

Urīnskābe un ar to saistītie traucējumi

Inga Stukēna.

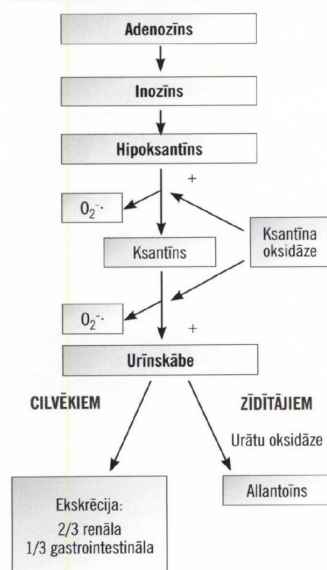
Dr.med., RSU docente, interniste, kardioloģe, Rīgas Austrumu KUS Gailezers Iekšķīgo slimību klīnika, Rīgas 1. slimnīca

Īsumā

Rakstā apskatītas urīnskābes līmeņa izmaiņas cilvēkiem evolūcijas gaitā un tās metabolisms, hiperurikēmijas cēloņi, tās iespējamie pozitīvie un negatīvie efekti un urīnskābes saistība ar metabolām, kardiovaskulārām un neirodeģeneratīvām slimībām. Raksta noslēgumā atspoguļota pašlaik pieejamā informācija par to, vai, mazinot hiperurikēmiju, var mazināt saslimstību un mirstību no kardiovaskulārajām slimībām.

Cilvēkiem urīnskābe ir purīnu metabolisma galaprodukts, kas veidojas no hipoksantīna un ksantīna, iedarbojoties ksantīna oksidāzei (skat. 1. attēlu), un tālāk tiek izvadīta no organisma renālas vai gastrointestinālas ekskrecijas rezultātā. Zīdītājiem urīnskābe tiek oksidēta tālāk ar urātu oksidāzes (urikāzes) palīdzību līdz alantoīnam, kas ir ūdenī šķīstoša viela, un tiek izvadīta ar urīnu, neveidojot kristālus [1].

1. attēls | Purīnu metabolisms



Adaptēts pēc [1].

Urīnskābes līmeņa pārmaiņas evolūcijas gaitā

Tiek uzskatīts, ka evolūcijas gaitā Miocēna ēras laikā (pirms 8–20 miljoniem gadu) urātu oksidāzes mutāciju rezultātā cilvēki un viņu priekšteči to ir zaudējuši. Tāpēc cilvēkiem urīnskābes līmenis ir apmēram 5–10 reizes lielāks nekā citiem zīdītājiem [2]. Lai gan mehānisms un bioloģiskais iemesls joprojām nav skaidrs, pastāv vairākas hipotēzes, kāpēc cilvēki un to priekšteči evolūcijas gaitā ir zaudējuši urātu oksidāzi. Vienā no tām tiek uzskatīts, ka Miocēna ēras laikā cilvēku priekšteči pārtika pārsvarā no augļiem un augu lapām, tāpēc to diētā bija ļoti zems sāls daudzums un paaugstinātais urīnskābes līmenis, iedarbojoties uz renīna-aldosterona-angiotensīna (RAA) sistēmu, palīdzēja uzturēt adekvātu asinsspiedienu, lai mūsu priekšteči varētu pāriet uz vertikālo pozīciju [3].

Urīnskābes metabolisms

Urīnskābe veidojas aknās, degradējot ar uzturu uzņemtas un/vai endogēni sintezētas purīnvielas. Apmēram 2/3 no urīnskābes tiek izdalītas caur nierēm: urīnskābe minimāli saistās ar plazmas olbaltumvielām un gandrīz 100% tiek brīvi filtrēta caur glomeruliem, tālāk apmēram 90% tiek reabsorbēti proksimālajos kanāliņos, un tikai atlikušie apmēram 10% izdalīti ar urīnu [4]. Atlikusī trešdaļa izdalās tievajās zarnās un tiek šķēlta, iedarbojoties zarnu baktērijām (zarnu urikolīze). Seruma urīnskābes koncentrācija bērniem ir zemāka nekā pieaugušajiem. Zēniem jau pubertātes vecumā urīnskābes līmenis pieaug, sasniedzot līmeni kā pieau-

Lekcija par šo tēmu nolasīta LĀB starpdisciplinārajā konferencē *Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības* 2015. gada 19. septembrī.

gušiem vīriešiem. Sievietēm reproduktīvajā vecumā urīnskābes līmenis saglabājas zemāks nekā tāda paša vecuma vīriešiem. Šo dzimumu atšķirību galvenokārt nosaka estrogēnu iedarbība, kas palielina urātu transportu aktivitāti nierēs, kā rezultātā samazinās urīnskābes reabsorbcija nieru kanāliņos un palielinās tās ekskrecija. Pēc menopauzes iestāšanās seruma urīnskābes līmenis sievietēm pieaug, sasniedzot tādu pašu līmeni kā vīriešiem [5].

Hipotēzes par urīnskābes labvēlīgajiem efektiem

Lai gan pašlaik klīniskajā praksē mēs biežāk saskaramies ar urīnskābes izraisītajiem nelabvēlīgajiem efektiem, tomēr ar cilvēces attīstības laikā notikušajām urikāzes gēna mutācijām tiek saistīti arī pozitīvi efekti.

Viens no iespējamajiem pozitīvajiem efektiem – spēja uzturēt asinsspiedienu ar sāli nabadzīgās diētas laikā – aprakstīts jau iepriekš.

Cita hipotēze seruma urīnskābes līmeņa pieaugumu saista ar iespējamu **inteligences pieaugumu**. Jau Hipokrāts definēja podagru kā *bagātnieku artrītu*, izšķirot to no *nabagu artrīta* – reimatisma –, un izteica arī hipotēzi, ka podagras attīstība varētu būt atkarīga no sociālā stāvokļa [6]. Vēlāk 1683. gadā angļu ārsts Tomass Sidenhems (*Thomas Sydenham*) aprakstīja saistību starp podagru, hiperurikēmiju un augstu dzīves standartu un uzskatīja, ka hiperurikēmija ir saistīta ar labu ēdienu un augstāku inteliģenci un radošumu [4]. Tā kā biežāk ar podagru slimo cilvēki ar augstāku sociālo stāvokli, 18. un 19. gadsimtā to dēvēja par "karaļu un pāvestu slimību" [7]. Pirmos izskaidrojumus šim novērojumam sniedza Orovans (*Orowan*) 1955. gadā, saistot to ar urīnskābes struktūrālo līdzību ar dažiem smadzeņu stimulatoriem – kofeīnu un teobromīnu. Saskaņā ar šo teoriju, urikāzes aktivitātes zaudēšana ar sekojošu urīnskābes līmeņa pieaugumu varēja būt iemesls kvali-

tatīvam un kvantitatīvam lēcienam cilvēku priekšteču intelektuālo spēju pieaugumā. Tiek uzskatīts, ka urīnskābe, līdzīgi citiem purīniem, var stimulēt smadzeņu garozu un ka augstāko primātu lielākas intelektuālās spējas ir saistītas ar šo urīnskābes līmeņa pieaugumu [8].

Turpmākajos gados tika veikti daudzi pētījumi, nosakot urīnskābes līmeni kopējā populācijā un īpašās populācijas grupās (universitāšu profesori, studenti), lai novērtētu, vai vispār pastāv saistība starp urīnskābes līmeni un inteliģences koeficientu. Tomēr lielākā daļa pētījumu parādīja vai nu tikai vāju saistību, vai to neapstiprināja vispār.

Tāpēc jādoma, ka sākotnējais zinātnieku novērojums nav izskaidrojams ar urīnskābes saistību ar augstāku intelektu, bet gan drīzāk ar to, ka šie cilvēki, kam 18. un 19. gadsimtā attīstījās podagra, bija bagāti un ar mazkustīgu dzīvesveidu, kā arī biežāk varēja atļauties uzturā lietot cukuru, kas, kā zināms, arī paaugstina urīnskābes līmeni. Arī pašlaik saslimstība ar podagru pieaug visās iedzīvotāju grupās, un nabadzīgo un mazāk izglītoto iedzīvotāju grupās pat straujāk.

Neiroprotektīvs efekts pret multiplo sklerozi un neirodeģeneratīvajām slimībām (Pārkinsona slimību, Alcheimera slimību, amiotrofo laterālo sklerozi). Pacientiem ar šīm slimībām ir konstatēts zemāks urīnskābes līmenis nekā pārējā populācijā, un to saista arī ar augstāku šo slimību prevalenci un nelabvēlīgāku norisi, tāpēc ir pat izteikti priekšlikumi par urīnskābes līmeņa paaugstināšanu kā vienu no ārstēšanas metodēm, lai uzlabotu šo slimību norisi un prognozi.

Hiperurikēmijas cēloņi

Hiperurikēmijas patoģenēzē izšķir trīs patoģenētiskos mehānismus: urīnskābes pārprodukciju, samazinātu tās ekskreciju un pastiprinātu uzsūkšanos ar ēdienu.

Urīnskābes pārprodukcija

Urīnskābes pārprodukcijai var būt primāri vai sekundāri cēloņi. Primāras hiperurikēmijas cēlonis ir ģenētisks defekts kādā no purīna metabolismā iesaistītajiem enzīmiem (piemēram, fosforilbosiļpirofosfāta sintāzes enzīma defekts vai hipoksantīna guanīna fosforilbosiļpirofosfāta transferāzes deficīts). Sekundārai urīnskābes pārprodukcijai ir zināmi vairāki cēloņi. Visbiežāk tos izraisa šūnu sabrukums ar sekojošu purīnu

produkciju un sabrukumu (autoimūnu un hemolītisku anēmiju, policitēmijas, mieloproliferatīvu un limfoproliferatīvu slimību, leikožu un mielomas gadījumos). Hiperurikēmija var būt viens no simptomiem audzēju līzes sindroma gadījumā pacientiem pēc ķīmijterapijas. Vairākas akūtas slimības kā miokarda infarkts vai sepse, kas saistītas ar adenoīntrifosfatāzes katabolismu, var izraisīt pārejošu hiperurikēmiju.

Samazināta urīnskābes ekskrecija

Urīnskābes ekskrecijai caur gastrointestinālo traktu ir salīdzinoši neliela nozīme. Tās loma varētu pieaugt nieru mazspējas gadījumos, kaut gan šis apgalvojums vairāk balstīts uz pētījumiem ar dzīvniekiem. Galvenā loma urīnskābes izdalē ir renālai ekskrecijai, un defekti tieši tajā arī nosaka samazināto urīnskābes ekskreciju. Arī samazinātas urīnskābes ekskrecijas cēloņus var iedalīt primāros un sekundāros. Primārie cēloņi ir pacientiem ar iedzimtiem defektiem nieru kanāliņu urīnskābes ekskrecijā. Tiek lēsts, ka apmēram 10% no visiem podagras gadījumiem eiropiešiem ir saistīti ar urīnskābes eksportiera ABCG2 defektu. Arī ģimenes juvenilā hiperurikēmiskā nefropātija – autosomāli dominanta slimība, kam raksturīga agrīna hiperurikēmiju un progresējoša hroniska nieru slimība, – pieskaitāma pie primāriem urīnskābes ekskrecijas defektiem.

Pie sekundāriem samazinātas urīnskābes ekskrecijas cēloņiem pieder akūta un hroniska nieru mazspēja, metabolas acidozes (laktacidoze un ketoacidoze), dehidratācija, dažādu medikamentu (diurētisko līdzekļu, salicilātu (mazās devās), ciklosporīna) un toksīnu (svina) ietekme.

Pastiprināta uzsūkšana ar ēdienu

Diētā iekļautie produkti var ietekmēt urīnskābes līmeni asins serumā, biežāk tie izraisa urīnskābes pārprodukciju, bet citiem produktiem piemīt arī spēja samazināt urīnskābes līmeni. Purīniem bagāti produkti (jūras veltes, sarkanā gaļa), fruktozi saturoši dzērieni (limonādes, augļu sulas), alkoholiskie dzērieni ir biežākie hiperurikēmijas iemesli, kas saistīti ar diētas kļūdām [9].

Urīnskābe un podagra

Urīnskābe ir vāja organiskā skābe, un fizioloģiska pH (7,4) apstākļos apmēram 98% no tās pastāv mononātrija sāls veidā. Ja urīnskābes koncentrācija asins serumā

pārsniedz 405 μmol/L (6,8 mg/dl), tiek pārsniegts urātu šķīdības sliekšnis un sākas adatveida kristālu izgulsnēšanās, kas izraisa iekaisuma reakciju. Tā kā šķīstošie urāti neizraisa podagras lēkmes, bet tikai kristalizēti urāti veicina akūtu podagras iekaisumu, tad tiek uzskatīts, ka tieši urātu kristalizācija ir kritisks solis hiperurikēmijas progresēšanā līdz podagrai. Lai gan podagra nevar attīstīties bez hiperurikēmijas, tomēr ne visiem pacientiem ar hiperurikēmiju tā attīstās. Epidemioloģiskie pētījumi parāda, ka tikai nelielai daļai hiperurikēmijas pacientu attīstās podagra, tāpēc pastāv uzskats, ka ir jābūt vēl kādiem citiem faktoriem, kas veicina podagras attīstību [10]. *In vitro* modeļos ir norādes par urātu kristalizācijas saistību ar tādām vides faktoriem kā vides pH, temperatūra, sāļu koncentrācija un vibrācija. Fakts, ka urāti vieglāk izgulsnējas gan zemāka pH, gan zemākas temperatūras apstākļos, iespējams, sniedz pamatojumu tam, ka podagras lēkmes visbiežāk attīstās pirmajā metatarsofalangeālajā locītavā, kas ir pakļauta gan relatīvi zemākai temperatūrai, gan ir tālākais punkts sistēmiskajā asinsritē [11].

Nemot vērā, ka visbiežāk kristālu veidošanās un podagras lēkmes notiek locītavās, tiek uzskatīts, ka arī pašai locītavai ir loma kristālu veidošanās procesā. Tiek minēti vairāki iespējamie mehānismi – šķīstošie urāti no locītavas izdalās lēnāk nekā citi serumā elementi, un tas varētu būt iemesls lielākai urātu koncentrācijai tieši locītavās. Izveidojoties urātu kristāliem, fenestrētais (logotais) sinovijs endotēlijs darbojas kā kristālu slazds, kas neļauj kristāliem nokļūt tālāk asinsritē un izšķīst. Ar locītavas skrimšļa novecošanās var veicināt kristalizāciju, ietekmējot glikozamīnglikānu un proteoglikānu proporcijas un ķīmiskās īpašības [12].

Akūta podagras lēkme

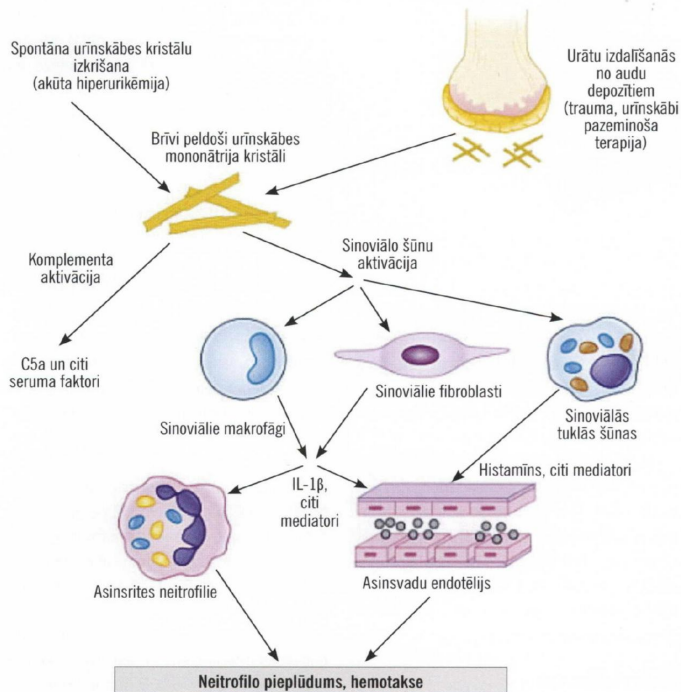
Jaunu urātu kristālu parādīšanās (vai nu izkritot spontāni, vai atbrīvojoties no audu depoziētiem, piemēram, pēc traumas) izraisa tiešu komplementa un sinovijā rezidējošo šūnu (makrofāgu, fibroblastu un tuklo šūnu) aktivāciju. Aktivētās šūnas producē interleikīnu (IL)-1β un citus citokīnus un iekaisuma mediatorus, kas savukārt izraisa asinsritē esošo neitrofilo leikocītu un endotēlija šūnu aktivāciju. Šis iekaisuma reakcijas rezultātā neitrofīlie leikocīti spēj piekerties endotēlijam un to šķērsot, tā izraisot neitrofilo

leikocītu pieplūdumu un tālāku iekaisuma progresēšanu, urātu kristāliem tieši aktivizējot neitrofilos leikocītus (skat. 2. attēlu).

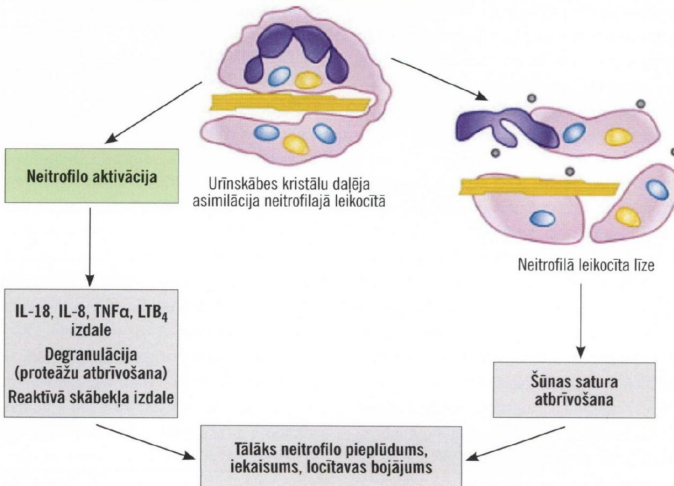
Neitrofīlie leikocīti, kas nonāk locītavā, migrē urātu kristālu virzienā un fagocitē tos. Ja kristāli ir pārklāti ar imūnglobulīniem un

komplementu, tiek izraisīta iekaisuma mediatoru (IL-1 β , IL-8, TNF, proteāzes) sintēze un/vai atbrīvošana. Gadījumos, kad urātu kristāli nav pārklāti, tie bieži iedarbojas uz fagolizosomu membrānu un lizē to, atbrīvojot toksiskas vielas un izraisot šūnu sabrukumu. Abos gadījumos rezultātā rodas lokāls audu bojājums un jaunu neitrofilo leikocītu piesaiste no asinsrites, un jauns iekaisuma cikls. (Skat. 3. attēlu).

2. attēls | Urātu kristālu inducētās podagras lēkmes sākotnējā fāze [pēc 9]



3. attēls | Urīnskābes ietekme uz neitrofilajiem leikocītiem [pēc 9]



Urīnskābe un arteriāla hipertensija

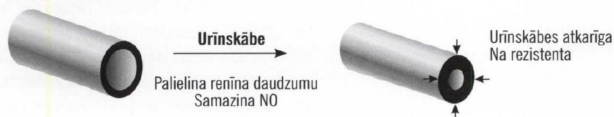
Jau 1897. gadā Amerikas Medicīnas asociācijas prezidents Natans Smits ir teicis, ka augsts arteriālais spiediens podagras gadījumā ir urīnskābes vai citu toksisku vielu, kas paaugstina nieru arteriolu tonusu, dēļ. Pēc tam par šo urīnskābes un arteriālās hipertensijas saistību tika aizmirsts līdz pat 20. gadsimta sešdesmitajiem gadiem, kad prospektīvs pētījums parādīja, ka 26% pacientu ar neārstētu arteriālu hipertensiju un normālu nieru funkciju bija paaugstināts urīnskābes līmenis plazmā.

Dzīvnieku modeļu dati liecina, ka hiperurikēmija izraisa hipertensiju pakāpeniski. Sākotnēji veidojas tieša, urīnskābes atkarīga angiotensīna-renīna sistēmas aktivācija un nitrīta monoksīda (NO) produkcijas nomākums, kas noved pie vazokonstrikcijas. Ja šajā stadijā mazina urīnskābes līmeni, notiek asinsvada sienas relaksācija un samazinās asinsspiediens. Hiperurikēmijai iedarbojoties ilgstoši, attīstās urīnskābes izraisīta ateroskleroze. Urīnskābe nokļūst asinsvadu gludajā muskulatūrā, veicina augšanas faktoru un monocītu hemoatkrantu proteīna-1 produkciju, gludās muskulatūras šūnu proliferāciju, asinsvadu sienas sabiezēšanos un asinsvada sienas elastības zudumu. Šis jau ir neatgriezenisks process un izraisa permanentu nātrija atkarīgu hipertensiju (skat. 4. attēlu) [13].

Nesen veiktie šķēsgriezuma, kohortas, un intervences pētījumi parāda, ka hiperurikēmija ir arteriālās hipertensijas neatkarīgs riska faktors. Vairāku pētījumu ziņojumos ir atzīmēts, ka pacientu grupās ar augstu urīnskābes līmeni bieži vienlaikus bija vērojama arī aptaukošanās, cukura diabēts un dislipidēmija. Ņemot vērā šo daudzu faktoru iedarbību, ir grūti izvērtēt tieši urīnskābes izraisīto efektu uz arteriālo hipertensiju. Tāpēc nesenās publikācijās ir mēģināts iepriekš robežās izslēgt šo blakus faktoru iedarbību. Nesens Svētā Luka starptautiskajā

4. attēls | Urīnskābes ietekme uz asinsvadiem

1. fāze REVERSIBLA VAZOKONSTRIKCIJA



2. fāze ARTERIOLU SIENAS SABIEŽĒŠANA



slimnīcā veikts šķēsgriezuma pētījums (pētījumā tika iekļauti vairāk nekā 90 tūkstoši pacientu, kas apmeklēja klīniku, lai veiktu veselības pārbaudes) parādīja, ka, pat ja izslēdz no pētījuma pacientus, kas lieto antihipertensīvus un urīnskābi pazeminošus medikamentus, un pielāgo analizējamās datus atkarībā no vecuma, KMI, dislipidēmijas, cukura diabēta, smēķēšanas un glomerulārās filtrācijas ātruma, seruma urīnskābes līmeņa pieaugums par 1 mg/dl (60 μmol/L) palielina arteriālās hipertensijas prevalenci par 1,2 reizēm [14].

ASV veikts kohortas pētījums ar 12–17 gadus jaunu pusaudžu piedalīšanos parādīja, ka augsts urīnskābes līmenis jaunībā ir saistīts ar biežāku arteriālu hipertensiju vēlākos gados neatkarīgi no citiem riska faktoriem [15].

Pilotpētījumi parāda, ka urīnskābes līmeņa mazināšana var uzlabot asinsspiedienu gan pusaudžiem ar hipertensiju, apozītiāti un prehipertensiju, gan pieaugušajiem ar asimptomātisku hiperurikēmiju, pacientiem ar podagru un adipoziem pieaugušajiem ar prehipertensiju. Šie pētījumi apstiprina hipotēzi, ka urīnskābe varētu būt modificējams riska faktors arteriālajai hipertensijai [16].

Urīnskābe un metabolais sindroms

Ir pierādīta cieša saistība starp urīnskābes līmeni un metabolo sindromu gan bērniem, gan pusaudžiem, gan pieaugušajiem, un hiperurikēmija ir bieža atrade metabolā sindroma pacientiem [17]. Čoija (Choi H.K.) un kolēģu veiktais pētījums parādīja, ka metabolā sindroma sastopamība pieaug

līdz ar urīnskābes līmeņa pieaugumu. Pacientiem ar urīnskābes līmeni zem 6 mg/dl (357 μmol/L) metabolo sindromu novēroja 18,9% gadījumu, bet pacientiem ar urīnskābes līmeni 10 mg/dl (595 μmol/L) un vairāk – 70,7% gadījumu [18].

Hiperurikēmija izraisa endotēlija disfunkciju un kavē slāpekļa oksīda izdalī, kas sekojoši noved pie hiperinsulinēmijas. No otras puses, hiperinsulinēmija var palielināt urīnskābes reabsorbciju proksimālajos kanāliņos, izraisot hiperurikēmiju. Tādējādi insulīna rezistenci var uzskatīt par saikni starp aptaukošanos un hiperurikēmiju [19].

Urīnskābe un koronārā sirds slimība

Par hiperurikēmijas saistību ar kardiovaskulārajām slimībām ir ziņots daudzos pētījumos. Roterdamas un NHANES I pētījumu rezultāti parādīja, ka pastāv saistība starp augstu urīnskābes līmeni un miokarda un smadzeņu infarktiem ir kardiovaskulāro nāvi pat pēc datu pielāgošanas pārējiem riska faktoriem [13].

Nesena 26 pētījumu metaanalīze, kurā tika iekļauti vairāk nekā 400 tūkstoši pacientu, parādīja neatkarīgu saistību starp hiperurikēmiju un saslimstību un mirstību no koronārās sirds slimības. Pieaugot seruma urīnskābes līmenim vidēji par 1 mg/dl (60 μmol/L), nāves risks vidēji pieauga par 12% [20]. Arī podagras pacientiem novēro lielāku mirstību no koronārās sirds un nieru slimībām, turklāt sievietēm paredzamais nāves risks bija augstāks nekā vīriešiem [21]. Tomēr ir arī pretēji dati – Fremingemas Sirds pētījums un NIPPON DATA 80 parādīja, ka hiperurikēmija nav neatkarīgs

kardiovaskulāro slimību vai nāves riska faktors, bet tikai šo patoloģiju marķieris [13]. Ņemot vērā šos pretrunīgos datus, tas, vai hiperurikēmija ir vai nav neatkarīgs kardiovaskulāro slimību riska faktors, joprojām ir diskutējams jautājums. Pašlaik pieejamie medikamenti urīnskābes līmeņa mazināšanai līdz šim nav prognostiski pētīti pacientiem ar koronāro sirds slimību. Hipotēze, ka hiperurikēmija ir saistīta ar koronāro sirds slimību, prasa turpmākus pētījumus, tostarp ar medikamentiem, kas pazemina urīnskābes līmeni. Noslaidot urīnskābes lomu koronārās sirds slimības attīstībā būtu ļoti svarīgi, jo tās līmenis ir viegli koreģējams ar medikamentiem [22].

Urīnskābe un sirds mazspēja

Sirds mazspēja arvien biežāk tiek uzskatīta kā sistēmiska slimība, kas bez hemodinamiskiem traucējumiem ietver arī citu orgānu un to sistēmu neiroendokrīnu aktivāciju. Hiperurikēmija ir bieža sirds mazspējas metabola komplikācija. Urīnskābes līmeņa pieaugums sirds mazspējas gadījumā bieži ir cieši saistīts ar tās funkcionālo klasi pēc NYHA klasifikācijas un spiroergometrisku spēju kapacitāti. Vairāki pētījumi ir apstiprinājuši, ka paaugstināts urīnskābes līmenis ir spēcīgs un neatkarīgs mirstības prognozētājs pacientiem ar sirds mazspēju. Jo augstāks urīnskābes līmenis, jo augstāks arī mirstības risks. Pacientiem ar urīnskābes līmeni > 600 mmol/L un > 800 mmol/L mirstības risks attiecīgi pieaug 6 un 18 reizes. Paaugstināts urīnskābes līmenis var tikt izmantots kā spēcīgs un ticams marķieris sirds mazspējas progresēšanas prognozei [23].

Urīnskābe un neiroloģiskās slimības

Tiek uzskatīts, ka urīnskābei varētu piemist neiroprotektīva ietekme, mazinot skābekļa brīvo radikāļu ietekmi. Urīnskābes spēcīgais antioksidatīvais efekts uz neironiem ir demonstrēts vairākos *in vivo* un *in vitro* pētījumos. Hipotēze, ka augstam urīnskābes līmenim ir neiroprotektīvs efekts, ir balstīta uz pētījumiem, kuros ir konstatēts samazināts urīnskābes līmenis pacientiem ar multiplo sklerozī (MS), miastēniju, Pārkinsona, Alzheimeras slimībām, salīdzinot ar veselām personām, un ir arī pierādījumi, ka zems urīnskābes līmenis korelē ar slimības simptomu progresēšanu un recidīviem [24].

Pastāv pārliecinoši pierādījumi par negatīvu korelāciju starp urīnskābes līmeni un

MS. Izvērtējot vairāk nekā 20 miljonu pacientu datus, kas iekļauti *Medicare* un *Medicaid*, netika atklāti gadījumi, kad pacientiem ar MS būtu konstatēta podagra, kas varētu liecināt, ka urīnskābei piemīt protektīvs efekts pret MS [25].

Pacientiem ar podagru un tātad arī hiperurikēmiju pētījumos ir konstatēts zemāks demences attīstības risks [26].

Vai, kontrolējot hiperurikēmiju, var mazināt mirstību un saslimstību ar kardiovaskulārajām slimībām

Diemžēl pašlaik nevar dot skaidru atbildi uz šo jautājumu. Ir nepieciešami lieli un ilgstoši klīniskie pētījumi, kuros salīdzinātu kardiovaskulāros notikumus pacientiem, kas saņem urīnskābi pazeminošus medikamentus un kas saņem placebo. Tomēr ir pieejami dati no nelieliem pētījumiem.

Ksantina oksidāzes inhibitoram allopurinolam piemīt arī antiangināls efekts. Nelielā randomizētā pētījumā ar 65 stabilas koronārās sirds slimības pacientiem 600 mg allopurinola lietošana dienā palielināja laiku līdz ST-T segmenta nomākumam un sāpēm krūtīs. Tomēr jāpiebilst, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lietojot šādas allopurinola devas, var būt toksiskas blakusparādības. Eiropas Kardiologu biedrības 2013. gada stabilas koronārās sirds slimības ārstēšanas vadlīnijās ir teikts, ka optimāli ārstētiem pacientiem allopurinols var mazināt oksidatīvo stresu, bet sirds maz-

spējas pacientiem pasargāt adenozintrifosfatāzi [27].

Hiperurikēmijas izraisīta hipertensīna-renīna sistēmas aktivācija netieši norāda uz hipertensijas II receptoru blokatoru (ARB) īpašo lomu hipertensijas, kas saistīta ar hiperurikēmiju ārstēšanā. Starp ARB losartānam piemīt unikālas urikozūriskas īpašības, kas nav saistītas ar tā aktīvā metabolīta hipotensīvo efektu. Šis duālais efekts lielā mērā nosaka novērotos labvēlīgos kardiovaskulāros efektus insulta profilaksē un asinsspiediena kontrolē pacientiem, kas tika ārstēti ar losartānu. Losartāns varētu būt laba izvēle hipertensijas ārstēšanā pacientiem ar hiperurikēmiju [28].

Feigs (*Feig*) un Džonsons (*Johnson*) pētīja, vai allopurinola terapija pusaudžiem ar hiperurikēmiju un nesen diagnosticētu arteriālu hipertensiju mazina ne tikai urīnskābes līmeni, bet arī asinsspiedienu. Trīsdesmit pusaudžiem (11–17 g.v.) ar nesen diagnosticētu un iepriekš neārstētu 1. pakāpes arteriālu hipertensiju un urīnskābes līmeni ≥ 6 mg/dl (357 μ mol/L) tika ārstēti ar allopurinolu. Terapijas rezultātā ievērojami samazinājās gan asinsspiediens, gan urīnskābes līmenis [29].

Urīnskābi mazinoša terapija pacientiem ar sirds mazspēju un podagru anamnēzē bija saistīta ar mazākiem saslimstības un mirstības rādītājiem. Allopurinola lietošana podagras pacientiem bija saistīta ar apmēram 30% retāku atkārtotu hospitalizāciju vai nāvi. Pavisam nesenā publikācijā parādīja, ka

allopurinola terapija bija saistīta ar 20% miokarda infarkts riska mazinājumu, kas varētu liecināt par allopurinola kardioprotektīvo efektu [30].

Nepurīnu ksantina oksidāzes inhibitoram feboksostatam piemīt lielāka hipourikēmiskā aktivitāte un mazāka toksicitāte nekā allopurinolam, kas arī pētījumos ar dzīvniekiem feboksostats statistiski ticami uzlaboja acetilholīna izraisīto un endotēlija atkarīgo relaksāciju aortā hipertensīvām žurkām, salīdzinot ar kontroles grupu [31]. Tas ļauj cerēt uz daudzlošiem rezultātiem gan pašlaik jau noritējošajā prospektīvajā, randomizētajā gala notikumu pētījumā pacientiem ar hiperurikēmiju, lai novērtētu feboksostata efektu uz cerebrāliem, kardiovaskulāriem un renāliem notikumiem, salīdzinot ar konvencionālo terapiju, gan šogad plānotajā pirmajā randomizētajā, multicentru prospektīvajā pētījumā (PRIZE) par feboksostata efektu uz sirds un asinsvadu slimību surugātmarķieri – miega artērijas *intima-media* biezumu pacientiem ar hiperurikēmiju [32].

Lai gan, kas jau minēts, ir veikti vairāki pētījumi, jautājums par to, vai urīnskābe ir tikai marķieris vai patoģenētisks cēlonis kardiovaskulārām slimībām, joprojām pastāv, tāpēc ir nepieciešami turpmāki pētījumi, lai pierādītu, ka seruma urīnskābes līmeņa medikamentoza samazināšana maziņa turpmākos kardiovaskulāros notikumus pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, jo īpaši tiem, kam vienlaikus nav podagras.

Literatūra

- Hare JM, Johnson RJ. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure Circulation. 2003;107:1951-1953.
- Wu X, et al. Two Independent Mutational Events in the Loss of Urate Oxidase During Hominoid Evolution. J Mol Evol 1992; 34: 78-84.
- Johanson RJ, et al. Uric Acid, Evolution and Primitive Cultures. Seminars in Nephrology. 2005; Feb; 25(1):3-8.
- Lipkowitz MS. Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney. Current Rheumatology Reports. 2012; Apr; 14(2):179-188.
- McLean L and Dalbeth N. Rheumatology. 6th edition. Elsevier Ltd, 2015.
- Adams F. The genial works of Hippocrates. New York, NY:Wood, 1886. <https://archive.org/details/geniueworksfoi00fran-skatts/04.05.16>.
- De Giorgi A, et al. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kill more wise men than simple". Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19:640-645
- Orowan E. The origin of man. Nature 1955; Apr;175:683-684.
- Keenan RT, Nowatzky J, Pillinger MH. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th edition. Saunders 2013.
- McGill NW, and Dieppe PA: Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. Ann Rheum Dis 1991; 50:558-61.
- Fiddis RW, Vlachos N, and Calvert PD: Studies of urate crystallisation in relation to gout. Ann Rheum Dis. 1983; 42(Suppl 1):12-15.
- Schlesinger N, and Thiele RG: The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. Ann Rheum Dis 2010; Nov;69(11):1907-1912.
- Feig DJ. The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young. Joun of Clin Hypert. 2012;Jun;14:346-352.
- Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. Pulse 2015;Apr;3:242-252.
- Loeffler LF, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. Hypertension 2012;59:811-817.
- Kanbay M, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. Eur J Intern Med. 2016 Apr; 29: 3-8.
- Srikanthan K, et al. Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. Int J Med Sci 2016;13(1):25-38.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. The American journal of medicine. 2007;120: 442-447.
- Sun HL, et al. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. PLoS ONE. 2015;Nov;10(11):e0143786.
- Borghi C, et al. Increased Serum Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Curr Obes Rep. 2013;2:301-305.
- Teng GG et al. Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese Health Study. Ann Rheum Dis 2012; Jun;71(6):924-928.
- Biscaglia S, et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. Int J Card. 2016;213:28-32.
- Doehner W, et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — Emerging data and therapeutic implications. Int J Card. 2016;213:15-19.
- Pakpoor J, et al. Clinical associations between gout and multiple sclerosis, Parkinson's disease and motor neuron disease: record-linkage studies. BMC Neurol. 2015; 15:16.
- Cutler G, et al. The Role of Uric Acid and Methyl Derivatives in the Prevention of Age-Related Neurodegenerative Disorders. Curr Top in Med Chem 2015; 15(21), 2233-2238.
- Hong JY, et al. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. Arthritis Res Ther. 2015; 17(1): 139.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34, 2949-3003.
- Hoggan A, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int. 2004; 65:1041-1049.
- Feig DJ, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension. 2003; 42:247-252.
- Vollerani M, et al. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. Int J Card. 2016;213:20-22.
- Shirakura T, et al. Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2016 Aug;389(8):831-8.
- Oyama J, et al. Rationale and design of a multicenter randomized study for evaluating vascular function under uric acid control using the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat: the PRIZE study. Cardiovasc Diabetol. 2016 Jun 18;15(1):87.