

Wioleta Stolarek^{1, 2},
Damian Stolarek³

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
w Bydgoszczy

³Przychodnia Ogrody Sp. z o.o. w Bydgoszczy

Hiperurykemia w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Hyperuricemia in diseases of the cardiovascular system

STRESZCZENIE

Hiperurykemia jest bardzo częstym zjawiskiem w codziennej praktyce lekarskiej i według najnowszych badań epidemiologicznych dotyczy 57,6 milionów ludzi na całym świecie. Rozpoznaje się ją, gdy stężenie kwasu moczowego we krwi przekracza 6,8 mg/dl. Etiologia hiperurykemii jest wieloczynnikowa i wynika między innymi z nadmiernej produkcji puryn, nadmiernej ich podaży i wchłaniania oraz upośledzonego wydalania kwasu moczowego. Hiperurykemia prowadzi do rozwoju dny moczanowej. Ponadto, udowodniono powiązanie hiperurykemii ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Terapia hiperurykemii wymaga kompleksowych działań. Jedną z dostępnych metod leczenia farmakologicznego hiperurykemii jest stosowanie allopurynolu. Lek ten w sposób istotny redukuje stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób serca ze zmniejszeniem całkowitego ryzyka zgonu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 3, 116–124

Słowa kluczowe: kwas moczowy, hiperurykemia, choroby sercowo-naczyniowe, ryzyko sercowo-naczyniowe, allopurynol

ABSTRACT

Hyperuricemia is a very common phenomenon in everyday medical practice and according to the latest epidemiological studies, it affects 57.6 million people worldwide. We recognize it when the concentration of uric acid in blood exceeds 6.8 mg/dl. The etiology of hyperuricemia is multifactorial and results, inter alia, from excessive purine production, excessive supply and absorption, and impaired excretion of uric acid. Hyperuricemia leads to the development of gout. In addition, it has been proven that hyperuricemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease. The hyperuricemia therapy requires comprehensive activities. One of the available methods of pharmacological treatment of hyperuricemia is the use of allopurinol. This drug significantly reduces serum uric acid levels and reduces the risk of heart disease with a reduction in the total risk of death.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 3, 116–124

Key words: uric acid, hyperuricemia, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, allopurinol

Adres do korespondencji:
Wioleta Stolarek

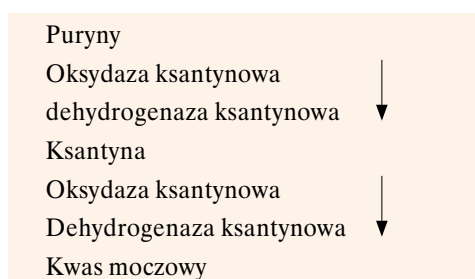
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
e-mail: wioletaplazuk@o2.pl

EPIDEMIOLOGIA

Według badań epidemiologicznych problem hiperurykemii dotyczy na całym świecie 57,6 mln osób. Średnio u jednej na cztery osoby z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego występuje dna moczanowa, przy czym szacuje się, że zdiagnozowanych jest 14,5 mln, a leczonych 7,8 mln. Zachorowalność na dnę moczanową nadal rośnie, co wiąże się ze wzrostem zapadalności na choroby metaboliczne [1].

KWAS MOCZOWY

Kwas moczowy został odkryty w 1776 roku przez szwedzkiego naukowca Karla Wilhelma Scheele [2]. W organizmie człowieka jest końcowym produktem katabolizmu puryn i powstaje w reakcji katalizowanej przez oksydoreduktazę ksantynową. W całym cyklu przemian biochemicznych enzym ten katalizuje dwie ostatnie reakcje: przekształcenie hipoksantyny w ksantynę oraz ksantynę w kwas moczowy [3]. Oksydoreduktaza ksantynowa może istnieć w postaci jednej z dwóch form: oksydazy ksantynowej i dehydrogenazy ksantynowej (ryc. 1). Dehydrogenaza jest łatwo konwertowana do oksydazy w warunkach *in vivo* na drodze oksydacji reszt sulfhydrylowych lub proteolizy. Każdy z tych enzymów wykazuje inną aktywność: oksydaza jako utleniacza używa tlenu cząsteczkowego (O₂), natomiast dehydrogenaza — dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺). W reakcji katalizowanej przez oksydazę ksantynową powstaje anionorodnik ponadtlenkowy oraz nadtlenek wodoru [4]. Kwas moczowy w 60–70% jest



Rycina 1. Schemat metabolizmu kwasu moczowego (opracowanie własne)

wydalany przez nerki. Pozostała część w świetle przewodu pokarmowego ulega urykolizie pod wpływem enzymów bakteryjnych. Około 90% kwasu moczowego, które zostało przesączone w kłębuszkach nerkowych, ulega zwrotnej reabsorpcji w cewkach nerkowych [4–6]. Kwas moczowy odgrywa istotną rolę w organizmie człowieka, stymulując układ odpornościowy (wspiera proces prezentacji antygenów oraz pobudza limfocyty T) oraz działając neuroprotektoryjne i antyoksydacyjne [4].

Kwas moczowy jako substancja chemiczna jest silnym antyoksydantem, ale reakcja chemiczna, w której powstaje, generuje reaktywne formy tlenu. Odpowiada on za około 50% pojemności antyoksydacyjnej krwi, ale jednocześnie hiperurykemia jest markerem stresu oksydacyjnego. Te dwa przeciwstawne procesy pozostają w równowadze, gdy stężenie kwasu moczowego jest w normie [4].

HIPERURYKEMIA

Podwyższone stężenie kwasu moczowego — czyli hiperurykemia — jest częstym zjawiskiem w codziennej praktyce lekarskiej. Rozpoznaje się ją, gdy stężenie kwasu moczowego we krwi przekracza 6,8 mg/dl (404 μmol/l) [7–10]. Bezobjawowa hiperurykemia to stan, w którym stwierdzono stężenie kwasu moczowego większe niż 6,8 mg/dl, ale nie występują objawy dny moczanowej [9]. Natomiast dna moczanowa jest przewlekłą chorobą zapalną na podłożu hiperurykemii. Jej główną manifestacją kliniczną są okresy zaostrzeń zapalnych spowodowanych przez odkładanie się kryształów moczanu sodu [8]. Etiologia hiperurykemii jest wieloczynnikowa i wynika z nadmiernej produkcji puryn (w tym uwarunkowanej intensywnym rozpadem komórek), nadmiernej ich podaży (i wchłanianiu) oraz upośledzonego wydalania kwasu moczowego [8–10]. Hiperurykemia częściej występuje u mężczyzn (genotyp rs2231142) niż u kobiet, w stosunku 6:1. U kobiet częstość zachorowań rośnie wraz z wiekiem i szczególnie wzrasta po menopauzie (estrogeny sprzyjają nerkowemu wydalaniu kwasu moczowego)



Etiologia hiperurykemii jest wieloczynnikowa i wynika z nadmiernej produkcji puryn, ich nadmiernej podaży oraz upośledzonego wydalania kwasu moczowego

[11, 12]. Hiperurykemia jest związana z dużym spożyciem pokarmów bogatopurynowych (mięso, podroby, owoce morza) oraz substancji nasilających katabolizm nukleotydów (fruktoza, alkohol) [13]. Leki podnoszące stężenie kwasu moczowego we krwi (działanie niepożądane) to: diuretyki pętlowe i tiazydowe, cyklosporyna, małe dawki kwasu acetylosalicylowego oraz beta-adrenolityki [14, 15]. Przyczyną zmniejszonego wydalania kwasu moczowego są czynniki genetyczne, choroby metaboliczne oraz stan po transplantacji narządów [16]. Zwiększone stężenie kwasu moczowego występuje także w chorobach mielo- i limfoproliferacyjnych, czerwienicy prawdziwej, chorobach nowotworowych, niedokrwistości hemolitycznej oraz w czasie leczenia chemioterapią i radioterapią (tzw. zespół rozpadu guza) [8]. Ponadto do przyczyn przejściowych zalicza się: znaczny wysiłek fizyczny, zabieg operacyjny, uraz, stan zapalny [13] (tab. 1).

ZNACZENIE HIPERURYKEMII W CHOROBAH SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Hiperurykemia odgrywa istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 [17–21]. Około 50% chorych z hiperurykemią ma jednocześnie objawy zespołu metabolicznego. Podwyższone stężenie kwasu moczowego jest także niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [10, 13, 22, 23]. Hiperurykemia przypisuje się udział w dwóch głównych patomechanizmach miażdżycowego uszkodzenia tętnic: w dysfunkcji śródbłonna naczyniowego oraz w ogólnoustrojowym zapaleniu [17, 24]. Proces zapalny zapoczątkowany przez kryształki moczanu jednosodowego fagocytowane między innymi przez granulocyty obojętnochłonne i makrofagi. W tym procesie uczestniczy układ odporności wrodzonej. Mikrokryształki ulegają opłaszczeniu przez białka opsonizujące, co daje pobudzenie receptorów *Toll-like* (typu 2 i 4) i w efekcie zapoczątkowuje proces zapalny i aktywację inflamasomu. Uwolnione z monocytów i synowocytów cytokiny prozapalne zmieniają proces miejscowy

Tabela 1.

Czynniki ryzyka hiperurykemii

Czynniki ryzyka hiperurykemii

Niemodyfikowalne:

- Płeć męska
- Podeszły wiek
- Predyspozycja genetyczna

Choroby i zaburzenia metaboliczne:

- Cukrzyca
- Otyłość, nadwaga
- Zaburzenia gospodarki lipidowej: hipercholesterolemia oraz hipertriglicydemia

Czynniki związane z dietą:

- Pokarmy bogatopurynowe: mięso, podroby, owoce morza
- Substancje nasilające katabolizm nukleotydów: fruktoza, alkohol (zwłaszcza piwo)

Leki:

- Moczopędne: diuretyki pętlowe i tiazydyl
- Beta-adrenolityki: propranolol, atenolol, metoprolol
- Cyklosporyna
- Etambutol
- Pirazynamid
- Małe dawki kwasu acetylosalicylowego

Inne choroby:

- Nadciśnienie tętnicze
- Choroby mielo- i limfoproliferacyjne
- Czerwienica prawdziwa
- Choroba nowotworowa
- Niedokrwistość hemolityczna
- Choroby nerek (mikroalbuminuria, zmniejszona filtracja kłębuszkowa)
- Stan po transplantacji narządów

Radioterapia, chemioterapia

Przyczyny przejściowe:

- Znaczny wysiłek fizyczny
- Odwodnienie
- Zabieg operacyjny
- Uraz
- Stan zapalny

Opracowanie własne

w zapalenie układowe. Kryształki kwasu moczowego stymulują uwalnianie z płytek krwi takich autakoidów, jak serotonina, adenozyno-5'-difosforan (ADP) czy adenozyno-5'-trifosforan (ATP). Stężenie kwasu moczowego we krwi koreluje ze stężeniem cytokin prozapalnych [25]. Przewlekłe zapalenie ogólnoustrojowe, w które zaangażowany jest śródbłonek naczyniowy,

prowadzi do zahamowania śródbłonkowej produkcji tlenu azotu w ścianie naczynia i aktywacji naczyniowego układu renina–angiotensyna. Jednym ze skutków tego patomechanizmu jest przerost błony mięśniowej naczyń [19]. Konsekwencje obu tych patomechanizmów to między innymi nasilenie rozwoju zmian miażdżycowych [26]. Związek hiperurykemii z zespołem metabolicznym udowodniono w licznych badaniach. W badaniu Tromso [10] wykazano, że stężenie kwasu moczowego we krwi jest związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju zespołu metabolicznego zarówno u osób z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), jak i tych z nadwagą ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Wykazano, że wzrost stężenia kwasu moczowego o $59 \mu\text{mol/l}$ przez 7 lat zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju zespołu metabolicznego o 28%. Z kolei Choi i wsp. [27] wykazali, że rozpowszechnienie zespołu metabolicznego jest bardzo wysokie wśród osób z dną moczanową, dlatego współwystępowanie tych jednostek chorobowych powinno być uwzględnione w optymalnym leczeniu pacjentów [27].

Wyniki badania przeprowadzonego w Hiszpanii w populacji 3130 pacjentów z rozpoznaną dną moczanową udowodniły zwiększoną — w porównaniu z populacją ogólną — częstość występowania zespołu metabolicznego w tej grupie chorych, bo wynoszącą 28,8% [28].

Wykazano ponadto, że w wielu przypadkach hiperurykemia wyprzedza ujawnienie się takich zaburzeń metabolicznych, jak: hiperinsuliniemia, otyłość lub cukrzyca [29]. Hiperurykemia i związany z nią stres oksydacyjny w obrębie adipocytów, które odpowiadają za magazynowanie tłuszczu i pełnią rolę endokrynną (wydzielają między innymi adipokiny regulujące procesy metaboliczne), sprzyja rozwojowi insulinooporności [25], co może tworzyć patofizjologiczne tło rozwoju zarówno zespołu metabolicznego, jak i cukrzycy. Hiperurykemia jest szczególnie powiązana z rozwojem nadciśnienia tętniczego (NT). U podłoża tego zjawiska leży opisana

powyżej dysfunkcja śródbłonka naczyniowego (spadek stężenia tlenu azotu oraz wzrost aktywności reninowej osocza), co w efekcie prowadzi do skurczu naczyń nerkowych, a w konsekwencji do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Przy dłużej występujących zaburzeniach mikrokrążenia rozwijają się zmiany typowe dla nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w nerkach. W przypadku występowania hiperurykemii te konsekwencje występują także u pacjentów, u których jego wartości są dobrze kontrolowane za pomocą leków hipotensyjnych. Procesy te są istotne zwłaszcza u pacjentów ze świeżo wykrytym NT [30].

Częstość występowania obu jednostek chorobowych (hiperurykemii i NT) jest szacowana na około 25–60% wszystkich pacjentów z pierwotnym NT, a w populacji młodych dorosłych, u których rozpoznano NT, częstość współwystępowania hiperurykemii sięga 90%. Natomiast u pacjentów, u których NT wystąpiło powyżej 60. roku życia, nie obserwowano jego związku ze stężeniem kwasu moczowego. Powyższe dane pokazują, że kwas moczowy ma szczególne znaczenie u osób młodych, bez pierwotnie upośledzonej funkcji naczyń. Warto podkreślić, że występowanie podwyższonego stężenia kwasu moczowego u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego zwiększa ryzyko wystąpienia NT nawet dwukrotnie w okresie pięcioletnim [31].

Wszystkie czynniki ryzyka hiperurykemii związane z zespołem metabolicznym oraz czynniki niemodyfikowalne, takie jak płeć męska czy wiek, są jednocześnie czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego pacjenci, u których wystąpiła dna moczanowa, są narażeni na częstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych i odwrotnie [19].

Aby ocenić, jak występowanie hiperurykemii wpływa na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, należy się odnieść do badań klinicznych, w których punktami końcowymi były incydenty sercowo-naczyniowe (w tym m.in. zawał serca, udar mózgu czy zaostrzenie niewydolności serca), śmiertelność z przyczyn



Związek hiperurykemii z zespołem metabolicznym udowodniono w licznych badaniach



Wśród pacjentów obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazano, że hiperurykemia wiąże się ze zwiększonym całkowitym ryzykiem zgonu

sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność ogólna. W międzynarodowym badaniu klinicznym MONICA (przeprowadzonym ponad 18 lat temu) wykazano, że mężczyźni z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w okresie ośmioletnim mają około dwukrotnie wyższe ryzyko zawału serca. Także śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych była u nich ponad dwukrotnie wyższa [32].

W badaniu PreCIS przeprowadzonym wśród pacjentów obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazano, że hiperurykemia wiąże się ze zwiększonym całkowitym ryzykiem zgonu. Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi o każdy 1 mg/dl powodował przy tym wzrost ryzyka śmiertelności całkowitej o 39% [33].

Również w obserwacji kohorty badania *Framingham* wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i zawału serca u pacjentów z wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy [34].

Niezależnie od patofizjologicznych związków pomiędzy hiperurykemią a nadciśnieniem i miażdżycą zaobserwowano, że hiperurykemia może być związana z częstszym występowaniem migotania przedsionków. Jako przyczynę podaje się kumulację w kardiomiocytach kwasu moczowego, który powoduje remodeling przedsionków [35].

Podsumowując, kwas moczowy jest związany z wysokim ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz z ich niekorzystnym przebiegiem i rokowaniem. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z lata 2011 i 2015 oraz *European Society of Cardiology* i *European Society of Hypertension* (ESC/ESH) z 2013 roku oznaczanie stężenia kwasu moczowego jest badaniem rutynowym [36–38].

LEKI POWODUJĄCE HIPERURYKEMIE STOSOWANE W CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Jedną z głównych grup leków stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych

i mających jednocześnie wpływ na stężenie kwasu moczowego są diuretyki. Z uwagi na wydalanie kwasu moczowego przez nerki to najprawdopodobniej wzrost zwrotnego wchłaniania (reabsorpcji) kwasu moczowego w kanalikach bliższych powoduje wzrost stężenia kwasu moczowego. Jest to zauważalne u zdrowych pacjentów, osób z NT oraz niewydolnością serca, występuje nawet przy małych dawkach leków i nasila się wraz ze zwiększaniem dawki leku [15]. Podobnie niekorzystne działanie wykazują beta-adrenolityki: propranolol, atenolol czy metoprolol.

Natomiast korzystny wpływ wykazano przy stosowaniu leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ramipril, kaptopril, enalapril) prawdopodobnie redukują stężenie kwasu moczowego przez działanie urykozuryczne, które jest związane z hamowaniem reabsorpcji kwasu moczowego w kanalikach nerkowym bliższym [15].

Podobnie sartany (zwłaszcza losartan) zwiększają urykozurię, co wykazano w analizie badania *Losartan Intervention For Endpoint reduction* (LIFE). Powodują tym samym istotne obniżenie stężenia kwasu moczowego we krwi, w przypadku losartanu nawet o 20–25%, przyczyniając się także do redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [39].

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE HIPERURYKEMII

Rola, jaką pełni kwas moczowy w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego, stanowi silną przesłankę do kompleksowej terapii hiperurykemii. Podstawowymi elementami tej terapii są: zmiana nawyków żywieniowych i stylu życia, leczenie chorób towarzyszących, wykluczenie przyczyn powodujących hiperurykemię (w tym leków) oraz stosowanie farmakoterapii obniżającej stężenie kwasu moczowego.

Jednym z preparatów najsilniej obniżających stężenie kwasu moczowego we krwi jest allopurynol — nieselektywny inhibitor oksydazy ksantynowej [40]. Leczenie należy

rozpocząć od małej dawki 100 mg/dobę i w razie potrzeby zwiększać ją co kilka tygodni do dawki maksymalnej 900 mg/dobę. Efekt leczenia zależy od dawki — każde zwiększenie allopurynolu o 100 mg obniża stężenie kwasu moczowego o około 1 mg/dl. Dla uzyskania oczekiwanego efektu leczenia dawka początkowa powinna wynosić 100–200 mg, dawka podtrzymująca 300–600 mg, natomiast dawka maksymalna 700–900 mg/dobę. Dawkę leku należy zredukować w przypadku przewlekłej choroby nerek lub uszkodzenia wątroby [41]. Wśród działań niepożądanych allopurynolu najczęściej występują objawy dyspeptyczne oraz łagodne zmiany skórne, których częstość sięga około 2% leczonych. U około 0,4% może wystąpić zespół nadwrażliwości na allopurynol (AHS, *allopurinol hypersensitivity syndrome*), który jest stanem zagrażającym życiu. Charakteryzuje się rumieniową złuszczącą osutką skórną, gorączką, zapaleniem wątroby, cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek oraz eozynofilią i jest obarczony około 25-procentową śmiertelnością. Nie wszystkie objawy składające się na ten zespół muszą wystąpić równocześnie. Do wystąpienia AHS mogą prowadzić interakcje lekowe z tiazydami, ampicyliną czy amoksycykliną [42, 43]. Udowodnione działanie korzystne allopurynolu na układ sercowo-naczyniowy zdecydowanie przeważa jednak nad ryzykiem wystąpienia powikłań.

W przeprowadzonych badaniach udowodniono, że leczenie allopurynolem zmniejsza śmiertelność całkowitą [44, 45]. Ponadto w kilku badaniach wykazano wpływ allopurynolu na redukcję ciśnienia tętniczego [46, 47]. Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego nastąpiło przy tym u pacjentów stosujących i niestosujących terapię hipotensyjną [48].

Warto zauważyć, że w wytycznych PTNT z 2015 roku określono allopurynol jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową hiperurykemią. „Stosowany w długotrwałym leczeniu dny moczowej allopurynol można również

rozważyć u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią w przebiegu nadciśnienia tętniczego, szczególnie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi z uwagi na wykazany korzystny wpływ tego leku na poprawę funkcji śródbłonna i podatności aorty” [38].

Kolejnym preparatem obniżającym stężenie kwasu moczowego w surowicy jest febeksostat. Jest to selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej [49]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego wskazaniem do przyjmowania leku jest przewlekła hiperurykemia w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe lub zapalenie dnawe czynne bądź w wywiadzie). Lek ten ma stałe dawki 80 i 120 mg, a działanie obniżające stężenie kwasu moczowego występuje po 2 tygodniach stosowania. Przeciwwskazania do stosowania to między innymi: choroba niedokrwienna serca i zastoinowa niewydolność serca. Działania niepożądane występują rzadko i mają łagodny przebieg. Do najcięższych działań niepożądanych należą przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym zagrażający życiu zespołu Stevensa-Johnsona (toksyczne martwicze oddzielenie naskórka oraz ostre reakcje anafilaktyczne) czy zespół DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) [50]. Obawy budzi bezpieczne stosowanie leku u pacjentów z dną moczową oraz współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową po opublikowaniu wyników badania CARES. W grupie leczonej febeksostatem w porównaniu z allopurynolem odnotowano wyższą śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [51]. W związku z tym febeksostat nie może być zalecany u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [52].

Lekiem pomocniczym w terapii hiperurykemii jest lezynnurad — wybiórczy inhibitor nerkowego transportera URAT1 (*urate transporter*) oraz OAT4 (*organic anion transporters*) powodujący zwiększone wydalanie kwasu moczowego w nerkach, obniżający stężenie kwasu moczowego poprzez hamowanie jego



W przeprowadzonych badaniach udowodniono, że leczenie allopurynolem zmniejsza śmiertelność całkowitą

reabsorpcji [52]. Lezynurad stosuje się wraz z inhibitorem oksydazy ksantynowej u pacjentów, którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych w leczeniu hiperurykემii. Zalecana pojedyncza dawka dobową to 200 mg. Politerapia (lezynurad z inhibitorem oksydazy ksantynowej) zwiększa skuteczność leczenia niż monoterapia inhibitorem oksydazy ksantynowej, co udowodniono w badaniach CLEAR i CRYSTAL [53–56].

PODSUMOWANIE

W związku z dużym znaczeniem hiperurykემii w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego należy zwracać większą uwagę na wykrywanie podwyższonego stężenia kwasu moczowego również u pacjentów bezobjawowych. Celem terapii hiperurykემii jest osiągnięcie i utrzymanie wartości stężenia kwasu moczowego < 6 mg/dl ($360 \mu\text{mol/l}$) [57]. Natomiast na podstawie aktualnych badań należy rozważyć u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (obejmujący co najmniej dwa czynniki: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, dyslipidemię, niedawno przebyty udar mózgu lub zawał serca, przewlekłą chorobę nerek) jako cel terapii stężenie kwasu moczowego < 5 mg/dl [52]. Terapia hiperurykემii jest konieczna i musi się opierać na kompleksowym podejściu. Podstawę farmakoterapii stanowi nieselektywny inhibitor oksydazy ksantynowej — allopuryinol. Lek ten przede wszystkim obniża stężenie kwasu moczowego w surowicy, a także zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób serca oraz całkowitego ryzyko zgonu.

PIŚMIENNICTWO:

- McQuillan GM, McLean JE, Chiappa M, et al. National Health and Nutrition Examination Survey Biospecimen Program: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2014. *Vital Health Stat 2*. 2015(170): 1–14, indexed in Pubmed: [26222898](#).
- Richet G. The chemistry of urinary stones around 1800: a first in clinical chemistry. *Kidney Int*. 1995; 48(3): 876–886, indexed in Pubmed: [7474678](#).
- Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2): 562–567,

doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.006](#), indexed in Pubmed: [25463089](#).

- Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders--facts and controversies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012; 22(1): 63–75, indexed in Pubmed: [22384520](#).
- Kushiya A, Tanaka K, Hara S, et al. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World J Diabetes*. 2014; 5(6): 787–795, doi: [10.4239/wjd.v5.i6.787](#), indexed in Pubmed: [25512781](#).
- Zimmermann-Górska I. Choroby związane z obecnością kryształów. In: Gajewski P. ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016: 2027–2034.
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 8–14, doi: [10.1016/j.ijcard.2015.08.109](#), indexed in Pubmed: [26316329](#).
- Narang RK, Topless R, Cadzow M, et al. Eurogout Consortium, Eurogout Consortium. *Gout*. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2039–2052, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](#), indexed in Pubmed: [27112094](#).
- Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000; 27(6): 1501–1505.
- Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 85, doi: [10.1186/s12872-016-0265-8](#), indexed in Pubmed: [27165776](#).
- Singh JA. Racial and gender disparities among patients with gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15(2): 307, doi: [10.1007/s11926-012-0307-x](#), indexed in Pubmed: [23315156](#).
- Zhang L, Spencer KL, Voruganti VS, et al. Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9): 923–932, doi: [10.1093/aje/kws330](#), indexed in Pubmed: [23552988](#).
- Zimmermann-Górska I. Aktualne możliwości leczenia chorych na dnę moczanową. *Reumatologia*. 2009; 47(2): 75–81.
- Martynowicz H, Szuba A. Najczęstsze działania niepożądane leków hipotensyjnych – jak sobie z nimi radzić? *Medycyna po Dyplomie*. 2011; 20(9): 29–34.
- Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17(5-6): 397–414, indexed in Pubmed: [15107595](#).
- Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS One*. 2012; 7(11): e50046, doi: [10.1371/journal.pone.0050046](#), indexed in Pubmed: [23209642](#).
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ, et al. Diuretic-induced hyperuricemia does not decrease cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2004; 22(7): 1415–1417, indexed in Pubmed: [15201561](#).
- Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(32): 4145–4151, indexed in Pubmed: [PMID:16375736](#).

19. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(3): 13, doi: [10.1007/s11926-015-0495-2](https://doi.org/10.1007/s11926-015-0495-2), indexed in Pubmed: [25740704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740704/).
20. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27(6): 608–619, doi: [10.1080/15257770802138558](https://doi.org/10.1080/15257770802138558), indexed in Pubmed: [18600514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600514/).
21. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(2): 623–630, doi: [10.1002/art.23121](https://doi.org/10.1002/art.23121), indexed in Pubmed: [18240236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18240236/).
22. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension.* 2006; 48(6): 1031–1036, doi: [10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c), indexed in Pubmed: [17060508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060508/).
23. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens.* 2007; 25(8): 1583–1589, doi: [10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c), indexed in Pubmed: [17620953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620953/).
24. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9(3): 195–205, doi: [10.1007/s10157-005-0368-5](https://doi.org/10.1007/s10157-005-0368-5), indexed in Pubmed: [16189627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189627/).
25. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 Suppl 2: 9–14, doi: [10.1185/03007995.2015.1087980](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1087980), indexed in Pubmed: [26414731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414731/).
26. Kucharz EJ. Chronic inflammation-enhanced atherosclerosis: can we consider it as a new clinical syndrome? *Med Hypotheses.* 2012; 78(3): 396–397, doi: [10.1016/j.mehy.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.11.020), indexed in Pubmed: [22182962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182962/).
27. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007; 120(5): 442–447, doi: [10.1016/j.amjmed.2006.06.040](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.06.040), indexed in Pubmed: [17466656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466656/).
28. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatol Clin.* 2013; 9(2): 94–100, doi: [10.1016/j.reuma.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.06.014), indexed in Pubmed: [23313534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313534/).
29. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 1995; 268(1 Pt 1): E1–E5, doi: [10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1), indexed in Pubmed: [7840165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7840165/).
30. Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, et al. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006; 8(2): 111–115, indexed in Pubmed: [16672142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672142/).
31. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(1): 287–292, doi: [10.1681/ASN.2006080865](https://doi.org/10.1681/ASN.2006080865), indexed in Pubmed: [17167112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167112/).
32. Keil U. The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives. *Gesundheitswesen.* 2005; 67 Suppl 1: S38–S45, doi: [10.1055/s-2005-858240](https://doi.org/10.1055/s-2005-858240), indexed in Pubmed: [16032516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16032516/).
33. Riddle DL, Johnson RE, Jensen MP, et al. The Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS) instrument was useful for refining a randomized trial design: experiences from an investigative team. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63(11): 1271–1275, doi: [10.1016/j.jclinepi.2010.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.006), indexed in Pubmed: [20670911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670911/).
34. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985; 121(1): 11–18, doi: [10.1093/oxfordjournals.aje.a113972](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113972), indexed in Pubmed: [3964986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3964986/).
35. Pak S, Yatsynovich Y, Valencia D, et al. Serum uric acid and atrial fibrillation: meta-analysis. *Crit Pathw Cardiol.* 2018; 17(3): 161–166, doi: [10.1097/HPC.000000000000150](https://doi.org/10.1097/HPC.000000000000150), indexed in Pubmed: [30044258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044258/).
36. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2011; 15: 55–82.
37. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2013; 17(2): 69–168, doi: [10.5603/KP2013.0177](https://doi.org/10.5603/KP2013.0177).
38. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Guidelines for the Management of Hypertension. *Arterial Hypertension.* 2015; 19(2): 53–83, doi: [10.5603/ah.2015.0010](https://doi.org/10.5603/ah.2015.0010).
39. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65(3): 1041–1049, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x), indexed in Pubmed: [14871425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14871425/).
40. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev.* 2011; 19(6): 265–271, doi: [10.1097/CRD.0b013e32818229a908](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e32818229a908), indexed in Pubmed: [21983313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983313/).
41. Milurit-charakterystyka produktu leczniczego. www.egis.pl/pobierz/69/milurit-charakterystyka-produktu-leczniczego (5.11.2014).
42. Kumar A, Edward N, White MI, et al. Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *BMJ.* 1996; 312(7024): 173–174, doi: [10.1136/bmj.312.7024.173](https://doi.org/10.1136/bmj.312.7024.173), indexed in Pubmed: [8563541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8563541/).
43. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med.* 2003; 349(17): 1647–1655, doi: [10.1056/NEJMcp030733](https://doi.org/10.1056/NEJMcp030733), indexed in Pubmed: [14573737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14573737/).
44. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(7): 804–806, doi: [10.1093/rheumatology/kep069](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep069), indexed in Pubmed: [19447769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19447769/).
45. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(7): 1368–1372, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205269](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269), indexed in Pubmed: [24665118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665118/).
46. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15(6): 435–442, doi: [10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x), indexed in Pubmed: [23730993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23730993/).

47. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017; 49(2): 142–156, doi: [10.1080/07853890.2016.1243803](https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1243803), indexed in Pubmed: [27689859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689859/).
48. Deng G, Qiu Z, Li D, et al. Effects of allopurinol on arterial stiffness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 1389–1397, indexed in Pubmed: [27110924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110924/).
49. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(12): 2187–2194, doi: [10.1345/aph.1H121](https://doi.org/10.1345/aph.1H121), indexed in Pubmed: [17132810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132810/).
50. Nazwa produktu leczniczego Adenuric 80 mg. www.berlin-chemie.pl/Adenuric_80mg_ (8.04.2015).
51. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1200–1210, doi: [10.1056/NEJMoa1710895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895), indexed in Pubmed: [29527974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527974/).
52. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018; 25(5): 545–563, doi: [10.5603/CJ.2018.0116](https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116), indexed in Pubmed: [30394510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394510/).
53. Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this „silently-developing killer” in everyday clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(8): 1411–1417, doi: [10.1080/03007995.2018.1454896](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1454896), indexed in Pubmed: [29553292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553292/).
54. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(1): 203–212, doi: [10.1002/art.39840](https://doi.org/10.1002/art.39840), indexed in Pubmed: [27564409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564409/).
55. Jones G, Panova E, Day R. Guideline development for the management of gout: role of combination therapy with a focus on lesinurad. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3077–3081, doi: [10.2147/DDDT.S97959](https://doi.org/10.2147/DDDT.S97959), indexed in Pubmed: [29123379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123379/).
56. Huneycutt E, Board C, Clements JN. Lesinurad, a selective URAT-1 inhibitor with a novel mechanism in combination with a xanthine oxidase inhibitor, for hyperuricemia associated with gout. *J Pharm Pract*. 2017 [Epub ahead of print]: 897190017734427, doi: [10.1177/0897190017734427](https://doi.org/10.1177/0897190017734427), indexed in Pubmed: [28980503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980503/).
57. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10): 1431–1446, doi: [10.1002/acr.21772](https://doi.org/10.1002/acr.21772), indexed in Pubmed: [23024028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024028/).