

tásoktól való félelem, a nem kellő tájékoztatás és ismeret hiányakor fellépő mellékhatás is oka a sikertelen terápiának, mert a beteg nem fogja a gyógyszert szedni.

Tehát a célvérnyomás elérését elsősorban a képzett orvos és az együttműködő és képzett beteg kapcsolatától, a megfelelő orvos-beteg együttműködéstől várhatjuk. Az „Éljen 140/90 Hgmm alatt!” Program éppen ezt az együttműködést szeretné erősíteni, befolyásolva ezzel a sikeresebb terápiára a beteget és az orvost is.

A program a kezelt hypertoniás betegek terápiás együttműködését javító tudományos és gyakorlati program. Célja, hogy emeljük az egészségben megélt életevek arányát, javítsuk a kezelt hypertoniás betegek életkilátásait és életminőségüket, emeljük a hypertoniás betegek és a kezelőorvosok ismeretét a hypertonia helyes kezeléséről és a kezelés fontosságáról és eszközöket biztosítsunk az együttműködés javításához, a megfelelő terápiás vérnyomásérték eléréséhez.

Irodalomjegyzék:

1. C Farsang, S Alföldi, I Barna, P E Finta, J Kapocsi, J Kishegyi, I Kiss, G Lamm, E Östör, F Tamás L. Tornóci on behalf of the Effective Control of Hypertension Projects (ECHP) team: *Effective control of hypertension: a project of the Hungarian society of hypertension*, baseline data J Human Hypertens 2004; doi:10.1038/sj.jhh.1001695
2. A. Tislér, L. Kerkovits, C. Farsang, I. Kiss. The GAP Project of Hungarian Society of Hypertension: *Why do the family practitioners not reach the target blood pressure?* 19th Scientific Meeting of the International

- Society of Hypertension – 12th European Meeting on Hypertension: European Society of Hypertension, 2002. június 23-27., Prága. Előadás
3. Kiss I., Jánosi I., Kékes E.: *Mi jellemzi a hypertoniás betegeket Magyarországon?* Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. I. rész. Háziorvos Továbbképző Szemle, 2003; 8: 771-774.
4. Kékes E., Jánosi I., Kiss I.: *Mi jellemzi a hypertoniás betegeket Magyarországon?* Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. II. rész. Háziorvos Továbbképző Szemle, 2003; 8:
5. Derizd T., Dannenberg AI, Engel A. *Blood pressure levels in persons 18-74 years of age in 1976-1980 Vital and Health Statistics US Washington 1986 NHANES II.*
6. Frankó E. Homor Zs. Lengyelne KS. *Szív- és érrendszeri betegségek és halálozások helyzete a közép-magyarországi régióban Magyar Hypertonia Társaság XI. Kongresszusa.* 2003. Előadás.
7. ESH Guidelines Committee. *Guidelines for the management of arterial hypertension* J Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
8. *A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei – A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása.* Szerk.: Kiss I. Hypertonia és Nephrologia 2004; 8 (S2): 13-52.
9. Kannel WB. *Hypertensive risk assessment: Cardiovascular risk factors and hypertension* J Clin Hypertension 2004; 6: 393-399.
10. Neaton JD, Wentworth D. *Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 318,099 white men Arch. Int. Med.* 1992; 152: 56-64 MRFIT study
11. Balogh S., Hajdú E., Jánosi I.: *Kardiovaszkuláris kockázati tényezők felmérése.* Med Univ 2003; 36: 143-150.
12. Kékes E, Czuriga I. *Metabolikus szindróma Klinikai kép, diagnózis, patomechanizmus.* LAM 2004; 14: 7-19.

13. Kékes E. *A főbb rizikófaktorok vizsgálata hypertoniás populációban* Hypertonia és Nephrologia 2000; 4: 20-30.
14. Kékes E. Balogh S. Császár A. *A kardiovaszkuláris rizikóbecslés, mint a prevenció első lépése a háziorvosi praxisokban indított program* Metabolizmus 2004; Suppl/2: 1-5.
15. Grundy SM. *Primary Prevention of Coronary Heart Disease Integrating Risk Assessment with Intervention Circulation* 1999; 100: 988-998.
16. Conroy RM, Pyörälä K., Fitzgerald AP. *Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
17. O'Brian E., Waeber B., Parati G. et al. *Blood pressure measuring devices: recommendations of ESH Brit Med J* 2001; 322: 531-538.
18. Kékes E. *A vérnyomás mérés módszerei.* Hypertonia 2000. (Szerk. Székács B.) Promenade Publ. House. Budapest 1997. pp. 27-37.
19. Kjel A. Johnson, Pharm.D., Deborah J. Partsch, Pharm.D., Patrick Gleason, Pharm.D., and Kelly Makay, B.S.Pharm., M.B.A. *Comparison of Two Home Blood Pressure Monitors with a Mercury Sphygmomanometer in an Ambulatory Population Pharmacotherapy* 1999; 19: 333-339.
20. Reims H., Fossum E., Kjeldsen SE., Julius S. *Home blood pressure monitoring Blood Pressure* 2001; 10: 271-277.
21. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials Lancet* 2000; 355: 865-72.
22. Düsing R, Weisser B, Mengden T et al. *Changes in antihypertensive therapy—the role of adverse effects and compliance Blood Press* 1998; 7: 313-315.
23. Skaer TL, Sclar DA, Robison LM et al. *Clin Ther* 1993; 15: 715-725.
24. Mallion JM, Dutrey-Dupagne C, Vaur L et al. *Benefits of electronic pillboxes in evaluating treatment compliance of patients with mild to moderate hypertension J Hypertens* 1996; 14:137-144.

Dr. Pál Kára, Dr. Dénes László

A hyperurikaemia mint rizikófaktor jelentősége esszenciális hipertóniában

Bevezetés

A húgysavszint gyakran magas a fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegekben. Gyakran észlelhető obezitásban, hipertóniában, dyslipidaemiában, inzulinrezisztenciában

(metabolikus szindrómában) szenvedőknél. Figyelemre méltó az a tény, mely szerint számos tanulmány azt sugallja, hogy a hyperurikaemia nem csupán fokozza a kardiovaszkuláris kockázati tényezők kedvezőtlen hatását, de önálló rizikófaktor is.^{1,2,3,4,5}

Kapcsolata az esszenciális hipertóniával bonyolult, és egyelőre még nem teljesen tisztázott.

Már 1879-ben a Lancet-ben *Mahomed* közölte azt a megfigyelést, miszerint a köszvényben szenvedők családjában gyakrabban fordul elő magas vérnyomás, és ezért az emelkedett húgysavszintnek tulajdonított fontos szerepet.⁶ Száz évvel később *Fessel* tíz éves után követéses vizsgálata felhívta arra a figyelmet, hogy a hyperurikaemiás betegekben átlagosan tízszeresére nő az artériás hipertenzió kialakulásának kockázata.⁷ Az 1950-es

Dr. Pál Kára, Dr. Dénes László
Mohács Város Kórháza, Belgyógyászat
7700 Mohács, Szepessy tér 7.

évek elején *Levine* felismerte, hogy a koronáriabetegségben szenvedők húgysavszintje jelentősen magasabb, mint az azonos életkorú és nemű kontroll személyeké.⁸ Ugyanakkor az is tény, hogy esszenciális hipertóniás betegekben a köszvény háromszor gyakrabban fordul elő, mint a normotenzív egyénekben.⁹ Az első klinikai megfigyeléseket követő újabb, célzott epidemiológiai vizsgálatok is támogatják azt a feltételezést, hogy a magas szérumsavszint a hipertóniával összefüggő morbiditás és mortalitás független rizikótényezője.^{10,11}

A hipertónia több, részben még ismeretlen mechanizmus révén emeli a húgysavszintet, de újabb vizsgálatok alapján etiológiai szerepet is játszhat a magas vérnyomás kialakulásában.

Irodalmi adatok alapján a nem kezelt hipertóniásoknál 25%-ban, a kezelt betegek 50%-ában, míg a hipertenzív vesebetegekben, veseelégtelenségben szenvedők 75%-ánál észleltek hyperurikaemiát.^{12,13,14,15}

Mi a hyperurikaemia patofiziológiai mechanizmusa esszenciális hipertóniában?

A húgysav az étkezés során bekeverülő és a szervezetben szintetizálódó purinok végterméke az embernél. A purinok lebomlása során a húgysav a xantinból képződik xantin-oxidáz hatására. Emberben genetikai mutáció következtében az urokináz enzim hiányzik, ezért a húgysav nem bomlik le. A hyperurikaemia oka lehet a fokozott bevitel, a purinban gazdag étrend, valamint a fokozott purin lebomlás, melyet leggyakrabban sejt-, szövetszétésés okoz. A leggyakoribb ok azonban a csökkent kiválasztás a vesén keresztül.

A hipertóniás betegek emelkedett szérumsavszintje legvalószínűbben a kóros renális haemodinamikát tükrözi. Ezt a tényt az alábbi vizsgálatok támasztják alá:^{16,17}

1. Csak hipertóniás hyperurikaemiás betegeknek mutatták ki a renális vaszkuláris rezisztencia növekedését, normourikaemiásoknál nem.

2. A hyperurikaemia egyenesen arányos a renális vaszkuláris rezisztenciával, és fordítottan a vese vérátáramlásával.¹⁸

3. Esszenciális hipertóniában a mikroalbuminuria vaszkuláris károsodásra utal, és szignifikáns össze-

függést találtak a mikroalbuminuria és a szérumsavszint között.¹⁹

4. A hyperurikaemiás betegeknek észlelhetők a legsúlyosabb renális és szisztémás vaszkuláris eltérések.²⁰

5. Hyperurikaemiával járó familiáris nephropathiában a kóros renális haemodinamika megelőzi a húgysavanyagcsere zavarát.²¹

Hipertóniában a magas húgysavszint legvalószínűbben a vese érrendszerének érintettségét jelzi. A húgysavkiválasztás legalább négy komponensből álló folyamat eredménye. A vese vérátáramlásának függvényében a szérumsavszint szabadon filtrálódik a glomerulusokban, így gyakorlatilag 100%-a megjelenik a glomerulusszűrletben. A glomerulusfiltrátum húgysavtartalmának mintegy 99%-a a proximális tubulus szakaszokban reabszorbeálódik. A glomeruláris szűrletben lévő húgysavmennyiség tubulárisan szekretálódik, majd a szekretált húgysav 40%-a reabszorbeálódik. A posztsekreációs reabszorpció helye a proximális tubulus, a Henle kacs, a disztális tubulus és a gyűjtőcsatorna. A glomerulusfiltrátumba kerülő húgysavmennyiség 10%-a ürül a vizelettel. A kiválasztott húgysavmennyiség a szekréció és a tubuláris reabszorpció egyensúlyától függ.

Amennyiben csökken a vese vérátáramlása, mely mikrovaszkuláris károsodáson keresztül szöveti ischemiához vezet, a renális uráttranszport zavara következtében emelkedik a húgysavszint. A magas vérnyomásban szenvedők szérumsavszintje leginkább a renális kortikális hypoperfúciónak tulajdonítható. A peritubuláris kapillárisok vérellátása ugyanis a glomerulusokon keresztül valósul meg, így a szűkült érrendszer következtében a húgysavkiválasztás jelentősen csökken a szekretoros helyeken. A glomerulárisan filtrált húgysav a végleges kiválasztásban csak minimálisan vesz részt, tekintettel a csaknem teljes tubuláris reabszorpcióra, ezért a hipertenzio miatt kisebb GFR önmagában nem, csupán a változott tubuláris hatás miatt okoz hyperurikaemiát. Amikor viszont már a hipertónia okozta vesekárosodás előrehaladtával a glomerulusok száma jelentősen csökken, maga a glomerulus működés kiesése is hozzájárul a szérumsavszintjének emelkedéséhez. Ugyanakkor az ischemia

miatt az ATP fokozottan bomlik le adeninné, xantinná, illetve fokozódik a xantin-oxidáz keletkezése is, így együttesen növelik a húgysav képződését.

A másik mechanizmus, mely hipertóniásokban hyperurikaemiához vezethet, az extracelluláris folyadékter redukciója. /Ez a mechanizmus érvényesül diuretikumok alkalmazása esetében is./²²

A vaszkuláris elváltozások hyperlipidaemia társulása esetén még fokozottabban érvényesülhetnek. A glomerulusok basalmembránjának megvastagodásával és mezangiális proliferációjával glomeruláris hyalinózis lakul ki. A korai és súlyosabb szklerotikus léziók előrehaladását a társuló hipertónia és az esetlegesen fennálló diabetes mellitus okozta angiopathia tovább ronthatja.²³

Hipertóniában gyakran találunk szelektív inzulinrezisztenciát és hyperinzulinaemiát. A szelektív hyperinzulinaemia azt jelenti, hogy az inzulin képtelen glukózfelvételt eredményezni, miközben egyéb hatásai, mint a renális nátriumretenció megtartottak. Az antinatriuretikus hatás kimutatható anélkül, hogy a szérumsavszint, a GFR, vagy a vese vérátáramlása lényegesen változna. Az inzulin renális nátrium retináló hatása összefügg az intracelluláris pH növelő képességével, és ennek következtében nő a húgysav aktív reabszorpciója. Ezen mechanizmus az, mellyel az inzulinrezisztencia és hyperurikaemia is összekapcsolható.^{24,25}

A fenti mechanizmusok alapján feltételezhető, hogy a hipertóniás betegekben a húgysavszint prognosztikai jelentőségű, a renális vaszkuláris érintettség szempontjából.

Legújabb vizsgálatok és epidemiológiai adatok is amellel szólnak, hogy a hyperurikaemia nemcsak következménye, hanem oka is lehet a hipertóniának.²⁶ A húgysavszint jelentős, tartós emelkedése is hipertóniához vezethet. Lehetséges patomechanizmus a húgysav gyulladáskeltő hatásán alapszik. Bonyolult mértékét meghaladó húgysavszint esetén az antioxidáns hatás elvész, és fokozódik a reaktív oxigénszármazékok (szuperoxid, hidrogén-peroxid, és hydroxil gyökök) képződése. Az emelkedett húgysavszint már jelentős prooxidáns hatásokkal rendelkezik.²⁷ Két fontos vasoaktív mediátor a renin és a

NOS1 (nitrogén-monoxid szintetáz) renális expressziója is csökken. Fokozódik a thrombocyták adhéziós, aggregációs készsége. Gátolja az endothelsejtek proliferációját, így az endotheliális diszfunkció, az atheroszklerózis kialakulásában és progressziójában is fontos szerepet játszik.^{28,29}

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a húgysavszint és kardiovaszkuláris események között jelentős összefüggés mutatható ki. Előrejelzője lehet a fokozott kardiovaszkuláris rizikónak, ugyanakkor súlyosbíthatja a már meglévő kockázatot. Esszenciális hipertónia fennállása esetén előre jelzi a renovaszkuláris érintettséget, de fontos etiológiai szerepet is játszhat a hipertónia kialakulásában.

Felmerül a kérdés, szükséges-e a hyperurikaemia csökkentése a kardiovaszkuláris rizikó, a hipertóna kialakulásának csökkentésének reményében?

A szérumban húgysavszint csökkentése az étrenddel legfeljebb 20%-kal lehetséges. További csökkentés a húgysavürítés fokozásával lehetne, de ilyen termék Magyarországon nincs forgalomban. A másik lehetőségünk a húgysav képződésének gátlása. A leggyakrabban erre a célra a xantin-oxidáz gátló allopurinolt használjuk. Az allopurinol kedvező hatása, az igen erős antioxidáns hatásával is kapcsolatos lehet. A reaktív oxigénszármazékok vérkoncentrációja esszenciális hipertóniás betegekben és hipertóniás kockázattal rendelkező normotóniás egyéneken emelkedett. Amennyiben ezen folyamatban a húgysav részvétele jelentős, felmerül a kérdés, hogy a tünetmentes hyperurikaemiás betegeknek el kellene kezdeni az allopurinol adását. Elképzelhető, hogy szuboptimális kardioprotektív hatásai miatt az antihipertenzív kezelést ki kell egészítenünk, hiszen a húgysavszint és oxidatív melléktermékeinek csökkentése elősegítheti a kezelés maximálisan kedvező kardiovaszkuláris hatásainak elérését.

Kiseb mértékben ugyan, de egyéb terápia során is észleltek húgysavszint csökkenést. Az inzulin érzékenységet fokozó glitazonokkal közvetett módon csökkenthető a húgysavszint, a tubuláris reabszorpció csökkentésén keresztül.

A gyakran alkalmazott ACE gátlók és kalciumcsatorna gátlókkal nem írtak le hasonló eredményeket. Ugyanakkor az angiotenzinreceptor-gátló losartan urikozuriás hatása bizonyított, és a szérumban húgysavszintet is csökkenti. Ellensúlyozni képes a thiazidok húgysavszintet emelő hatását is.³⁰

A rendelkezésre álló adatok egészében támogatják, hogy a szérumban húgysavszint hasznos elem a kardiovaszkuláris kockázat meghatározásában. Ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a hyperurikaemia befolyásolása képes-e a hipertóniát megelőzni.

A szérumban húgysav meghatározása, változásának nyomonkövetése hasznos információt nyújt, mint lehetséges új rizikófaktor esszenciális hipertóniás betegeinknél.

Irodalomjegyzék:

- Bengtsson C, Lapidus L, et al: *Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death*. Acta Med Scand. 1988; 224: 549-555.
- Fessel WJ: *High uric acid as an indicator of cardiovascular disease*. Am J Med. 1980; 68: 401-404.
- Freedman DS, Williamson DF, et al: *Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease*. A J Epidemiol. 1995; 141: 637-644.
- Celluton BF, Larson MG, et al: *Serum uric acid and risk factor for cardiovascular disease and death*. Ann Intern Med. 1999; 131: 7-13.
- Alderman MH: *Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease*. Curr Hypertens. Reports 2001; 3: 184-189.
- Mahomed F: *On chronic Bright's disease, and its essential symptoms*. Lancet 1879; 1: 399-401.
- Fessel WJ: *High uric acid as an indicator of cardiovascular disease*. Independence from obesity. Am J Med. 1980; 68: 401-404.
- Gertler MM, Garn SM, et al: *Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary artery disease*. An Intern Med. 1951; 34: 1421-1431.
- Campion EW, Glynn RJ, et al: *Asymptomatic hyperuricaemia. Risks and consequences in the normative aging study*. Am J Med. 1987; 82: 421-426.
- Brand FN, McGee DL, et al: *Hyperuricaemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study*. Am J Epidemiol. 1985; 121: 11-18.
- Levine W, Dyer AR, et al: *Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry*. J Clin Epidemiol. 1989; 42: 257-267.
- Franse LV, Pahor M, et al: *Serum uric acid diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. J Hypertens. 2000; 18: 1149-1154.
- Verdecchia P, Schillaci G, et al: *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study*. Hypertension 2000; 36: 1072-1078.
- Iossa F, Farinero E, et al: *Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart Study*. J Hum Hypert. 1994; 8: 677-681.
- Sundström J, Sullivan L, et al: *Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence*. Hypertension 2005; 45: 28-33.
- Ruilope LM, Campo C, et al: *Blood pressure and renal function: therapeutic implications*. J Hypertens. 1996; 14: 1259-1263.
- Ruilope LM, Garcia-Puig J: *Hyperuricaemia and renal function*. Curr Hypertens. Reports. 2001; 3: 197-202.
- Messeri FH, Frohlich ED et al: *Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement*. Ann Intern Med. 1980; 93: 817-821.
- Mattei P, Arzilli F, et al: *Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension*. Eur J Clin Invest. 1997; 27: 755-760.
- Ward HJ: *Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension*. Lancet 1998; 352: 670-671.
- Puig J, Miranda ME, et al: *Hereditary nephropathy associated with hyperuricaemia and gout*. Arch Intern Med. 1993; 153: 357-365.
- Rosivall L, Kiss I, et al: *Nephrologia 2003*; 395-400. Budapest Medintel.
- Reaven GM: *The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X*. Am J Kidney Dis. 1997; 30: 928-931.
- DeFronzo R: *The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications*. Diabetologia 1981; 21: 165-171.
- Rocchini AP: *The relationship of sodium sensitivity to insulin resistance*. Am J Med Sci 1994; 304(suppl): 575-580.
- Johnson RJ, Feig D, et al: *Resurrection of uric acid as a causal risk factor for essential hypertension*. Hypertension 2005; 45: 18-20.
- Johnson RJ, Kang D, et al: *Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?* Hypertension 2003; 41: 1183-1190.
- Warning WS, Webb DJ, et al: *Effect of local hyperuricaemia on endothelial function in the human forearm vascular bed*. Brit J Clin Pharmacol. 2000; 49: 511.
- Mazzali M, Kanellis J et al: *Hyperuricaemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism*. Amer J Physiol Renal Physiol. 2002; 282: F991-F997.
- Alderman M, Alyer KJV: *Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan*. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 369-379.