $11.01 \pm 1.33$  m/s to  $10.24 \pm 1.04$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-0.77$ ). The degree of improvement in pulse wave velocity was not correlated with hypouricemic effect of allopurinol ( $p = 0.24$ ). Although, there was observed the tendency to greater PWV improvement in case of greater changes in urate levels.

### Conclusion

1. There were no significant changes in blood pressure after allopurinol treatment regardless of the extent of lowering uric acid level.

2. The degree of improvement in PWV was not correlated with hypouricemic effect of allopurinol. Although, there was observed the tendency to greater PWV improvement in case of greater changes in urate levels.

**key words:** allopurinol, pulse wave velocity, arterial hypertension

*Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 5, pages 367–374.*

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 © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

### Wstęp

Hiperurykemia jest uznanym markerem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [1–5]. W wielu badaniach sugeruje się również rolę przyczynową podwyższonego stężenia kwasu moczowego w rozwoju powikłań

sercowo-naczyniowych [6, 7] i przedstawia potencjalne mechanizmy takiego działania [8–13].

Co więcej, wykazano, że obniżenie stężenia kwasu moczowego za pomocą allopurinolu przynosi korzyści kliniczne. W kilku badaniach klinicznych zahamowanie oksydazy ksantynowej wiązało się z poprawą funkcji śródbłonna u pacjentów z cukrzycą, chorobą wieńcową, u osób palących tytoń, a w szczególności u pacjentów z niewydolnością serca. 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 [14]. Wykazano również, że u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym inhibitor oksydazy ksantynowej obniżał ciśnienie tętnicze [15]. Tej właściwości autorom niniejszej pracy nie udało się potwierdzić u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym [16]. Wykazali natomiast, że pod wpływem allopurinolu szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) w aorcie ulega korzystnemu zmniejszeniu [17].

Mechanizm działania allopurinolu w zakresie poprawy różnych parametrów hemodynamicznych i czynnościowych w układzie sercowo-naczyniowym pozostaje nieznan. Może się on wiązać bezpośrednio z obniżeniem stężenia kwasu moczowego, lecz wyniki badań dotyczących wpływu leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego na funkcję śródbłonna są sprzeczne [15, 18–20]. Efekty działania allopurinolu można również wyjaśnić zahamowaniem reakcji biochemicznych związanych z generowaniem wolnych rodników uszkadzających układ sercowo-naczyniowy. Ponieważ w tych reakcjach produkowany jest również kwas moczowy, efekt hipourykemiczny allopurinolu byłby zjawiskiem dodatkowym.

W wyjaśnieniu powyższej kwestii może pomóc ocena efektów działania allopurinolu zależnie od jego efektywności w obniżeniu stężenia kwasu moczowego.

Celem pracy była ocena wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego i PWV w zależności od osiągniętego efektu hipourykemicznego.

## Materiał i metody

Pacjenci byli rekrutowani z poradni lekarzy rodzinnych na terenie Poznania. We wstępnej fazie selekcji oceniono 98 pacjentów z rozpoznaniem łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (wg kryteriów *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* [ESH/ESC] z 2006 r.) 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. W przypadku wątpliwości dotyczących ewentualnej wtórnej przyczyny nadciśnienia chorzy byli hospitalizowani w Klinice, gdzie rozszerzano diagnostykę obrazową i laboratoryjną. Kryteria włączenia i wyłączenia oraz przyczyny wykluczenia niektórych pacjentów w trakcie badania przedstawiono we wcześniejszych pracach [16, 17].

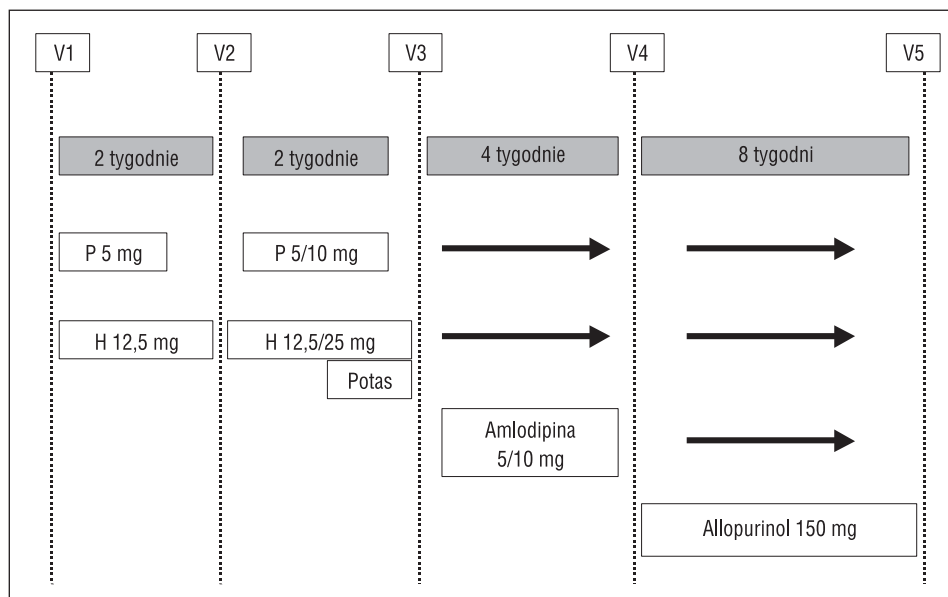
Ostatecznie pełny cykl badań przeprowadzono u 66 pacjentów, którzy zostali ujęci w analizie statystycznej. W grupie leczonej perindoprilem (P) znalazło się 35 osób, a w grupie przyjmującej hydrochlorotiazyd (H) — 31.

Pacjenci włączeni do badania w ciągu 4 miesięcy odbyli 5 wizyt zgodnie z założonym schematem leczenia (ryc. 1).

Pełny opis procedur przeprowadzonych na każdej wizycie przedstawiono we wcześniejszych pracach [16, 17]. W pierwszym dniu wizyty V1 wykonano między innymi 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem automatycznym, co było podstawą kwalifikacji pacjenta do badania, zakładano aparat do ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*) oraz przeprowadzono pomiar PWV. W drugim dniu wizyty V1 odczytywano ABPM i włączano losowo inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopril) lub diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd). Po 2 tygodniach aktywnego leczenia odbywała się kolejna wizyta (V2) w celu oceny kontroli ciśnienia tętniczego i ewentualnego podwojenia dawki leku hipotensyjnego, tj. perindoprilu do dawki 10 mg oraz hydrochlorotiazidu do dawki 25 mg. Po kolejnych 2 tygodniach aktywnego leczenia, na wizycie V3, w przypadku braku dobrej kontroli ciśnienia dodawano drugi lek hipotensyjny (antagonistę wapnia — amlodipinę w dawce 5/10 mg). Na wizycie V4, po dalszych 4 tygodniach aktywnego leczenia hipotensyjnego, przeprowadzano analogiczne badania, jak na wizycie V1 i zlecano dodatkowo allopurinol w dawce 150 mg. Wizyta V5 odbywała się po 2 miesiącach leczenia allopurinolem i obejmowała takie same badania, jak na wizytach V1 i V4.

Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano za pomocą elektronicznego aparatu OMRON-705IT. Model ten uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oceny według *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* oraz *British Hypertension Society* (ma walidację).

Do całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego wybrano aparat 2430TM firmy A&D. Model ten uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oce-



**Rycina 1.** Schemat badania; P — perindopril; H — hydrochlorotiazyd

**Figure 1.** Study design; P — perindopril; H — hydrochlorothiazide

ny według *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* oraz *British Hypertension Society* (ma walidację).

Podatność aorty oceniano metodą nieinwazyjną, mierząc PWV. Badania przeprowadzono z użyciem komputerowego systemu COMPLIOR®. Wykonywano je w godzinach porannych u pacjentów w pozycji leżącej po 5-minutowym odpoczynku. Używano przetworników ciśnieniowych TY-306 (*Fukuda Co.*, Japonia) umieszczonych w miejscach najlepiej wyczuwalnego tętna nad tętnicami szyjną i udową. Pomiaru dokonywano z częstotliwością próbkowania sygnału 0,03–300 Hz. W momencie uzyskania na monitorze obrazu krzywych znad tętnic o zadowalającej jakości technicznej zatrzymywano obraz, 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 tętnic szyjnej i udowej oraz odległości między przetwornikami. Odległość między punktem rejestracji fali tętna na tętnicach szyjnej i udowej mierzono miarą lekarską. Stosowano następujący wzór na wyliczanie 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*.

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

Ze względu na osiągnięty różny efekt hipourykemiczny w badanej populacji wszystkich pacjentów podzielono na 2 grupy. Grupa A obejmowała chorych, u których wystąpił silniejszy efekt hipourykemiczny (powyżej mediany tj.  $> 0,835$ ), a grupa B — pacjentów, u których efekt ten był mniejszy (mniejszy lub równy medianie tj.  $\leq 0,835$ ).

## Wyniki

Silniejszy efekt hipourykemiczny wystąpił u mężczyzn. W grupie A znalazło się 24 (60%) mężczyzn i tylko 9 (34,62%) kobiet. W grupie B było 17 (65,38%) kobiet i 16 (40%) mężczyzn. Różnica w procentowym udziale mężczyzn i kobiet w obu grupach osiągnęła znamienność statystyczną ( $p = 0,049$ ).

## Wpływ allopurinolu na ciśnienie tętnicze

### Pomiary gabinetowe

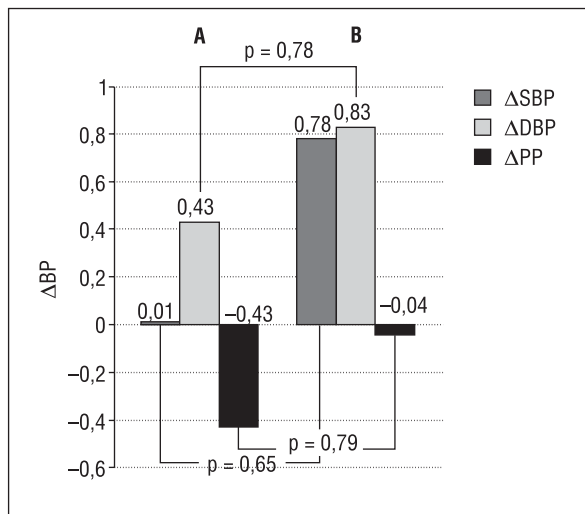
Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systemic blood pressure*), rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) i ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*) w grupach A i B między wizytami V4 i V5 (tab. I).

**Tabela I.** Gabinetowe pomiary ciśnienia tętniczego (BP) w grupach A i B

**Table I.** Office blood pressure (BP) in groups A and B

Grupa	BP	V4	V5	p
A	SBP	135,23 ± 7,04	135,23 ± 7,4	NS
	DBP	85,29 ± 6,15	85,72 ± 7,85	NS
	PP	49,94 ± 7,92	49,51 ± 7,63	NS
B	SBP	133,76 ± 7,7	134,55 ± 8,5	NS
	DBP	82,15 ± 5,19	82,98 ± 6,54	NS
	PP	51,61 ± 6,66	51,57 ± 7,39	NS

Objaśnienia skrótów w tekście



**Rycina 2.** Zmiany ciśnienia tętniczego (BP) w pomiarach gabinetowych V5→V4 w grupach A i B

**Figure 2.** Changes of the office blood pressure (BP) V5→V4 in groups A and B

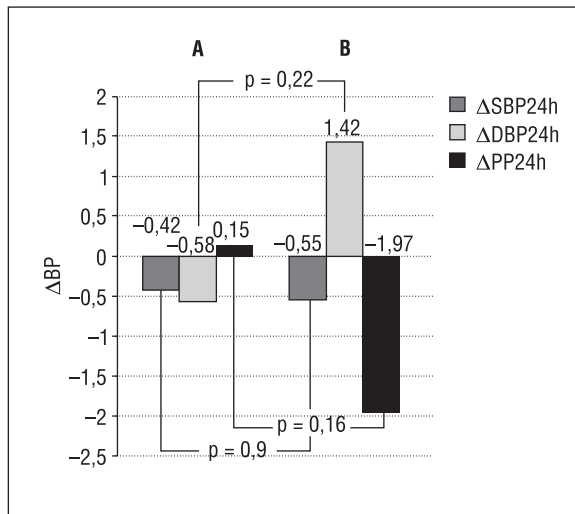
Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych w grupach A i B wyniosły odpowiednio:  $\Delta$ SBP +0,01 i  $\Delta$ SBP +0,78 ( $p = 0,65$ ),  $\Delta$ DBP +0,43 i  $\Delta$ DBP +0,83 ( $p = 0,78$ ) oraz  $\Delta$ PP -0,43 i  $\Delta$ PP -0,04 ( $p = 0,79$ ) (ryc. 2).

Korelacje między zmianą stężenia kwasu moczowego ( $\Delta$ Pua) a zmianą SBP, DBP i PP nie były istotne w grupach A i B.

**Pomiary w ABPM**

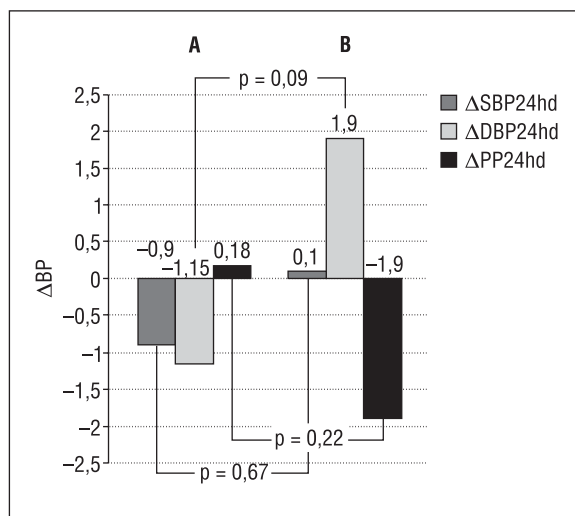
Nie obserwowano również żadnych istotnych statystycznie zmian w zakresie wartości SBP, DBP i PP w grupach A i B między wizytami V4 i V5. W grupie A  $\Delta$ SBP w ciągu 24 godzin ( $\Delta$ SBP24h) wyniosła -0,42, zaś w grupie B -0,55 ( $p = 0,9$ ), z kolei  $\Delta$ DBP w ciągu 24 godzin ( $\Delta$ DBP24h) w grupie A wyniosła -0,58, a w grupie B +1,42 ( $p = 0,22$ ). Natomiast  $\Delta$ PP w ciągu 24 godzin ( $\Delta$ PP24h) w grupie A była równa +0,15, a w grupie B -1,97 ( $p = 0,16$ ) (ryc. 3).

W godzinach dziennych  $\Delta$ SBP24h w grupie A wyniosła -0,9 v. +0,1 w grupie B ( $p = 0,67$ ).



**Rycina 3.** Zmiany ciśnienia w ambulatoryjnym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM) V5→V4 w ciągu doby w grupach A i B

**Figure 3.** Changes of blood pressure in 24-h ambulatory blood pressure measurement (ABPM) V5→V4 in groups A and B

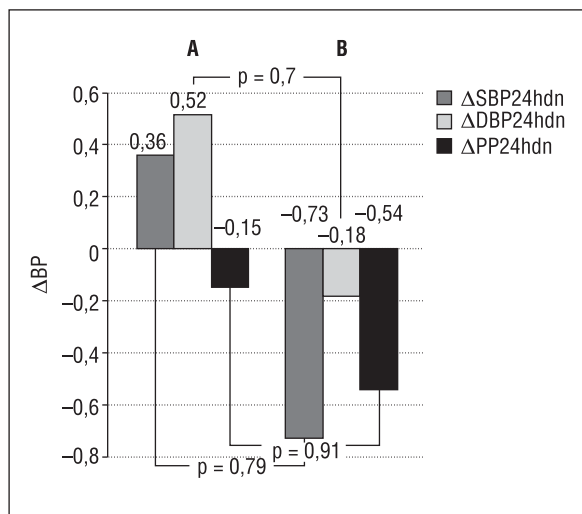


**Rycina 4.** Zmiany ciśnienia w ambulatoryjnym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM) V5→V4 w ciągu dnia w grupach A i B

**Figure 4.** Changes of blood pressure in ambulatory blood pressure measurement (ABPM) (day) V5→V4 in groups A and B

W grupie A  $\Delta$ DBP24h wyniosła -1,15 v. 1,9 w grupie B ( $p = 0,09$ ). W grupach A i B  $\Delta$ PP24h wyniosła odpowiednio +0,18 v. -1,9 ( $p = 0,22$ ) (ryc. 4).

Również nieistotnie statystycznie (NS) zmiany ciśnienia między grupami wystąpiły w godzinach nocnych podczas całodobowej ABPM. W grupie B wartości  $\Delta$ SBP24hn,  $\Delta$ DBP24hn i  $\Delta$ PP24hn przyjęły wartości ujemne, odpowiednio: -0,73, -0,18 i -0,54. W grupie A zmiany ciśnienia były następujące:  $\Delta$ SBP24hn +0,36,  $\Delta$ DBP24hn +0,52 i  $\Delta$ PP24hn -0,15 (ryc. 5).



**Rycina 5.** Zmiany ciśnienia w ambulatoryjnym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM) V5→V4 w ciągu nocy w grupach A i B

**Figure 5.** Changes of blood pressure in ambulatory blood pressure measurement (ABPM) (night) V5→V4 in groups A and B

### Wpływ allopurinolu na prędkość fali tętna

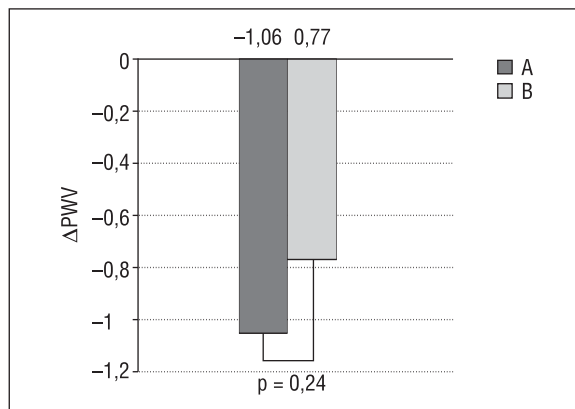
Prędkość fali tętna w grupie A zmniejszyła się z  $11,26 \pm 1,9$  m/s do  $10,21 \pm 1,7$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-1,06$ ). W grupie B również się obniżyła z  $11,01 \pm 1,33$  m/s do  $10,24 \pm 1,04$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-0,77$ ) (tab. II).

Zmiany PWV między grupami w zależności od efektu hipourykemicznego okazały się nieistotne statystycznie ( $p = 0,24$ ), choć efekt ten był bardziej zaznaczony w grupie A (ryc. 6).

Korelacja między zmianą stężenia kwasu moczowego ( $\Delta$ Pua) a zmianą PWV nie była istotna w grupie A ( $r_s = -0,04$ ;  $p = 0,80$ ) ani w grupie B ( $r_s = -0,04$ ;  $p = 0,87$ ).

## Dyskusja

We wcześniejszej publikacji autorzy wykazali, że allopurinol nie obniżał ciśnienia tętniczego u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej [16]. W innym badaniu inhibitor oksydazy ksantynowej również nie wywierał efektu hipotensyjnego zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodnym nadciśnieniem [21], jak i u osób z przewlekłą niewydolnością serca [14]. Z kolei wyniki badania Feiga i wsp. [15], dotyczące wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u młodych osób z nowo zdiagnozowanym pierwotnym łagodnym nadciśnieniem tętniczym, wykazały, że 4-tygodniowe przyjmowanie 200 mg allopurinolu 2 razy na dobę wiązało się ze zmiennym obniżeniem ciśnienia tętniczego.



**Rycina 6.** Zmiany prędkości fali tętna (PWV) w grupach A i B po terapii allopurinolem

**Figure 6.** Changes of the pulse wave velocity (PWV) in groups A and B after allopurinol treatment

**Tabela II.** Prędkość fali tętna (PWV) w grupach A i B

**Table II.** Pulse wave velocity (PWV) in groups A and B

	V4	V5
A	$11,26 \pm 1,91$	$10,21 \pm 1,7^*$
B	$11,01 \pm 1,33$	$10,24 \pm 1,04^*$

\* $p < 0,0001$

Ponieważ podstawowym efektem działania allopurinolu jest obniżenie stężenia kwasu moczowego, zasadne było przypuszczenie, że efekt hipotensyjny ujawni się u osób, u których nastąpił znaczny efekt hipourykemiczny. W przeprowadzonej analizie autorzy nie zaobserwowali efektu hipotensyjnego także w podgrupie pacjentów, u których doszło do znacznego obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy. Nie można wykluczyć, że efekt hipotensyjny allopurinolu jednak istnieje, nie jest jednak dostatecznie duży, by się ujawnić w trakcie prowadzonego leczenia przeciwnadciśnieniowego i nie wiąże się bezpośrednio z obniżeniem stężenia kwasu moczowego.

We wcześniejszej pracy autorzy wykazali, że zastosowanie allopurinolu w dawce 150 mg na dobę spowodowało istotnie statystycznie zmniejszenie PWV [17]. Wyniki te potwierdzały wcześniejsze obserwacje dotyczące korzystnego wpływu allopurinolu na ciśnienie centralne u pacjentów po udarze mózgu [22]. Chorem, oprócz standardowych leków stosowanych po udarze, przez 8 tygodni podawano allopurinol w dawce 300 mg na dobę. Przed badaniem i po 8 tygodniach dokonywano tradycyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego, analizy fali ciśnienia centralnego, oceny wskaźnika wzmocnienia (AIx, *augmentation index*), oceny AIx skorygowanego względem częstotliwości rytmu serca 75 (AIx75) oraz po-

miaru czasu powrotu fali odbitej ( $T_r$ , *time to return of the reflected wave*). Wskaźnik wzmocnienia wynika z obecności fali odbitej od układu naczyń oporowych, którego wielkość zależy od wielu czynników potencjalnie modyfikowalnych przez stosowane leki. W grupie leczonej allopurinolem AIx uległ znaczącemu zmniejszeniu, natomiast w grupie przyjmującej placebo AIx istotnie się zwiększył. Także AIx75 w grupie leczonej allopurinolem zmniejszył się z  $21,47 \pm 2,47\%$  do  $16,32 \pm 1,83\%$ , a w grupie otrzymującej placebo zwiększył się z  $19,65 \pm 2,25\%$  do  $23,76 \pm 2,86\%$ . Delta w grupie leczonej allopurinolem wyniosła  $-5,15 \pm 2,67\%$ , a w grupie otrzymującej placebo  $+5,54 \pm 3,74\%$  ( $p = 0,029$ ). W grupie poddanej terapii inhibitorem oksydazy ksantynowej nie stwierdzono istotnej korelacji między zmianą AIx75 a zmianą stężenia kwasu moczowego ( $r = -0,114$ ;  $p = 0,711$ ). Czas powrotu fali odbitej nieznacznie się wydłużył pod wpływem terapii allopurinolem z  $147,1 \pm 7,5$  ms do  $155,8 \pm 10,6$  ms, co świadczy o spadku fali tętna ( $p$  dla delt w obu grupach =  $0,354$ ; NS). W badaniu nie obserwowano istotnych zmian wartości SBP i DBP w pomiarze tradycyjnym [22].

To pierwsze badanie wykazujące korzystny wpływ allopurinolu na AIx, a poprawa tego parametru nie korelowała z efektem hipourykemicznym. Podobne wnioski wysunęli Baldus i wsp. [23], którzy udowodnili, że zahamowanie oksydazy ksantynowej za pomocą oksypurinolu poprawia funkcję *endotelium* u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca niezależnie od zmian stężenia kwasu moczowego. Z kolei Mercurio i wsp. [24] dowiedli, że poprawa funkcji śródbłonna zależy od poziomu urykemii u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W analizie przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy PWV w grupie A (efekt hipourykemiczny bardziej wyrażony) zmniejszyła się z  $11,26 \pm 1,9$  m/s do  $10,21 \pm 1,7$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-1,06$ ; NS). W grupie B (słabiej wyrażony efekt hipourykemiczny) również się obniżyła z  $11,01 \pm 1,33$  m/s do  $10,24 \pm 1,04$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-0,77$ ; NS). Zmiany PWV między grupami w zależności od efektu hipourykemicznego okazały się nieistotne statystycznie ( $p = 0,24$ ), choć efekt ten był bardziej widoczny w grupie A.

Sugeruje to, że mechanizm działania allopurinolu na podatność aorty nie zależy od efektu hipourykemicznego. Jedną z możliwości działania tego leku na podatność naczyń jest zahamowanie formowania rodników nadtlenkowych, a przez to zmniejszenie stresu oksydacyjnego w ścianie naczynia. W ostatnich badaniach potwierdzono zależność między AIx i ciśnieniem tętna a produkcją anionu nadtlenkowe-

go [25]. W kolejnym badaniu terapia 300 mg allopurinolu przez 3 miesiące u pacjentów z hiperurykemią i prawidłową funkcją nerek spowodowała obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [18], a zwiększone stężenie CRP wiąże się z podwyższonym AIx [26]. Związek zwiększonej sztywności tętnic z zapaleniem w naciśnieniu pierwotnym wykazano niedawno, stwierdzając zależność między podatnością tętnic a czynnikiem martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukiną 6 (IL-6, *interleukin 6*) lub białkiem CRP oznaczanym metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) [18, 27].

Badaniem potwierdzającym, że korzystny wpływ allopurinolu na *endotelium* nie zależy od efektu hipourykemicznego, jest praca George i wsp. [20], w której porównywano wpływ allopurinolu (w dawkach 300 mg oraz 600 mg), probenecidu (w dawce 1000 mg) z placebo po miesięcznej terapii. Było to badanie randomizowane, kontrolowane grupą placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z fazą *cross-over*. Funkcję śródbłonna oceniano za pomocą pletyzmografii okluzyjnej tętnicy. Allopurinol w dawce 600 mg na dobę spowodował znaczący wzrost przepływu z tętnicy w odpowiedzi na acetylocholinę w porównaniu z dawką 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 efektu na funkcję śródbłonna. Zauważono również, że zwiększenie dawki allopurinolu z 300 mg do 600 mg na dobę poprawiło funkcję śródbłonna o 52%, natomiast dodatkowa redukcja urykemii była relatywnie mała i wynosiła 17%. Zwiększając dawkę, uzyskano 129-procentową poprawę w przepływie na każdy spadek stężenia kwasu moczowego o 0,1 mmol/l.

Ponieważ zwiększona PWV ma negatywny wpływ na uszkodzenia narządowe, między innymi wiąże się z przerostem masy lewej komory, pogrubieniem kompleksu *intima-media*, albuminurią i upośledzeniem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), a powikłania narządowe uważa się za pośrednie punkty końcowe dla incydentów sercowo-naczyniowych, logiczne jest przypuszczenie, że poprawa podatności aorty pod wpływem allopurinolu może się wiązać ze zmniejszeniem częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak niezależna wartość predykcyjna zmniejszenia PWV i AIx pod wpływem allopurinolu jako wskaźników ochrony przed incydentami sercowo-naczyniowymi wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych, które powinny obejmować nie tylko pacjentów z hiperurykemią.

## Wnioski

1. Allopurinol nie wykazuje działania hipotensyjnego niezależnie od nasilenia efektu hipourykemicznego.

2. Wpływ allopurinolu na PWV w aorcie nie zależy istotnie od efektu hipourykemicznego, choć istnieje tendencja do większej poprawy podatności aorty w przypadku większego spadku stężenia kwasu moczowego.

## Streszczenie

**Wstęp** W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach dowiedziono, że allopurinol obniża ciśnienie tętnicze u nastolatków z niedawno rozpoznany nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią, zmniejsza wartość prędkości fali tętna (PWV) oraz poprawia funkcję śródbłonka. Takich korzystnych zmian nie obserwowano pod wpływem leków moczanopędnych. Sugeruje to, że allopurinol może działać korzystnie w zakresie układu sercowo-naczyniowego niezależnie od efektu hipourykemicznego poprzez ograniczenie generowania wolnych rodników podczas reakcji przekształcania ksantyny i hipoksantyny w kwas moczowy.

Celem pracy była ocena wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego oraz PWV w zależności od efektu hipourykemicznego u pacjentów z leczonym nadciśnieniem.

**Materiał i metody** Badania przeprowadzono w latach 2006–2008 w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Do badania włączono 66 pacjentów w wieku 30–70 lat (średni wiek  $46,17 \pm 10,89$  roku) z leczonym nadciśnieniem tętniczym. Po 8 tygodniach terapii hipotensyjnej włączono allopurinol w dawce 150 mg na dobę na 2 miesiące. Tradycyjny i całodobowy pomiar ciśnienia oraz pomiar PWV przeprowadzano przed i po leczeniu allopurinolem.

Ze względu na osiągnięty różny efekt hipourykemiczny w badanej populacji wszystkich pacjentów podzielono na 2 grupy. Grupa A składała się z chorych, u których wystąpił silniejszy efekt hipourykemiczny (powyżej mediany tj.  $> 0,835$ ), zaś w grupie B byli pacjenci, u których efekt ten był mniejszy (mniejszy lub równy medianie tj.  $\leq 0,835$ ).

**Wyniki** Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych w grupach A i B wyniosły odpowiednio:  $\Delta$ SBP  $+0,01$  i  $\Delta$ SBP  $+0,78$  ( $p = 0,65$ ),  $\Delta$ DBP  $+0,43$  i  $\Delta$ DBP  $+0,83$  ( $p = 0,78$ ) oraz  $\Delta$ PP  $-0,43$

i  $\Delta$ PP  $-0,04$  ( $p = 0,79$ ). Prędkość fali tętna w grupie A zmniejszyła się z  $11,26 \pm 1,9$  m/s do  $10,21 \pm 1,7$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-1,06$ ). Prędkość fali tętna w grupie B również się obniżyła z  $11,01 \pm 1,33$  m/s do  $10,24 \pm 1,04$  m/s ( $\Delta$ PWV  $-0,77$ ). Zmiany PWV między grupami w zależności od efektu hipourykemicznego okazały się nieistotne statystycznie ( $p = 0,24$ ), choć efekt ten był bardziej zaznaczony w grupie A.

## Wnioski

1. Allopurinol nie wykazuje działania hipotensyjnego niezależnie od nasilenia efektu hipourykemicznego.

2. Wpływ allopurinolu na PWV w aorcie nie zależy istotnie od efektu hipourykemicznego, choć istnieje tendencja do większej poprawy podatności aorty w przypadku większego spadku stężenia kwasu moczowego.

**słowa kluczowe:** allopurinol, prędkość fali tętna, nadciśnienie tętnicze

*Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 5, strony 367–374.*

## Piśmiennictwo

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Wallwork C.J., Parks D.A., Schmid-Schönbein G.W. Xanthine oxidase activity in the dexamethasone-induced hypertensive rat. *Microvasc. Res.* 2003; 66: 30–37.
9. Laakso J.T., Teravainen T.L., Martelin E. i wsp. Renal xanthine oxidoreductase activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1333–1340.
10. 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.

11. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E. i wsp. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 457–463.
12. Kang D.H., Seoh Y., Yoon K.I. A possible link between hyperuricemia and systemic inflammatory reaction as a mechanism of endothelial dysfunction in chronic renal failure. Zaprezentowane na: American Society of Nephrology 35<sup>th</sup> Annual Meeting and Scientific Exposition. October 30–November 4, 2002; Philadelphia, Pa. W: Program and Abstracts 13: 466A (abstrakt).
13. Mazzali M., Kanellis J., Han L. i wsp. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002; 282: 991–997.
14. 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.
15. 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: 924–932.
16. 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: 175–191.
17. Kostka-Jeziorny K., Uruski P., Tykarski A. Wpływ allopurinolu na prędkość fali tętna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 246–257.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Khan F., George J., Wong K. i wsp. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc. Ther.* 2008; 26: 247–252.
23. 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.
24. 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.
25. Wykretowicz A., Guzik P., Kasinowski R. i wsp. Augmentation index, pulse pressure amplification and superoxide anion production in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2005; 99: 289–294.
26. Kullo I.J., 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.
27. Amar J., Riudavetes J.B., Peyrieux J.C. i wsp. C-reactive protein elevation predicts pulse pressure reduction in hypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 46: 151–155.