

Wpływ terapii hipotensyjnej na stężenie kwasu moczowego

Effects of antihypertensive drugs on uric acid level

Summary

We summarized recent published literature regarding the influence of antihypertensive agents on uric acid level. Hyperuricemia is associated with risk for cardiovascular disease and death. However, the role of uric acid independent of established risk factor is uncertain. Recently researchers have drawn attention to a putative role of uric acid in pathogenesis of hypertension and renal disease. Uric acid levels are largely ignored in medical practice. An increase in serum uric acid levels has been observed during treatment with thiazide and loop diuretics and β -blockers, but treatment with β -blockers seems in most cases to be of no clinical importance. Calcium channel blockers have uricosuric effects, but decrease of uric acid level is not significant. Angiotensin converting enzymes inhibitors (ACE-I) and some of angiotensin II type 1 receptor antagonists (ARB) cause significant reduction of uric acid concentration. A feature of losartan that differentiates it from other ARB is its lowering in the largest degree of serum uric acid. Beyond typical mechanism for RAA blocking agents as hemodynamic renal blood flow increase and uric acid secretion, the losartan molecule is due to interfere with urate reabsorption in the renal proximal tubule.

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial, which was designed to compare the effects of losartan and atenolol, has shown more clinical benefit during treatment with losartan. It is recommended that baseline uric acid level and antihypertensive treatment influence on uric acid concentration should be studied before starting and continuation of chosen antihypertensive therapy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428-5851

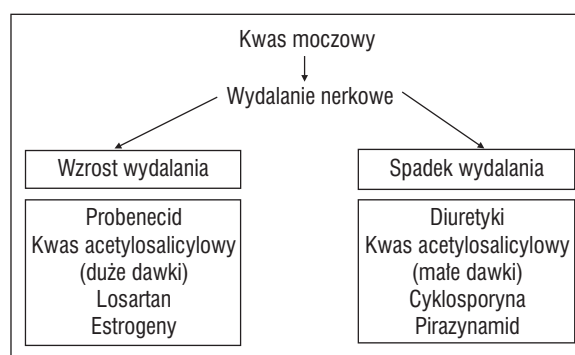
key words: uric acid, hyperuricemia, hypertension, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 151-163.

Wstęp

Kwas moczowy jest słabym kwasem organicznym wykazującym bardzo niską, pH-zależną rozpuszczalność w rozworach wodnych. Jest on w około 70% wydalany z moczem, a w około 30% — przez układ pokarmowy, w związku z czym nerki decydują o jego stężeniu we krwi. Niedawno zidentyfikowano specyficzny dla moczanu przeciwtransporter (URAT-1) zaangażowany w cewkowe przenoszenie i zewnątrzkomórkowy transport. Wiele leków może bezpośrednio wpływać na transport kanalikowy i wydalanie kwasu moczowego, na przykład kwas acetylosalicylowy, losartan, diuretyki (ryc. 1) [1, 2].

Już ponad 100 lat temu zwrócono uwagę na związek podwyższonego stężenia kwasu moczowego z choro-



Rycina 1. Wpływ wybranych leków na stężenie kwasu moczowego
Figure 1. Effects of chosen drugs on uric acid level

bami układu sercowo-naczyniowego. Frederick Akbar Mahomed [3] zauważył, że wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pochodzi z rodzin, w których często występuje dna moczianowa. Zasugerował on, że kwas moczowy może stanowić przyczynę nadciśnienia tętniczego i opublikował swoje spostrzeżenia w „Lancecie” w 1879 roku. Haig [4] 10 lat później zaproponował dietę niskopurynową jako prewencję chorób układu sercowo-naczyniowego.

W ciągu ostatnich 50 lat w badaniach klinicznych i epidemiologicznych jednoznacznie potwierdzono związek hiperurykემii z występowaniem zawału serca, udaru mózgu oraz wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej [5–8], a w szczególności z występowaniem nadciśnienia tętniczego [9, 10]. Na częste występowanie bezobjawowej hiperurykემii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nieleczonym zwrócili szczególną uwagę w 1966 roku Breckenridge [11] i Cannon [12].

Na podstawie danych z badania *First National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES I) Freedman i wsp. [13] udowodnili, że każdy wzrost wartości kwasu moczowego o 60 $\mu\text{mol/l}$ jest związany z 48-procentowym wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet. W prospektywnych badaniach prowadzonych na dużej populacji w ramach *Framingham Study* wykazano, że stężenie kwasu moczowego w surowicy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego [14]. W badaniach *Bogalusa Heart Study* udowodniono natomiast, że zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego już we wczesnym okresie życia, co może predysponować do rozwoju nadciśnienia [15]. W metaanalizie danych pochodzących z 8 badań klinicznych obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że wyższe o jedno odchylenie standardowe stężenie kwasu moczowego wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego porównywalnie ze wzrostem ryzyka wynikającym z takich samych różnic wartości ciśnienia tętniczego czy stężenia cholesterolu całkowitego [16]. Hiperurykemia łagodnego stopnia często współistnieje z otyłością, zaburzeniami lipidowymi i insulinoopornością, stąd bywa zaliczana do składowych zespołu metabolicznego.

W wielu dużych badaniach klinicznych udowodniono bardzo ścisłą korelację między stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (tab. I). Pomimo ustalenia tej zależności, przez wiele lat nie przywiązywano znaczącej wagi do tego problemu. Na przykład, w wytycznych *American Heart Association* (AHA) i *VIIth Report Joint National Committee* (JNC VII) nie wymieniano

Tabela I. Stężenie kwasu moczowego a rozwój nadciśnienia
Table I. Serum uric acid predicts the development of hypertension

Autor (rok)	Populacja	Ryzyko względne
Khan (1972)	10 000 mężczyzn	2-krotny wzrost ryzyka w ciągu 5 lat
Selby (1990)	2062	3-krotny wzrost ryzyka w ciągu 6 lat
Hunt (1991)	1482 dorosłych	2-krotny wzrost ryzyka w ciągu 7 lat
Jossa (1994)	619 mężczyzn	1,2-krotny wzrost ryzyka w ciągu 12 lat
Taniguchi (2001)	6356 mężczyzn	2-krotny wzrost ryzyka w ciągu 10 lat
Nakanishi (2003)	2310 mężczyzn	1,6-krotny wzrost ryzyka w ciągu 6 lat
Alper (2004)	577 dzieci	Predyspozycja do nadciśnienia w ciągu 11 lat
Sundström (2004)	3119	1,5-krotny wzrost ryzyka w ciągu 4 lat

hiperurykემii jako czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a podwyższone stężenie kwasu moczowego uważano za łagodną nieprawidłowość niewymagającą leczenia [17–19]. Istnieją jednak przesłanki, że obniżenie stężenia kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem może powodować normalizację wartości ciśnienia tętniczego [20], a korzystny wpływ leczenia hipotensyjnego na stężenie kwasu moczowego wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi.

Częstość hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym

Hiperurykemię obserwuje się u około 5% populacji ogólnej, a u pacjentów poddanych typowej w latach 70. XX wieku terapii hipotensyjnej — u około 40–60%. Natomiast nadciśnienie tętnicze występuje u 50–65% pacjentów z dną moczianową.

Częstość hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym według różnych badań szacuje się na 3–54% i znacznie przewyższa jej występowanie w populacji ogólnej. Natomiast u pacjentów z leczonym nadciśnieniem tętniczym częstość ta jest wyższa i wynosi około 30–58%. W badaniach Cannon i wsp. [12] hiperurykemia występowała u 25% pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem, u 50% chorych poddanych terapii hipotensyjnej i u 75–100% pacjentów ze złośliwym nadciśnieniem albo chorobami nerek.

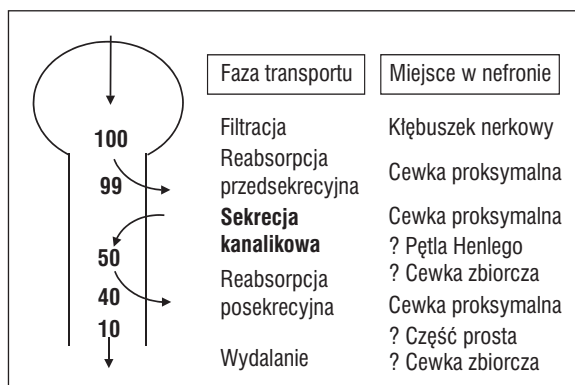
Poszczególne grupy leków hipotensyjnych wykazują różny wpływ na stężenie kwasu moczowego

w surowicy. Działanie niektórych jest istotne klinicznie, a w innych przypadkach zachodzą jedynie nieznaczne zmiany. Przed 1988 rokiem terapię hipotensyjną rozpoczynano najczęściej od diuretyku tiazydowego (hydrochlorotiazyd) lub leku β -adrenolitycznego (propranolol), rzadziej α -adrenolitycznego. Po 1988 roku, kiedy pojawiły się zalecenia JNC IV, lekami pierwszego rzutu stały się antagoniści wapnia i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). W 1993 roku, po opublikowaniu kolejnego raportu JNC V, ponownie do łask wróciły diuretyki i β -adrenolityki. Po badaniu *Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) w Stanach Zjednoczonych lekami pierwszego rzutu pozostały jedynie diuretyki. Natomiast w Europie nadal jest do wyboru pięć grup leków pierwszego rzutu. Przytoczone fakty są istotne, ponieważ leki te wpływają na częstość hiperurykემii w leczonym nadciśnieniu tętniczym. Częstość hiperurykémii w erze diuretyków była niewątpliwie wyższa.

Hiperurykemia a nadciśnienie tętnicze — co jest przyczyną, a co skutkiem?

Stężenie kwasu moczowego, końcowego produktu metabolizmu puryn, zależy od równowagi między jego produkcją a wydalaniem nerkowym. W badaniach wykazano, że w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym łagodnym i umiarkowanym produkcja kwasu moczowego nie jest nasiloną, natomiast jego wydalanie nerkowe jest istotnie zmniejszone [21]. Jedynie w nadciśnieniu ciężkim z dużymi zmianami naczyniowymi istnieją przesłanki do przypuszczenia, że zwiększona produkcja kwasu moczowego jest, obok upośledzonego wydalania, przyczyną hiperurykémii [22].

Kwas moczowy, który tylko w 5% jest związany z białkami osocza, ulega całkowitej filtracji kłębuszkowej, a ładunek filtracyjny jest następnie niemal całkowicie (w 99%) wchłaniany zwrotnie w cewce proksymalnej. W dalszej części nefronu podlega sekrecji cewkowej w ilości około 40–50% filtrowanego ładunku i w końcu, dystalnie do miejsca sekrecji, następuje posekrecyjna resorpcja około 75–80% wydzielonego kwasu moczowego. Czterofazowy model transportu kwasu moczowego zaproponowany przez Sorensena i Levinsona obrazuje rycina 2 [23]. W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do upośledzenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego z zachowaniem prawidłowej resorpcji przedsekrecyjnej i posekrecyjnej. Przyczyną jest zmniejszenie ładunku kwasu moczowego docierającego do przestrzeni okołocewkowej w efekcie zmniejszonego przepływu nerkowego [24, 25].

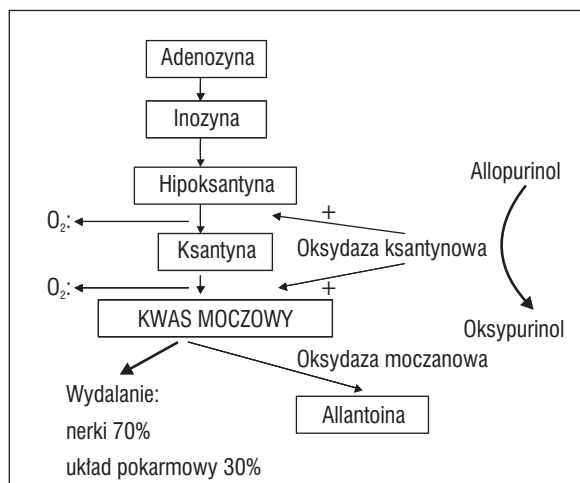


Rycina 2. Model wydalania kwasu moczowego według Sorensena i Levinsona

Figure 2. Schematic model of urate handling in the nephron

Z innych mechanizmów prowadzących do wzrostu stężenia kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym wymienia się wzrost okołokłębuszkowej produkcji reniny oraz spadek neuronalnej syntetazy tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) w płamce gęstej [26]. Także hiperinsulinemia może powodować redukcję wydalania kwasu moczowego i sodu poprzez spadek sekrecji kanalikowej, zwiększonej reabsorpcji lub obu tych zjawisk. Zwiększona aktywność układu współczulnego związana jest również z redukcją nerkowego wydzielenia kwasu moczowego, lecz podstawy tego mechanizmu nie są do tej pory znane [27]. Ponieważ hiperinsulinemia zwiększa napięcie układu współczulnego, podwyższone stężenie kwasu moczowego może być efektem obu tych mechanizmów. Insulina ma też najprawdopodobniej wpływ na związek między stężeniem kwasu moczowego a reabsorpcją sodu w cewce proksymalnej [28]. Wiele badań dotyczących hiperurykémii i nadciśnienia tętniczego przeprowadzono na modelach zwierzęcych, ale większość ssaków charakteryzuje się niskim stężeniem kwasu moczowego, które wynika z obecności urykazy — enzymu wątrobowego przekształcającego kwas moczowy do allantoiny. Dlatego też nie zawsze obiecujące wyniki badań można bezpośrednio przełożyć na organizm ludzki. Metabolizm puryn przedstawiono na rycinie 3.

W innych badaniach podejmowano próby wytlumaczenia wpływu hiperurykémii na rozwój nadciśnienia tętniczego. W badaniach eksperymentalnych hiperurykemia powoduje zapalenie naczyń nerkowych poprzez stymulację jądrowych czynników transkrypcyjnych i uwalnianie cytokin pozapalnych, arteriopatię przedkłębuszkową przypisywaną zwiększonej proliferacji komórek gładkich naczyń, działaniu cyklooksygenazy-2 i płytkowego czynnika wzrostu oraz zapalenie i włóknienie cewkowo-śródo-



Rycina 3. Metabolizm puryn
Rycine 3. Metabolism of purines

miąższowe [29]. Te zmiany zachodzące w nerkach powodują wzrost aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Zwiększona wazokonstrykcja naczyń nerkowych następuje wraz z redukcją filtracji w pojedynczym nefronie, spadkiem filtracji sodu oraz zaburzeniami relacji między ciśnieniem a natriurezą [30]. Bierze się również pod uwagę hipotezę dotyczącą mutacji genu urykazy i w konsekwencji rozwoju sodowrażliwości u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Mutacja urykazy, która miała miejsce w erze mioceńskiej, doprowadziła do względnej hiperurykemii i wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na opisane wyżej zmiany nerkowe prowadzące do zaburzeń wydalania sodu [31].

Wpływ diuretyków na stężenie kwasu moczowego

Już rok po zastosowaniu diuretyków jako leków hipotensyjnych ukazały się doniesienia, że mogą one wywoływać hiperurykemię [32] i być przyczyną ataków dny moczanowej [33]. Prawdopodobnie leki moczopędne są podstawową przyczyną większej częstości hiperurykemii w leczonym nadciśnieniu tętniczym w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym nieleczonym, co stwierdzono w badaniach pochodzących z lat 80. i 90.

Diuretyki tiazydowe podwyższają stężenie kwasu moczowego w surowicy w trakcie długotrwałego leczenia [34–37]. Efekt ten jest zależny od dawki diuretyku [38, 39]. W badaniach populacji szkockiej obejmujących 778 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczenie diuretykiem tiazydowym przez okres 3–9 miesięcy spowodowało zwiększenie stężenia

kwasu moczowego w surowicy średnio o 1,07 mg/dl [21]. Podobny wzrost zaobserwowano u 3693 osób z nadciśnieniem leczonych przez 4 miesiące chlortalidonem w ramach *Hypertension Detection and Follow-up Program* [40]. Zauważono, że leki moczopędne powodują retencję kwasu moczowego już w pierwszych dniach stosowania, lecz znacząca hiperurykemia rozwija się u osób z nadciśnieniem po okresie nie krótszym niż 2 miesiące [41]. Dłuższe podawanie diuretyków tiazydowych nie powoduje dalszego nasilenia urykemii. W badaniach nad zależnością między wyjściowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy a jego wzrostem pod wpływem diuretyków tiazydowych wyniki były sprzeczne [21, 40, 42]. Wpływ tiazydów na stężenie kwasu moczowego jest również niezależny od wpływu na insulinooporność i innych zmian metabolicznych typowych dla tej grupy leków.

Podobny wpływ na stężenie kwasu moczowego wywierają diuretyki pętlowe. W badaniach porównawczych furosemidu i hydrochlorotiazidu przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oba leki w sposób istotny zwiększały częstość hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym [43]. Wśród leków moczopędnych jedynie diuretyk tiazydopodobny (indapamid) [42] oraz diuretyki oszczędzające potas (amilorid i triamteran) [44] są pozbawione tego niekorzystnego działania. Działanie podobne do diuretyków wywiera w nadciśnieniu tętniczym stosowanie diety niskosodowej. Przez pewien okres dostępne były również diuretyki o dodatkowym działaniu urykozurycznym, czyli powodujące wzrost wydalania kwasu moczowego przez nerki, zalecane w przypadkach znacznej hiperurykemii. Do tych leków (nieдоступnych w Polsce) zalicza się kwas tienylowy, tikrynafen oraz irtemazol. W 1982 roku, krótko po wprowadzeniu, leki zostały wycofane z rynku ze względu na działanie hepatotoksyczne. Tikrynafen wywoływał częste zapalenie wątroby o ciężkim przebiegu, natomiast kwas tienylowy ze względu na toksyczny wpływ na wątrobę przez cytochrom P-450 stał się nawet częstym preparatem stosowanym w próbach samobójczych [45].

Wpływ diuretyków na stężenie kwasu moczowego jest związany ze zmianami jego wydalania nerkowego. Początkowo sugerowano, że diuretyki konkurują z kwasem moczowym w procesie nerkowej sekrecji tego związku i w ten sposób zmniejszają jego wydalanie [46]. W kolejnych badaniach wykazano, że zarówno tiazyd, jak i furosemid i kwas etakrynowy obniżają klirens kwasu moczowego przez zmniejszenie objętości płynu zewnątrzkomórkowego [47, 48]. Suki i wsp. [48] sugerowali na podstawie przedstawionych wyżej doświadczeń, że leki moczopędne nasilają reabsorpcję przedsekrecyjną kwasu moczowego w związku ze zmianami objętości wewnątrz-

naczyniowej krwi. Natomiast Steele i Oppenheimer [47] uważali, że zmniejszeniu ulega sekrecja kanalikowa kwasu moczowego na skutek spadku nerkowego przepływu krwi. Niedobór sodu po stosowaniu diuretyków może również powodować redystrybucję nerkowego przepływu krwi [49]. Tykarski [42] w swoich badaniach, opartych na ocenie poszczególnych faz transportu kwasu moczowego w nefronie, wykazał, że spadek sekrecji kanalikowej i wzrost reabsorpcji posekrecyjnej na skutek zmian w krążeniu wewnątrznerkowym są łącznie odpowiedzialne za upośledzenie wydalania nerkowego kwasu moczowego i rozwój hiperurykემii pod wpływem diuretyków tiazydowych. Prawdopodobnie nerkowy przepływ osocza zmniejsza się pod wpływem hipowolemii indukowanej diuretykiem na skutek reaktywnego pobudzenia układu renina–angiotensyna [50]. Uzupełnianie doustne lub dożylnie strat wody i elektrolitów podczas podawania leku moczopędnego znosi hamujący wpływ diuretyku na wydalanie kwasu moczowego [46]. Wydalanie kwasu moczowego i poszczególne fazy jego transportu w nefronie nie zmieniają się pod wpływem indapamidu [42]. Ten diuretyk tiazydopodobny działa wazodylatacyjnie, co potwierdza decydujący wpływ perfuzji nerek na zmiany wydalania kwasu moczowego po diuretykach.

Przedmiotem dyskusji jest znaczenie kliniczne wzrostu stężenia kwasu moczowego pod wpływem leków moczopędnych. Większość przypadków hiperurykემii związanych z leczeniem tiazydami jest bezobjawowa, a dna stawowa występuje u tych chorych z częstością mniejszą niż 10% [51]. Opisywano jednak ostre napady dny moczanowej w przebiegu leczenia tiazydami [33, 52], dlatego należy unikać leków moczopędnych u osób z wywiadem obciążonym dną moczanową. Franse wykazał z kolei, że w nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność między indukowanym diuretykiem wzrostem stężenia kwasu moczowego a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. W subanalizie badania *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [53], przeprowadzonego u 4327 pacjentów z izolowanym nadciśnieniem tętniczym, w 5-letniej obserwacji leczenia diuretykiem (chlortalidon) *vs.* placebo, zaobserwowano, że wśród leczonych diuretykiem uzyskiwano istotne zmniejszenie częstości incydentów wieńcowych tylko w tej grupie pacjentów, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy nie uległo zwiększeniu o więcej niż 1 mg/dl. W grupie chorych z dużym wzrostem stężenia kwasu moczowego korzyści mierzone jako redukcja ryzyka wieńcowego były porównywalne z grupą przyjmującą placebo. Rezultatu tego nie można było wytłumaczyć efektem

hipotensyjnym. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego nie wymagają monitorowania stężenia kwasu moczowego w trakcie terapii lekiem moczopędnym, jednak takie informacje mogą być przydatne w ocenie celowości leczenia diuretykiem. W tym kontekście istotne jest spostrzeżenie, że inhibitory ACE przeciwdziałają zmniejszeniu wydalania kwasu moczowego po diuretyku tiazydowym [36], a u kobiet z nadciśnieniem tętniczym po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą zaobserwowano obniżenie stężenia kwasu moczowego oraz zapobieżenie tendencji do hiperurykემii pod wpływem stosowania diuretyków tiazydowych [54].

Podsumowując, wszystkie leki moczopędne podwyższają stężenie kwasu moczowego na skutek zmniejszenia jego nerkowego wydalania. Efekt ten może być istotny klinicznie, ponieważ wpływ diuretyków na rozwój hiperurykემii wiąże się z ograniczeniem długofalowych korzyści ich stosowania w nadciśnieniu tętniczym. Leki blokujące układ RAA oraz hormonalna terapia zastępcza zmniejszają ryzyko hiperurykემii związanej ze stosowaniem leków moczopędnych.

Wpływ antagonistów wapnia na stężenie kwasu moczowego

Zastosowanie antagonistów wapnia z grupy dihidropirydyny nie wpływa w istotny statystycznie sposób na stężenie kwasu moczowego w surowicy; daje się jedynie zauważyć tendencja do jego obniżenia [21, 55, 56]. Wydalanie kwasu moczowego mierzone wielkością klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego również nie ulega zmianie w trakcie długotrwałego stosowania nifedipiny lub isradipiny [21]. Zawadzki i wsp. [56], oceniając wpływ 7-dniowego stosowania nifedipiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią w przebiegu leczenia cyklosporyną A, nie stwierdzili zmian klirensu kwasu moczowego. Wyniki te różnią się od uzyskanych przez Christensena i wsp. [57] oraz Musialik i wsp. [58], którzy stwierdzili, że podanie podjęzykowo nifedipiny w ostrej próbie powoduje u chorych z nadciśnieniem tętniczym wzrost wydalania kwasu moczowego. Krusell i wsp. [59] poddali pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nieleczonym (WHO I° i II°) oraz zdrowych ochotników terapii hipotensyjnej w postaci próby jednorazowego podjęzykowego podania nifedipiny 20 mg. Obserwowano wpływ leku na wartość ciśnienia tętniczego oraz na nerkowe wydalanie elektrolitów i kwasu moczowego. Nastąpił znaczący wzrost wydalania kwasu moczowego w grupie pacjentów z prawidłowymi wartościami ciś-

nienia oraz z naciśnieniem tętniczym nieleczonym. Znaczący i bliski związek między zmianami w wydalaniu sodu i kwasu moczowego świadczy o natriuretycznym działaniu nifedipiny w kanalikule proksymalnym. Te rozbieżności między próbami ostrymi i długotrwałą terapią można tłumaczyć odmiennymi zmianami w hemodynamice nerek i reabsorpcji sodu podczas krótko- i długotrwałego blokowania kanałów wapniowych. Jednorazowe podanie nifedipiny powoduje znaczny spadek oporu wewnątrznerkowego, co przyczynia się do wzrostu nerkowego przepływu krwi mimo obniżenia ciśnienia tętniczego [57, 60]. Jednocześnie nifedipina wykazuje działanie natriuretyczne, które w ostrej próbie nie powoduje jednak istotnego zmniejszenia objętości płynów zewnątrzkomórkowych [57, 60]. Wykazano, że wzrost nerkowego przepływu krwi podczas leczenia naciśnienia tętniczego nifedipiną jest zjawiskiem przejściowym. Podczas długotrwałego podawania tego leku nerkowy przepływ krwi ulega normalizacji, natomiast działanie natriuretyczne nifedipiny trwa nadal i kompensuje tendencję do zmniejszania nerkowego wydalania kwasu moczowego na skutek zwiększenia aktywności układu RAA [60]. Następstwem opisanych zjawisk podczas jednorazowego i długotrwałego podawania nifedipiny są zmiany w równowadze między sekrecją kanalikową a reabsorpcją posekrecyjną kwasu moczowego, początkowo na korzyść sekrecji kanalikowej, a następnie reabsorpcji posekrecyjnej. Prowadzi to do przejściowego wzrostu, a następnie normalizacji wydalania kwasu moczowego [58, 60, 61]. Przedstawione wyjaśnienie znalazło pełne potwierdzenie w wynikach badań Tykarskiego [21]. Długotrwałe leczenie antagonistą wapnia nie spowodowało zmian nerkowego przepływu osocza. Spadek ciśnienia tętniczego został skompensowany poprzez zmniejszenie nerkowego oporu naczyniowego. Poszczególne fazy transportu oceniane za pomocą testów z pirazynamidem i benzbromaronem również nie uległy zmianie pod wpływem antagonisty wapnia. W jedynej dostępnej w piśmiennictwie pracy również dotyczącej nifedipiny [56] sekrecja kanalikowa kwasu moczowego zwiększyła się, ale jednocześnie wzrosła reabsorpcja posekrecyjna, co w konsekwencji nie zmieniło wielkości klirensu kwasu moczowego [55]. Wykazano, że hiperurykemia u pacjentów z naciśnieniem tętniczym po przeszczepie nerek leczonych cyklosporyną spowodowana jest również zaburzeniami sekrecji kanalikowej kwasu moczowego [62], ale zmiany ukrwienia nerek mogą być większe niż w przebiegu naciśnienia tętniczego pierwotnego.

Badanie Yeung i wsp. [63] miało na celu wykazanie wpływu diltiazemu na osoczowe stężenia oksy-

puryn i kwasu moczowego. Przeprowadzono je wśród zdrowych ochotników oraz pacjentów ze stabilną dławicą piersiową poddanych typowej próbie wysiłkowej na cykloergonometrze. Diltiazem spowodował spadek stężenia kwasu moczowego w obu grupach. Nie zauważono żadnych zmian w stężeniu metabolitów purynowych podczas wysiłku ($p > 0,05$). U kobiet stwierdzono znacznie mniejsze stężenie kwasu moczowego niż u mężczyzn. Wyniki sugerują, że terapeutyczna dawka diltiazemu może modulować metabolizm adenozyliny oraz że niektóre metabolity przemiany puryn mogą służyć jako markery niektórych postaci choroby niedokrwiennej serca. Adenozylina jest uwalniana do zatoki wieńcowej oraz naczyń obwodowych podczas niedokrwienia i — podobnie jak jej metabolit (hipoksantyna) — uważana jest za marker niedokrwienia mięśnia sercowego.

Podsumowując, wpływ antagonistów wapnia na stężenie kwasu moczowego i jego wydalanie jest zmienny w zależności od długości obserwacji i rodzaju leku z tej grupy (dihydropirydynowe i niedihydropirydynowe). W praktyce klinicznej leki z grupy antagonistów wapnia wykazują nieistotną tendencję do zmniejszania stężenia kwasu moczowego.

Wpływ beta-adrenolityków na stężenie kwasu moczowego

Leczenie hipotensyjne za pomocą β -adrenolityku powoduje nieznaczny wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy niezależnie od stopnia kardioselektywności preparatu. Tendencję do hiperurykemii w trakcie leczenia hipotensyjnego obserwowano podczas stosowania atenololu [64], alprenololu [65], propranololu [66] i metoprololu [67]. Niejednakowy stopień wzrostu stężenia kwasu moczowego w surowicy może wynikać z różnego czasu stosowania β -adrenolityku. W badaniach Bengtssona [65] wykazano, że umiarkowany, lecz znamieny statystycznie, wzrost stężenia kwasu moczowego w pierwszych tygodniach stosowania β -adrenolityku ma tendencję do zanikania w trakcie dalszego leczenia. Odmiennie, w badaniu *The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) terapia atenololem wiązała się ze stałym wzrostem stężenia kwasu moczowego obserwowanym w ciągu blisko 5 lat, co spowodowało istotną różnicę stężenia kwasu moczowego w porównaniu z losartanem pod koniec badania. Różnice te w interpretacji autorów w dużej mierze tłumaczą wyniki badania w zakresie „twardych” punktów końcowych [68].

W badaniach Tykarskiego [21] wykazano, że stosowanie β -adrenolityku powoduje zmniejszenie klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego. Reabsorpcja przed- i posekrecyjna nie ulega zmianie, natomiast sekrecja kanalikowa ulega zmniejszeniu. Jednocześnie β -adrenolityki spowodowały istotne zmniejszenie nerkowego przepływu osocza i zmiana ta wykazywała silną ujemną korelację ze zmianą stężenia kwasu moczowego w surowicy. Spadek jego wydalania oraz spadek sekrecji kanalikowej kwasu moczowego pod wpływem β -adrenolityku był natomiast wprost proporcjonalny do zmniejszenia nerkowego przepływu osocza [21]. Niekorzystny wpływ β -adrenolityków na stopień ukrwienia nerek został opisany przez wielu autorów [69, 70]. Obserwacje te potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia Lederballe Pedersena i wsp. [71], że przyczyną upośledzonego wydalania kwasu moczowego jest spadek sekrecji kanalikowej na skutek zmniejszonego ukrwienia nerek. Ci sami autorzy nie zaobserwowali istotnych zmian w stężeniu kwasu moczowego w surowicy i w jego dobowym wydalaniu z moczem pod wpływem ponad miesięcznej terapii timololem u zdrowych ochotników. W badaniach tych udowodniono, że β -adrenolityki nie modyfikują stężenia kwasu moczowego u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia ze względu na brak zmian w ciśnieniu tętniczym. W innym badaniu terapia hipotensyjna metoprololem lub sotalolem spowodowała znaczący wzrost stężenia kwasu moczowego u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, jednak β -adrenolityki stosowano w połączeniu z diuretykiem tiazydowym [72]. W kolejnych badaniach dotyczących wpływu terapii atenololem lub nebiwololem w połączeniu z prawastatyną nie wykazano istotnych różnic w stężeniu kwasu moczowego w surowicy, a jedynie tendencję do jego wzrostu. Nieoczekiwanie stwierdzono znaczący wzrost frakcyjnego wydalania kwasu moczowego przez nerki w grupie leczonej atenololem [73].

Mniej wyrażony wpływ β -adrenolityków w porównaniu z diuretykami na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie można tłumaczyć odmiennym działaniem tych dwóch grup leków na aktywność układu renina-angiotensyna.

Podsumowując, wpływ β -adrenolityków na stężenie kwasu moczowego i jego wydalanie jest niekorzystny. Jest on spowodowany spadkiem ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym zmniejszeniu nerkowego przepływu krwi. Wzrost stężenia kwasu moczowego po β -adrenolitykach jest w wielu badaniach nieistotny, na pewno wyrażony w mniejszym stopniu niż w przypadku diuretyków. Mimo to w badaniu LIFE wykazano, że ta tendencja może mieć istotne niekorzystne znaczenie kliniczne.

Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na stężenie kwasu moczowego

Stężenie kwasu moczowego w surowicy ulega znacznemu obniżeniu pod wpływem terapii inhibitorami ACE [74–77], chociaż w niektórych pracach efekt ten był nieznamienisty statystycznie [78, 79]. Zdolność obniżania stężenia kwasu moczowego w surowicy dotyczy całej grupy inhibitorów ACE, a została wykazana podczas leczenia kaptoprilem [80, 81], enalaprilem [75], peryndoprilem [76] oraz ramiprilem [82]. W przypadku kaptoprilu efekt ten jest zależny od dawki w zakresie 25–100 mg [77]. Wielkość obniżenia stężenia kwasu moczowego w surowicy pod wpływem inhibitora ACE wiąże się ze spadkiem rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Im silniejszy efekt hipotensyjny leku, tym większy spadek urykemii [21].

Leary i wsp. [74] badali wpływ kaptoprilu na stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią, których podzielono na grupy w zależności od zawartości sodu w diecie. U pacjentów na diecie niskosodowej silniejsze działanie hipotensyjne kaptoprilu wiązało się z większym spadkiem stężenia kwasu moczowego w surowicy (o 23,9%) niż u osób na diecie wysokosodowej, co sugeruje, że efekt ten związany jest z aktywnością układu RAA. Wyniki tego badania potwierdziły obserwowany wcześniej przeciwstawny wpływ inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego na wielkość urykemii. U zdrowych ochotników kaptopril w dawce 100 mg/dobę hamował wzrost stężenia kwasu moczowego spowodowany równoczesnym podawaniem 25 mg hydrochlorotiazydu, natomiast dawka 3×25 mg kaptoprilu hamowała ten efekt tylko częściowo. Wpływ kaptoprilu w dawce 3×15 mg na wzrost stężenia kwasu moczowego indukowanego diuretykiem był niedostateczny. Zatem wpływ inhibitorów ACE na stężenie kwasu moczowego w surowicy, szczególnie hamowanie hiperurykemicznego efektu diuretyków, jest zależny od dawki leku [74]. Malini i wsp. [75] potwierdzili korzystne działanie inhibitorów ACE na stężenie kwasu moczowego w surowicy w badaniach nad enalaprilem. Pacjentów z nadciśnieniem łagodnym lub umiarkowanym poddano monoterapii za pomocą enalaprilu w dawce 10–40 mg/d. lub terapii skojarzonej inhibitorem ACE i hydrochlorotiazydem w dawce 12,5–50 mg/d. Podczas rocznej obserwacji stężenie kwasu moczowego znacząco spadło podczas monoterapii enalaprilem i miało tendencję do powrotu do wartości wyjściowych po dodaniu diuretyku.

Zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy pod wpływem inhibitora ACE jest spowodowane poprawą klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego. Stwierdzono istotne ujemne korelacje między zmianami tych parametrów a zmianą stężenia kwasu moczowego w surowicy [21]. W badaniach Labeeuw i wsp. [82] ramipril w dawce 10 mg powodował wzrost frakcyjnego wydalania kwasu moczowego o 32%, który następował równocześnie z zahamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny. Moczanopędny wpływ wykazano również w przypadku perindoprilu [76]. Inni autorzy wykazali, że urykozouryczne działanie inhibitorów ACE dotyczy zarówno osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [41], jak i chorych z nadciśnieniem [76, 83] i może zapobiegać upośledzeniu wydalania kwasu moczowego pod wpływem diuretyków [41].

W badaniach wykorzystujących blokowanie różnych faz transportu kwasu moczowego w nefronie wyjaśniono mechanizm urykozourycznego działania inhibitorów ACE. Zablockowanie sekrecji kanalikowej kwasu moczowego przez pirazynamid zmniejsza wydalanie kwasu moczowego u pacjentów leczonych inhibitorem ACE w tym samym stopniu, co przed leczeniem. Oznacza to, że zahamowanie ACE nie wiąże się ze zmniejszeniem reabsorpcji przedsekrecyjnej kwasu moczowego. Zwiększeniu ulega natomiast frakcja pirazynamidozależna. Jednocześnie efekt moczanopędny benzbromaronu jest większy niż przed leczeniem inhibitorem ACE, co świadczy o tym, że przyczyną zwiększonego wydalania kwasu moczowego w tej grupie jest nasilenie sekrecji kanalikowej. Bardzo silna zależność między zmianami klirensu i sekrecji kanalikowej kwasu moczowego potwierdza, że inhibitory ACE modyfikują wydalanie kwasu moczowego przez zmiany tej właśnie fazy transportu [21].

Wpływ inhibitorów ACE na wydalanie kwasu moczowego ściśle wiąże się ze zmianami hemodynamicznymi nerek. Pod ich wpływem nerkowy przepływ osocza zwiększa się, a nerkowy opór naczyniowy zmniejsza. Wzrost nerkowego przepływu krwi pod wpływem inhibitorów ACE został wykazany zarówno w badaniach doświadczalnych na szczurach [83], jak i u ludzi [84]. Hollenberg i wsp. [85] stwierdzili, że poprawa ukrwienia nerek po zahamowaniu konwertazy angiotensyny w większym stopniu dotyczy pacjentów z nadciśnieniem niż osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Dominującą rolę odgrywa tu zahamowanie aktywności nerkowej angiotensyny II, która nasila skurcz arterioli eferentnych i zmniejsza tym samym przepływ krwi w naczyniach prostych (*vasa recta*) zapatrujących pozakłębkowe części nefronu [84]. Za

decydującym wpływem mechanizmu angiotensynowego przemawia również spostrzeżenie, że losartan — specyficzny antagonist receptoru angiotensyny II — wykazuje taki sam wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego wydalanie nerkowe, jak inhibitory ACE [86–88]. Pewną rolę w wazodylatacji nerkowej wywołanej inhibitorem ACE może odgrywać również wzrost stężenia kinin nerkowych, na co wskazuje obserwacja, że leki te zwiększały nerkowy przepływ krwi u psów z zablokowanymi wcześniej za pomocą saralazyny receptorami angiotensyny II [89].

Przedstawione zmiany hemodynamiczne w nerkach wywołane inhibitorem ACE korelują ze wzrostem klirensu i frakcyjnego wydalania kwasu moczowego, a także z jego sekrecją kanalikową. Wyjaśnia to sposób urykozourycznego działania inhibitorów ACE. Wzrost nerkowego przepływu osocza wywołany zablockowaniem układu renina–angiotensyna zwiększa dopływ kwasu moczowego do przestrzeni okołocewkowej i jego dostępność w miejscach sekrecji kanalikowej. Tym samym nasila się sekrecja kwasu moczowego, co przy niezmięnionej reabsorpcji posekrecyjnej prowadzi do wzrostu wydalania kwasu moczowego i zmniejszenia jego stężenia w surowicy [21]. Opisany mechanizm może być jednak bardziej złożony. W jednym z badań efekt urykozouryczny ramiprilu był niezależny od bilansu jonowego sodu i wyprzedzał o 2–3 godziny zmiany hemodynamiczne w nerkach w postaci zwiększonego nerkowego przepływu krwi [82].

W przytoczonym już powyżej badaniu Leary i wsp. [41] kaptopril przeciwdziałał zmniejszeniu wydalania kwasu moczowego po hydrochlorotiazydzie, mimo że łączne zastosowanie tych dwóch leków powodowało jeszcze większy wzrost wydalania sodu niż po samym diuretyku tiazydowym. Poprawa klirensu kwasu moczowego przy zmniejszeniu objętości płynu pozakomórkowego nie jest w tym wypadku sprzeczna, jeśli wiadomo, że o wpływie obydwu leków na wydalanie kwasu moczowego decydują zmiany jego sekrecji kanalikowej.

Podsumowując, pod wpływem inhibitorów ACE dochodzi do spadku stężenia kwasu moczowego w surowicy na skutek wzrostu jego wydalania nerkowego. Jest to spowodowane zwiększeniem nerkowego przepływu krwi, a co za tym idzie zwiększeniem sekrecji kanalikowej kwasu moczowego. Korzystny wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy dotyczy wielu inhibitorów ACE (prawdopodobnie efekt klasy) i jest zależny od dawki leku, efektu hipotensyjnego oraz stopnia pobudzenia układu RAA. Inhibitory ACE w odpowiedniej dawce potrafią zapobiegać również niekorzystnemu wpływowi diuretyków tiazydowych na stężenie w surowicy i wydalanie nerkowe kwasu moczowego.

Wpływ antagonistów receptora angiotensyny II (sartanów) na stężenie kwasu moczowego

Z teoretycznego punktu widzenia wpływ antagonistów receptora angiotensyny II na stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz jego transport w nefronie, a w konsekwencji wydalanie nerkowe, powinny być podobne jak w przypadku inhibitorów ACE. Badania dotyczące wpływu sartanów na urykemię wykazują jednak brak efektu klasy. Jedynym lekiem z tej grupy, który z pewnością obniża stężenie kwasu moczowego w surowicy i działa urykozourycznie, jest losartan. Co więcej, mechanizmy modyfikujące transport nerkowy kwasu moczowego przez losartan są bardziej złożone niż w przypadku inhibitorów ACE.

Moczanopędne działanie losartanu oraz niewielką redukcję stężenia kwasu moczowego w surowicy u zdrowych ochotników opisywano w badaniach Burnier w 1995 roku [90] i Hatch w 1996 roku [88], a także w dużych badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [91, 92]. W badaniu Dang i wsp. [93] porównywano działanie losartanu i irbesartanu na stężenie kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią w populacji chińskiej. Wyjściowo stężenie kwasu moczowego w grupie leczonej losartanem wynosiło 422 $\mu\text{mol/l}$ i 420 $\mu\text{mol/l}$ w grupie przyjmującej irbesartan. Po 8 tygodniach terapii zaobserwowano spadek stężenia kwasu moczowego o 63 $\mu\text{mol/l}$ w grupie leczonej losartanem i o 12 $\mu\text{mol/l}$ w grupie otrzymującej irbesartan ($p < 0,0001$). Ciśnienie tętnicze w obu grupach było porównywalne. Terapia oparta na losartanie spowodowała znacząco większy spadek kwasu moczowego niż w grupie otrzymującej irbesartan [93]. W innym badaniu porównywano wpływ losartanu w dawce 50 mg i eprosartanu 600 mg na metabolizm kwasu moczowego u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Losartan, w odróżnieniu od eprosartanu, spowodował istotny wzrost wydalania kwasu moczowego, jednak stężenie kwasu moczowego w surowicy nie uległo istotnej zmianie w obu grupach, być może ze względu na zbyt krótki (miesięczny) okres terapii. Stosunek dobowego wydalania kwasu moczowego do kreatyniny (Ur/Cr) zmalał istotnie po 4 godzinach od podania losartanu. W przypadku eprosartanu nie zauważono takiej zależności. Średni wzrost wydalania kwasu moczowego przy terapii losartanem wynosił 0,7 mmol/dzień, średnio o 25% [94]. W kolejnym badaniu dotyczącym wpływu losartanu i kandesartanu na stężenie kwasu moczowego u pa-

cjentów z nadciśnieniem tętniczym, hiperurykemią i dną moczanową w wywiadzie ponownie wykazano szczególnie silne działanie moczanopędne losartanu. Wśród 59 pacjentów 30 otrzymywało losartan w dawce 50–100 mg, a 29 — kandesartan w dawce 8–16 mg przez 24 tygodnie. Średnie wartości kwasu moczowego wyjściowo w obu grupach były porównywalne (9,3 mg/dl), lecz tylko w grupie stosującej losartan po 24 tygodniach obserwowano spadek stężenia kwasu moczowego (8,3 mg/dl *vs.* 9,1 mg/dl w grupie leczonej irbesartanem; $p < 0,01$). Zwiększenie dawki losartanu z 50 mg do 100 mg nie zwiększało efektu [95]. Wykazano ponadto, że dodanie losartanu do diuretyku lub zastąpienie diuretyku losartanem może zapobiegać hiperurykemii spowodowanej diuretykiem [96].

W ciekawym badaniu Takahashi i wsp. [97] pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykemią zostali podzieleni na podstawie wielkości wydalania kwasu moczowego na nadmiernie produkujących (*overproducers*) lub niedostatecznie wydalających (*underexcretors*) kwas moczowy i otrzymali odpowiednio lek hamujący produkcję (allopurinol) lub zwiększający wydalanie (benzbromaron) kwasu moczowego. Włączenie po 3 miesiącach terapii hipotensyjnej losartanem spowodowało dalsze obniżenie stężenia kwasu moczowego zarówno w grupie *overproducers* (6,1 *vs.* 5,4 mg/dl; $p < 0,01$), jak i *underexcretors* (4,8 *vs.* 4,5 mg/dl; $p < 0,01$). Również w badaniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią i hiperurykemią dodanie losartanu do terapii fenofibratem (spadek urykemii z 7,6 do 5,6 mg/dl) spowodowało dalsze obniżenie stężenia kwasu moczowego z 5,6 do 4,9 mg/dl ($p = 0,04$) [98]. Kamper i Nielsen [99] wykazali natomiast u pacjentów po przeszczepie nerki leczonych cyklosporyną, która często prowadzi do hiperurykemii, skuteczne obniżanie stężenia kwasu moczowego przez losartan.

W przytoczonych badaniach opartych na porównaniu różnych sartanów wykazano silniejsze działanie moczanopędne losartanu. Prawdopodobnie wynika to z nakładania się dwóch odrębnych mechanizmów modyfikujących transport nerkowy kwasu moczowego: typowego dla leków blokujących układ RAA zwiększenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego i specyficznego dla losartanu zahamowania resorpcji kanalikowej moczanów. Główny aktywny metabolit losartanu EXP 3174, który działa hipotensyjnie, wydaje się nie powodować wzrostu wydalania kwasu moczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [100]. Natomiast losartan 6–8 razy silniej niż jego metabolit czy eprosartan hamuje wymiennik moczano-anionowy w błonie szczytowej nabłonka kanalików ner-

kowych, co sugeruje, że moczanopędne działanie losartanu jest związane z hamowaniem reabsorpcji kwasu moczowego w kanalikule proksymalnym. Efekt ten jest związany ze specyficzną budową cząsteczki losartanu [101]. Zaproponowano teorię, że wymiennik moczanowo-anionowy jest monoanionowo-selektywnym transporterem, a losartan w fizjologicznym pH występuje głównie jako monoanion, natomiast eprosartan jest dianionem, więc losartan stanowi dobry substrat dla tegoż wymiennika [102]. Moczanopędny probenecid w fizjologicznym pH jest także głównie monoanionem, co może potwierdzać słuszność wyżej przedstawionej teorii [103]. Teoria ta wymaga jeszcze dalszych badań. Przykładowo, irbesartan, który wykazuje słabszy efekt moczanopędny, również charakteryzuje się budową monoanionową.

Badanie LIFE jest pierwszym dużym badaniem klinicznym, w którym zasugerowano, że różny wpływ leków hipotensyjnych na stężenie kwasu moczowego może mieć istotne znaczenie dla osiągniętych odległych korzyści w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Losartan spowodował większą niż atenolol redukcję zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej, a jednocześnie badane leki w pierwszym roku obserwacji wykazywały odmienny wpływ na stężenie kwasu moczowego. Osiągnięta różnica utrzymała się do końca badania. W dalszej analizie badania LIFE dowiedziono, że korzystny efekt losartanu w porównaniu z atenolem w zakresie złożonego „twardego” punktu końcowego (śmiertelność sercowo-naczyniowa + udar mózgu + zawał serca) był w 29% ($p = 0,004$) zależny od wpływu tego leku na stężenie kwasu moczowego [68].

Podsumowując, wśród antagonistów receptora angiotensyny II losartan wyróżnia się najsilniejszym wpływem na obniżenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i zwiększanie jego wydalania nerkowego. Wynika to ze specyficznej budowy losartanu umożliwiającej, obok typowego dla leków blokujących układ RAA zwiększenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego, blokowanie jego reabsorpcji posekrecyjnej. Podobnie jak inhibitory ACE, losartan może zapobiegać hiperurykემii spowodowanej diuretykiem. Skuteczność losartanu w zakresie obniżania stężenia kwasu moczowego dotyczy zarówno chorych z nadciśnieniem tętniczym i hiperurykემią, pacjentów z zespołem metabolicznym, z dną moczanową, jak i chorych po transplantacji nerki leczonych cyklosporyną. Ta właściwość może być jedną z przyczyn korzystnego wpływu losartanu w porównaniu z atenolem na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazanego w badaniu LIFE.

Streszczenie

Autorzy podsumowują dane z dotychczas opublikowanej literatury dotyczące wpływu różnych grup leków hipotensyjnych na stężenie kwasu moczowego. Hiperurykemia jest znanym czynnikiem predykcyjnym ryzyka chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej, jakkolwiek jego znaczenie patogenezy nie jest w pełni wyjaśnione. W ostatnich latach naukowcy zwrócili ponownie uwagę na rolę kwasu moczowego w nadciśnieniu tętniczym oraz w chorobach nerek. Wzrost stężenia kwasu moczowego związany ze spadkiem wydalania tego związku występuje podczas terapii diuretykami pętlowymi i tiazydowymi oraz β -adrenolitykami, choć przy terapii lekami β -adrenolitycznymi wzrost ten nie jest istotny klinicznie. Antagoniści wapnia charakteryzują się działaniem urykozourycznym, jednak spadek stężenia kwasu moczowego jest nieznaczny. Inhibitory konwertazy angiotensyny II oraz niektóre sartany istotnie obniżają stężenie kwasu moczowego. Losartan najsilniej wśród antagonistów receptora angiotensyny II obniża stężenie kwasu moczowego. Poza typowym dla leków blokujących układ RAA mechanizmem hemodynamicznym zwiększenia nerkowego przepływu krwi i sekrecji kwasu moczowego, losartan działa moczanopędnie na skutek konkurencji z moczanami w miejscach reabsorpcji w cewce proksymalnej. Korzystniejszy w porównaniu z atenolem wpływ losartanu na stężenie kwasu moczowego jest uznany za jedną z przyczyn większych korzyści klinicznych uzyskanych pod wpływem leczenia losartanem w badaniu LIFE. Wyjściowe stężenie kwasu moczowego i jego zachowanie pod wpływem stosowanego leczenia są czynnikami brnymi pod uwagę przy wyborze leków i decyzji o kontynuacji ustalonej terapii nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: kwas moczowy, hiperurykemia, nadciśnienie tętnicze, terapia hipotensyjna

Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 151–163.

Piśmiennictwo

1. Marangella M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib. Nephrol.* 2005; 147: 132–148.
2. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A. i wsp. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447–452
3. Mahomed F.A. On chronic Bright's disease and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 1: 399–401.
4. Haig A. On uric acid and arterial tension. *BMJ* 1889; 1: 288–291.
5. Frohlich E.D. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 270: 354–359.
6. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. i wsp. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 121: 11–18.

7. Zavaroni I., Bonora E., Pagliara M. i wsp. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 702–706.
8. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–639.
9. Stanton J.R., Freis E.D. Serum uric acid concentration in essential hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1947; 66: 193–194.
10. Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. i wsp. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 817–827.
11. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; 1: 15–18.
12. 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.
13. Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W. i wsp. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141: 637–644.
14. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. i wsp. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
15. Alper A.B. Jr, Chen W., Yau L. i wsp. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34–38.
16. Gueyffier F., Boissel J.P., Pocock S. i wsp. Identification of risk factors in hypertensive patients: contribution of randomized controlled trials through an individual patient database. *Circulation* 1999; 100: 88–94.
17. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 update. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
18. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
19. Duffy W.B., Senekjian H.O., Knight T.F. i wsp. Management of asymptomatic hyperuricemia. *JAMA* 1981; 246: 2215–2216.
20. 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.
21. Tykarski A. Mechanizm hiperurykemii oraz ocena wpływu leków hipotensyjnych na transport kwasu moczowego i jego prekursorów w nefronie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 1997.
22. Tykarski A., Łopatka P., Posadzy-Małaczyńska A. i wsp. Mechanizm hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym ciężkim, opornym na leczenie. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 8 (6): 411–423.
23. Levinson D.J., Sorensen L.B. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system. *Ann. Rheum. Dis.* 1980; 39: 173–179.
24. Klindberg J.R., Kippen I. The binding of urate to plasma proteins determined by means of equilibrium dialysis. *J. Lab. Clin. Med.* 1970; 75: 503–510.
25. Holmes W.E.N., Kelley N.W., Wynguarden J.B. The kidney and uric acid excretion in man. *Kidney Int.* 1972; 2: 115–118.
26. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. i wsp. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.
27. Ferris T.F., Gordon P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am. J. Med.* 1968; 44: 359–365.
28. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM* 2000; 93: 707–713.
29. Mazzali M., Kanellis J., Han L. i wsp. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a bloodpressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 282: 991–997.
30. 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.
31. Wu X.W., Muzny D.M., Lee C.C. i wsp. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J. Mol. Evol.* 1992; 34: 78–84.
32. Laragh J.H., Wilkins R.W. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of arterial hypertension. *Boston Med.* 1957; 69: 374–378.
33. Oren B.G., Rich M., Belle M.S. Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricemic agent. *JAMA* 1958; 168: 2128–2131.
34. Bengtsson C. Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents. *Acta Med. Scand.* 1972; 191: 433–438.
35. Thomson A.E. Chlorthalidone in the long term therapy of patients with hypertension. *Int. Clin. Pharmacol.* 1970; 3: 21–25.
36. Wing L.M., West M.J., Graham J.R. i wsp. Long-acting and short-acting diuretics in mild essential hypertension. *Clin. Exp. Hyp.* 1982; A4: 1429–1434.
37. Woodworth B.P., Mowat A.G. Rapid development of gouty tophi after diuretic therapy. *J. Rheumatol.* 1985; 12: 376–384.
38. Bengtsson C., Johnsson G. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate. *Br. Med. J.* 1975; 1: 197–204.
39. Berglund G., Andersson O. Low doses of hydrochlorothiazide in hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 10: 177–183.
40. 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.
41. Leary W.P., Reyes A.J., Acosta-Barríos T. Effects of captopril, hydrochlorothiazide and their combination on timed urinary excretion of water and electrolytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7: 856–860.
42. Tykarski A., Łopatka P., Banaszak F., Musiałik D., Głuszek J. Porównanie wpływu hydrochlorotiazidu i indapamidu na transport kwasu moczowego w nefronie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 1996; (supl. 4): 411–425.
43. Araoye M.A., Chang M.Y., Khatri I.M. i wsp. Furosemide compared with hydrochlorothiazide. Long-term treatment of hypertension. *JAMA* 1978; 240: 1863–1865.
44. Emmerson B.T. Uricosuric diuretics. *Kidney Int.* 1980; 18: 677–680.
45. Manier J.W., Chang W.W., Kirchner J.P. i wsp. Hepatotoxicity associated with ticrynafen — a uricosuric diuretic. *Am. J. Gastroenterol.* 1982; 77 (6): 401–404.
46. De Martini F.E., Wheaton E.A., Healey L.A. Effect of chlorthiazide on the renal excretion of uric acid. *Am. J. Med.* 1962; 32: 572–576.

47. Stelle T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 1969; 47: 564–568.
48. 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: 1121–1123.
49. Hollenberg N.K., Epstein M., Gutmann R.D. i wsp. Effect of sodium balance on intrarenal distribution of blood flow in normal man. *J. Appl. Physiol.* 1970; 28: 312–317.
50. Hollenberg N.K., Williams G.H., Taub K.H. Renal vascular response to interruption of the renin angiotensin system in normal man. *Kidney Int.* 1977; 12: 285–287.
51. Beevers D.G., Hamilton M., Harpur J.E. The long-term treatment of hypertension with thiazide diuretics. *Postgrad. Med. J.* 1971; 47: 639–642.
52. Thomson A.E. Chlorthalidone in the long term therapy of patients with hypertension. *Int. Clin. Pharmacol.* 1970; 3: 21–25.
53. 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.
54. Posadzy-Małaczyńska A., Tykarski A., Łopatka P. i wsp. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na wydalanie kwasu moczowego oraz występowanie hiperurykემii indukowanej stosowaniem tiazydów u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8 (1): 25–32.
55. Tykarski A. Wpływ nifedypiny na stężenie kwasu moczowego w surowicy i jego nerkowe wydalanie w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1991; 86: 177–182.
56. Zawadzki J., Grenda R., Januszewicz P. Effect of nifedipine on tubular handling of uric acid in transplanted kidney on cyclosporine A treatment. *Nephron* 1995; 70: 77–81.
57. Christensen C.K., Lederballe O., Mikkelsen E. Renal effects of acute calcium blockade with nifedipine in hypertensive patients receiving beta-adrenoreceptor-blocking drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1982; 32: 572–576.
58. Pupek-Musiałik D., Tykarski A., Rutz A. Wpływ nifedypiny na funkcję cewki proksymalnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1994; 91: 193–200.
59. Krusel L.R., Christensen C.K., Lederballe Pedersen O. Acute natriuretic effect of nifedipine in hypertensive patients and normotensive controls — a proximal tubular effect? *Eur. J. Clin. Pharm.* 1987; 2: 121–126.
60. Klutsch K., Schmidt P., Grosswendt J. Der Einfluss von BAY a 1040 auf die Nierenfunktion des hypertenikers. *Arzneimittelforsch* 1972; 22: 377–381.
61. Rieselbach R.E. Renal handling of uric acid. *Adv. Exp. Biol. Med.* 1977; 76B: 1–3.
62. Barrientos A., Perez-Diaz V., Diaz-Gonzales R. i wsp. Hypouricemia by defect in the tubular reabsorption. *Arch. Inter. Med.* 1979; 139: 787–793.
63. Yeung P.K.F., Buckley S.J., Hung O.R. i wsp. Effect of Diltiazem on Plasma Concentrations of Oxypurines and Uric Acid. *Ther. Drug. Monit.* 1997; 19 (3): 286–291.
64. Andersen GS. Atenolol versus bendroflumethiazide in middle-aged and elderly hypertensives. *Acta Med. Scand.* 1985; 218: 165–170.
65. Bengtsson C. Long-term effect of alprenolol as antihypertensive agent. *Acta Med. Scand.* 1974; 554: 9–13.
66. Berglund G., Andersson O., Larsson O. Antihypertensive effect and side-effects of bendroflumethiazide and propranolol. *Acta Med. Scand.* 1976; 199: 499–502.
67. Bengtsson C. The effect of metoprolol — a new selective adrenergic beta receptor blocking agent in mild hypertension. *Acta Med. Scand.* 1976; 199: 65–69.
68. Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE Study. *Kidney Intern.* 2004; 1041–1049.
69. Ibsen H., Sederberg-Olsen P. Changes in glomerular filtration rate during long term treatment with propranolol in patients with arterial hypertension. *Clin. Sci.* 1973; 44: 129–132.
70. Wilkinson R., Stevens I. Renal function, exchangeable sodium, potassium and plasma renin in essential hypertensives treated with atenolol and propranolol. *Roy. Soc. Med. Int.* 1980; 19: 47–53.
71. Lederballe Pedersen O., Jacobsen F.K., Stengaard K. Renal uric acid handling is not affected by beta-adrenoceptor blockade in normotensive subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 28: 223–228.
72. Andersson O., Berglund G., Descamps R. i wsp. Sotalol and metoprolol comparison of their anti-hypertensive effect. *Eur. J. Clin. Pharm.* 1981; 21: 87–92.
73. Rizos E., Bairaktari E., Kostoula A. i wsp. The Combination of Nebivolol plus Pravastatin is Associated with a More Beneficial Metabolic Profile Compared to that of Atenolol plus Pravastatin in Hypertensive Patients with Dyslipidemia: A Pilot Study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8: 127–134.
74. Leary W.P., Reyes A.J., Acosta-Barrios T. Captopril once daily in patients with essential hypertension and hyperuricemia. *South Afr. Med. J.* 1985; 68: 642–649.
75. Malini P.L., Stocchi E., Ambrosioni E. i wsp. Longterm antihypertensive metabolic and cellular effects of enalapril. *J. Hypertens.* 1984; 2: 101–105.
76. Tykarski A., Posadzy-Małaczyńska A. i wsp. Mechanism of hyperuricaemic action of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14 (Supl. 1): 219–224.
77. Leary W.P. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1987; 1: 29–32.
78. Weinberger M.H. Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril and the combination in black and white mild-to-moderate hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7: 52–56.
79. Gomez H.J., Walker J.F., Monclos F. Enalapril attenuates hydrochlorothiazide-induced hypokaliemia, hyperglycemia, hyperuricemia and hypercholesterolemia. *Diuretics* 1984; 263–269.
80. Leary W.P., Reyes A.J., Maharay B. Captopril once daily as monotherapy in patients with hyperuricemia and essential hypertension. *Lancet* 1985; 1: 24–29.
81. Ronchi E., Palumbo G., Schenardi F. i wsp. Uricemia variations in hypertensive patients treated with Captopril. *Curr. Ther. Res.* 1985; 37: 592–565.
82. Labeeuw M., Pozet N., Zech P.Y. i wsp. Influence of acute administration of ramipril on the excretion of uric acid. *Arch. Mal. Coeur Vaiss* 1987; 80 (6): 870–874.
83. Koike H., Ito K., Miyamoto M. Effects of long-term blockade of angiotensin — converting enzyme with captopril on hemodynamics and circulating blood volume in SHR. *Hypertension* 1980; 2: 299–304.
84. Ventura H., Frohlich E., Messerli F. Immediate regional blood flow distribution following angiotensin converting enzyme inhibition in patients with essential hypertension. *Am. J. Med.* 1984; 58–63.

85. Hollenberg N.K., Meggs L.G. Sodium intake and renal responses to captopril in normal man and in essential hypertension. *Kidney Int.* 1981; 20: 240–247.
86. Burnier M., Rutschmann B., Nussberger J., Versaggi J. Salt-dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 1993; 22: 339–343.
87. Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K. i wsp. Pilot study of the uricosuric effect of DUP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 42: 333–343.
88. Hatch M., Freel R., Vaziri N. Effects of the specific angiotensin II receptor antagonist Losartan on urate homeostasis and intestinal urate transport. *J.P.E.T.* 1996; 276: 187–195.
89. Clappison B.H., Anderson W.P., Johnston C.I. Renal hemodynamics and renal kinins after angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 1981; 20: 615–619.
90. Burnier M., Hagman M., Nussberger J. i wsp. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 1995; 25: 602–609.
91. Tikkanen I., Omvik P., Jensen H.A. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J.Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 403–408.
92. Goldberg A.I., Dunlay M.C., Sweet C.S. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 793–795.
93. Dang A., Zhang Y., Liu G., i wsp. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20 (1): 45–50.
94. Puig J.G., Mateos F., Buno A. i wsp. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1033–1039.
95. Rayner B.L., Trinder Y.A., Baines D. i wsp. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19 (2): 208–213.
96. Shahinfar S., Simpson R.I., Carides A.I. i wsp. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int.* 1999; 56: 1879–1885.
97. Takahashi S., Moriwaki Y., Yamamoto T. i wsp. Effects of combination treatment using antihyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 572–575.
98. Elisaf M., Tsimichodimos V., Bairaktari E. i wsp. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 34: 60–63.
99. Kamper A.I., Nielsen A.H. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation* 2001; 72: 671–674.
100. Burnier M., Roch-Ramel F., Brunner H.R. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int.* 1996; 49: 1787–1790.
101. Roch-Ramel F., Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. wW: Schrier R.W., Gottschalk C.W. (red.). *Diseases of the kidney*. Wyd. 6. Edn, Vol. I, Boston, Little Brown & Co. 1996; 231–249.
102. Edwards R.M., Trizna W., Stack E. i wsp. Interaction of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush-border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 276: 125–129.
103. Diamond H.S. Uricosuric drugs. *Handbook Exp. Pharmacol.* 1978; 51: 459–484.