

Urinsyre som kardiovaskulær risikofaktor. Har medikamenter effekt?

Knud Landmark, Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo og Aud Høieggen, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Høyt serum-urinsyrenivå er definert som verdier over 350 og 450 $\mu\text{mol/l}$ hos henholdsvis kvinner og menn (1). Ca. 5 % av befolkningen i vestlige land har hyperurikemi som kan skyldes enten redusert renal utskilling eller økt purinmetabolisme (2). Hos hypertonikere har ca. 25 % forhøyede urinsyreverdier (3).

Materiale og Metode

Grunnlaget for artikkelen er litteratursøk i Pubmed med et skjønsmessig utvalg av artikler basert på forfatternes egen erfaring innen området.

Kliniske studier

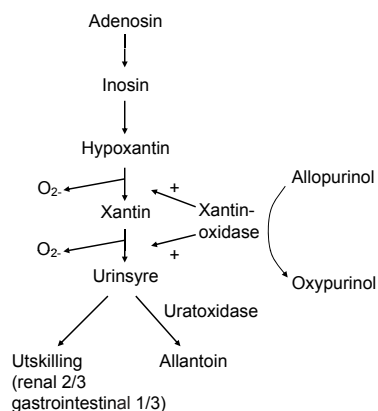
Hyperurikemi er forbundet med hypertensjon, nyresykdom og kardiovaskulære hendelser (4). Hos hypertonikere økte høye urinsyreverdier risikoen for kardiovaskulære hendelser og total død (5). Hos velbehandlede hypertonikere var økende urinsyreverdier forbundet med kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag, ustabil angina pectoris, hjertesvikt og død av alle andre kardiovaskulære årsaker) og det uavhengig av diuretikamedikasjon og andre kardiovaskulære risikofaktorer (6). Urinsyrenivået er, uavhengig av andre kardiovaskulære risikofaktorer, en sterk prediktor for hjerneslag hos individer både med/uten diabetes mellitus (7, 8). Høye verdier er forbundet med dårlig prognose ved kronisk hjertesvikt, og forholdet mellom urinsyre og overlevelse er gradert (9). Hos pasienter med påvist koronarsykdom var stigende urinsyreverdier en uavhengig prediktor for mortalitet (10),

og hos infarktspasienter med kompliserende hjertesvikt var langtids overlevelse redusert hos individer med de høyeste urinsyreverdiene (11).

I en pasient-kontroll-studie og i en metaanalyse av 15 prospektive studier (9 458 tilfeller og 155 084 kontroller) var det imidlertid ingen sikker sammenheng mellom hyperurikemi og koronar hjertesykdom (12). Andre studier har kommet til motsatte resultater (13, 14). 5 926 individer ble fulgt i 16,4 år, og i dette tidsrommet døde 731 av kardiovaskulær sykdom (13). Det var en sterk, signifikant, spesifikk og uavhengig sammenheng mellom urinsyrenivået og kardiovaskulær død. I *The Health Professionals Follow-up Study* ble 51 297 menn fulgt i 12 år (14), og individer med urinsyregikt hadde høyere dødelighet av alle årsaker inklusive kardiovaskulær død og koronardød.

Patofysiologiske mekanismer

Enzymet xantinoxidase (XO) katalyserer omdannelsen av hypoxantin til xantin og videre til urinsyre, og ved begge trinnene dannes et fritt oksygen-radikal (O_2^-) (figur 1) (15). En signifikant korrelasjon mellom urinsyre og flere inflammatoriske markører er påvist hos eldre individer (16). Forhøyet urinsyre kan også være et tegn på redusert nyrebloodgjennomstrømming og nedsatt glomerulær filtrasjon, som er assosiert med økt kardiovaskulær risiko. Urinsyre kan øke blodplateaggregasjonen og proliferasjonen av glatte muskelceller samt forsterke trombosetendensen (8, 15, 17).



Figur 1. Skjema over purinmetabolismen

Behandling

Dyreeksperimentelle studier

Hos rotter med eksperimentelt utløst hjerteinfarkt bedret behandling med XO-hemmeren allopurinol venstre ventrikkels hemodynamikk og funksjon samt forhindret remodelering av ventrikkelen, sannsynligvis relatert til reduksjon av reaktive oksygenforbindelser (18). Hos hunder med hjertesvikt var XO-aktiviteten firedoblet, og her reduserte allopurinol oksygenbehovet med 49 % og økte den mekaniske effekten med 122 % (slagarbeid/oksygenforbruk) (19). I en annen studie bedret allopurinol venstre ventrikkels systoliske funksjon hos hunder med hjertesvikt (20). Hemming av enzymet urikase fører til hyperurikemi hos rotter. En amerikansk forskergruppe har benyttet seg av dette og har blant annet vist at blodtrykket økte med økende urinsyreverdier (21). Etter behandling med allopurinol eller et urikosurisk medikament falt blodtrykket hos rottene.

I et annet rotteforsøk var hyperurikemi ledsaget av fortykkelse av nyrenes afferente arterioler og forstyrrelser i deres autoregulatoriske responser, hvilket resulterte i glomerulær hypertensjon (22). Allopurinol forhindret disse strukturelle og funksjonelle forandringene.

Humane studier

Hos pasienter med kronisk hjertesvikt og hyperurikemi bedret allopurinol 300 mg/dag endotel-funksjonen samt systemisk og lokal blodstrøm (23). Markører på oksidativt stress ble redusert. Forbehandling med allopurinol reduserte danningen av frie oksygenradikaler og økte venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon hos pasienter med akutt hjerteinfarkt behandlet med perkutan koronar intervensjon (PCI) (24). Liknende funn er gjort i andre studier. I forhold til placebo økte allopurinol minuttvolumet hos koronaropererte pasienter, og økningen av tiobarbitursyre-reaktive substanser (markører på oksidativt stress) fantes bare hos placebobehandlede pasienter (25). I en randomisert, placebokontrollert, dobbelt-blind studie reduserte oxypurinol hos pasienter med hjertesvikt etter én måned urinsyrenivået og økte venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) hvor denne var $\leq 40\%$ (26).

En oversikt basert på flere mindre studier viste at koronaropererte pasienter behandlet med allopurinol 600 mg preoperativt og på

selve operasjonsdagen, hadde redusert sykehushmortalitet, færre arytmier, redusert produksjon av frie oksygenradikaler og bedret venstre ventrikkelfunksjon (27).

I LIFE-studien (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*), der atenolol ble sammenliknet med angiotensin II-hemmeren losartan, var det en 15 % lavere risiko for det primære endepunktet (kardiovaskulær død, slag eller hjerteinfarkt) i losartangruppen (28). Etter justering for kliniske variabler var urinsyre ved studiens start hos kvinner, men ikke hos menn, en statistisk signifikant økt risiko for det primære endepunktet. Losartan reduserer reabsorpsjonen av urinsyre i tubuli og øker dermed urinsyreutskillingen. Etter 4,8 år var økningen i urinsyreverdiene signifikant lavere i losartangruppen, og på bakgrunn av denne forskjellen kunne man statistisk beregne at 29 % av behandlingseffekten i LIFE-studien kunne tilskrives forskjellen i urinsyrenivået. Vektøkningen i atenololgruppen var helt ubetydelig, og kunne ikke forklare det dårlige resultatet i denne gruppen. Kreatinin steg like meget i begge gruppene. Disse funnene indikerer at reduksjon av urinsyrenivået ved økt ekskresjon kan ha en kardiovaskulær beskyttende effekt. Også atorvastatin er urinsyresenkende hvilket kan forklare noe av statinets gunstige effekt (29).

I en dobbelt-blind, placebokontrollert, overkryssingsstudie hos 30 ungdommer med hyperurikemi og hypertensjon fant man et signifikant fall i kontorblodtrykk så vel som ambulatorisk blodtrykk etter behandling med allopurinol (30). Urinsyrenivået falt i løpet av fire uker fra 415 $\mu\text{mol/l}$ til 250 $\mu\text{mol/l}$. Forfatterne konkluderte med at den relative blodtrykksreduksjonen som ble observert hos allopurinolbehandlede pasienter, var lik den som er observert med konvensjonelle antihypertensive preparater.

Konklusjon

Flere kliniske studier indikerer at hyperurikemi er en uavhengig risikofaktor ved kardiovaskulære sykdommer og død (1, 8, 9). Det kan synes som om gunstige kardiovaskulære effekter av XO-hemmere, særlig i høye doser, finnes hos pasienter med forhøyede urinsyreverdier, lav LVEF og der behandlingen har pågått over et lengre tidsrom (26, 31-33). Man mangler foreløp-

pig nok solide data for å anbefale behandling av asymptomatisk hyperurikemi.

Enkelte forfattere har vært bekymret over at XO-hemmere kan ha alvorlige bivirkninger. I et leserinnlegg i JAMA konkluderte imidlertid Feig og Johnson (34) med følgende: "Although allopurinol can be toxic, it has been safely given to thousands of individuals without adverse effects for the treatment of gout and tumor lysis syndrome, and so it should not be dismissed out of hand".

Litteratur

- Høieggen A, Os I, Kjeldsen SE. Urinsyre – verre enn vi trodde? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1330-2.
- Slot O. Hyperurikæmi. Ugeskr Læger 1994; 156: 2396-2401.
- Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate excretion. Nephron 1991; 59: 364-8.
- Johnson RJ, Kang D-H, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41: 1183-90.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study. Hypertension 2000; 36: 1072-8.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S et al. Serum uric and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 144-50.
- Lehto S, Niskanen L, Ronnema T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke 1998; 29: 635-9.
- Milionis HJ, Kalantzi KJ, Goudevenos JA et al. Serum uric acid levels and risk for acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. J Intern Med 2005; 258: 435-41.
- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991-7.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89: 12-7.
- Pedersen A-B, Kjølner E, Jørgensen S et al. Serum uric acid as prognostic marker in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2000; 2: 63.
- Wheeler JG, Juzwishin KDM, 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 Medicine 2005; 2: 1-13.
- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283: 2404-10.
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007; 116: 894-900.
- Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation 2003; 107: 1951-3.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J 2006; 27: 1174-81.
- Høieggen A, Fossum E, Reims H et al. Serum uric acid and haemorrheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy. Blood Press 2003; 12: 104-10.
- Mellin V, Isabelle M, Oudot A et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 1544-50.
- Ekelund UEG, Harrison RW, Shokek O et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. Circ Res 1999; 85: 437-45.
- Ukai T, Cheng C-P, Tachibana H et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. Circulation 2001; 103: 750-5.
- Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101-6.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. Kidney Int 2005; 67: 237-47.
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart

- failure. Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619-24.
24. Guan W, Osana T, Kamada T et al. Effects of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 699-705.
 25. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM et al. Allopurinol pre-treatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 248-56.
 26. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Cardiac Fail* 2006; 12: 491-8.
 27. Weimert NA, Tanke WF, Sims JJ. Allopurinol as a cardioprotectant during coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1708-11.
 28. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-9.
 29. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 589-99.
 30. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effects of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924-32.
 31. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87: 229-34.
 32. Hare JM, Mangal B, Brown J et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2301-9.
 33. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A et al. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 444-52.
 34. Feig DI, Johnson RJ. Allopurinol and the role of uric acid in hypertension. *JAMA* 2009; 301: 270-1.

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia/Pfizer, Solvay Pharma og Leo Pharma, Aud Høiegggen har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra MSD, Sanofi Aventis, AstraZeneca, Novartis, Abbot, Nycomed, Swedish Orphan og Amgen, og hun har deltatt i LIFE-studien.



A "gentleman's agreement" is a deal which neither party cares to put in writing



"Women who seek to be equal to men lack ambition."



He who dies with the most toys is still dead.



Hvis svømming er så sunt for figuren, hvorfor ser da hvalen slik ut?



Appelsintrærne bugner av frukt og grønnsaker. (Star Tour brosjyre)



Det er med årene som med drammene - det er de siste som tar knekken på en.