

SZAMOSI SZILVIA DR.

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

# A HYPERURIKAEMIA KEZELÉSE: FÓKUSZBAN A KARDIOVASZKULÁRIS BIZTONSÁGOSSÁG

A MAGASABB HÚGYSAVSZINT ASSZOCIÁCIÓJA A KÖSZVÉNNYEL RÉGÓTA ISMERT, ÍGY A HÚGYSAVCSÖKKENTŐ TERÁPIÁK SZEREPE A KRÓNIKUS KÖSZVÉNYES ROHAMOK ÉS A KÖVETKEZMÉNYES ÍZÜLETI DESTRUKCIÓ MEGELŐZÉSÉBEN MEGKÉRDŐJELEZHETETLEN. AZ UTÓBBI ÉVEKBE AZONBAN AZ IS VILÁGOSSÁ VÁLT, HOGY AZ EMELKEDETT HÚGYSAVSZINT A KARDIOVASZKULÁRIS (CV), METABOLIKUS ÉS VESEBETEGSÉG KIALAKULÁSÁNAK ÉS PROGRESSZIÓJÁNAK A RIZIKÓJÁT IS FOKOZZA. MIUTÁN SZÁMOS EVIDENCIA LÁTOTT NAPVILÁGOT ARRA NÉZVE, HOGY A HYPERURIKAEMIA FÜGGETLEN RIZIKÓFAKTORNAK TEKINTHETŐ A CV MEGBETEGEDÉSEK ESETÉN, ÍGY FELTÉTELEZHETŐEN A KÖSZVÉNY KEZELÉSÉN TÚL A XANTIN-OXIDÁZ-INHIBITOROK (XOI) HASZNÁLATÁNAK A CV PREVENCIÓBAN IS FONTOS SZEREPÜK LEHET, AZONBAN ENNEK MEGERŐSÍTÉSÉRE TOVÁBBI VIZSGÁLATOK SZÜKSÉGESEK. MINDENESETRE NEM VÉLETLEN, HOGY AZ EURÓPAI REUMAELLENES LIGA (EULAR) KÖSZVÉNY KEZELÉSÉRE VONATKOZÓ AJÁNLÁSÁBAN KÜLÖN PONTKÉNT SZEREPEL A KOMORBIDITÁSOK ÉS A CV RIZIKÓFAKTOROK SZŰRÉSE, ÉS EZEK CÉLZOTT KEZELÉSE. **KULCSSZAVAK: HYPERURIKAEMIA, KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ, XANTIN-OXIDÁZ-INHIBITOR, KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ, KOMORBIDITÁSOK**

**MANAGEMENT OF HYPERURICEMIA WITH A SPECIAL APPROACH ON CARDIOVASCULAR SAFETY.** CAUSATIVE RELATIONSHIP AMONG HYPERURICEMIA, DEPOSITION OF MONOSODIUM URATE (MSU) CRYSTALS, AND GOUT HAS BEEN LONG ESTABLISHED, HENCE THE ROLE OF URATE LOWERING THERAPY (ULT) IN THE PREVENTION OF RECURRENT GOUT FLARES AND DAMAGE TO JOINTS IS UNQUESTIONABLE. ELEVATED LEVELS OF SERUM URIC ACID (SUA) HAVE BEEN DEMONSTRATED TO BE CLOSELY RELATED TO THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR, METABOLIC AND RENAL DISEASE. PRELIMINARY RESULTS FROM DIFFERENT TRIALS HAVE SHOWN A FAVORABLE EFFECT OF URATE-LOWERING TREATMENT IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD) BEYOND THE TREATMENT OF GOUT. OVER THE LAST DECADE, HYPERURICEMIA WAS SHOWN TO BE A STRONG INDEPENDENT RISK FACTOR FOR CVD THOUGH WHETHER XANTINE-OXIDASE INHIBITORS CAN DECREASE CV RISK WARRANTS FURTHER STUDIES. THE NEW EULAR (EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM) RECOMMENDATION FOR THE MANAGEMENT OF GOUT INCLUDES SYSTEMATIC SCREENING OF GOUT PATIENTS FOR ASSOCIATED COMORBIDITIES AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, WHICH SHOULD BE ADDRESSED AS AN INTEGRAL PART OF THE MANAGEMENT OF GOUT.

**KEYWORDS: HYPERURICEMIA, CARDIOVASCULAR RISK, XANTINE-OXIDASE INHIBITORS, CARDIOVASCULAR PREVENTION, COMORBIDITIES**

## BEVEZETÉS

A szervezetben történő húgysav-felhalmozódás következtében kialakuló hyperurikaemia növeli a mononátrium-urát (MNU) kristályok kicsapódásának valószínűségét az ízületekben, a környező lágyrészekben és a parenchymás szervek közül első-

sorban a vesékben. Mindemellert az elmúlt évtizedekben számos kísérletes, és epidemiológiai, valamint klinikai adat gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy a szérum húgysavszint magasabb értéke szoros korrelációt mutat bizonyos kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelenlétével (1, 2). Míg az előrehaladott életkor, férfinem, hipertónia,

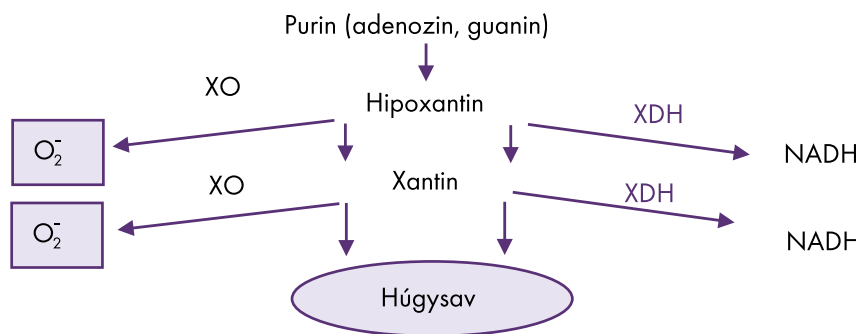
hypertrigliceridaemia, abdominális obesitas, inzulinrezisztencia és következményes metabolikus szindróma régóta ismert független rizikófaktorai a CV megbetegedéseknek (3), addig a hyperurikaemia esetében ez az összefüggés korábban vitatott volt, és csak az elmúlt időszakban jelentek meg evidenciák erre nézve. Jelen

közleményben áttekintjük a hyperurikaemia CV hatásának lehetséges patogenetikai mechanizmusait, és a húgysavcsökkentő XO1-terápia használatával szerzett tapasztalatokat hipertóniás, koronária-érintettségben és szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

### A XANTIN-OXIDÁZ ÉS A HÚGYSAV PATOFIZIOLÓGIAI SZEREPE – EXPERIMENTÁLIS MODELLEK

A húgysav a purinmetabolizmus végterméke, amely egyharmad részben a diétás, kétharmad részben pedig az endogén purin nukleotidok májban, izmokban, bélrendszerben történő lebontásából származik. A húgysav legnagyobb részt a vesén keresztül ürül ki, míg egy kisebb rész a bélrendszeren át. Az emberi szervezetben a purin nukleotidok lebontását a xantin-oxidoreduktáz enzim katalizálja, amelynek fontos szerepe van a hipoxantin xantinná történő átalakításában, illetve ez utóbbi intermedier terméknek a húgysavvá történő degradációjában. A xantin-oxidoreduktáz kétféle, egymásba konvertálható formáját ismerjük, a xantin-dehidrogenázt (XDH) és a xantin-oxidázt (XO) (1. ábra). In vivo az oxidoreduktáz enzim nagyrészt XDH formában van jelen, azonban bizonyos környezeti változások, mint például hypoxia hatására irreverzibilis proteolitikus hasítás, vagy reverzibilis oxidációs folyamat eredményeképpen XO-zá konvertálódik (4). Míg az XDH-enzim működése során nikotinamid-adenin dinukleotid (NADH) keletkezik, addig a XO a működéséhez az elektron akceptor-ként viselkedő molekuláris oxigént használja fel, így a lebontási folyamat melléktermékeként szuperoxid anion és más reaktív oxigéngyökök (ROS) szabadulnak fel (5). A ROS-nak mint később látni fogjuk, fontos szerepe van az endothel-károsodás és következményes koronáriabetegség kialakulásában, emellett a szívizomra hatva a bal kamrai remodelling folyamatát gátolva kontraktilitási zavart, miokardiális fibrosist okoz, amely hozzájárul a szívelégtelenség kialakulásához (6). Az iszkémiás szervi károsodás nemcsak a XO fokozott enzimatiszti-  
vációját vonja maga után, hanem a fokozott ATP-felhasználással járó anaerob metabolikus folyamatok előtérbe kerülésével a húgysavtermelés is fokozódik. Miután a fruktóz és az etanol lebontásához is nagy mennyiségű ATP szükséges, a sok fruktózt tartalmazó üdítőitalok és az alkoholfogyasztás hyperurikaemiát provokáló hatásának ez lehet a biokémiai magyarázata (4). Magának a húgysavnak, mint végterméknek is kiemelt szerepe van az oxidatív folyamatokban, de úgy tűnik, hogy bivalens viselkedést mutat, antioxidáns és prooxidáns tulajdonságokkal egyaránt rendelkezik. A „húgysav paradoxon” sokáig megoldatlan rejtély volt, de ma már az experimentális és humán vizsgálatok eredményeiből is világossá vált, hogy az eltérő viselkedés oka részben a megváltozott környezeti tényezőkben keresendő, és függ a húgysav koncentrációjától és extra- vagy intracelluláris lokalizációjától. Érdekes módon, az extracelluláris miliőben, alacsony koncentrációban antioxidáns hatásokkal bír (7). Gátolja a lipidek és fehérjék peroxidációját, a peroxinitrit indukálta fehérje nitrozilációt és a tetrahidrobio-pterin inaktivációját, amelynek a szabadgyökök hatástalanításában és az átmeneti fémionok megkötésében van rendkívül fontos szerepe. Egészséges önkéntesek és sportolók körében végzett placebo-kontrollált kettős vak vizsgálat eredményei alapján a húgysav és C-vitamin adásával egyaránt ki lehetett küszöbölni az intenzív munkavégzés által indukált oxidatív stressz állapotát, de a húgysav adása mellett szignifikánsan magasabb volt a szérumszabadgyökfogó kapacitása, tehát jobb antioxidáns képességet mutatott a C-vitaminhoz képest (8).

1. ÁBRA: A PURINMETABOLIZMUS SEMATIKUS ÁBRÁJA (4)



Ugyanakkor sokkal több megfigyelés áll rendelkezésre a húgysav prooxidáns hatásairól, amelyet elsősorban magasabb koncentrációban, intracellulárisan figyelhetünk meg. Iszkémiás állapotban a húgysav a reverz koleszterintranszport gátlásával kedvez a lipidoxidáció folyamatának és fontos proinflammatorikus folyamatokat indukál. Az endotheliális sejtekben a húgysav csökkenti a nitrogén-oxid (NO) biohasznosulását, gátolja a sejtek migrációját és proliferációját (9, 10). Rövid időn belül növeli a ROS-termelést, felgyorsítja a humán umbilicalis véna endotheliális sejtek (HUVECs) öregedését és apoptosist, amely anti-oxidánsok, N-acetilcisztein vagy tempol adásával csökkenthető. Humán aortából származó endotheliális sejteken a húgysav csökkenti a mitokondriális DNS és intracelluláris ATP szintjét, és itt is fokozott ROS-termelést figyeltek meg, amely szintén blokkolható volt különféle antioxidánsok adásával (11). Hyperurikaemiás állatmodellekben a szérumszabadgyökfogó kapacitása, tehát jobb antioxidáns képességet mutatott a C-vitaminhoz képest (8).

sal bír az endothelre, és hozzájárul a CV károsodás kialakulásához (12). Az oxidatív stressz befolyásolja a pitvari elektromos aktivitást, megrövidítve az akciós potenciál plátó fázisát kedvez a re-entry kialakulásának, így a pitvarfibrilláció előfordulásának (13).

A vasculatura endothel és simaizomsejtjein túl a húgysav a renalis tubuláris sejtekre, adipocytákra és a hepatocytákra is egyaránt hatással van. Renalis tubuláris sejt kultúrában fokozott epitheliális-mesenchymális transzformáció (EMT) és apoptotikus aktivitás volt megfigyelhető, amelynek hátterében a húgysav-expozíció hatására bekövetkező oxidatív stressz, és következményes E-cadherin szintézis csökkenése áll. Az E-cadherin degradációját gátló antioxidáns, vagy a szerves anion transzporter gátló probenecid adásával a folyamat pozitívan befolyásolható (14). Kínai munkacsoport vizsgálatai alapján bizonyos fenotípusú adipocyták ROS termelése hyperurikaemia hatására a zsírsejtekben történő lokális RAS-aktiváció keresztül valósul meg. Ez egy lehetséges magyarázatként szolgál arra vonatkozóan, hogy a hyperurikaemia hogyan növeli az elhízáshoz társuló inzulinrezisztencia és CV megbetegedések rizikóját (15, 16). A húgysav indukálta NADPH-oxidáz dependens és mitokondrium mediálta oxidatív stressz fontos patogenetikai szereppel bír a hepatocytákban történő zsírfelhalmozódás, a zsírmáj kialakulásában is (17).

### A HYPERURIKAEMIA ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK – EPIDEMIOLÓGIAI ADATOK

Az elmúlt 50 évben számos vizsgálat igazolta a hyperurikaemia, mint független rizikófaktor szerepét a CV betegségek kialakulásában. Az első, erős evidenciával szolgáló nagy populációs felmérés a Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Vizsgálat (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) volt, amelyben 20 729 átlagos 25–74 év közötti egyént vizsgáltak. Ebben a hyperurikaemia független prediktornak bizonyult mind az iszkémiás szívbetegség okozta, mind az összes halálozás tekintetében, de csak nők esetében.

A szérumban húgysavszint 1 mg/dl-es értékkel (=60  $\mu\text{mol/l}$ ) történő emelkedése 48%-kal emelte a koronária-betegség rizikóját. Az összes vizsgált egyént prospektíve tovább követték a Nemzeti Egészségügyi Epidemiológiai Követéses Vizsgálatban (NHANES, National Health Epidemiologic Follow-up Study), és regisztrálták a CV és koronária-betegségek okozta halálozást. Ebben az alvizsgálatban a szérumban húgysav emelkedett szintje mindkét nemből szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a CV mortalitással, függetlenül egyéb, tradicionális CV rizikófaktorok jelenlététől (18). Egy rotterdami prospektív, 4385 beteget magába foglaló vizsgálatban 55 év feletti negatív CV anamnézisű egyént követtek. A kiindulási szérumban húgysav értéke szoros asszociációt mutatott az akut miokardiális infarktus (AMI) és stroke előfordulásával (19). A PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) vizsgálatban szintén megerősítést nyert a húgysavszint és a CV rizikó összefüggése. A 16 éves követés alatt 342 beteg (32%) halt meg CV betegség következtében, akiknek az átlagos húgysavszintje is szignifikánsan magasabb volt a túlélőkhöz képest (13). A fenti vizsgálatokon túl több olyan metaanalízis is megerősítette a hyperurikaemia CV betegségekkel való szoros asszociációját, amelyek összességében több mint 400 ezer beteg adatait vették figyelembe (20). Hasonlóan, a szívelégtelenségben szenvedő betegekben is magasabb húgysavszinteket mértek, amely inverz korrelációt mutat az ejekciós frakció (EF) értékével és független a vesefunkciótól, vagy a diuretikum használatától. Középsúlyos-súlyos szívelégtelenségben a hyperurikaemia rossz prognózist jelent, a halálozás és a szérumban húgysavszint között lineáris összefüggés van (21). A Framingham Offspring Tanulmányban a magasabb tartományba eső húgysavszintekkel (>6,3 mg/dl=378  $\mu\text{mol/l}$ ) rendelkező egyének esetében hatszor magasabb volt a szívelégtelenség incidenciája, mint akiknek alacsonyabb értékeik voltak (<3,4 mg/dl=204  $\mu\text{mol/l}$ ) (22). A fentebb részletezett neurohormonális aktiváció és gyulladás következtében aktiválódott XO és emelkedett húgysavszint és a pitvarfibrilláció (PF) előfordulása között is szoros összefüggés

volt megfigyelhető billentyűbetegség és koronária bypass-műtétet követően (23). Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) vizsgálatban – amelybe 15 382 beteget választottak be – a PF incidenciája a szérumban húgysavszinttel párhuzamosan emelkedett, amelynek egy standard deviációval történő növekedése 16%-os PF-rizikóemelkedést vont maga után (24). Egy néhány éve publikált metaanalízisben 6 keresztmetszeti és 3 kohorsz vizsgálat alapján szintén megerősítést nyert, hogy az emelkedett húgysavszint mellett magasabb a PF relatív rizikója (RR=1,67; 95% CI: 1,23–2,27), mint a normáltartomány esetén (25). Az experimentális modellek ismertetésénél láthattuk, hogy a vazokonstriktió, RAS-aktiváció és az erek falában végbemenő simaizom-proliferáció eredményeképpen a hipertenzió kialakulásának is magasabb a rizikója hyperurikaemia fennállása esetén. Egy 18 prospektív, kohorsz vizsgálatot magában foglaló metaanalízisben Grayson és munkatársai minden 1%-os húgysavszint-emelkedés mellett a hipertenzió 13%-os incidenciája növekedését találták (26). Olasz szerzők nemrégiben publikált vizsgálatában egészséges populációban figyelték meg a szisztolés vérnyomás növekedését a szérumban húgysavszint progresszív emelkedése mellett (27). Több prospektív vizsgálat is megerősítette a hyperurikaemia, mint független rizikófaktor szerepét a hipertenzió kialakulásában (21, 26, 28).

### A XANTIN-OXIDÁZ-INHIBITOROK KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI – EVIDENCIÁK

A jelen klinikai gyakorlatban, az EULAR-ajánlásnak megfelelően a húgysavszint csökkentésére első vonalban választandó urikosztatikus hatású szer az allopurinol (29). Ennek a szernek, és az aktív metabolitjának, az oxipurinolnak a hatékonysága mellett igen kedvező a biztonságossági profilja is. A febuxostat egy újabb, szelektív XO1, amely krónikus veseelégtelenségben, vagy hemodializált betegekben is biztonságosan adható hatékony húgysavszint-csökkentő terápia (30). Az uricosuriás

szerek (probenicid, benzbromaron, legújabbban lesinurad) adása másodvonalban ajánlható, leginkább a fenti XO1-ok intoleranciája esetén. Végül a konvencionális terápiára refrakter esetekben a húgysav metabolizmusát befolyásoló pegloticase, rekombináns urikáz rövid idejű alkalmazása is szükségessé válhat (6).

Miután láttuk, hogy a xantin-oxidáz enzim aktivációja és a hyperurikaemia egyaránt összefüggést mutat bizonyos CV események gyakoribb előfordulásával, és rizikófaktornak tekinthető a hipertónia, koronáriabetegségek, szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció kialakulásában, felmerülhet a kérdés, hogy vajon a húgysavszintet csökkentő szerek, de méginkább a XO1-ok használatával ez a rizikó csökkenthető-e?

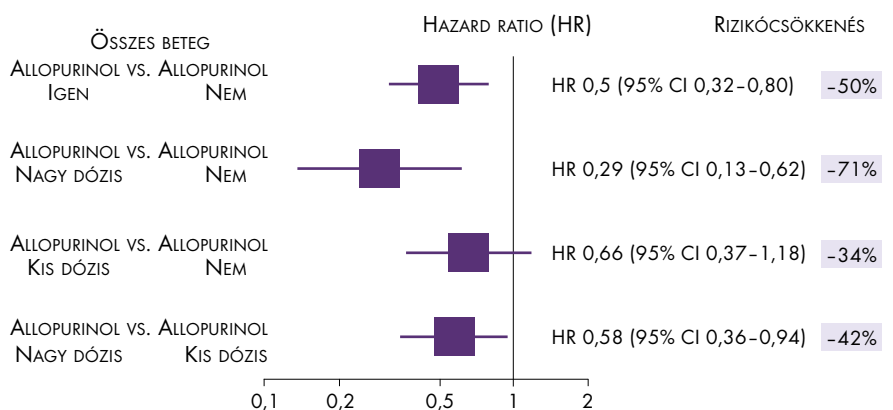
Több vizsgálatban is kimutatták, hogy az allopurinol kezelés javított az endotheliális diszfunkción, míg az uricosuriás hatású probeniciddel nem lehetett ugyanazt a hatást elérni. Tehát az allopurinol hatására bekövetkező xantin-oxidáz-inhibíció az oxidatív stressz csökkentésével a húgysavszintet csökkentő hatásától függetlenül javít az endotelfunkción (31, 32). Ogino és munkatársai egy másik uricosuriás szer, benzbromaron kezelés mellett is hasonló eredményre jutottak; hiába csökkent szignifikánsan a betegek húgysavszintje, a krónikus szívelégtelenség hemodinamikai paramétereiben pozitív változást nem sikerült elérni (33). Az allopurinol kezelés kardioprotektív hatását bizonyítja, hogy egy vizsgálatban a miokardiális infarktusz 20%-os rizikócsökkenését figyelték meg a terápia mellett (34). Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében allopurinol kezelés hatására a flow-mediált vazodilatáció és az augmentációs index javult és MRI-vizsgálattal követve a bal kamrai izomtömeg csökkenését lehetett kimutatni (35). Dilatatív cardiomyopathiában (DCM) 3 hónapos allopurinol kezelés javította a bal kamra-funkciót és a koronáriaáramlás rezerv kapacitását, és a húgysavszint csökkenése szoros korrelációt mutatott a javulás mértékével (36). Idiopátiás DCM-ben az allopurinol rövidtávú adása mellett is javul a bal kamra kontraktilitása az effektívebb oxigénfelhasználás révén, amely arra

enged következtetni, hogy a XO-nak fontos etiológiai szerepe van a szívelégtelenségben létrejövő mechanoneurgetikai szétkapcsolás folyamatában. A koronáriakeringésbe szelektíven juttatott allopurinol hatására a myocardium energiaháztartása javult, amely bizonyítja, hogy a XO fokozott aktivitása specifikusan a szívizomban is fontos patogenetikai szereppel bír (37). Az endothelre és a kamrai izomzatra gyakorolt hatásokon túl a vérnyomás változását szintén érdemes megvizsgálni XO1-terápia adása mellett. Állatkísérletes modellben a hyperurikaemiás patkányok XO1-kezelése csökkentette a vérnyomásértékeket (38). Ezzel összhangban, több, kisebb létszámú humán vizsgálatban a hyperurikaemiás hipertóniás betegek szisztolés és diasztolés vérnyomásértékei szignifikáns csökkenést mutattak allopurinol kezelés hatására szemben a placebóval. Egy 65 év feletti hipertóniás, nagylétszámú (n=4064) betegpopuláción végzett kohorsz vizsgálatban a magasabb dóziszú (≥300 mg/nap) allopurinol rizikócsökkentő hatását elemezték az alacsonyabb dóziszú (<300 mg/nap) és az allopurinol kezelésben nem részesült kontrollcsoportokhoz (kohorsz) képest (39). Az allopurinol alkalmazása mellett szignifikáns mértékben alacsonyabb volt a kardiális események (HR: 0,61; 95% CI: 0,43–0,87) és a stroke (HR: 0,50; 95% CI: 0,32–0,80) kockázata, a lehetséges zavaró tényezők figyelembevétele mellett (2. ábra). Ezekért a hatásokért valószínűleg részben a húgysavszint csökkenése felelős, miután az endotheliális NO-szint normalizálásával csökken a renalis

vazokonstriktió és a RAS-aktiváció (39). Ezt támasztja alá az a vizsgálat is, amelyben obes, határérték hipertóniás betegek esetében mind a XO1 allopurinol, mind az uricosuriás probenicid hatékonyan csökkentette a tenzióértékeket (40).

A XO-inhibitorok között az allopurinol és febuxostat viszonylatában kevés olyan összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre, amely a CV rizikóra fókuszálna. Összességében az endothelium-asszociált XO-gátlásban és a vérnyomást csökkentő hatást illetően a febuxostat hatékonyabbnak mutatkozott bizonyos betegpopulációkban. Ez az effektus valószínűleg a febuxostat azon potenciáljával hozható összefüggésbe, hogy a XO-enzimnek mind az oxidált, mind a redukált formáját képes blokkolni, így a ROS képződését is hatékonyabban képes csökkenteni. Egy szívűtéten átesett betegeket vizsgáló tanulmányban a carotis-femorális artériás pulzushullám sebességre kedvezőbben hatott a febuxostat, mint az allopurinol (41, 42). Ugyanakkor a kardiovaszkuláris rizikócsökkentésen túl érdemes néhány szót ejteni a xantin-oxidáz-inhibitorok CV biztonságosságáról is. A CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities) vizsgálatot az Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (Food and Drug Administration, FDA) indítványozta annak eldöntésére, hogy a febuxostat CV biztonságossága összemérhető-e az allopurinollal, azaz a non-inferioritás bizonyítására (43). A vizsgálatban olyan magas húgysavszinttel rendelkező közbélyes betegek

2. ÁBRA: AZ ALLOPURINOL HATÁSA A STROKE KOCKÁZATÁRA HIPERTÓNIÁS BETEGEK KÜLÖNBÖZŐ KOHORSZ CSOPORTJAIBAN (39)



## KÖVETKEZTETÉSEK

ket kezeltek allopurinollal vagy febuxostattal, akiknek korábban major CV esemény (miokardiális infarktus, instabil angina miatti hospitalizáció, stroke, perifériás artériás betegség, diabetes mellitus) szerepelt az anamnézisében. A vizsgálat elsődleges végpontjai az újonnan jelentkező nem fatális kimenetelű AMI, stroke, sürgős revaszkularizációt igénylő instabil angina, vagy a CV haláleset voltak. A vizsgálat alapján elmondható, hogy bár az adverz CV események előfordulása összességében hasonló arányú volt a kétféle XOI-ral kezelt csoportban, mégis a CV halálesetek szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő a febuxostattal kezelt betegek esetében. Emiatt az FDA a CARES-vizsgálat lezárultakor CV biztonsági figyelmeztetést adott ki a febuxostat használatára vonatkozóan a fokozott CV rizikóval rendelkező betegek esetére. A vizsgálatot kapcsolatosan azonban néhány részletet érdemes áttekinteni. A CARES-vizsgálatba eleve magas CV rizikóval rendelkező betegeket vontak be, illetve az eseményeket külön szakemberekből álló bizottság véleményezte. Ugyanakkor a CARES-vizsgálatnak, és az adatok interpretációjának a korlátai közé tar-

tozik, hogy magas arányban fejezték be a betegek idő előtt a kezelést, vagy a követés nem volt lehetséges (43). Összességében tehát a klinikusnak azt kell szem előtt tartani a döntéshozatal előtt, hogy a CARES-vizsgálat eredményei alapján a CV rizikóval rendelkező köszvényes betegek esetében magasabb mortalitás rizikója a febuxostat kezelés mellett az allopurinollal összehasonlítva. Ebben a kontextusban tehát, amennyiben a húgysavcsökkentő terápiát az ajánlásoknak megfelelően XOI-terápiával kezdjük, első vonalban a febuxostat nem ajánlható (44, 45). A közelmúltban publikált FREED (Febuxostat for Cerebral and Cardioresvascular Events Prevention Study) vizsgálat célja a febuxostat kezelés kardiális és renális rizikócsökkentő hatásának igazolása volt az ún. konvencionális kezeléshez (kis dózisu allopurinol és életmódváltás) képest szimptomatikus hyperurikaemiás CV rizikófaktorral rendelkező betegek esetén (46). A febuxostat kezelés hatékonyabban csökkentette a szérumban húgysavszintet és lassította a renális diszfunkció progresszióját, de a kemény primer végpontban nem volt különbség a két ág között (46).

Az első lépések már megtörténtek, hogy a húgysav, mint Janus arcú molekula szerepét pontosabban megismerjük. Az a tény, hogy a hyperurikaemia egészséges emberekben és CV, vagy metabolikus betegségben más-más szereppel bír, feltételezi, hogy az adott mikrokozonyzet, egy ún. molekuláris „switch” mechanizmus révén befolyásolja ezt a folyamatot. A hyperurikaemia oxidatív stresszt provokáló molekuláris mechanizmusa még nem minden részletében ismert, további izgalmas kutatások váratnak magukra még ezen a területen. Számos experimentális és klinikai evidencia mutatja a hyperurikaemia és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szoros korrelációját. A húgysavcsökkentő terápia, elsődlegesen a xantin-oxidáz-inhibitorok használatának jótékony hatásai a húgysavszintre és a CV társbetegségekre szintén bizonyítottak, elsősorban köszvényes betegek esetében. Annak eldöntésére, hogy ezek hosszú távú használata során pontosan milyen CV kimenetelre számíthatunk, mindenképpen további követéses vizsgálatokra van szükség.

## IRODALOM

- Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 175–181.
- Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99: 759–766.
- Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* 2014 Feb; 16: 852954.
- Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Antioxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014 Jun; 12(1): 1–6.
- Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004 Mar 16; 555(Pt 3): 589–606.
- Bove M, Cicero AFG, Borghi C. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibitors on Blood Pressure and Renal Function. *Curr Hypertens Rep* 2017; Oct 25; 19(12): 95.
- Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 4145–4151.
- Waring WC, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 365–371.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 6(12): 3553–62.
- Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28: 1234–42.
- Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol* 2008; 295: F1134–41.
- Borghgi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015 Sep; 33(9): 1729–41.
- Muesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *Eur Cardiol* 2016 Aug; 11(1): 54–59.
- Yu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F471–80.
- Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, Chen B. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine* 2015 Feb; 48(1): 135–42.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939–949.
- Choi YJ, Shin HS, Choi HS, Park JW, Jo I, Oh E-S, et al. Uric acid induced fat accumulation via an induction of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocyte. *Lab Invest* 2014 Oct; 94(10): 1114–25.
- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995 Apr 1; 141(7): 637–44.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006 Jun; 37(6): 1503–7.

20. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2013 Nov; 231(1): 61–8.
21. Volterrani M, Iellamo F, Sposato B, Romeo F. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2016 Jun 15; 213: 20–2.
22. Ekundavo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, Filippatos G, Anker SD, Loyd-Jones DM, Bakris G, Mujib M, Ahmed A. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2010 Jul 23; 142(3): 279–87.
23. Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, Mihos CC, Markou V, Gavrieliatos G, Efremidis M, Sideris A, Kardaras F. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010 May-Jun; 51(3): 209–13.
24. Charles BA, Shriner D, Doumatey A, Chen G, Zhou J, et al. A genome-wide association study of serum uric acid in African Americans. *BMC Med Genomics* 2011 Feb 4; 4: 17.
25. Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2014 Jul; 11(7): 1102–8.
26. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011 Jan; 63(1): 102–10.
27. Cicero AF, Rosticci M, Bove M, Fogacci F, et al. Brisighella Heart Study Group: Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study. *Ann Med* 2017; 49(4): 275–82.
28. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006 Dec; 48(6): 1037–42.
29. Soós B, Szamosi S, Benkő S, Paragh G, Szekanez Z. Recent advances in gout: pathogenesis, diagnosis, comorbidities, treatment. *Orv Hetilap* 2018; 159(40): 1625–1636.
30. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005 Jan-Feb; 12(1): 22–34.
31. Zhang J, Dierckx R, Mohee K, Clark AL, Cleland JG. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2017 Feb; 4(1): 40–45.
32. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering UA. *Circulation* 2006 Dec 5; 114(23): 2508–16.
33. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010 Jan; 3(1): 73–81.
34. Grimaldi-Bensouda L, Alpeirovitch A, Aubrun E, Danchin N, et al. PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* 2015 May; 74(5): 836–42.
35. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 Jul; 22(7): 1382–9.
36. Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, Icli A, Karabacak M, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2012 Nov-Dec; 28(6): 721–7.
37. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001 Nov 13; 104(20): 2407–11.
38. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001 Nov; 38(5): 1101–6.
39. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, Walters MR, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension* 2016 Mar; 67(3): 535–40.
40. Soletsky B, Feig DL. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012 Nov; 60(5): 1148–56.
41. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, Richter U, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int* 2014 Jan; 34(1): 101–9.
42. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy* 2010 Jun; 30(6): 594–608.
43. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018 Mar 29; 378(13): 1200–1210.
44. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol* 2018 Nov; 70(11): 1702–1709.
45. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Members of the FAST Study Group. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014 Jul 10; 4(7): e005354.
46. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, Yokota N, Tokutake E, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J* 2019 Jun 7; 40(22): 1778–1786.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.