

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wydalanie kwasu moczowego oraz występowanie hiperurykemii indukowanej stosowaniem tiazydów u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Effect of hormone replacement therapy on renal excretion of uric acid and prevalence of thiazide induced hyperuricemia in postmenopausal hypertensive women

Summary

Background Postmenopausal women tend to have hyperuricemia, often co-existing with hypertension. Increased serum uric acid has also been linked with thiazide treatment. Hormone replacement therapy (HRT) may prevent hyperuricemia during thiazide treatment in hypertensive women. The aim of the study was to evaluate whether HRT affects serum uric acid level and its renal excretion in postmenopausal hypertensive women and prevents thiazide induced hyperuricemia.

Material and methods Fifty four hypertensive postmenopausal women aged 58.4 ± 5.1 years, receiving HRT ($n = 24$) or without HRT ($n = 30$) were compared with 30 normotensive postmenopausal women. All hypertensive patients were treated with thiazide diuretic. The creatinine and uric acid serum level and renal excretion were estimated after 4–6 months of treatment. Based on this data uric acid clearance and its fractional excretion were calculated.

Results The serum uric acid levels in women without HRT were significantly higher and uric acid clearance and frac-


tional excretion significantly lower than in other groups. Negative correlations between serum uric acid levels and its clearance have been found in all groups. Chronic thiazide therapy of hypertension did not alter serum uric acid concentrations and its renal excretion only in HRT group, whereas in women without HRT serum uric acid levels increased significantly from 6.01 ± 1.21 to 7.12 ± 1.43 mg/dl and both uric acid clearance and its fractional excretion decreased significantly from 8.41 ± 1.89 to 6.57 ± 1.73 ml/min and from 8.02 ± 2.15 to $6.23 \pm 1.88\%$ respectively.

Conclusions 1. Both hypertension and menopause had influence on uric acid renal excretion and its serum concentration. 2. Hormone replacement therapy decreases plasma uric acid in postmenopausal women. 3. Hormone replacement therapy tends to prevent hyperuricemia during thiazide treatment of hypertension.

key words: hypertension, hyperuricemia, hormone replacement therapy

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 1, pages 25–32.

Adres do korespondencji: dr med. Anna Posadzy-Mańczyńska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–94

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

W badaniach epidemiologicznych wykazuje się, że kobiety w wieku przedmenopauzalnym charakteryzują się mniejszym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętni-

czego i choroby niedokrwiennej serca niż mężczyźni w podobnym wieku. U kobiet w wieku pomenopauzalnym i mężczyzn w tym samym wieku różnice te zacierają się [1]. Wyraźny wzrost zapadalności na naciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwinną serca u kobiet po menopauzie tłumaczy się ochronnym wpływem żeńskich hormonów płciowych na czynniki określające ryzyko sercowo-naczyniowe, takie jak: otyłość, profil lipidowy, krzepnięcie krwi, insulinoporność czy funkcja śródbłonna naczyniowego. Stało się to przyczyną częstszego stosowania u kobiet hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

Za jeden z czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych obecnie uważa się hiperurykemię, często towarzyszącą naciśnieniu tętniczemu [2]. U kobiet stwierdzono dodatnią zależność między wiekiem a stężeniem kwasu moczowego w surowicy [3]. Zjawisko to tłumaczy się postępującym wraz z wiekiem upośledzeniem sprawności wydalania nerkowego kwasu moczowego [4]. W związku z tym u kobiet w wieku pomenopauzalnym występuje skłonność do wyższych wartości stężenia kwasu moczowego niż u kobiet przed menopauzą. Jednak wpływ zmian hormonalnych związanych z okresem menopauzy na stężenie kwasu moczowego i jego klirens nerkowy jest nieustalony. Ponieważ menopauza w dużym stopniu zależy od wieku, odseparowanie wpływu tych dwóch czynników na rozwój hiperurykemii jest trudne. Możliwość takie może dać dopiero porównanie metabolizmu kwasu moczowego u kobiet po menopauzie stosujących i niestosujących HTZ.

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia naciśnienia tętniczego lekami I rzutu u osób z naciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku są tiazydowe leki moczopędne. Jest to szczególnie uzasadnione u kobiet w wieku pomenopauzalnym, zagrożonych rozwojem osteoporozy. Jednocześnie wiadomo jednak, że tiazydy podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy [5]. Z kolei analiza danych z *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) wykazała, że wzrost stężenia kwasu moczowego u pacjentów z naciśnieniem tętniczym poddanych terapii diuretykami wiąże się z brakiem korzyści klinicznych wynikających z terapii hipotensyjnej, których miarą była redukcja ryzyka wystąpienia epizodów choroby niedokrwiennej serca [6]. Potencjalnym czynnikiem ograniczającym niekorzystny wpływ tiazydów na stężenie kwasu moczowego u kobiet z naciśnieniem tętniczym może być stosowanie HTZ.

W związku z tym celem pracy była ocena wpływu stosowanej HTZ na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz wyjaśnienie, czy zapobiega ona hiperurykemii wywołanej stosowaniem

diuretyków tiazydowych u pacjentek z naciśnieniem tętniczym w wieku pomenopauzalnym.

Material i metody

Badaniami objęto 54 kobiety po menopauzie z łagodnym i umiarkowanym naciśnieniem tętniczym pierwotnym w wieku 46–64 lat (średni wiek $58,4 \pm 5,1$ lat), w tym 16 kobiet z izolowanym naciśnieniem skurczowym. Za pomocą dostępnych w klinice metod wykluczono u nich wtórne przyczyny naciśnienia tętniczego. Jako grupę kontrolną określono 30 kobiet po menopauzie w wieku 48–63 lat (średni wiek $57,1 \pm 6,2$ lat) z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Pacjentki te nie otrzymywały HTZ.

Do badań zakwalifikowano chore z prawidłową funkcją nerek, bez wykładników niewydolności krążenia, bez cukrzycy i dny moczanowej w wywiadzie. Pacjentki stosowały typową dietę normosodową i normopurynową. W ciągu co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem badań nie otrzymywały leków hipotensyjnych oraz innych leków wpływających na metabolizm puryn i wydalanie kwasu moczowego. Spośród 54 badanych kobiet 24 otrzymywały hormonalną terapię zastępczą (grupa HTZ+) od co najmniej 3 miesięcy, a pozostałe 30 kobiet nie otrzymywały takiej terapii (grupa HTZ-). Hormonalna terapia zastępcza polegała na stosowaniu plastrów (Estracomb TT), które zawierały 17- β -estradiol i gestageną pochodną 19-nortestosteronu — noretysteron. System przezskórny podawania leku wiązał się z uwalnianiem w dobowej dawce 0,05 mg estradiolu oraz dodatkowo 0,25 mg noretysteronu. W związku ze wskazaniami do terapii naciśnienia tętniczego podczas badań u wszystkich pacjentek zastosowano hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/d. lub tialoryd (hydrochlorotiazyd 25 mg + amilorid 5 mg) raz dziennie, a 8 z nich wymagało dodatkowo suplementacji potasu (kalipoz — 1 tabl./d.). W związku z koniecznością włączenia u 8 kobiet dodatkowych leków hipotensyjnych w czasie krótszym niż 4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia (ciśnienie tętnicze $> > 160/100$ mm Hg) badania ukończyły 22 kobiety z grupy HTZ+ i 24 kobiety z grupy HTZ-.

Przed rozpoczęciem leczenia hydrochlorotiazylem oraz po 4–6 tygodniach u pacjentek mierzono ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) sfigmomanometrem rtęciowym i metodą Korotkowa oraz pobierano na czczo krew w celu oznaczenia stężenia kwasu moczowego (Pua), kreatyniny i zakładano dobową zbiórkę moczu, by określić dobowe wydalanie tych związków. Na tej podstawie oznaczono podstawowe parametry charakteryzujące nerkowe wydalanie kwasu

moczowego, to znaczy szybkość wydalania (Eua), klirens (Cua) i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego (FEua). Stężenie kwasu moczowego w surowicy i moczu oznaczano metodą enzymatyczną urykazuową [7], a kreatyniny — metodą spektrofotometryczną Yatzidisa [8] za pomocą automatu biochemicznego Mascot.

W analizie statystycznej w celu porównania różnic między grupami kobiet stosujących lub niestosujących HTZ zastosowano test *t*-Studenta dla zmiennych niepołączonych, natomiast w celu oceny zachowania zmiennych przed zastosowaniem leku i po nim — test *t*-Studenta dla zmiennych połączonych.

Wyniki

Charakterystykę badanych kobiet po podziale na grupy przedstawia tabela I. Wiek, wysokość SBP i DPB, stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) nie różniły się istotnie między grupami HTZ+ i HTZ-. Natomiast stężenie cholesterolu całkowitego było znacznie wyższe w grupie HTZ-.

Leczenie hipotensyjne spowodowało w obu grupach porównywalny spadek ciśnienia tętniczego o 12,2/7,3 mm Hg w grupie HTZ+ i o 11,8/7,1 mm Hg w grupie HTZ-. W związku z tym średnie ciśnienie tętnicze nie różniło się istotnie w obu grupach, co przedstawia tabela II.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz parametry charakteryzujące jego nerkowe wydalanie nie różniły się istotnie w grupie kobiet otrzymujących HTZ i w grupie kontrolnej. Natomiast wśród pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stosowano HTZ, stężenie kwasu moczowego w surowicy było istotnie wyższe, a klirens i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego znacznie niższe w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami, co ilustruje tabela III. Stwierdzono istotne ujemne korelacje między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a jego klirensiem nerkowym w trzech badanych grupach (grupa kontrolna: $r = -0,358$; $p < 0,05$, grupa HTZ+: $r = -0,429$; $p < 0,05$, grupa HTZ-: $r = -0,429$; $p < 0,01$). Długotrwałe leczenie diuretykiem tiazydowym u pacjentek otrzymujących HTZ nie spowodowało istotnych zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz parametry

Tabela I. Charakterystyka badanych grup kobiet w wieku pomenopauzalnym

Table I. Characteristics of the studied groups of postmenopausal women

	Grupa kontrolna (n = 30)	Grupa HTZ+ (n = 24)	Grupa HTZ- (n = 30)
Wiek (lata)	57,1 ± 6,2	57,8 ± 5,4	58,9 ± 5,9
BMI [kg/m ²]	23,7 ± 0,7	24,8 ± 1,2	25,5 ± 2,6
SBP [mm Hg]	129,7 ± 6,1	158,4 ± 7,8	161,3 ± 8,1
DBP [mm Hg]	83,2 ± 4,1	98,5 ± 5,2	99,1 ± 5,7
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,92 ± 1,32	5,73 ± 1,27	6,77 ± 1,32 ¹
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,18 ± 0,21	1,21 ± 0,25	1,30 ± 0,27
Triglicerydy [mmol/l]	1,96 ± 0,63	2,10 ± 0,68	2,33 ± 0,81

¹p < 0,01 — grupa HTZ- vs. grupa HTZ+

Tabela II. Zachowanie się ciśnienia tętniczego podczas terapii hipotensyjnej diuretykiem tiazydowym u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym stosujących lub niestosujących HTZ

Table II. Blood pressure reduction during thiazide treatment in postmenopausal hypertensive women according as they take or not hormone replacement therapy

	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]	ΔSBP [mm Hg]	ΔDBP [mm Hg]
Grupa HTZ+ (n = 22)				
przed	158,0 ± 7,5	98,3 ± 5,1	12,2	7,3
po	145,7 ± 5,4	90,9 ± 3,7		
Grupa HTZ- (n = 24)				
przed	159,4 ± 7,4	98,4 ± 5,5	11,8	7,1
po	147,1 ± 6,1	91,3 ± 3,9		

Tabela III. Porównanie stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz jego nerkowego wydalania u kobiet po menopauzie z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z nadciśnieniem stosujących lub niestosujących HTZ**Table III.** Plasma uric acid and renal excretion of uric acid in postmenopausal normotensive and hypertensive women according as they take or not hormone replacement therapy

	Pua [mg/dl]	Eua [μ g/min]	Cua [ml/min]	FEua (%)
Grupa kontrolna (n = 30)	5,09 \pm 1,26	664,8 \pm 142,3	10,12 \pm 2,11	9,47 \pm 2,21
Grupa HTZ+ (n = 22)	5,28 \pm 1,19	509,9 \pm 103,1	9,63 \pm 2,18	9,56 \pm 2,73
Grupa HTZ- (n = 24)	6,11 \pm 1,31 ¹	493,7 \pm 89,5	7,85 \pm 1,89 ¹	7,32 \pm 2,15 ²

¹p < 0,05 — grupa HTZ+ i grupa kontrolna vs. HTZ-

trów charakteryzujących jego nerkowe wydalanie, podczas gdy u kobiet niestosujących HTZ terapia hydrochlorotiazylem wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem stężenia kwasu moczowego w surowicy z $6,01 \pm 1,21$ do $7,12 \pm 1,43$ mg/dl (tab. IV). Jednocześnie klirens kwasu moczowego uległ istotnej redukcji ($p < 0,01$) z $8,41 \pm 1,89$ do $6,57 \pm 1,73$ ml/min. Podobnie, zmniejszyło się frakcyjne wydalanie kwasu moczowego (odpowiednio $8,02 \pm 2,15$ i $6,23 \pm 1,88\%$).

Dyskusja

Wysokość ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej wzrasta z wiekiem, co sprawia, że częstość nadciśnienia tętniczego zwiększa się w osób w starszym wieku. Zjawisko to występuje u obu płci, jednak u kobiet w wieku przedmenopauzalnym częstość nadciśnienia tętniczego i wzrost ciśnienia wraz z wiekiem jest mniejszy niż u mężczyzn w porównywalnym wieku. Z kolei według danych z III raportu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), po menopauzie wzrost ciśnie-

nia tętniczego związany z wiekiem, a także częstość nadciśnienia nasilają się u kobiet [1]. Dotyczy to szczególnie SBP. Staessen i wsp. [9] wykazali, że izolowane nadciśnienie skurczowe, którego częstość wzrasta u osób w starszym wieku, występuje również częściej u kobiet po menopauzie. Istotne znaczenie nadciśnienia tętniczego jako czynnika rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych sprawia, że częstość incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn jest większa w młodym i średnim wieku, a wyrównuje się u obu płci w wieku podeszłym. Incydenty sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę zgonów u kobiet po menopauzie.

Jednym z istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego może być podwyższone stężenie kwasu moczowego. Częstość hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym wynosi według różnych autorów 3–54% i w większości doniesień kilkakrotnie przewyższa analogiczne wartości w populacji ogólnej, które wynoszą 0,5–14% [10–12]. W omawianej pracy stężenie kwasu moczowego było istotnie wyższe u kobiet z nadciśnieniem tętniczym niż u kobiet z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Prawdopodobnie odpowiedzialne za

Tabela IV. Wpływ terapii hydrochlorotiazylem na stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz jego nerkowe wydalanie u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym stosujących i niestosujących HTZ**Table IV.** Effect of thiazide treatment on plasma uric acid and renal excretion of uric acid in postmenopausal hypertensive women according as they take or not hormone replacement therapy

	Pua [mg/dl]	Eua [μ g/min]	Cua [ml/min]	FEua (%)	
Grupa HTZ+ (n = 22)	przed	5,24 \pm 1,19	509,9 \pm 103,1	9,73 \pm 2,11	8,86 \pm 2,73
	po	5,61 \pm 1,39	524,0 \pm 121,7	9,34 \pm 2,03	8,49 \pm 2,47
Grupa HTZ- (n = 24)	przed	5,87 \pm 1,21	493,7 \pm 89,5	8,41 \pm 1,89	8,02 \pm 2,15
	po	7,12 \pm 1,43 ¹	467,8 \pm 93,2	6,57 \pm 1,73 ²	6,23 \pm 1,88 ²

¹p < 0,05; ²p < 0,01 — przed vs. po terapii diuretykiem tiazydowym

to jest upośledzenie wydalania kwasu moczowego u kobiet z nadciśnieniem. Potwierdza to porównanie wartości klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego w obu grupach oraz stwierdzone ujemne zależności tych parametrów i stężenia kwasu moczowego w surowicy. Wyniki te są zgodne z obserwacjami populacji ogólnej osób z nadciśnieniem tętniczym przez innych autorów, którzy skłaniają się ku pogładowi, że hiperurykemia jest konsekwencją zmniejszonego klirensu kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym [13–15] na skutek upośledzenia nerkowego przepływu krwi [16, 17]. Stężenie kwasu moczowego wzrasta również wraz z wiekiem. Stapleton [18] sugeruje, że wiąże się to ze zmniejszeniem z wiekiem sprawności wydalania kwasu moczowego w wyniku względnego zwiększenia reabsorpcji. Wpływ procesu starzenia na stężenie kwasu moczowego utrudnia ustalenie realnych zależności między hiperurykemią a nadciśnieniem tętniczym i menopauzą, ponieważ oba te czynniki narastają wraz z wiekiem. W badaniach porównujących wydalanie kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i osób z prawidłowym ciśnieniem wykazano jednak, że narastające wraz z wiekiem upośledzenie sprawności wydalania moczanów jest bardziej wyraźne u osób z nadciśnieniem tętniczym [19]. Autorzy w swojej pracy stwierdzili istotnie wyższe stężenia kwasu moczowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym po menopauzie, które nie otrzymywały HTZ, w porównaniu z analogiczną grupą kobiet, które poddano HTZ. Wyniki te pozostają w logicznym związku z obserwacjami Wingrove'a i wsp. [20], którzy stwierdzili wyższe stężenie kwasu moczowego u kobiet w wieku pomenopauzalnym niż u kobiet przed menopauzą, również po uwzględnieniu wieku. Wspomniani autorzy tłumaczą swoje wnioski obecnością zaburzeń metabolicznych w okresie menopauzy, szczególnie wpływem wzrostu insulinooporności na zwiększenie produkcji kwasu moczowego, a nie upośledzeniem wydalania kwasu moczowego. Autorzy w swoich badaniach zaobserwowali zmniejszony klirens i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym, które nie otrzymywały HTZ. Sugeruje to niekorzystny wpływ menopauzy, a ochronny wpływ HTZ na sprawność wydalania kwasu moczowego. Wyniki badań nad wpływem estrogenów na wydalanie kwasu moczowego są niejednoznaczne. Anton i wsp. [21] nie stwierdzili bezpośredniego wpływu estrogenów na wydalanie kwasu moczowego. Stwierdzono natomiast, że od okresu pokwitania do menopauzy sprawność wydalania kwasu moczowego jest większa u kobiet niż u mężczyzn [22, 23]. Istnieje doniesienie, że estrogeny działają urykozourycznie również w przypadkach, gdy stosuje się je u mężczyzn [24]. Obserwacje autorów nie stoją w sprzeczności z hipotezą Wingrove'a i wsp. [20]

o wpływie insulinooporności na stężenie kwasu moczowego u kobiet po menopauzie, ponieważ wykazano istotne odwrotne zależności między stopniem insulinooporności a sprawnością wydalania kwasu moczowego [16].

Opublikowanie wytycznych amerykańskich dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego (7 Raport JNC) umocniło rolę diuretyków tiazydowych jako leków I rzutu w leczeniu nadciśnienia [25]. O ile teza, że stosowanie tiazydów powinno rozpoczynać terapię w każdym przypadku nadciśnienia niepokłanego, budzi wątpliwości, to wskazania do stosowania tej grupy leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku, w tym u kobiet w wieku pomenopauzalnym są niepodważalne z uwagi na udowodnione korzyści kliniczne [26]. Tiazydy wykazują pozytywny wpływ na gospodarkę wapniową, która w okresie pomenopauzalnym jest zaburzona [3, 27, 28]. Pożądany jest także sam efekt natriuretyczny w związku ze zwiększoną sodowrażliwością po menopauzie [4]. Stąd wybór tej grupy leków w prezentowanej pracy.

Leczenie diuretykiem tiazydowym spowodowało wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w wieku pomenopauzalnym. Jest to zgodne z licznymi obserwacjami innych autorów w różnych populacjach osób z nadciśnieniem, które wykazują, że diuretyki tiazydowe zwiększają częstość hiperurykemii podczas długotrwałego leczenia [29–31]. Efekt ten zależy od dawki diuretyku [32]. W badaniach porównawczych furosemidu i hydrochlorotiazydu, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, oba leki istotnie zwiększały częstość hiperurykemii w przypadku nadciśnienia tętniczego [33]. Spośród leków moczopędnych diuretyki oszczędzające potas [34] i indapamid [35] są pozbawione tego niekorzystnego działania.

W prezentowanym badaniu wzrost stężenia kwasu moczowego w przebiegu terapii diuretykiem tiazydowym u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w wieku pomenopauzalnym wiązał się z istotnym spadkiem klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego. Pierwotnie uważano, że tiazydy, blokując wspólny mechanizm transportu kwasu moczowego w cewkach nerkowych, hamują sekrecję kanalikową tego związku na zasadzie kompetycyjnej [8]. Wyniki kolejnych badań wykazały, że leki moczopędne, bez względu na punkt uchwytu w nefronie, zmniejszają klirens kwasu moczowego poprzez zmniejszenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego [36, 37], a sprawność wydalania kwasu moczowego pozostaje prawidłowa, jeżeli w trakcie leczenia diuretykami zostają uzupełnione straty wody i elektrolitów. Podobne działanie do diuretyków w nadciśnieniu tętniczym ma stosowanie diety

niskosodowej [37]. Na podstawie przedstawionych wyżej doświadczeń Suki i wsp. [37] sugerowali, że leki moczopędne nasilają reabsorpcję przedsekrecyjną kwasu moczowego w związku ze zmianami objętości wewnątrznaczyniowej krwi. Natomiast Steele i Oppenheimer [36] twierdzili, że zmniejsza się sekrecja kanalikowa kwasu moczowego w wyniku spadku nerkowego przepływu krwi. Ostatecznie w badaniach poszczególnych komponentów wydalania cewkowego kwasu moczowego wykazano, że dominującą przyczyną upośledzenia sprawności wydalania tego związku w przebiegu terapii tiazydami jest zwiększenie reabsorpcji posekrecyjnej [38].

Większość przypadków hiperurykემii związanych z leczeniem tiazydami jest bezobjawowa, a dna stawowa występuje u tych chorych z częstością mniejszą niż 10% [39]. Jednak wyniki wielośrodkowych badań klinicznych dotyczących terapii hipotensyjnej i ich metaanalizy sugerują, że kobiety w wieku pomenopauzalnym odnoszą korzyści z leczenia nadciśnienia w stopniu mniejszym niż można by się spodziewać na podstawie efektu hipotensyjnego. Ponieważ w ostatnich latach ukazały się doniesienia o hiperurykémii jako niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, podwyższenie stężenia kwasu moczowego podczas stosowania diuretyków tiazydowych można rozpatrywać jako jedną z przyczyn mniejszych korzyści w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Bickel i wsp. [2] analizowali ryzyko śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca udowodnionej angiograficznie u 1017 pacjentów podzielonych na kwartyle w zależności od stężenia kwasu moczowego w surowicy. Względne ryzyko śmiertelności było 2,71-krotnie wyższe u chorych z kwartyła największego stężenia kwasu moczowego niż u pacjentów z najniższego kwartyła. Kwas moczowy pozostał niezależnym silnym czynnikiem ryzyka śmiertelności, także po skorygowaniu wyników na obecność innych uznanych czynników ryzyka. W badaniach *Framingham* [40] w trakcie 10-letniej obserwacji pacjentów z wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy obserwowano u nich dwukrotnie większą zapadalność na chorobę niedokrwinną serca (18,0 vs. 9,2%) w przypadkach wystąpienia dny stawowej, ale także w przypadkach bezobjawowej hiperurykémii (odpowiednio 14,2 vs. 9,2%) niż w populacji ogólnej. Raeven, odkrywca metabolicznego zespołu X, zaproponował włączenie hiperurykémii do tego zespołu zaburzeń metabolicznych [16]. Niektórzy uważają, że hiperurykemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jedynie w odniesieniu do kobiet [41].

Spostrzeżenia te w połączeniu z obserwacją Aldermana i wsp. [6], że w nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność między indukowanym diurety-

kiem, wzrostem stężenia kwasu moczowego a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca pozwalają przypuszczać, że wpływ HTZ na zachowanie się stężenia kwasu moczowego podczas terapii hipotensyjnej diuretykiem tiazydowym u kobiet w wieku pomenopauzalnym może mieć istotne znaczenie kliniczne.

Autorzy niniejszej pracy wykazali, że w grupie otrzymującej HTZ nie dochodzi do wzrostu stężenia kwasu moczowego w surowicy. Przyczyną tego jest zaobserwowane utrzymanie się prawidłowego klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego mimo terapii diuretykiem tiazydowym. Mechanizm protekcyjnego wpływu HTZ na sprawność wydalania kwasu moczowego można tłumaczyć poprawą nerkowego przepływu osocza pod wpływem substytucji estrogenowej na skutek efektu wazodylatacyjnego tych hormonów. Może to prowadzić do zwiększenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego lub efektu retencji sodu, co przeciwdziałałoby nadmiernej reabsorpcji posekrecyjnej kwasu moczowego. Wiele doniesień mówi o korzystnym wpływie estrogenów na naczynia [42]. Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego pod wpływem estrogenów odbywa się przede wszystkim poprzez zwiększenie syntezy i większą biodostępność tlenu azotu w naczyniach [43] oraz obniżenie stężenia endoteliny-1, która uczestniczy w regulacji oporu naczyniowego [44], co w połączeniu z poprawą podatności naczyń [45] odwraca niekorzystne zmiany hemodynamiczne w nerkach, związane z menopauzą.

Wnioski

1. Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i menopauza wpływają na upośledzenie sprawności wydalania kwasu moczowego i podwyższenie jego stężenia we krwi.
2. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej zmniejsza nasilenie hiperurykémii u kobiet w wieku pomenopauzalnym.
3. Hormonalna terapia zastępcza zapobiega ponadto rozwojowi hiperurykémii podczas leczenia hipotensyjnego diuretykami tiazydowymi.

Streszczenie

Wstęp Kobiety w wieku pomenopauzalnym charakteryzuje skłonność do hiperurykémii, która często towarzyszy nadciśnieniu tętniczemu. Wiadomo także, że tiazyd podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy. Czynnikiem ograniczającym niekorzystny wpływ

tiazydów na stężenie kwasu moczowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym może być stosowanie HTZ.

Celem pracy była ocena wpływu stosowanej HTZ na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz wyjaśnienie, czy zapobiega ona hiperurykემii wywołanej stosowaniem tiazydów u tych pacjentek.

Materiał i metody Badaniami objęto 54 kobiety po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym (wiek $58,4 \pm 5,1$ roku). U 24 z nich stosowano HTZ, a pozostałych 30 kobiet nie poddano takiej terapii. Grupę kontrolną stanowiło 30 kobiet po menopauzie z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U pacjentek z nadciśnieniem zastosowano diuretyk tiazydowy. Przed i po 4–6 tygodniach terapii oznaczano stężenie kwasu moczowego i kreatyniny oraz dobowe wydalanie tych związków. Na tej podstawie obliczano szybkość wydalania, klirens i frakcyjne wydalanie kwasu moczowego.

Wyniki U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym, u których nie zastosowano HTZ, stężenie kwasu moczowego w surowicy było istotnie wyższe, a jego klirens i frakcyjne wydalanie znacznie niższe niż w pozostałych grupach. Ujemne korelacje między stężeniem kwasu moczowego w surowicy a jego klirensem nerkowym stwierdzono we wszystkich badanych grupach.

Długotrwałe leczenie diuretykiem tiazydowym nie spowodowało u pacjentek otrzymujących HTZ istotnych zmian w stężeniu kwasu moczowego w surowicy oraz w parametrach charakteryzujących jego nerkowe wydalanie, podczas gdy u kobiet niestosujących HTZ terapia tiazydem wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem stężenia kwasu moczowego w surowicy z 6,01 do 7,12 mg/dl. Jednocześnie klirens kwasu moczowego uległ istotnej redukcji z 8,41 do 6,57 ml/min. Podobnie, zmniejszyło się frakcyjne wydalanie kwasu moczowego (odpowiednio 8,02 i 6,23%).

Wnioski 1. Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i menopauza wpływają na upośledzenie sprawności wydalania kwasu moczowego i podwyższenie jego stężenia we krwi. 2. Stosowanie HTZ obniża stężenie kwasu moczowego u kobiet w wieku pomenopauzalnym. 3. Ponadto HTZ zapobiega rozwojowi hiperurykემii podczas leczenia hipotensyjnego diuretykami tiazydowymi.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, hiperurykemia, diuretyki tiazydowe, hormonalna terapia zastępcza
Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 1, strony 25–32.

Piśmiennictwo

1. Burt V.I., Whelton P., Rocella E.J. i. wsp. Prevalence of hypertension in The US adult population: results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 1995; 25: 305.
2. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. i. wsp. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with

angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 12.

3. Klein R., Klein B., Cornoni J., Cassel J., Tylore H. Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease, risk factors and cardiovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 1973; 132: 401.

4. Schmieder R., Schachinger H., Messerli F. Accelerated Decline in Renal Perfusion with Aging in Essential Hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 351.

5. Langford H.G., Blafox 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.

6. Alderman M.H., Cohen H., Kinlign S. i. wsp. Does treatment-mediated increase in uric acid reduce the cardioprotective effect of diuretics in hypertensive patients? *Am. J. Hypertens.* 1998; 2: 16A.

7. Liddolle L., Seegmiller J.E., Laster L. Enzymatic spectrophotometric method for determination of uric acid. *J. Lab. Clin. Med.* 1959; 54: 903.

8. Yatzidis H. New method for direct determination of „true” creatinine. *Clin. Chem.* 1974; 20: 1131.

9. Staessen J.A., Celis H., Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J. Hum. Hypert.* 1998; 12: 587.

10. Grajek S., Paradowski S., Cieślicka T. i. wsp. Nadciśnienie tętnicze u mężczyzn w wieku 40–59 lat. Cz. III. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy hiper- i normotoniaków. Zależność kwasu moczowego od ciśnienia tętniczego, czasu trwania choroby, wieku, cholesterolu i ciężaru ciała. *Kard. Pol.* 1983; 26: 149.

11. Grayzel A.I., Liddle L., Seegmiller J.E. Diagnostic significance of hyperuricemia in arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1961; 265: 763.

12. Itskowitz H.D., Sellers A. Gout and hyperuricemia after adrenalectomy for hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1963; 268: 1105.

13. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15.

14. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E., Laragh J.H. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1966; 275: 457.

15. Simon N.M., Smucker J.E., O'Connor J.V., del Greco F. Differential uric acid excretion in essential and renal hypertension. *Circulation* 1969; 39: 121.

16. Facchini F., Chen Y.-D.I., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008.

17. Tykarski A. Mechanizm hiperurykემii oraz ocena wpływu leków hipotensyjnych na transport kwasu moczowego i jego prekursorów w nefronie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. Wydawnictwo Uczelniane Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 1997.

18. Stapleton F.B. Renal uric acid clearance in human neonates. *J. Pediatr.* 1983; 103: 290.

19. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A., Głuszek J., Raszeja-Wanic B. Decline in uric acid clearance with aging is accelerated in essential hypertension. *J. Hypertension* 1998; 16 (supl. 2): S187.

20. Wingrove C.S., Walton C., Stevenson J.C. The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women. *Metabolism* 1998; 47: 435–438.

21. Anton F.M., Garcia Puig J., Ramos T. i. wsp. Sex differences in uric acid metabolism in adults: Evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism* 1986; 35: 343–348.

22. Wolfson W.Q., Hunt H.D., Levine R. The transport and excretion of uric acid in man; sex difference and urate meta-

- bolism with note on clinical and laboratory findings in gouty women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1949; 9: 749.
23. Scott J.T., Pollard A.D. Uric acid excretion in the relatives of patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 1970; 29: 397.
24. Nicholls A., Snaith M.L., Scott J.T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br. Med. J.* 1973; 1: 449.
25. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
26. Steelle T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 1969; 47: 564.
27. Hollenberg N.K., Epstein M., Gutmann R.D., Conroy M. Effect of sodium balance on intrarenal distribution of blood flow in normal man. *J. Appl. Physiol.* 1970; 28: 312.
28. Hollenberg N.K., Williams G.H., Taub K.H. Renal vascular response to interruption of the renin angiotensin system in normal man. *Kidney Int.* 1997; 12: 285.
29. Laragh J.H., Wilkins R.W. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of arterial hypertension. *Boston Med.* 1957; 69: 374.
30. Bengtsson C. Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents. *Acta Med. Scand.* 1972; 191: 433.
31. Woodsworth B.P., Mowat A.G. Rapid development of gouty tophi after diuretic therapy. *J. Rheumatol.* 1985; 12: 376.
32. Bengtsson C., Johnsson G. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate. *Br. Med. J.* 1975; 1: 197.
33. Araoye M.A., Chang M.Y., Khatri I.M., Freis E.D. Furosemide compared with hydrochlorothiazide. Long-term treatment of hypertension. *JAMA* 1978; 240: 1863.
34. Emmerson B.T. Uricosuric diuretics. *Kidney Int.* 1980; 18: 677.
35. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Łopatka P., Banaszak F., Musialik D., Głuszek J. Ocena zmian w transporcie kwasu moczowego w nefronie pod wpływem przewlekłego leczenia indapamidem i hydrochlorotiazidem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym. *Nadcisnienie Tętnicze* 1997; 1: 6.
36. Steelle T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 1969; 47: 564.
37. Suki W.N., Hull A.R., Rector F.C. Mechanism of the effect of thiazide diuretics on calcium and uric acid. *J. Clin. Invest.* 1967; 46: 1121.
38. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricaemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364.
39. Beevers D.G., Hamilton M., Harpur J.E. The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics. *Postgrad. Med. J.* 1971; 47: 639.
40. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara P.M. The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham Study. *J. Occupational Med.* 1967; 9: 611.
41. Persky V.W. Uric acid as a risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1979; 59: 969.
42. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. i wsp. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 12.
43. Struthers A.D., Donnan P.T., Lindsay K. i wsp. Effect of allopurinol on mortality and hospitalizations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87: 229.
44. Facchini F., Chen Y., Hollenbeck., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008.
45. De Martini F.E., Wheaton E.A., Healey L.A. Effect of chlorothiazide on the renal excretion of uric acid. *Am. J. Med.* 1962; 32: 572.