

# Wpływ allopurinu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej

## Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on arterial blood pressure depending on antihypertensive therapy

### Summary

**Background** Arterial hypertension is commonly associated with hyperuricemia. Numerous clinical studies have shown that xanthine oxidase inhibition reduces arterial blood pressure in animal models. Furthermore, allopurinol appears to reduce blood pressure in adolescents with newly diagnosed hypertension. The results of studies represent a potentially new therapeutic approach, that of control of biochemical cause of hypertension, rather than non-specifically lowering blood pressure. Allopurinol appears to have effect on endothelial function in hypertensives in contrast to uricosuric agents.

**The aim** of our study was to determine the effects of allopurinol on arterial blood pressure depending on hypotensive action of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) or thiazide therapy.

**Material and Methods** The research was carried out in years 2006–2008 in the Department of Hypertension, Angiology and Internal Diseases, University of Medical Sciences in Poznan. 66 patients with primary, mild-to-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, myocardial infarction in history, 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 hydrochlor-

othiazide ( $n = 31$ ). After 8 weeks of antihypertensive therapy, allopurinol 150 mg daily was added for 2 months. Measurements were conducted in the morning. Following 1-h of rest, blood samples were collected for measurement of urate, urea, creatinine, glucose, renin activity, liver function tests, electrolytes, plasma lipids, morphology. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was made. Twenty-four-hour urate excretion was evaluated. Measurements were taken at baseline, after 8 weeks of antihypertensive therapy and after next 8-week of antihypertensive therapy plus allopurinol.

**Results** In the whole studied group SBP at visit V4 was  $134,45 \pm 7,37$  mm Hg, DBP  $83,72 \pm 5,87$  mm Hg, PP  $50,78 \pm 7,31$  mm Hg. In V5, the mean SBP, DBP and PP were:  $134,89 \pm 7,93$  mm Hg,  $84,35 \pm 7,29$  mm Hg and  $50,54 \pm 7,53$  mm Hg (no significant changes). In P+H group, at V4 the mean SBP<sub>24h</sub> was  $128,87 \pm 9,1$  mm Hg, DBP<sub>24h</sub>  $78,20 \pm 6,82$  mm Hg and PP<sub>24h</sub>  $50,67 \pm 6,99$  mm Hg. After allopurinol treatment in whole group, no significant changes in office SBP, DBP and ambulatory SBP, DBP were observed. Also, no significant changes in office BP and ambulatory BP were observed after treatment with allopurinol in group P and H.

### Conclusions

1. There were no significant changes in blood pressure after allopurinol treatment regardless of uric acid level reduction.
2. Arterial blood pressure after the antihypertensive therapy was correlated with the effectiveness of allopurinol. The lower was arterial blood pressure, the less effective was allopurinol.

**key words:** arterial hypertension, hyperuricemia, allopurinol

*Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 3, pages 175–191.*

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

Rozpowszechnienie hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym skłania do zadania pytania o implikacje kliniczne obserwowanego zjawiska. Już na podstawie starszych badań wysuwano wnioski, że względne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym zwiększa się wraz ze zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy [1]. Brakowało jednak dowodów, że hiperurykemia jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju wymienionych powikłań, gdyż po uwzględnieniu w analizie statystycznej pozostałych czynników ryzyka, wpływ hiperurykემii wydawał się być nieistotny [2–4]. W ostatnich latach nastąpił renesans zainteresowania kwasem moczowym jako czynnikiem prognostycznym i przyczynowym chorób układu sercowo-naczyniowego. Analiza większości dużych badań klinicznych, dotyczących zależności pomiędzy hiperurykemią a ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wskazywała na kwas moczowy jako niezależny czynnik predykcyjny.

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań dotyczących wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego. U szczurów z hiperurykemią, allopurinol obniżył stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz zredukował wartość ciśnienia tętniczego [5]. Podobnie w innym badaniu, lek ten zarówno obniżył stężenie kwasu moczowego u szczurów poddanych steroidoterapii, a także wykazał działanie hipotensyjne [6]. Jednak poprzednie prace nie udowodniły tak korzystnego wpływu inhibitora oksydazy ksantynowej na ciśnienie [7]. Kilka badań dotyczących wpływu inhibitora oksydazy ksantynowej na wartość ciśnienia tętniczego przeprowadzono również na ludziach. W małym, pilotażowym badaniu, podczas miesięcznej terapii allopurinolem w dawce 400 mg, obserwowano normalizację ciśnienia tętniczego u 4 z 5 pacjentów [8]. W innym badaniu, allopurinol nie wywierał efektu hipotensyjnego zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodnym nadciśnieniem [9], jak i tych z przewlekłą niewydolnością serca [10]. Z kolei wyniki badania z 2008 roku dotyczące wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u młodych osób z nowozdiagnozowanym pierwotnym łagodnym nadciśnieniem tętniczym wykazały, że 4-tygodniowe przyjmowanie 200 mg allopurinolu 2 razy dziennie związane było ze znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego, zarówno gabinetowego, jak i w automatycznym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) [11].

Wobec tych rozbieżnych wyników **celem pracy** była ocena wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętni-

czym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej opartej na inhibitorze konwertazy angiotensyny (IKA) lub diuretyku tiazydowym, a więc leków hipotensyjnych o odmiennym wpływie na stężenie kwasu moczowego.

W celu odpowiedzi na postawione pytanie porównano zmiany ciśnienia gabinetowego i zmiany ciśnienia w 24-godzinnym automatycznym pomiarze ciśnienia tętniczego (ABPM), w których 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 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym (według kryteriów 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. W przypadku wątpliwości dotyczących ewentualnej wtórnej przyczyny nadciśnienia, pacjenci byli hospitalizowani w Klinice, gdzie rozszerzano diagnostykę obrazową i laboratoryjną. Kryteria włączenia do badania stanowiło wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu, wiek 25–70 lat oraz nieleczone nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane. Pacjentów z wtórnym charakterem nadciśnienia, nadciśnieniem białego fartucha, współistniejącymi innymi chorobami (m.in. cukrzycą, kardiomiopatiami, wadami zastawkowymi, niewydolnością skurczową serca, chorobami hematologicznymi, nowotworami złośliwymi, marskością wątroby, niewydolnością nerek, chorobami neurologicznymi i psychicznymi) nie włączano do badania. Ponadto wyłączone z badań kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę, a także osoby, u których stwierdzono migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu utrudniające wiarygodny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego oraz szereg nieprawidłowości biochemicznych (m.in. ARO > 6,9 ng/ml/godz., glukoza > 7,0 mmol/l, potas < 3,5 mmol/l lub > 5,5 mmol/l, kreatynina > 1,2 mg/dl).

W trakcie badania z grupy poddanej przesiewom wykluczonych zostało 14 pacjentów (świeżo wykryta cukrzyca typu 2, nadciśnienie białego fartucha, wtórny charakter nadciśnienia). Wszyscy pacjenci po uzyskaniu wyczerpujących informacji dotyczących badania (forma ustna i pisemna) wyrazili pisemną

zgodę na udział w badaniu. Szczegóły badania zostały opisane w protokole badania, który został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała Nr 1254/05).

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

- konieczność zmiany leków hipotensyjnych/allopurinolu z powodu wystąpienia działań ubocznych: 8 pacjentów (w tym wysypka po hydrochlorotiazydzie — 1 osoba; wysypka po allopurinolu — 3 osoby; uporczywy, suchy kaszel uniemożliwiający terapię perindoprilem — 4 osoby);
- rezygnacja z udziału w badaniu — 5 osób;
- brak współpracy z chorym/niedotrzymanie wyznaczonych terminów wizyt kontrolnych — 5 osób.

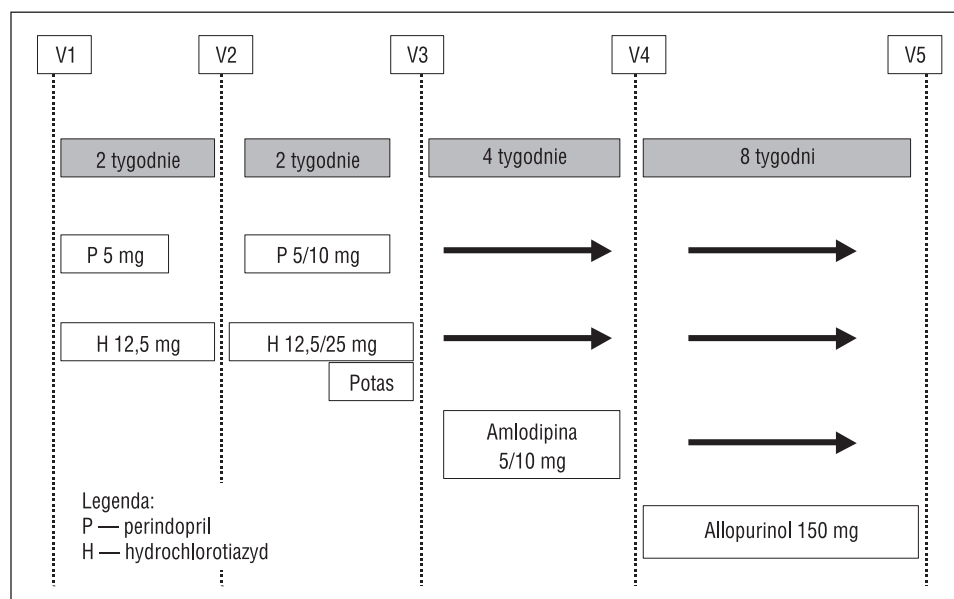
Ostatecznie pełny cykl badań przeprowadzono u 66 pacjentów, którzy zostali ujęci w analizie statystycznej. W grupie perindoprilu (P) znalazło się 35 osób, a w grupie hydrochlorotiazyd (H) 31.

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

Schemat badania obejmował 5 wizyt. 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 (WHR, *waist-to-hip ratio*) oraz 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem automatycznym po 15 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej; było to podstawą kwalifikacji pacjenta do badania.

Następnie zakładano aparat do ABPM. Pacjent otrzymał plastikowy pojemnik do dobowej zbiórki moczu w celu oznaczenia nerkowego wydalania kwasu moczowego. Pacjent po opuszczeniu gabinetu wracał do swoich normalnych zajęć. Następnego dnia rano ponownie zgłaszał się na badania. W drugim dniu wizyty V1 zdejmowano aparat do 24-godzinnej pomiaru ciśnienia, odczytywano, drukowano oraz interpretowano wynik. Ponadto zapoznano pacjenta z wynikami badań dnia poprzedniego oraz włączano losowo inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopril) lub diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd). Po 2 tygodniach aktywnego leczenia odbywała się kolejna wizyta (V2) mająca na celu ocenę kontroli ciśnienia tętniczego, podczas której przeprowadzano badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego, a w przypadku braku dobrej kontroli ciśnienia (gdy BP > 140/90 mm Hg), podwajano dawkę leku hipotensyjnego, to jest perindopril do dawki 10 mg oraz hydrochlorotiazyd do dawki 25 mg. Po następnych 2 ty-



**Rycina 1.** Schemat badania  
**Figure 1.** Study design

godniach aktywnego leczenia miała miejsce kolejna wizyta (V3), mająca na celu ocenę kontroli ciśnienia. W przypadku braku dobrej kontroli ciśnienia (gdy BP > 140/90 mm Hg), dodawano drugi lek hipotensyjny (antagonistę wapnia — amlodipinę w dawce 5/10 mg). Wizyta V4 odbywała się po dalszych 4 tygodniach aktywnego leczenia hipotensyjnego, podczas której przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego i ABPM.

Następnego dnia, po zdjęciu aparatu ABPM, zalecono allopurinol w dawce 150 mg i utrzymywano dotychczasowe leczenie hipotensyjne. Wizyta V5 odbywała się po 2 miesiącach aktywnego leczenia allopurinolem. Przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar ciśnienia tętniczego i ABPM.

Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano za pomocą elektronicznego aparatu OMRON-705IT. Model tego aparatu uzyskał rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) po spełnieniu kryteriów oceny według *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* oraz *British Hypertension Society* (posiada walidację). Pierwotnie dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego na obu kończynach górnych i do dalszych pomiarów wybierano ramię, na którym wartość ciśnienia była wyższa. Przed dokonaniem pomiarów pacjent przebywał 15 min w cichym pomieszczeniu w pozycji siedzącej. Wartość ciśnienia tętniczego określano jako średnią z trzech kolejnych pomiarów wykonanych co 2 min. Najczęściej stosowano standardowy mankiety z poduszką gumową szerokości 12 cm 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 tego aparatu uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oceny według *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* oraz *British Hypertension Society* (posiada walidację). Pomiar rozpoczynano pomiędzy godziną 8.00 a 10.00. Badania wykonywano tylko w dni robocze. Po założeniu aparatu ABPM, pacjent opuszczał klinikę z zaleceniami powrotu do swojej normalnej aktywności życiowej i zawodowej. Zalecano pacjentom, by udawali się na spoczynek nocny w godzinach między 22.00 a 23.00 i wstawali w godzinach między 6.00 a 7.00. Uzyskane dane przetwarzano przy pomocy programu komputerowego dołączonego do aparatu. Jednak przy wczytywaniu wyników z aparatu ABPM do komputera zapisywano pory czuwania i snu indywidualnie. Częstotliwość pomiarów w przedziale dziennym ustawiona była co 15 min. Natomiast w przedziale nocnym — co 30 min. Poinformowano pacjentów, by podczas pomiaru prostowali ramię, na którym

ciśnienie tętnicze jest mierzone. Do końcowej analizy statystycznej przyjęto tylko te zapisy, w których uzyskano powyżej 90% ważnych pomiarów.

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. Charakterystykę badanych grup przedstawia tabela I.

Średnia wieku pacjentów w grupie P+H wyniosła  $46,17 \pm 10,89$  lat, różnica wieku pomiędzy grupami P i H nie była istotna statystycznie. Procentowy udział kobiet i mężczyzn w grupach P i H był porównywalny (NS, *non-significant*). Częstość wszystkich porównywanych parametrów klinicznych i biochemicznych w obu grupach była podobna. Również wyjściowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), rozkurczowego ciśnienia (DBP, *diastolic blood pressure*), ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*) w pomiarach gabinetowych i ABPM w obu grupach nie różniły się istotnie statystycznie (tab. II–V).

W badanej populacji (P+H) znalazło się 40 mężczyzn i 26 kobiet. Hiperurykemia w badanej grupie wystąpiła u 16,67% pacjentów. Częściej była obserwowana u mężczyzn (u 8 — 20%) niż u kobiet (u 3 — 11,54%). Mężczyźni stanowili młodszą grupę badaną ( $43,45 \pm 10,01$  v.  $50,27 \pm 11,07$ ;  $p = 0,01$ ).

Podczas wizyty VI średnia wartość SBP wynosiła w grupie P  $157,78 \pm 14,41$  mm Hg, a w H  $158,53 \pm 10,75$  mm Hg. Po okresie 8 tygodni, podczas wizyty V4, SBP w obu grupach znamienne się obniżyły. W grupie P, SBP wyniosło  $134,3 \pm 8,15$  mm Hg ( $p = 0,000012$ ), w grupie H  $134,72 \pm 6,47$  mm Hg ( $p = 0,000012$ ). Spadek SBP w grupie P i w grupie H był podobny ( $23,49$  v.  $23,82$  mm Hg;  $p = 0,92$ ). Średnia wartość DBP w grupie P wynosiła  $97,41 \pm 12,3$  mm Hg, a w grupie H  $96,08 \pm 7,78$  mm Hg. Wyjściowe wartości DBP w obu grupach nie różniły się istotnie ( $p = 0,61$ ). Po okresie 8 tygodni, podczas wizyty V4 w obu grupach DBP obniżyły się znamienne statystycznie. W grupie P, DBP wyniosło  $83,58 \pm 5,11$  mm Hg ( $p = 0,000012$ ), a w grupie H  $83,88 \pm 6,7$  mm Hg ( $p = 0,000012$ ). Spadek DBP w grupie P i w grupie H był podobny ( $13,84$  v.  $12,21$  mm Hg;  $p = 0,48$ ).

Również w pomiarach ABPM nie obserwowano znamiennej różnicy w redukcji BP pomiędzy grupami P i H (ryc. 2).

**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
TG	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

LVMi (left ventricular mass index) — wskaźnik masy lewej komory; PWV (pulse wave velocity) — prędkość fali tętna; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; PP (pulse pressure) — ciśnienie tętnicze

**Tabela II.** Gabinetowe pomiary BP**Table II.** Office blood pressure

Grupa BP		V1	V2	V3	V4	V5
P+H	SBP	158,14 ± 12,73	142,98 ± 20,36	140,00 ± 8,21	134,45 ± 7,37*	134,89 ± 7,93 ^
	DBP	96,78 ± 10,37	90,05 ± 7,7	87,1 ± 7,628	83,72 ± 5,87*	84,35 ± 7,29 ^
	PP	61,35 ± 11,26	52,94 ± 19,84	52,91 ± 8,21	50,78 ± 7,31*	50,54 ± 7,53 ^
P	SBP	157,79 ± 14,4	142,49 ± 12,51	138,56 ± 9,42	134,30 ± 8,15*	133,53 ± 8,83 ^
	DBP	97,41 ± 12,29	88,91 ± 6,77	85,62 ± 6,4	83,58 ± 5,1*	83,43 ± 6,92 ^
	PP	60,37 ± 12,18	53,59 ± 10,32	52,93 ± 8,61	50,72 ± 8,05*	50,10 ± 8,79 ^
H	SBP	158,53 ± 10,75	143,53 ± 26,83	141,64 ± 6,33	134,72 ± 6,47*	136,41 ± 6,59 ^
	DBP	96,09 ± 7,78	91,33 ± 8,57	88,75 ± 8,61	83,88 ± 6,7*	85,38 ± 7,69 ^
	PP	62,45 ± 10,21	52,20 ± 27,03	52,89 ± 7,88	50,84 ± 6,52*	51,03 ± 5,91 ^

\* p < 0,0001; ^ NS

**Tabela III.** Pomiary BP w ABPM w grupie P+H**Table III.** Ambulatory blood pressure (ABPM) in group P+H

	V1	V4	V5
SBP <sub>24h</sub>	144,46 ± 11,47	128,87 ± 9,1*	128,38 ± 7,91 ^
DBP <sub>24h</sub>	87,27 ± 9,61	78,20 ± 6,82***	78,62 ± 5,98 ^
PP <sub>24h</sub>	57,18 ± 8,81	50,67 ± 6,99**	49,76 ± 6,82 ^
SBP <sub>24hd</sub>	149,31 ± 11,49	133,08 ± 9,63*	132,59 ± 8,61 ^
DBP <sub>24hd</sub>	90,44 ± 10,18	81,38 ± 7,29*	81,76 ± 6,61 ^
PP <sub>24hd</sub>	58,88 ± 9,56	51,69 ± 7,27**	50,83 ± 6,95 ^
SBP <sub>24hn</sub>	129,80 ± 14,45	113,76 ± 16,93**	113,58 ± 10,43 ^
DBP <sub>24hn</sub>	77,30 ± 11,46	68,12 ± 7,43*	68,29 ± 7,76 ^
PP <sub>24hn</sub>	52,5 ± 9,14	45,64 ± 14,96 ***	45,23 ± 7,7 ^
NBPF (%)	13,00 ± 7,98	14,42 ± 12,31 ^	14,13 ± 8,21 ^

\*p &lt; 0,0001; \*\*p &lt; 0,001; \*\*\*p &lt; 0,01; ^ NS

**Tabela IV.** Pomiary BP w ABPM w grupie P**Table IV.** Ambulatory blood pressure (ABPM) in group P

	V1	V4	V5
SBP <sub>2h</sub>	143,94 ± 11,56	130,83 ± 9,13*	128,68 ± 8,18 ^
DBP <sub>24h</sub>	87,86 ± 7,39	82,28 ± 6,27***	78,94 ± 5,47 ^
PP <sub>24h</sub>	56,08 ± 9,12	51,51 ± 7,78***	49,74 ± 7,40 ^
SBP <sub>24hd</sub>	149,14 ± 11,2	134,88 ± 9,84*	132,86 ± 8,78 ^
DBP <sub>24hd</sub>	91,54 ± 7,87	79,31 ± 5,85*	78,94 ± 5,47 ^
PP <sub>24hd</sub>	57,6 ± 9,7	52,6 ± 7,9***	50,51 ± 7,4 ^
SBP <sub>24hn</sub>	127,82 ± 15,32	116,11 ± 11,6**	113,51 ± 11,5 ^
DBP <sub>24hn</sub>	76,28 ± 10,07	68,97 ± 8,04*	67,80 ± 8,39 ^
PP <sub>24hn</sub>	51,54 ± 8,6	47,14 ± 7,9 ^	45,71 ± 8,4 ^
NBPF (%)	14,32 ± 7,94	13,72 ± 8,51 ^	14,43 ± 8,03 ^

\*p &lt; 0,0001; \*\*p &lt; 0,001; \*\*\*p &lt; 0,01; ^ NS

**Wpływ allopurinolu na gabinetowe wartości BP**

W całej badanej grupie podczas wizyty V4 SBP wynosiło  $134,45 \pm 7,37$  mm Hg, DBP  $83,72 \pm 5,87$  mm Hg, PP  $50,78 \pm 7,31$  mm Hg. Podczas wizyty V5 średnie wartości ciśnienia osiągnęły wartości następująco:  $134,89 \pm 7,93$  mm Hg,  $84,35 \pm 7,29$  mm Hg i  $50,54 \pm 7,53$  mm Hg. Zmiany te nie były istotne statystycznie (tab. III, ryc. 3).

Stwierdzono natomiast istotną, wprost proporcjonalną zależność pomiędzy spadkiem SBP po allopurinolu a wyjściową wartością SBP (ryc. 4).

Również w analizie podgrup nie doszło do istotnych zmian ciśnień pod wpływem terapii allopurinolem. W grupie P średnie wartości SBP, DBP i PP

podczas wizyty V4 wynosiły odpowiednio  $134,30 \pm 8,15$  mm Hg,  $83,58 \pm 5,1$  mm Hg i  $50,72 \pm 8,05$  mm Hg, a podczas pomiarów na wizycie V5 odpowiednio  $133,53 \pm 8,83$  mm Hg (NS),  $83,43 \pm 6,92$  mm Hg (NS) i  $50,10 \pm 8,79$  mm Hg (NS).

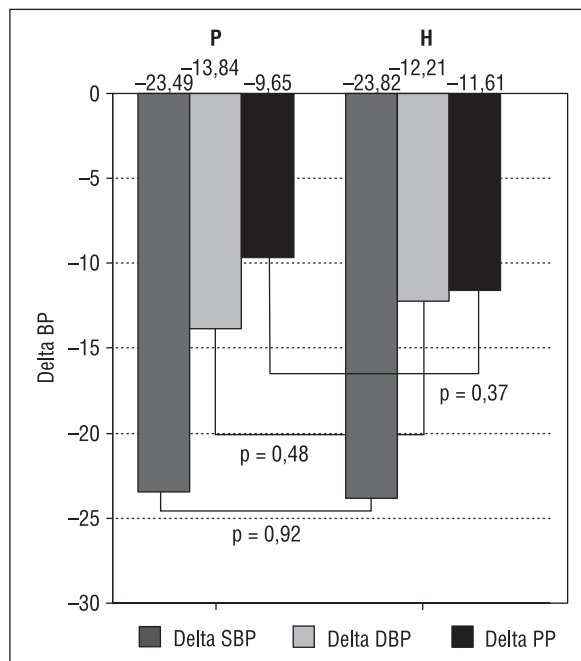
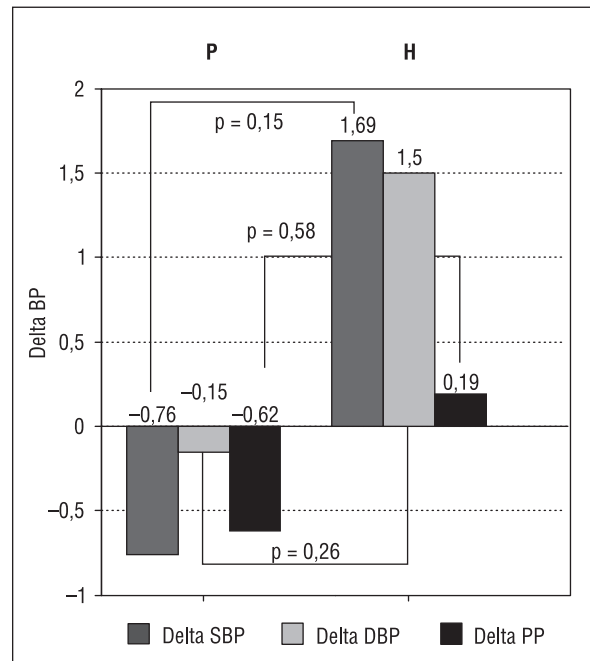
W grupie P spadek ciśnienia skurczowego po allopurinolu korelował dodatnio z wyjściowym SBP (ryc. 5).

Natomiast w grupie H średnie wartości SBP, DBP i PP podczas wizyty V4 wynosiły odpowiednio  $134,72 \pm 6,47$  mm Hg,  $83,88 \pm 6,7$  mm Hg i  $50,84 \pm 6,52$  mm Hg, a podczas wizyty V5  $136,41 \pm 6,59$  mm Hg (NS),  $85,38 \pm 7,69$  mm Hg (NS) i  $51,03 \pm 5,91$  mm Hg (NS). Istniała tendencja do spadku parametrów ciśnienia tętniczego podczas terapii allopurinolem w grupie P i ten-

**Tabela V.** Pomiary BP w ABPM w grupie H**Table V.** Ambulatory blood pressure (ABPM) in group H

	V1	V4	V5
SBP <sub>24h</sub>	145,03 ± 11,51	126,64 ± 8,68*	128,03 ± 7,71 ^
DBP <sub>24h</sub>	86,62 ± 11,72	80,35 ± 8,27***	78,25 ± 6,57 ^
PP <sub>24h</sub>	58,42 ± 8,41	49,71 ± 5,96*	49,77 ± 6,25 ^
SBP <sub>24hd</sub>	149,52 ± 12,02	131,03 ± 9,11*	132,86 ± 8,77 ^
DBP <sub>24hd</sub>	89,2 ± 12,3	76,93 ± 7,78*	78,26 ± 6,58 ^
PP <sub>24hd</sub>	60,32 ± 9,32	50,68 ± 6,48*	50,51 ± 7,4 ^
SBP <sub>24hn</sub>	132,03 ± 13,3	111,1 ± 21,31*	113,64 ± 9,27 ^
DBP <sub>24hn</sub>	78,45 ± 12,92	67,16 ± 6,66*	68,83 ± 7,07 ^
PP <sub>24hn</sub>	53,58 ± 9,77	43,96 ± 20,19***	44,81 ± 6,9 ^
NBPF (%)	11,52 ± 7,89	15,2 ± 15,64 ^	13,8 ± 8,53 ^

\*p&lt;0,0001; \*\*p&lt;0,001; \*\*\*p&lt;0,01; ^ NS

**Rycina 2.** Zmiany BP pomiarów gabinetowych V4→V1**Figure 2.** Changes of the office blood pressure V4→V1**Rycina 3.** Zmiany BP V5 → V4 grupie P+H**Figure 3.** Changes of the office blood pressure V5 →V4 in group P+H

dencja do wzrostu w grupie H, jednak różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej (ryc. 6).

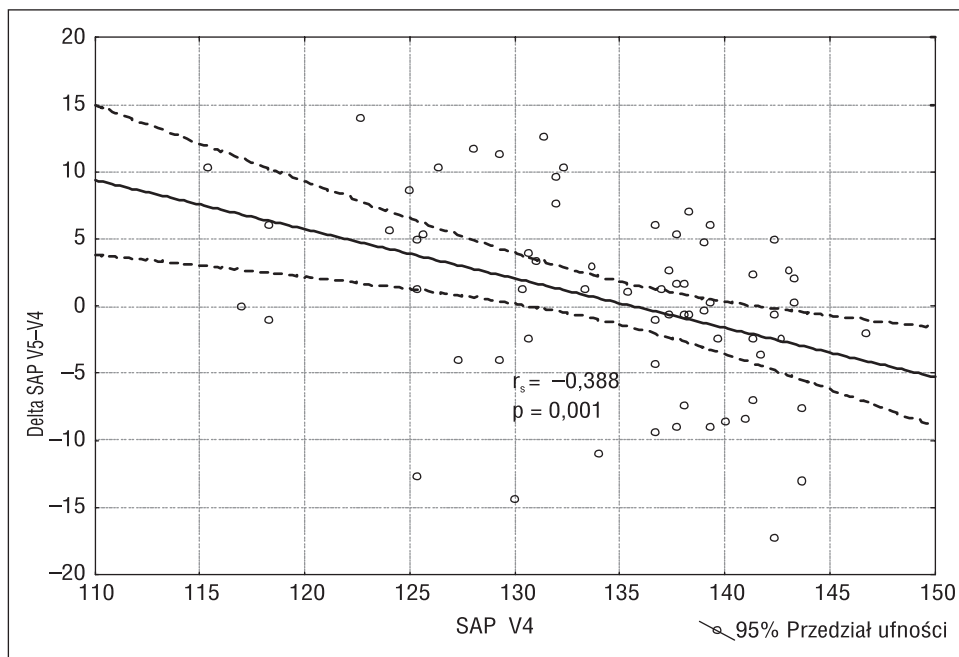
W grupie H, efekt hipotensyjny allopurinolu dla SBP był tym mniejszy, im mniejsze było wyjściowe SBP (ryc. 7).

### Wpływ allopurinolu na wartości BP w ABPM

W grupie P+H podczas wizyty V4 średnia wartość SBP<sub>24h</sub> wynosiła 128,87 ± 9,1 mm Hg, DBP<sub>24h</sub> 78,20 ± 6,82 mm Hg, a PP<sub>24h</sub> 50,67 ± 6,99 mm Hg.

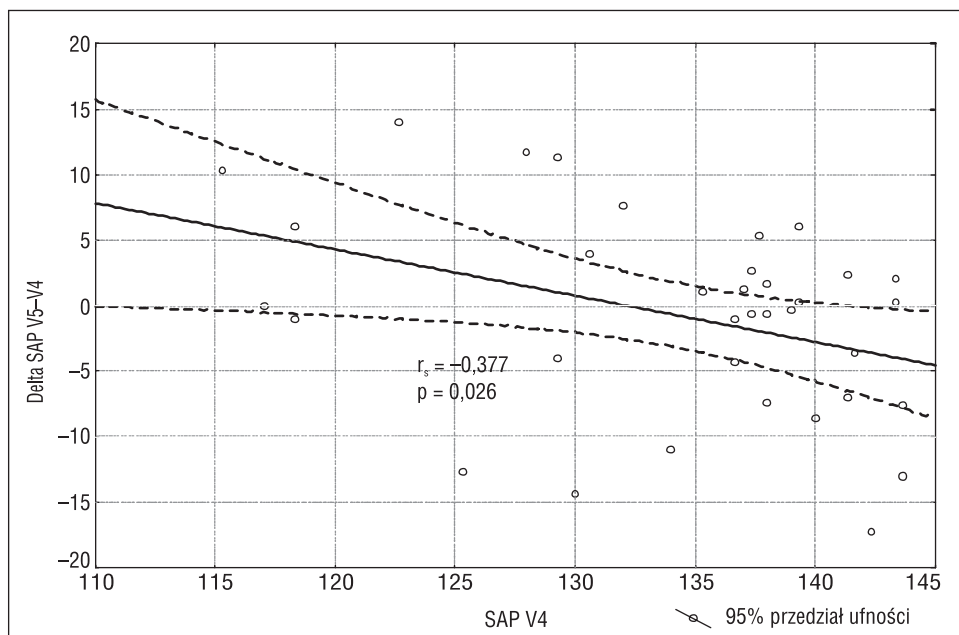
Po zastosowaniu allopurinolu wartości SBP<sub>24h</sub> i PP<sub>24h</sub> uległy nieistotnemu obniżeniu, a DBP<sub>24h</sub> nieznacznie się podniosło i wynosiły odpowiednio 128,38 ± 7,91 mm Hg, 49,76 ± 6,82 mm Hg, 78,62 ± 5,98 mm Hg. Te nieistotne statystycznie zmiany obrazuje rycina 8.

W grupie P+H stwierdzono istotną, wprost proporcjonalną zależność pomiędzy spadkiem DBP<sub>24h</sub> po allopurinolu a wyjściową wartością DBP<sub>24h</sub> (ryc. 9).



**Rycina 4.** Korelacja pomiędzy wyjściową wartością SBP po terapii hipotensyjnej (P+H) a zmianą SBP podczas późniejszego leczenia allopurinolem

**Figure 4.** Correlation between SBP baseline after antihypertensive therapy (P+H) and between the change of SBP while allopurinol treatment



**Rycina 5.** Korelacja pomiędzy wyjściową wartością SBP po terapii perindoprilem a zmianą SBP podczas późniejszego leczenia allopurinolem

**Figure 5.** Correlation between SBP baseline after antihypertensive therapy with perindopril and between the change of SBP while allopurinol treatment

Zmiany SBP<sub>24h</sub>, DBP<sub>24h</sub> i PP<sub>24h</sub> pomiędzy wizytami V5 a V4 z wyróżnieniem dnia i nocy dla całej badanej grupy przedstawia rycina 10.

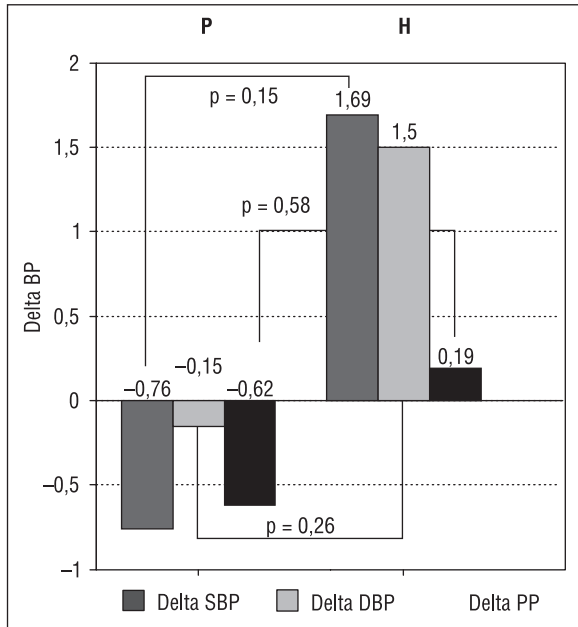
W grupie P wystąpiła tendencja do obniżenia SBP<sub>24hd</sub>, SBP<sub>24hn</sub>, DBP<sub>24h</sub>, PP<sub>24hd</sub> i PP<sub>24n</sub> natomiast

DBP<sub>24hd</sub> uległo nieistotnemu podwyższeniu. Zmiana SBP<sub>24hd</sub> podczas leczenia allopurinolem w grupie P w godzinach aktywności wynosiła -2,03, a w czasie snu -2,6 (p = 0,81). Z kolei zmiana DBP<sub>24hd</sub> w godzinach aktywności wynosiła +0,06, a w nocy



-1,17 ( $p = 0,51$ ). Zmiana  $PP_{24h}$  w ciągu dnia wyniosła -2,08, a w nocy -1,43 ( $p = 0,68$ ) (ryc. 11).

W grupie perindoprilu spadek  $DBP_{24h}$  w trakcie leczenia allopurinolem korelował dodatnio z wyjściową wartością  $DBP_{24h}$  (ryc. 12).



**Rycina 6.** Zmiany BP pomiarów gabinetowych V5 → V4 w grupie P i H

**Figure 6.** Changes of the office blood pressure V5→V4 in group P and H

Natomiast w grupie H, średnie wartości  $SBP_{24h}$ ,  $DBP_{24h}$  i  $PP_{24h}$  w godzinach aktywności i nocnych nieznacznie wzrosły, co przedstawia rycina 13.

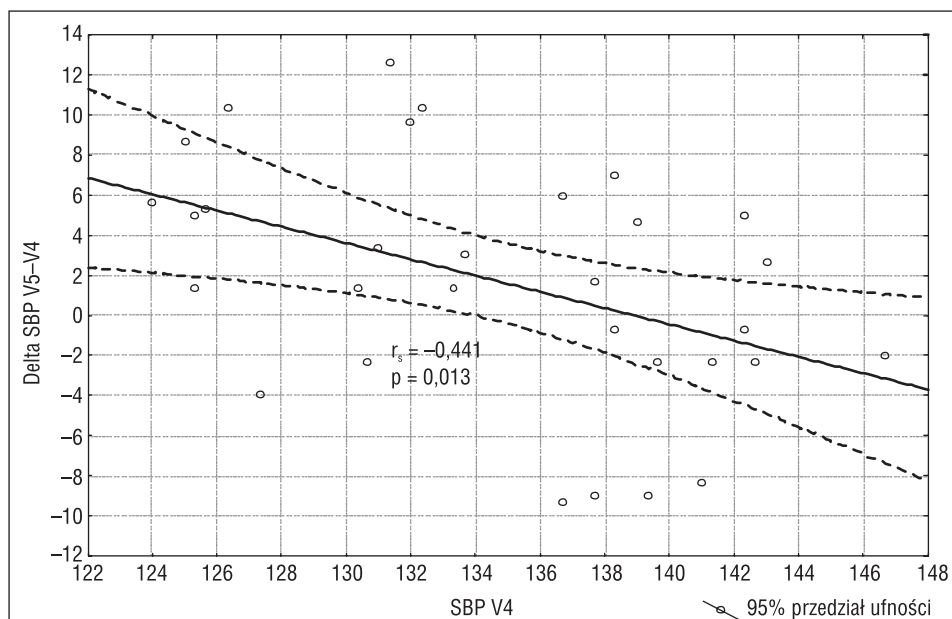
W grupie H stwierdzono istotną wprost proporcjonalną zależność pomiędzy spadkiem  $DBP_{24h}$  po allopurinolu a wyjściową wartością  $DBP_{24h}$  (ryc. 14).

Stwierdzono ponadto w tej grupie, że im mniejszy spadek  $DBP_{24h}$  po terapii hydrochlorotiazylem, tym większy efekt hipotensyjny allopurinolu (ryc. 15).

## Dyskusja

W niniejszej pracy pod wpływem terapii allopurinolem nie nastąpiły istotne statystycznie zmiany ciśnienia tętniczego. W grupie perindoprilu średnie wartości SBP, DBP i PP nieznacznie obniżyły się, a w grupie hydrochlorotiazylu nieistotnie wzrosły. Bibliografia dotycząca badań nad wpływem allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego jest skromna.

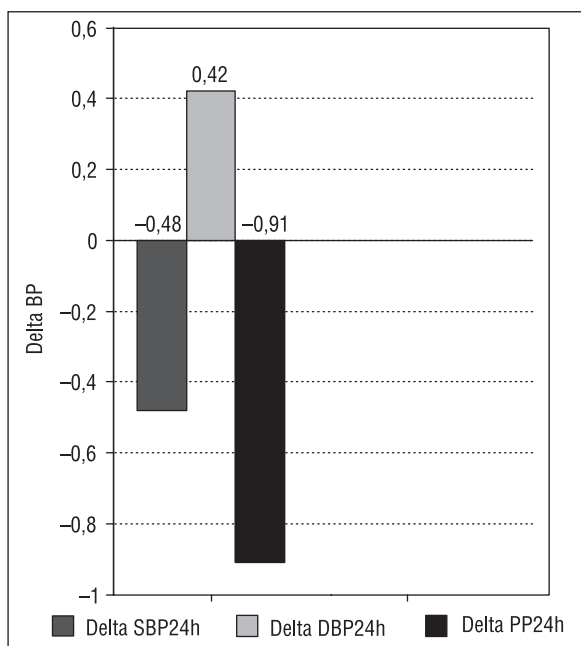
Kilka małych badań przeprowadzono na zwierzętach, na przykład u szczurów z hiperurykemią allopurinol zredukował wartość ciśnienia tętniczego [5]. Podobnie w innym badaniu u szczurów poddanych steroidoterapii allopurinol obniżył wartość ciśnienia [6]. Jednak wcześniejsze prace nie wykazały tak ko-



**Rycina 7.** Korelacja pomiędzy wyjściową wartością SBP po terapii hydrochlorotiazylem a zmianą SBP podczas późniejszego leczenia allopurinolem

**Figure 7.** Correlation between SBP baseline after antihypertensive therapy with hydrochlorothiazide and between the change of SBP while allopurinol treatment

rystnego wpływu inhibitora oksydazy ksantynowej na ciśnienie [7]. Kilka badań dotyczących wpływu inhibitora oksydazy ksantynowej na wartość ciśnienia tętniczego przeprowadzono również na ludziach.

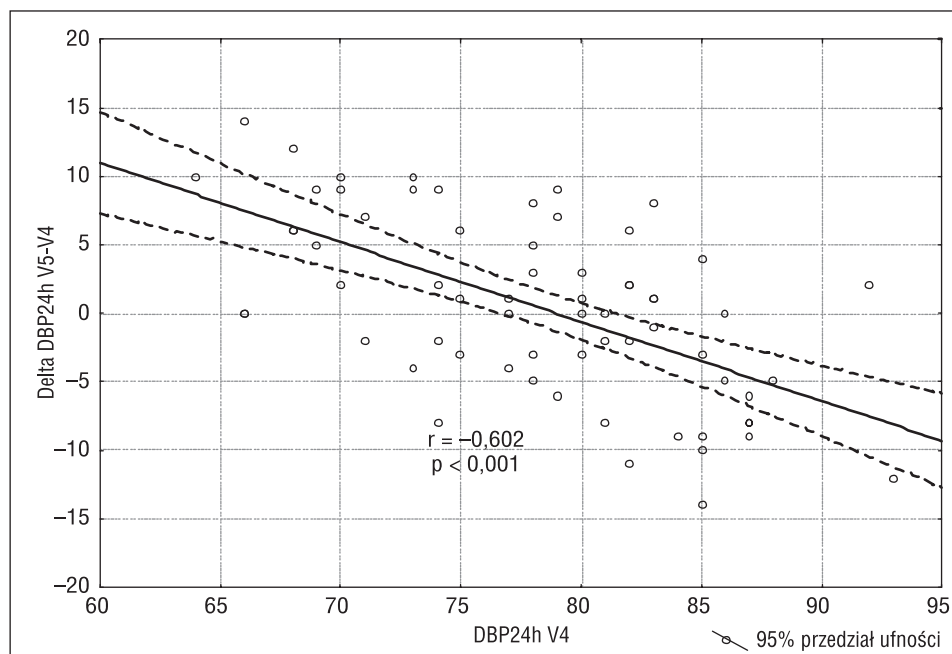


**Rycina 8.** Zmiany BP w ABPM V5→V4 w grupie P+H

**Figure 8.** Changes of ambulatory blood pressure (ABPM) V5→V4 in group P+H

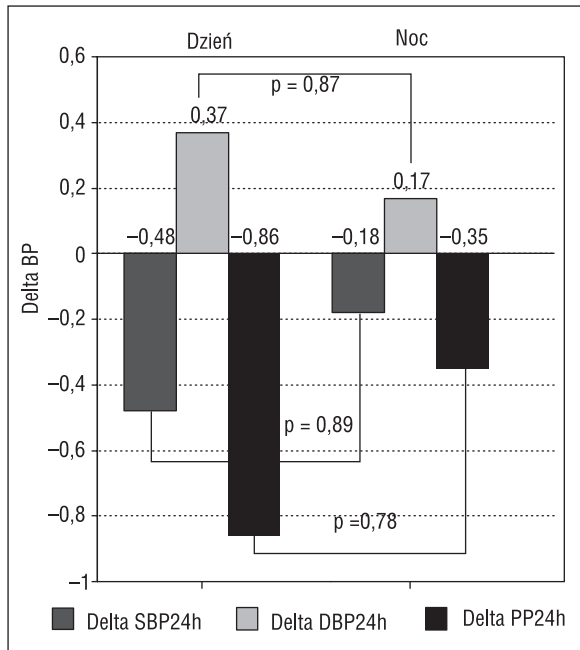
W małym, pilotażowym badaniu, podczas miesięcznej terapii allopurinolem w dawce 400 mg, obserwowano normalizację ciśnienia tętniczego u 4 z 5 pacjentów [8]. W innym badaniu allopurinol nie wywierał efektu hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodnym nadciśnieniem [9], tak jak u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [10]. Z kolei w badaniu Kanbay i wsp. po terapii allopurinolem obserwowano istotne zmiany BP. Pacjentom z hiperurykemią (n = 59) podawano allopurinol w dawce 300 mg dziennie przez 12 tygodni (badanie zaślepienie z grupą placebo). Po 4 miesiącach średnia wartość SBP  $135,4 \pm 4,6$  mm Hg uległa redukcji do  $131,5 \pm 4,1$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), a średnia wartość DBP obniżyła się z  $80,2 \pm 6,2$  mm Hg do  $78,3 \pm 3,1$  mm Hg ( $p < 0,05$ ) [12]. W małym badaniu, które objęło 28 pacjentów po udarze, połowie podawano allopurinol w dawce 300 mg/dziennie. Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie allopurinolu uległy obniżeniu, ale zmiany te nie były istotne statystycznie (SBP —  $137,6 \pm 11,1$  do  $133,3 \pm 17,6$  mm Hg, DBP —  $79,7 \pm 8,1$  do  $78,8 \pm 9,0$  mm Hg [13]).

Najistotniejszą pracą dotyczącą wpływu allopurinolu na wartości ciśnienia tętniczego jest praca Feiga i wsp., który przeprowadził badanie wśród młodych osób z hiperurykemią i pierwotnym nadciśnieniem tętniczym 1 stopnia [11]. Do grupy badanej

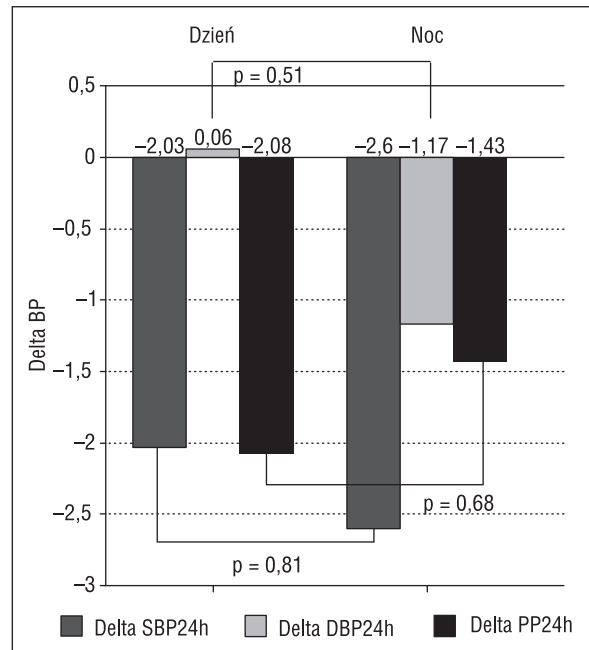


**Rycina 9.** Korelacja pomiędzy wyjściową wartością DBP24h po terapii hipotensyjnej (P+H) z zmianą DBP24h podczas późniejszego leczenia allopurinolem

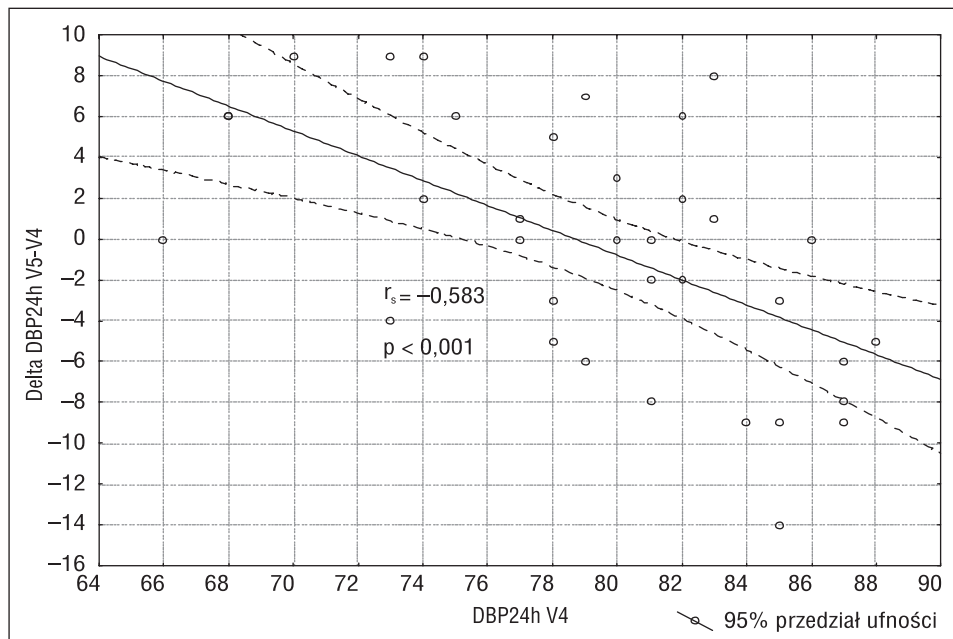
**Figure 9.** Correlation between DBP24h baseline after antihypertensive therapy (P+H) and between the change of DBP24h while allopurinol treatment



**Rycina 10.** Zmiany BP w ABPM V5→V4 w P+H (dzień, noc)  
**Figure 10.** Changes of the ambulatory blood pressure (ABPM) V5→V4 (day, night)



**Rycina 11.** Zmiany BP w ABPM V5→V4 w grupie P  
**Figure 11.** Changes of the ambulatory blood pressure (ABPM) V5→V4 in group P

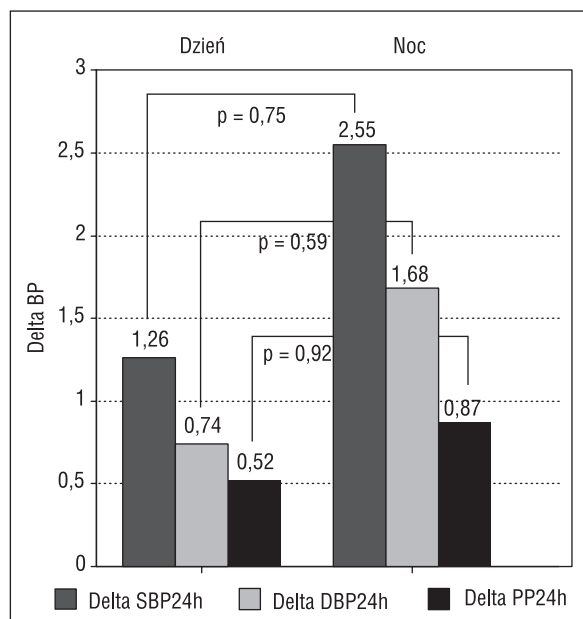


**Rycina 12.** Korelacja pomiędzy wyjściową wartością DBP24h po terapii perindoprilem a zmianą DBP24h podczas późniejszego leczenia allopurinolem  
**Figure 12.** Correlation between DBP24h baseline after antihypertensive therapy with perindopril and between the change of DBP24h while allopurinol treatment

zakwalifikowano osoby w wieku 11–17 lat, skierowane do poradni przy *Hypertension Clinic, Texas Children's Hospital w Houston*, z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym 1 stopnia (wartości RR > 95 centyla dla płci, wieku i odpowiedniego centyla

wzrostu) ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy  $\geq 6$  mg/dl, bez cech powikłań narządowych, nigdy nieleczone lekami hipotensyjnymi oraz nieprzyjmujące leków w chwili kwalifikacji do badania. Kryteriami wyłączenia były stan przednadcisnieniowy,

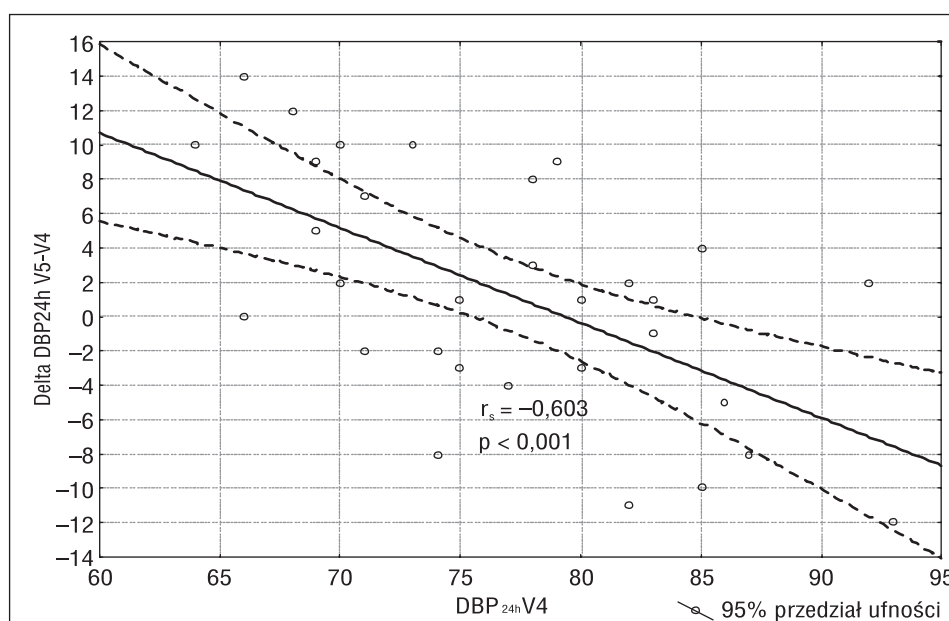
nadciśnienie tętnicze 2. stopnia, stężenie kwasu moczowego < 6 mg/dl, przyjmowanie leków hipotensyjnych obecnie lub w przeszłości lub jakiegokolwiek odchylenia w badaniach laboratoryjnych. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 30 uczestników.



Rycina 13. Zmiany BP w ABPM V5→V4 w grupie H

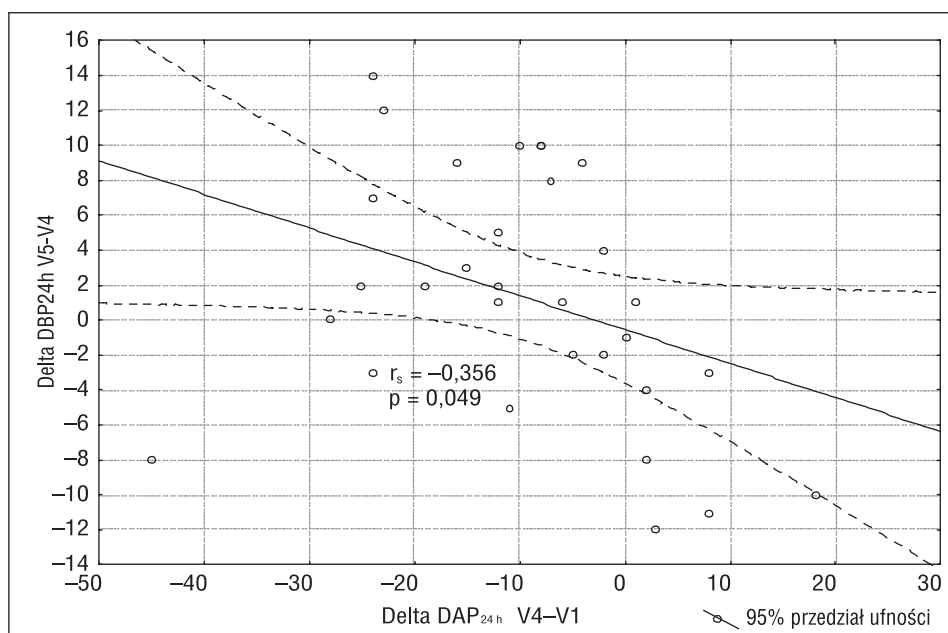
Figure 13. Changes of ambulatory blood pressure (ABPM) V5→V4 in group H

Schemat badania zakładał podwójnie ślełą próbę, kontrolowaną placebo, z fazą skrzyżowania. Zgodę na badanie wyrażali rodzice badanych oraz sami zainteresowani. Po podpisaniu zgody na badanie chorzy byli w sposób losowy przydzielani do grupy przyjmującej bądź 200 mg allopurinolu 2 razy dziennie, bądź też kapsułkę placebo 2 razy dziennie przez 4 tygodnie. Następnie wszyscy przechodzili 2-tygodniowy okres wypłukiwania leków i następowała 4-tygodniowa faza skrzyżowania grup badanych — osoby przyjmujące placebo otrzymywały allopurinol i odwrotnie. Wyniki próby oceniano w czasie wizyt — 3–7 dni przed rozpoczęciem każdej z faz aktywnego leczenia, w dniu rozpoczęcia przyjmowania każdego z leków, po 5–9 dniach od rozpoczęcia leczenia oraz po 26–30 dniach od rozpoczęcia leczenia. W czasie wizyt oceniano stopień przestrzegania protokołu badania — licząc tabletki, wyliczając współczynnik adherencji. Ocena punktów końcowych polegała 2-krotnym wykonaniem przygodnych pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim (pierwotny punkt końcowy) oraz ABPM (wtórny punkt końcowy), badań laboratoryjnych oraz nieinwazyjnego pomiaru bioimpedancji przed leczeniem i ostatniego dnia przyjmowania leków. W badaniach laboratoryjnych, oprócz badań podstawowych, oceniano stężenie kwasu moczowego oraz aktywność reninową osocza. W czasie badań bioimpedancji oceniano: akcję serca, rzut serca, całkowitą zawartość



Rycina 14. Korelacja pomiędzy wyjściową wartością DBP24h po terapii hydrochlorotiazylem a zmianą DBP24h podczas późniejszego leczenia allopurinolem

Figure 14. Correlation between DBP24h baseline after antihypertensive therapy with hydrochlorothiazide and between the change of DBP24h while allopurinol treatment



**Rycina 15.** Korelacja pomiędzy zmianą DBP24h w trakcie leczenia hydrochlorotiazylem a zmianą DBP24h podczas późniejszego leczenia allopurinolem

**Figure 15.** Correlation between change of DBP24h while antihypertensive therapy with hydrochlorothiazide and between the change of DBP24h while allopurinol treatment

wody w ustroju oraz obwodowy opór naczyniowy według specyfikacji zapewnionych przez producenta sprzętu. Badana grupa 30 nastolatków z hiperurykemią i nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia była zróżnicowana pod względem płci i pochodzenia. Wśród badanych 73% (22/30) miało nadwagę lub otyłość (> 90. centyla BMI dla płci i wieku) oraz 30% (9/30) spełniało kryteria zespołu metabolicznego. Wartości ciśnienia tętniczego w całodobowym pomiarze ciśnienia były znacznie niższe niż pomiary w gabinecie lekarskim. W chwili kwalifikacji do badania każdy z uczestników spełniał przynajmniej jedno kryterium nadciśnienia tętniczego w ABPM. Wartości ciśnienia tętniczego nie różniły się pomiędzy grupami na początku każdego okresu aktywnej interwencji (wykluczając wpływ poprzedzającej fazy leczenia). W obu grupach zaobserwowano podobny stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, z tendencją do nieznacznie częstszego pomijania dawek w grupach przyjmujących allopurinol (różnica nieistotna statystycznie). Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych stosowanych leków. W grupach przyjmujących placebo nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, podczas gdy w grupie przyjmującej allopurinol zaobserwowano znaczne obniżenie stężenia kwasu moczowego. Dwadzieścia dwie osoby przyjmujące allopurinol uzyskały stężenie kwasu moczowego < 5 mg/dl pod koniec okresu przyjmowania allopurinolu, podczas gdy tylko 2 z 30 chorych uzyskało

taki wynik pod koniec okresu przyjmowania placebo. Przyjmowanie allopurinolu związane było ze znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim oraz ABPM. Średni spadek ciśnienia w gabinecie lekarskim w czasie przyjmowania allopurinolu wynosił 6,9 mm Hg dla SBP oraz 5,1 mm Hg dla DBP (w grupie placebo odpowiednio 2,0 i 2,4 mm Hg). W ABPM zmiany BP w grupie allopurinolu wynosiły -6,3 mm Hg dla SBP24h oraz -4,6 mm Hg dla DBP24h, a w grupie placebo odpowiednio +0,8 mm Hg i -0,3 mm Hg. Spadek ciśnienia tętniczego w ABPM związany był bezpośrednio z przyjmowaniem allopurinolu. Ponadto zaobserwowano znaczne zmniejszenie ładunku nadciśnienia tętniczego, zarówno SBP, jak DBP w czasie przyjmowania allopurinolu, podczas gdy wartości te pozostały niezmiennymi w grupie placebo. Dwudziestu z 30 uczestników uzyskało prawidłowe ciśnienie tętnicze w pomiarach w gabinecie lekarskim oraz ABPM w okresie przyjmowania allopurinolu, podczas gdy tylko 1 uczestnik z 30 osiągnął prawidłowe ciśnienie tętnicze w czasie przyjmowania placebo. Spośród 10 osób, które nie uzyskały normalizacji ciśnienia tętniczego w fazie allopurinolu, u 7 stężenie kwasu moczowego wynosiło 5 mg/dl lub więcej pod koniec okresu przyjmowania allopurinolu. Autorzy zasugerowali, że wyniki badania mogą wskazywać drogę do nowego podejścia terapeutycznego ustalonego w celu kontroli metabolicznych mechanizmów leżących u podstaw nadciśnienia tętniczego, zamiast

jego niespecyficznego obniżania. Efekt przyjmowania allopurinolu w przedstawianej grupie był podobny do uzyskiwanego przy zastosowaniu jednego klasycznego leku hipotensyjnego. Obniżenie ciśnienia tętniczego o 5–7 mm Hg przekłada się na 25-procentową redukcję długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego. Może to mieć ogromne znaczenie, zwłaszcza w grupie osób młodych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem. Oczywiście, przedstawione badanie ma szereg ograniczeń wynikających z liczby osób badanych, ich doboru, krótkiego czasu trwania badania, niedokładnego zbadania mechanizmu odpowiedzialnego za obniżenie ciśnienia tętniczego oraz wpływu interwencji dietetycznej przeprowadzonej u badanych, co jednak nie umniejsza wagi pytania, które nasuwają przedstawione wyniki — o rolę kwasu moczowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego i perspektywy terapeutyczne wynikające z obniżania jego stężenia [11].

Dotychczasowe badania dostarczają wielu hipotez dotyczących mechanizmu powstawania nadciśnienia tętniczego u osób z hiperurykemią. Natomiast ewentualne mechanizmy hipotensyjnego działania allopurinolu są niejasne. Bierze się pod uwagę mechanizmy zależne od redukcji stężenia kwasu moczowego, ale coraz częściej uważa się, że korzystne efekty, jakie wywiera allopurinol (nie tylko na BP, ale też na PWV, AIx), nie są zależne urykემii. Koncepcja wskazująca na hiperurykemię jako przyczynę nadciśnienia tętniczego jest złożona. Przede wszystkim bierze się pod uwagę rozwój nefropatii moczanowej, w której postępujące uszkodzenie nerek mogłoby się przyczynić do powstania nadciśnienia tętniczego. Badania morfologiczne nerek w przypadku hiperurykემii wykazują obecność złogów kwasu moczowego z odczynem zapalnym w postaci komórek olbrzymich w tkance śródmiąższowej oraz w konsekwencji włóknienie śródmiąższowe, co przyczynia się do zaburzeń produkcji prostaglandyn, które biorą udział w homeostazie nadciśnienia tętniczego [14].

W hiperurykემii obserwuje się wzrost okołokłębuszkowej produkcji reniny oraz spadek neuronalnej syntetazy tlenku azotu (NO) w płamce gęstej, co może wpływać na powstanie nadciśnienia tętniczego [5]. Również z mechanizmów prowadzących do powstania nadciśnienia tętniczego bierze się pod uwagę zwiększoną aktywność układu współczulnego związaną z redukcją nerkowego wydzielania kwasu moczowego, lecz podstawy tego mechanizmu nie są do tej pory znane [15]. Toma i wsp. również zaobserwowali, że kwas moczowy stymuluje uwalnianie reniny przez płamkę gęstą [16]. Ten związek sugeruje, że redukcja stężenia kwasu moczowego,

choć po części, przyczynia się do redukcji aktywności reninowej osocza. Stres oksydacyjny, charakterystyczny dla takich stanów patologicznych jak cukrzyca czy właśnie hiperurykemia, wydaje się główną przyczyną inicjowania procesu miażdżycowego poprzez dysfunkcję endotelium spowodowaną między innymi utlenieniem lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) [17]. Ponadto kwas moczowy stymuluje adhezję neutrofilów do ściany naczynia, a następnie ich degranulację. Tak więc wolne rodniki uwalniane są w bliskim sąsiedztwie śródbłonna. Kwas moczowy może także akumulować się w rozwijających się blaszkach miażdżycowych (kryształy moczanu można znaleźć w niektórych blaszkach), powodując miejscowy stan zapalny, a tym samym przyczyniając się do dalszej progresji blaszki miażdżycowej. Potwierdzeniem tego mechanizmu jest częste współwystępowanie hiperurykემii i podwyższonych stężeń ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego, na przykład białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*).

Kwas moczowy stymuluje również proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń *in vitro*. Odbywa się to drogą aktywacji kinazy Erk1/2, indukcji cyklooksygenazy-2 (COX-2), miejscowym tworzeniem tromboksanu oraz przy udziale PDGF  $\alpha$ . Pobudzone komórki mogą również syntetyzować chemokinę MCP-1, która wydaje się ogrywać ważną rolę w procesie miażdżycy i zapalenia naczyń. Prozapalne działanie kwasu moczowego dopełnia pobudzanie komórek jednojądrowych (monocytów, makrofagów) do wytwarzania interleukiny IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Te wszystkie działania kwasu moczowego mają istotne implikacje kliniczne [18, 19]. Prace przeprowadzone na szczurach, u których wywoływano hiperurykemię, wykazały, że po kilku tygodniach doszło u tych zwierząt do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Miało to miejsce w wyniku aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz upośledzenia wytwarzania tlenku azotu. Hiperurykemia wywoływała również uszkodzenia tętniczek aferentnych w nerkach, prowadzące również do rozwoju miejscowego stanu zapalnego i włóknienia. Prawdopodobnie udział tego mechanizmu jest decydujący w powstaniu sodowrażliwości. Obniżenie stężenia kwasu moczowego nie powodowało jednak cofnięcia się zmian w tętniczkach i nadmiernej sodowrażliwości [20].

W badaniach eksperymentalnych, hiperurykemia powoduje zapalenie naczyń nerkowych poprzez stymulację jądrowych czynników transkrypcyjnych oraz uwalnianie cytokin prozapalnych, arteriopatię przedkłębuszkową przypisywaną zwiększonej proliferacji komórek gładkich naczyń, działaniu cyklook-

sygenazy-2 i płytkowego czynnika wzrostu oraz zapalenie i włóknienie cewkowo-śródmiażdżowe [21]. Zmiany te zachodzące w nerkach powodują wzrost aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron. Zwiększona wazokonstrykcja naczyń nerkowych wiąże się z redukcją filtracji w pojedynczym nefronie, spadkiem filtracji sodu oraz zaburzeniami relacji pomiędzy ciśnieniem a natriurezą [22].

Niewątpliwie potrzeba dalszych dużych randomizowanych badań dotyczących wpływu allopurinolu na BP oraz funkcje śródbłonna. Wczesne wdrożenie terapii hipolipemizującej zapobiega rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych [23], wdrożenie rozigitazonu w stanie upośledzonej tolerancji glukozy może zapobiec lub opóźnić wystąpienie cukrzycy [24], więc może odpowiednio wczesne podanie allopurinolu może zapobiec powstaniu nadciśnienia tętniczego?

Wyniki dotychczasowych badań dotyczące wpływu allopurinolu na BP różnią się. Po pierwsze, wiele badań dotyczących hiperurykემii i nadciśnienia tętniczego przeprowadzono na modelach zwierzęcych, a większość ssaków charakteryzuje się niskim stężeniem kwasu moczowego (obecność urykazy), dlatego też nie zawsze obiecujące wyniki badań można bezpośrednio przełożyć na organizm ludzki. Po drugie, badania dotyczą różnych populacji, to jest zdrowych osób, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, cukrzycą typu 2, osób z hiperurykemią lub bez, z nadciśnieniem lub bez niego. Niektóre prace sugerowały, że allopurinol u zdrowych osób nie powoduje żadnych korzystnych zmian [25]. W pracy Feig i wsp. [11] osiągnięto rzeczywiście niespotykany we wcześniejszych doniesieniach efekt hipotensyjny allopurinolu, porównywany z typowym lekiem hipotensyjnym. Zwraca jednak uwagę włączona do badania młoda populacja z nadciśnieniem i hiperurykemią, ale za to bez powikłań narządowych, a allopurinol był jedynym włączonym lekiem. Stąd wywarty efekt na BP stanowił działanie wyłącznie inhibitora oksydazy ksantynowej. Ponadto hiperurykemia znacznie częściej towarzyszy młodym hipertonom, bo — według literatury — do 90% przypadków [25], a w dorosłej populacji hipertników — według moich wcześniejszych doświadczeń — około 15% [26]. Do moich obserwacji włączyłam pacjentów dorosłych, do tej pory nieleczonych, z różnego rodzaju powikłaniami narządowymi, a allopurinol dołączyłam po 2 miesiącach aktywnego leczenia hipotensyjnego, czyli u pacjentów z normotonią lub bliskimi normy wartościami BP. Musimy pamiętać, że wraz z wiekiem, a także pod wpływem czasu trwania nadciśnienia,

w aorcie dochodzi do szeregu zmian. Następuje degeneracja, niszczenie włókien elastycznych ze stopniowym zastępowaniem ich przez włókna kolagenowe. Zmienia się zatem stosunek elastyny do kolagenu na niekorzyść tej pierwszej. Wzrasta również liczba komórek mięśniowych poliploidalnych, zawierających mniej elementów kurczliwych a więcej nierozciągliwego materiału jądrowego. Ponadto wraz z rozwojem procesu miażdżycowego w starszym wieku w aorcie odkładają się złogi wapnia. W wyniku tych zmian ściana aorty staje się sztywna i mniej podatna. Upośledzona podatność aorty u dorosłego pacjenta stwarza odmienne warunki hemodynamiczne w porównaniu z podatnością aorty u osoby młodej. Ponadto praca Feiga i wsp. charakteryzowała się szeregiem ograniczeń. Po pierwsze, badana grupa była nieliczna ( $n = 30$ ), po drugie, trudno było ocenić efekt edukacji dotyczącej postępowania dietetycznego, wysiłku fizycznego i podobnych czynników, po trzecie, okres terapii (1 miesiąc) był stosunkowo krótki. Coraz częściej w omówieniach badań podnosi się kwestię dawki leku (szczególnie jeśli chodzi o efekt wywierany przez konkretny lek na śródbłonek naczyń). W mojej pracy dawka allopurinolu wynosiła 150 mg, a w porównywanej pracy — 400 mg.

Wbrew oczekiwaniom wynikającym z wyników kilku niedawno opublikowanych prac, allopurinol nie wykazywał działania obniżającego ciśnienie tętnicze, niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia hipotensyjnego. Nie można wykluczyć, że efekt hipotensyjny allopurinolu jednak istnieje, ale nie jest dostatecznie duży, by ujawnił się w trakcie prowadzonego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Sugerują to stwierdzone odwrotne zależności pomiędzy wyjściowym ciśnieniem tętniczym w trakcie prowadzonej terapii hipotensyjnej inhibitorem konwertazy angiotensyny lub diuretykiem tiazydowym, ale przed włączeniem allopurinolu, a zmianą ciśnienia tętniczego pod jego wpływem. Bardziej prawdopodobne jest jednak, że wstępne doniesienia o spadku ciśnienia tętniczego pod wpływem allopurinolu nie potwierdzą się, tak jak miało to miejsce w przypadku leków o uznanym działaniu prewencyjnym u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, statyn i kwasu acetylosalicylowego.

---

## Wnioski

---

1. Allopurinol nie wykazuje dodatkowego działania hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonym niezależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej.

2. Efekt hipotensyjny allopurinolu jest tym mniejszy, im niższe są wartości ciśnienia tętniczego przed jego zastosowaniem wynikające z terapii hipotensyjnej, niezależnie od jej rodzaju.

## Streszczenie

**Wstęp** Naciśnienie tętnicze często współistnieje z hiperurykemią. Wyniki kilku badań dowiodły korzystny wpływ inhibitora oksydazy ksantynowej na redukcję wartości ciśnienia tętniczego na modelach zwierzęcych, ale także allopurinol obniżył ciśnienie tętnicze u młodych pacjentów ze świeżo rozpoznany naciśnieniem tętniczym i hiperurykemią. Allopurinol wykazuje korzystne działanie śródbłonkowe niezależne od obniżania samego kwasu moczowego, natomiast leki mocznapędne pozbawione są takiego działania.

Celem pracy była ocena wpływu allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z naciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej opartej na inhibitorze konwertazy angiotensyny (IKA) 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 rozpoznany naciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym na podstawie tradycyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim. Ostatecznie pełny cykl badań przeprowadzono u 66 pacjentów. Pacjenci z podejrzeniem wtórnego naciśnienia tętniczego, naciśnienia białego fartucha, niestabilną chorobą niedokrwienną serca, przebyłym zawałem serca, cukrzycą lub inną współwzruszającą 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 8 tygodniach terapii hipotensyjnej dołączano allopurinol w dawce 150 mg dziennie przez następne 2 miesiące. Wizyty odbywały się w godzinach porannych. Po dokładnym badaniu podmiotowym i przedmiotowym dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego za pomocą elektronicznego aparatu OMRON-705IT oraz zakładano aparat do 24-godzinne monitorowania ciśnienia tętniczego. Badania kontrolne przeprowadzano po 8 tygodniach leczenia hipotensyjnego oraz po następnych 8 tygodniach terapii hipotensyjnej z dołączeniem allopurinolu.

**Wyniki** W całej badanej grupie podczas wizyty V4 SBP wynosiło  $134,45 \pm 7,37$  mm Hg, DBP  $83,72 \pm 5,87$  mm Hg, PP  $50,78 \pm 7,31$  mm Hg. Podczas wizyty V5 średnie wartości ciśnienia osiągnęły wartości następująco:  $134,89 \pm 7,93$  mm Hg,  $84,35 \pm 7,29$  mm Hg i  $50,54 \pm 7,53$  mm Hg. Zmiany te nie były istotne statystycznie. W grupie P+H podczas wizyty V4 średnia wartość SBP<sub>24h</sub> wynosiła  $128,87 \pm 9,1$  mm Hg, DBP<sub>24h</sub>  $78,20 \pm 6,82$  mm Hg, a PP<sub>24h</sub>  $50,67 \pm 6,99$  mm Hg. Po zastosowaniu allopurinolu wartości SBP<sub>24h</sub> i PP<sub>24h</sub> uległy nieistotnemu obniżeniu, a DBP<sub>24h</sub> nieznacznie się podniosło i wynosiły odpowiednio  $128,38 \pm 7,91$  mm Hg,  $49,76 \pm 6,82$  mm Hg,  $78,62 \pm 5,98$  mm Hg. Także w poszczególnych grupach P i H nie zaszły znamienne zmiany SBP, DBP i PP.

## Wnioski

1. Allopurinol nie wykazuje dodatkowego działania hipotensyjnego u pacjentów z naciśnieniem tętniczym leczonym niezależnie od nasilenia jego efektu hipourykemicznego.

2. Efekt hipotensyjny allopurinolu jest tym mniejszy, im niższe są wartości ciśnienia tętniczego przed jego zastosowaniem wynikające z terapii hipotensyjnej, niezależnie od jej rodzaju.

**słowa kluczowe:** naciśnienie tętnicze, hiperurykemia, allopurinol

*Naciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 3, strony 175–191.*

## 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. Ostrander L.D. Jr., Lamphiea D.E. Coronary risk factors in a community. Findings in Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1976; 53: 152–156.
3. Coronary Drug Project Research Group: Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J. Chronic. Dis.* 1976; 29: 557–569.
4. Klein R, Klein B.E., Cornoni J.C. i wsp. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 401–410.
5. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. i wsp. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1110.
6. Wallwork C.J., Parks D.A., Schmid-Schonbein G.W. Xanthine oxidase activity in the dexamethasone-induced hypertensive rat. *Microvascular Research* 2003; 66: 30–37.
7. 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.
8. Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchii S.A. i wsp. Nephron number, uric acid, and renal microvascular disease in the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66: 281–287.



9. 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.
10. 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: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619–2624.
11. 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.
12. 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.
13. Khan F., George J., Wong K. i wsp. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc. Therapeutics* 2008; 26: 247–252.
14. 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.
15. Ferris T.F., Gordon P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am. J. Med.* 1968; 44: 359–365.
16. Toma I., Kang J., Meer E. i wsp. Uric acid triggers renin release via a macula densa-dependent pathway. Presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; November 2007; San Francisco, CA. F-PO240.
17. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840–844.
18. Gu L., Okada Y., Clinton S.K. i wsp. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell.* 1998; 2: 275–281.
19. 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. Presented at: American Society of Nephrology 35th Annual Meeting and Scientific Exposition. October 30–November 4, 2002; Philadelphia, Pa. In: Program and Abstracts; 13: 466A. Abstract.
20. Beck L.H. Clinical disorders of uric acid metabolism. *Med. Clin. North Am.* 1981; 65: 401–406.
21. Mazzali M., Kanellis J., Han L. i wsp. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a bloodpressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2002; 282: 991–997.
22. Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F. i wsp. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 913–923.
23. 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.
24. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1106.
25. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2007; 49 :247–252.
26. JBS 2. Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91: 1–52.