

Hypertenzia a hyperurikémia

A. Dukát, D. Čelovská, L. Mistříková, D. Baláž, P. Sabaka, M. Zelina, M. Wawruch, P. Gavorník, L. Gašpar

Súhrn

Experimentálne modely a sledovania, epidemiologické údaje a klinické štúdie, ktoré sledovali detskú populáciu, poukázali na kauzálny vzťah kyseliny močovej na rozvoj ochorenia hypertenzie. Úplne jasne však nevieme, či tieto pozorovania predstavujú všeobecný mechanizmus alebo iba pridružený fenomén. Nedávno publikované údaje o výsledkoch štúdie dvoch mechanizmov, ktoré znižujú kyselinu močovú u adolescentov, dokázali vplyv na zníženie hodnôt krvného tlaku u prehypertenzie. Liečba vedúca k zníženiu urátov vedie aj k zníženiu systémovej cievnej rezistencie. Teda aspoň v skupine adolescentov s prehypertenziou kyselina močová vedie k zvýšeniu krvného tlaku a jej zníženie liečbou dokáže hypertenziu ovplyvniť.

Kľúčové slová

hypertenzia – hyperurikémia – dna – liečba

Summary

Hypertension and hyperuricaemia. Experimental models and studies, epidemiologic data, and clinical trials in children population implied to the causal relationship between uric acid and the development of hypertension disease. However, it is not clear as to whether the observations indicate a general mechanism or an associated phenomenon. Recently published data about the results of the study of two mechanisms leading to a decrease of uric acid in the adolescent population proved to influence the reduction of blood pressure values in prehypertension. Urate lowering therapy also results in the significant reduction of systemic vascular resistance. Thus, at least in the group of adolescents with prehypertension, uric acid causes an increase in blood pressure, and its therapeutic reduction is able to influence hypertension.

Keywords

hypertension – hyperuricaemia – gout – therapy

Dna (ako dlhodobá manifestácia hyperurikémie) je metabolické ochorenie, ktoré medicína poznala už aj v období antiky. Egypťskí lekári však toto ochorenie popísali už pred 5 000 rokmi. V 5. storočí pred našim letopočtom „otec medicíny“ Hippokratés charakterizoval toto ochorenie ako “neschopnosť chôdze”. Zo zápisov z kroník vieme, že týmto ochorením trpeli mnohí významní panovníci vo svete (ako napríklad Karol V., Filip II. či Henrich VIII.). V polovici 19. storočia Garod identifikoval ako príčinu dny kyselinu močovú. O možnom vzťahu medzi hyperurikémiou a hypertenziou sa uvažovalo už dávnejšie, ale experimentálny dôkaz o okamžitom zvýšení krvného tlaku pri akútnom zvýšení sérového urátu priniesli až Feig et al [1]. Tiež, že chronické zvýšenie vedie k pretrvávaniu abnormálnych hodnôt krvného tlaku a vyvoláva aj ireverzibilné cievne zmeny i zmeny v glomeruloch, ktoré napokon vedú k hypertenzii citlivej na soľ [2–4]. A tiež, že včasné objavenie sa

hyperurikémie je spoľahlivým prediktorom neskoršieho rozvoja hypertenzie a u starších pacientov s hypertenziou je komorbidita hyperurikémie veľmi častou [5–7]. Z epidemiologických údajov z USA vieme, že hyperurikémia postihuje asi 6 % mužov v 50. roku života a incidencia sa v posledných dekádach neustále zvyšuje. Ročná incidencia v roku 1970 bola 20,2/100 000 a v roku 1990 už 45,9/100 000. Štúdia MRFIT už dávnejšie preukázala 26% zvýšené riziko infarktu myokardu 1,26 (95% CI; 1,14 – 1,40, $p < 0,001$). Národný survey NHANES preukázal, že hyperurikémia je nezávislým prediktorom kardiovaskulárnej mortality > 45 rokov, bez ohľadu na pohlavie, menopauzálny stav, liečbu diuretikami, prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia alebo rasové rozdiely. 12-ročné sledovanie v Health Professional Follow-up Study (ktorá sledovala 51 297 mužov) preukázalo asociáciu rizika hyperurikémie pre nefatálny infarkt myokardu 1,59

(95% CI; 1,04 – 2,41), celkovú mortalitu 1,28 (95% CI; 1,15 – 1,41), kardiovaskulárnu mortalitu 1,38 (1,15 – 1,66) a fatálne kardiovaskulárne príhody 1,55 (1,24 – 1,93). Vzťah hyperurikémie je dokázaný: s viacerými patofyziologickými faktormi. Hyperurikémia je spojená aj s endotelovou dysfunkciou a normalizácia jej hodnôt a kontrola a eliminácia ďalších rizikových faktorov zlepšujú endotelovú funkciu. Racionálne je teda v kardiovaskulárnej farmakoterapii používať tie druhy liečiv, ktoré okrem hlavného terapeutického efektu aj znižujú hladinu kyseliny močovej (napr. ACE inhibitory, blokátory receptoru AT-1 pre angiotenzín II, blokátory kalciového kanála, statíny, fibráty, kyselina askorbová atď.) [8,9]. Napokon z Framinghamskej štúdie i posledne realizovanej epidemiologickej štúdie INTERHEART (realizovaná na všetkých kontinentoch sveta a na rôznych populáciách) máme dôkazy, že zvýšená hladina kyseliny močovej korelovala s telesnou

hmotnosťou, jej zvýšená hodnota bola prítomná u 80 % pacientov s metabolickým syndrómom u diabetes mellitus 2. typu a u 70 % pacientov s diabetes mellitus 2. typu s hypertenziou [10–12]. Dôležité klinické vzťahy s hyperurikémiou sú v prehľade uvedené v tab. 1.

Už pred desaťročím sa ukázalo, že takmer 90 % mladších pacientov s hypertenziou je sprevádzaných hyperurikémiou a prah pre uráty v sére u nich je medzi 5,0 a 5,5 mg/dl [13,14]. Rozsah koncentrácie urátov v sére nižší než hodnota supersaturácie je 6,8 mg/dl pri telesnej teplote [15,16]. Mechanizmus s hyperurikémiou asociovaným vzostupom krvného tlaku je nezávislým faktorom od depozície kryštálov monosodium urátu, a teda aj vývoju samotnej dny. Kontroverzným ostáva aj fakt (hoci je logický) o rozhodnutí liečby hyperurikémie inhibítorom xantín oxidázy allopurinolom u adolescentov s hypertenziou. Ako však ukázala nedávno publikovaná štúdia, takáto liečba bola efektívna u celých dvoch tretín osôb v tejto skupine a viedla k normalizácii ich krvného tlaku [7,17]. Zatiaľ nevieme presne, či zlepšenie hypertenzie je spô-

sobené samotným poklesom urátov v sére, alebo je nezávislým biochemickým vplyvom inhibície xantín oxidázy. Inhibícia xantín oxidázy má niekoľko dôležitých klinických účinkov. Tieto sú v prehľade uvedené v tab. 2. V ischemickom a zápalovom tkanive (čo je často aj v prípade hypertenzie) je významná upregulácia tvorby endotelovej xantín oxidázy. Xantín oxidáza sa viaže na luminálny povrch endotelových buniek a významne sa podieľa na zhoršení endotelovej funkcie [18,19]. Stáva sa tak súčasťou cievnych ochorení, vrátane ischemickej choroby srdca [20–22]. U pacientov so stabilnou anginou pectoris inhibícia xantín oxidázy alopurinolom vedie k významnému zlepšeniu symptomatológie. Na rozdiel od toho u rovnakej skupiny pacientov inhibícia renálnych proximálnych transportérov probenecidom však neprináša žiadny klinický benefit [7,17,23].

Nasledujúcim prístupom v sledovaní etiopatogenézy a následnému prístupu v liečbe aj v skupine adolescentov s hyperurikémiou asociovanou hypertenziou teda bolo zníženie sérových urátov pomocou inhibície xantín oxidázy. Allopurinol a ani probenecid nemajú natriuretický efekt. Avšak na rozdiel od urátov znižujúcich účinkov alopurinolu a probenecidu, tiazidové diuretiká znižujú objem, mierne telesnú hmotnosť a krvný tlak so súčasným zvýšením urátov v sére. Na sledovanie uvedeného klinického významu sme sami realizovali klinickú štúdiu, kde sme sledovali dve fixné kombinácie antihypertenzív z hľadiska vplyvu na hladiny kyseliny močovej (ACE inhibitor + antagonist

kalcia = „Tarka“ vs beta-blokátor + thiazidové diuretikum = „Lodoz“) po wash-out perióde a s prekrížením liečby hypertenzie. 47 pacientov na liečbe fixnou kombináciou beta-blokátor + thiazidové diuretikum (bisoprolol + hydrochlorotiazid) bolo zmenených na liečbu fixnou kombináciou ACE inhibitor + antagonist kalcia (trandolapril + verapamil). Po 3-mesačnej liečbe nedošlo k štatisticky významným zmenám v hladinách sérových lipidov (cholesterol: 4,3 – 5,7 ± ± 1,03; triacylglyceroly: 0,56 – 1,9 ± 0,51), ale k významnému poklesu hladín urikémie: 138 – 219 ± 71 (p < 0,001). Už krátkodobá liečba fixnou kombináciou ACE inhibítor s antagonistom kalcia so zmenou za fixnú kombináciu beta-blokátor + thiazidové diuretikum viedla k štatisticky významnému vzostupu hladiny kyseliny močovej v sére: 133 – 185 ± 287 (p < 0,05), bez zmeny v parametroch lipidov: cholesterol: 4,1 – 5,4 ± 1,22, triacylglyceroly: 0,43 – 1,77 ± 0,6. Preto fixná kombinácia (Tarka) prináša u pacientov z hľadiska kardiometabolického významný klinický benefit [9].

V súčasnosti sa hľadajú odpovede na ďalšie nezodpovedané otázky základného výskumu v oblasti urátov v sére. Ide o určenie úlohy hierarchie extracelulárnej koncentrácie ako primárneho vodiaceho činiteľa spojeného so zmenami krvného tlaku. Bol už popísaný aktívny transport urátov do buniek hladkého svalstva v endoteli, avšak charakteristiky transportérov vo vzťahu hyperurikémie a hypertenzie u človeka zatiaľ nie sú známe. Výber medikamentózneho liečby u hypertenzie blokadou transportu urátov (allopurinol) či kombinovanou antihypertenzívnou liečbou, ktorá nevedie k zvýšeniu urikémie (napr. blokáda RAAS + antagonist kalcia) predstavuje dnes konkrétny výstup. Ako však postupovať v danej klinickej praxi? Iba nedávno bol publikovaný prehľad National Health and Nutrition Examination Survey z rokov 1999 – 2006 u adolescentov vo veku 12 – 17 rokov, u ktorých bol výskyt hypertenzie v 3,3 % a obezity v 17 % [24,25]. Priniesol prekvapivé, alarmujúce a veľmi dôležité

Tab. 1. Dôležité klinické vzťahy s hyperurikémiou.

- | |
|----------------------------------|
| 1. kardiovaskulárne ochorenia |
| 2. hypertenzia |
| 3. systémový zápal |
| 4. znížená vazodilatačná odpoveď |
| 5. proagregačný stav |
| 6. endotelová dysfunkcia |
| 7. oxidačný stres |

Tab. 2. Možné vplyvy inhibície xantín oxidázy.

- | |
|--|
| 1. pokles endogénnej produkcie kyseliny močovej vedie ku zníženiu systémovej koncentrácie urátov |
| 2. pokles lokálnej spotreby molekulárneho kyslíka použitého na tvorbu xantínu a kyseliny močovej |
| 3. pokles tvorby lokálnych reaktívnych kyslíkových radikálov a zníženie oxidatívneho stresu |
| 4. pokles v katabolizme adenosín monofosfátu vedie ku zlepšeniu energetiky v tkanivách |
| 5. pokles v katabolizme vazodilatačného kyslíčnika dusnatého |

štatistiky ohľadom verejného zdravia v otázke detskej obezity a hypertenzie u adolescentov. Doposiaľ sa však pozornosť klinikov na hyperurikémiu, alebo dnu, veľmi nezamerala. Iba nedávno dochádza k renesancii tohto záujmu, pritom ide o aktuálny problém, ktoré sa týka významnej proporcie pacientov v populácii. Len v samotnej populácii USA sa odhaduje, že prevalencia hyperurikémie je okolo 66 miliónov a dny 8,3 miliónov (epidemiologické sledovanie US Census Bureau POPClock). Prospektívna štúdia zameraná na hyperurikémickú komorbiditu u hypertenzie však doposiaľ stále chýba. Je však jasné, že hypertenzia a hyperurikémia svojou prítomnosťou významne zvyšujú kardiovaskulárne riziko, ako aj riziko pre mozgovocievnu chorobu a pre pokles obličkových funkcií. U pacientov s dnou a prítomným kardiovaskulárnym ochorením je takáto štúdia vo svojom priebehu (Clinicaltrials.gov identifier #NCT 01101035). Sleduje liečbou inhibítormi xantín oxidázy (alopurinol alebo febuxostat) z hľadiska výskytu závažných kardiovaskulárných príhod v algoritme liečby hyperurikémie nad 6,0 mg/dl [7].

Súčasný stav vedomostí v tejto súvislosti sa teda opiera o randomizovanú klinickú štúdiu (z celkom nezávislého grantu NIH), kde z pediatickej a adolescentnej populácie z rokov sledovania 2008 – 2011 v Hypertension and Obesity Clinics v Texas Children's Hospital podľa The fourth report of the Task Force on Hypertension in Children [23,24]. Išlo o neliečené subjekty s prehypertenziou, BMI v stupni obezity a urikémiou ≥ 5 mg/dl. Zo skríningu bolo vybraných 107 (70 %) z celkove 158 súhlasiacich subjektov (vrátane odporúčenia vhodnej diéty, zníženia príjmu kuchynskej soli a zníženia telesnej hmotnosti). Išlo o RCT: randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu. Liečivá: alopurinol, probenecid a placebo pripravila inštitúcia The Investigational Pharmacy v Texas Children's Hospital Medication. Randomizácia prebehla na alopurinol 100 mg dvakrát denne, probenecid 250 mg dvakrát denne

alebo na placebo dvakrát denne po dobu týždňa. Po týždni sa dávky upravili (alopurinol 200 mg dvakrát denne, probenecid 500 mg dvakrát denne alebo placebo dvakrát denne po dobu 7 týždňov). Kontroly krvného tlaku boli realizované presnou metódou 24-hodinového monitorovania krvného tlaku [25]. Prekvapujúcim nálezom bol výsledok vplyvu liečby na telesnú hmotnosť: pri liečbe alopurinolom alebo probenecidom nedošlo k vzostupu telesnej hmotnosti, kým pri placebe bol zaznamenaný nárast telesnej hmotnosti > 1 kg za mesiac. Podobný nález s ohľadom na telesnú hmotnosť bol aj u predchádzajúcich štúdií [26]. Klinickí farmakológovia to vysvetľujú možným vedľajším účinkom nauzey a nechutenstva, čo však nekorelovalo s hlásením pacientov, takže je možné uvažovať o zníženom kalorickom príjme. Z epidemiologických sledovaní však vieme aj o tom, že zvýšená urikémia predikuje akútny aj chronický vzostup telesnej hmotnosti. Je však celkom možné, že zasahuje aj do mechanizmov obezity a jej komorbidít (okrem samotného vplyvu na hypertenziu). Výskum sa v súčasnosti zamerával na adolescentnú populáciu z dôvodu jej lepšej odpovede na liečbu znižujúcu uráty u prehypertenzie. V tejto skupine bol pokles krvného tlaku vplyvom liečby väčší, než tomu bolo v skupine s hypertenziou 1. štádia. Otázkou naďalej zostáva, ako tomu bude pri dlhodobej liečbe tejto skupiny liečiv, ktorú budú títo pacienti zrejme potrebovať.

ZÁVER

Najnovšie publikované výsledky potvrdzujú, že kyselina močová vedie k hypertenzii u adolescentov. Ukázal sa nový prístup v liečbe mladších pacientov s hypertenziou cez mechanizmus zníženia urátov inhibíciou xantín oxidázy. Táto liečba je indikovaná u mladších pacientov s prehypertenziou. Poukazuje však aj na možnosti podobnej liečby aj u starších pacientov, na čo prinesie odpoveď už hore uvedená prebiehajúca klinická štúdia. Znovu sa potvrdil fakt

o dôležitej úlohe urikémie v patofyziológii endotelovej dysfunkcie a hypertenzie.

Literatúra

1. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811–1821.
2. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl 1): S1.
3. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42(3): 247–252.
4. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924–932.
5. Tangri N, Weiner DE. Uric Acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits and circles. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2): 247–250.
6. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Monoorgánovomultivaskulárna choroba versus multiorgánovomultivaskulárna choroba. Diagnóza a manažment stabilnej angíny pectoris a iných foriem chronickej kardiovaskulárnej artériovej choroby. *Súč Klin Pr* 2012; 2: 4–12.
7. Whelton A. Hyperuricemia and hypertension: a confluence of concepts. *Hypertension* 2012; 60(5): 1112–1113.
8. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L et al. Klinický význam a liečba hyperurikémie. *Slov Klin Prax* 2007; 1: 18–20.
9. Dukát A. Je kyselina močová rizikovým faktorom kardiovaskulárných ochorení? Bratislava: Telemost 2010.
10. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 7–13.
11. Alper AB jr, Chen W, Yau L et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45(1): 34–38.
12. Forman JP, Choi H, Curhan GC et al. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1): 287–292.
13. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension* 2012; 59(4): 811–817.
14. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3136–3141.
15. Price KL, Sautin YY, Long DA et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): 1791–1795.
16. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1739–1742.

17. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012; 60(5): 1148–1156.

18. van Vliet M, Heymans MW, von Rosenstiel IA et al. Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 106–115.

19. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(6): 526–530.

20. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2006; 37(6): 1503–1507.

21. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005; 2(3): e76.

22. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10(3): 136–143.

23. Dukát A. Nové odporúčania pre kardiovaskulárnu prevenciu. *Súč Klin Pr* 2012; 2: 51–52.

24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (Suppl 2): 555–576.

25. Urbina E, Alpert B, Flynn J et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52(3): 433–451.

26. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42(4): 474–480.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹

MUDr. Denisa Čelovská, PhD.¹

MUDr. Lucia Mistríková^{1,2}

MUDr. Dávid Baláž¹

MUDr. Peter Sabaka¹

MUDr. Marián Zelina¹

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.³

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,

mim. prof.¹

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.¹

¹II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

²Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Košice

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

andrej.dukat@sm.unb.sk