

Hypertenze a hyperurikemie

J. Špinar¹, J. Vítovec², J. Pařenica¹

¹Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

²I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Souhrn: Autoři podávají přehled současných znalostí o významu plazmatické hladiny kyseliny močové u hypertenze. Hladina kyseliny močové je nezávislým prognostickým faktorem u hypertenze, ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání. Vzestup kyseliny močové velmi často provází nedostatečnost ledvin. Ovlivňování hladiny kyseliny močové je v současné době doporučeno dietními opatřeními a správným výběrem antihypertenziva. Nevhodná jsou thiazidová diuretika, doporučen je losartan, ACE-inhibitory a blokátory vápníkových kanálů. Urikosurika a urikostatika jsou doporučena u manifestní dny a u dnave nefropatie. Jejich preventivní podávání není prověřeno, přesto autoři u kyseliny močové > 600 μmol/l doporučují podávat allopurinol.

Klíčová slova: hladina kyseliny močové – hypertenze – ischemická choroba srdeční – chronické srdeční selhání – urikosurika – allopurinol

Hypertension and hyperuricemia

Summary: The authors give an overview of contemporary knowledge of the importance of plasma uric acid level in hypertension. Uric acid level is an independent prognostic factor in hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure. Uric acid level increase is very often accompanied by renal insufficiency. Nowadays it is recommended to influence uric acid level by dietary measures and correct choice of antihypertensive drug. Thiazid diuretics are inappropriate, losartan, ACE inhibitors and calcium channels blockers are recommended. Uricosuric and uricostatic drugs are recommended in overt gout and gouty nephropathy. Their preventive administration has not been examined, however, the authors recommend to administer allopurinol in uric acid > 600 μmol/l.

Key words: uric acid level – hypertension – ischemic heart disease – chronic heart disease – uricosuric drugs – allopurinol

Úvod

Zvýšená hladina kyseliny močové u nemocných s kardiovaskulárními onemocněními byla popsána již koncem 19. století, první jasné důkazy jsou z 50. let 20. století, kdy byla popsána souvislost mezi ischemickou chorobou srdeční a hladinou kyseliny močové [12]. V 80. letech minulého století pak studie Chicago Heart Study či US NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) našly vztah mezi vstupní hladinou kyseliny močové a kardiovaskulární mortalitou v následujících 20 letech [11,18]. Zajímavé je, že úvodní zpráva projektu NHANES z let 1971 a 1987 popsala souvislost mezi kyselinou močovou a ischemickou chorobou srdeční pouze u žen, s prodloužením sledování do roku 1992 a zdvojnásobněním počtu úmrtí byla statistická souvislost mezi kyselinou močovou

a kardiovaskulární mortalitou prokázána u mužů i žen. Staessen pak na evropské populaci ve studii EWPHE (European Working Party on High Blood Pressure) pozoroval souvislost mezi kyselinou močovou a renálními funkcemi, závislost na pohlaví, kdy hladiny kyseliny močové byly statisticky významně vyšší u mužů, závislost na kardiovaskulární mortalitě však nenalezl [23].

Hyperurikemie u hypertenze

Zvýšená hladina kyseliny močové u hypertoniků byla popsána taktéž již v 50. letech minulého století [24] a podobné pozorování u mladé české populace jsme popsali i v naší práci [19]. Některé práce tento vztah popírají a udávají souvislost mezi zvýšenou hladinou kyseliny močové a snížením renálních funkcí, a tím pouze nepřímý vztah mezi hyperurikemií a hypertenzí [5,11,18]. V naší práci

jsme našli taktéž významnou souvislost mezi kyselinou močovou a kreatininem ($p < 0,001$, $r = 0,37$) a je možné, že i u mladé populace (18–30 let) byla spíše souvislost mezi kyselinou močovou a renálními funkcemi než mezi kyselinou močovou a krevním tlakem [19].

Hladina kyseliny močové se dostala do popředí zájmu především s širokým zavedením thiazidových diuretik do léčby hypertenze. Především první roky, kdy byly užívány vysoké dávky thiazidů, vedly k teorii, že nejen zvyšují hladinu kyseliny močové, ale že mohou provokovat i vznik dny [6]. Tato teorie se však v praxi nepotvrdila, a především snížení užívání dávek thiazidů již zvyšuje hladinu kyseliny močové jen nevýznamně a dnu neprovokuje [15]. Stále však platí, že dna je jasnou kontraindikací podávání diuretik [32,33].

Současný zájem o hladinu kyseliny močové u hyperteniků je podmíněn nejméně 2 faktory. Především je to potvrzení, že samotná hodnota krevního tlaku nevysvětluje všechny kardiovaskulární příhody, a dále fakt, že kardiovaskulární příhody se často objevují i při dobře kontrolovaném krevním tlaku, což potvrdily i studie HOPE, PROGRES či EURO-PA [29,30]. Podstatné taktéž je, že hladina kyseliny močové je ovlivnitelná dietními opatřeními nebo farmakoterapií a její snižování by teoreticky mohlo snižovat riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění zcela nezávisle na jiných tradičních rizikových parametrech, jako je cholesterol či glykemie. Jistě nezanedbatelné také je, že kromě negativního vlivu thiazidů, neutrálního vlivu většiny antihypertenziv, byl zaznamenán i pozitivní vliv losartanu, který má prokázán urikosurický efekt [7,27].

Hyperurikemie a kardiovaskulární riziko u hypertenze

Alderman et al. provedli rozsáhlou studii u 8 960 hyperteniků středního věku, kteří měli po dobu 18 let dobře kontrolovaný krevní tlak, a byla zjišťována souvislost mezi hladinou kyseliny močové a výskytem kardiovaskulárních komplikací [1,2]. Pacienti byli rozděleni do kvartilů podle vstupní hladiny kyseliny močové, a u nemocných v obou spodních kvartilech byl roční výskyt kardiovaskulárních komplikací kolem 9,3 %; u nemocných ve 4. kvartilu byl tento výskyt 13,3 %, což znamená 50% nárůst. Během sledování byl pozorován mírný nárůst hladiny kyseliny močové, a tento nárůst statisticky významně koreloval s podáváním thiazidových diuretik. Z dalších korelací byly nejvýznamnější korelace mezi hladinou kyseliny močové a kreatininem – hladina kreatininu úzce souvisela s výskytem kardiovaskulárních příhod. Po rozdělení souboru na poloviny podle mediánu hladiny kreatininu byla stále vý-

znamná korelace mezi hladinou kyseliny močové a kardiovaskulárními komplikacemi. Pacienti byli dále rozděleni podle toho, zda užívali či neužívali thiazidová diuretika, a v obou skupinách byla nadále hladina kyseliny močové prediktivní pro vznik kardiovaskulárních komplikací.

Z dalších parametrů kyselina močová korelovala s cholesterolem, body mass indexem, anamnézou kardiovaskulární příhody a masou levé komory, což ukazuje na velkou komplexnost celé problematiky.

Retrospektivní analýza studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) ukázala asi 15% vzestup kyseliny močové po 1 roce léčby u nemocných léčených thiazidovými diuretiky – hladina kyseliny močové úzce souvisela s úmrtností. Tato studie ukázala 33% snížení výskytu cévních mozkových příhod, 27% snížení výskytu ICHS a 12% snížení mortality při léčbě chlorthalidonem oproti placebo u nemocných s izolovanou systolickou hypertenzí. Statisticky významný efekt léčby na mortalitu byl však jen u těch nemocných, kterým nestoupla hladina kyseliny močové. U nemocných, u nichž byl vzestup kyseliny močové > 10 %, byl efekt antihypertenzní léčby chlorthalidonem ztracen [9].

Velmi zajímavé výsledky přinesla studie INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) [6]. Tato studie sledovala 6 321 hyperteniků, z nichž polovina byla randomizována na léčbu nifedipinem GITS a polovina na léčbu kombinovaným diuretikem (hydrochlorothiazid a amilorid). Po 3,5 letech se celková mortalita nelišila a byla 4,8 % v obou skupinách, celková mortalita a kardiovaskulární morbidita byla 12,1 % v nifedipinové skupině a 12,5 % ve skupině s diuretikem (ns), taktéž konečný krevní tlak byl stejný. Rozdíl byl v novém výskytu hyperurikemie (1,3 vs 6,45; $p < 0,01$) a v novém výskytu manifestní dny (1,3 % vs 2,1 %;

$p < 0,01$), vždy v neprospěch diuretika. Autoři uzavírají, že diuretikum významně více zhoršovalo metabolické parametry (kromě hyperurikemie i vzestup cholesterolu a glykemie), toto se však z pohledu krátkodobé mortality (3,5 roku) neprojevovalo a podstatný byl shodný pokles krevního tlaku.

Velká klinická studie LIFE (Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study) prokázala signifikantní rozdíl ve výskytu cévních mozkových příhod a statisticky nevýznamný rozdíl v poklesu kardiovaskulárních příhod při léčbě losartanem a atenololem u nemocných s hypertenzí a hypertrofií levé komory [8,26]. V této studii po 4 letech při léčbě losartanem byl vzestup kyseliny močové z 328,2 $\mu\text{mol/l}$ na 347,7 $\mu\text{mol/l}$ (+ 19,5 $\mu\text{mol/l}$) a při léčbě atenololem vzestup z 328,2 $\mu\text{mol/l}$ na 375,9 $\mu\text{mol/l}$ (+ 47,2 $\mu\text{mol/l}$) a tento rozdíl nebyl provázen obdobným trendem ve vzestupu kreatininu, který stoupl o 11,2 $\mu\text{mol/l}$ při léčbě losartanem a o 11,0 $\mu\text{mol/l}$ při léčbě atenololem. Tento náález potvrzuje přímý efekt losartanu na hladinu kyseliny močové (bez vlivu na renální funkci), větší rozdíl je pravděpodobně maskován faktem, že v obou větších bylo > 90 % nemocných léčeno kombinací s hydrochlorothiazidem.

Rozdíl v klinických, resp mortalitních datech lze očekávat pravděpodobně až po více než 10 letech, a proto většina velkých studií, včetně studií STOP II či ALLHAT, ukazuje rovnocennost antihypertenziv z pohledu mortality a morbidit [28, 31]. Většina těchto studií nevykazuje ani významnější rozdíly v ovlivnění kyseliny močové, což může být způsobeno stále větším užíváním kombinací léčby, kde je nejčastěji doporučován lékem do kombinace thiazidové diuretikum.

Patofyziologická úloha kyseliny močové

Zvýšená hladina kyseliny močové je u selhávající cirkulace provázena

Tab. 1. Definice metabolického syndromu dle ATP III.

Abdominální obezita (obvod pasu)	
muži	> 102 cm
ženy	> 88 cm
Triglyceridy	> 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
HDL-cholesterol	
muži	< 1,0 mmol/l (40 mg/dl)
ženy	< 1,3 mmol/l (50 mg/dl)
Krevní tlak	≥ 130/85 mm Hg
Glykemie nalačno	> 6,1 mmol/l (110 mg/dl)

Pro diagnózu metabolického syndromu musí být splněna 3 kritéria a více.

zvýšenou hladinou xantinoxidázy, která je zodpovědná za přeměnu hypoxantinu na xantin a následně na kyselinu močovou. Zvýšená hladina xantinoxidázy je dávana do souvislosti s nedostatečnou schopností využití energie v myokardu a s cévní dysfunkcí. V experimentálních pracích blokáda xantinoxidázy allopurinolem vedla ke zlepšení metabolismu v myokardu a ke snížení endoteliální dysfunkce [21].

Samotná kyselina močová hraje pravděpodobně taktéž roli v srdeční a renální patofyziologii [3,13]. Kyselina močová pravděpodobně působí jako antioxidant buď sama, nebo zvýšením aktivity superoxidáz dismutázy. Kyselina močová však taktéž stimuluje proliferaci buněk hladkého svalstva in vitro a v experimentu navozuje stimulaci sekrece reninu a systémovou i glomerulární hypertenzi.

Metabolický syndrom a hyperurikemie

Kyselina močová bývá někdy udávána jako součást metabolického syndromu. Je třeba si uvědomit, že inzulinová rezistence a metabolický syndrom nejsou synonyma [22]. Tab. 1 ukazuje kritéria pro metabolický syndrom podle ATP III [10], tab. 2 pak ukazuje abnormality spojené s inzulinovou rezistencí a hyperinzulinemií, jak je uvádí Reaven [22]. Kyselina močová je filtrována přes glomerulární membránu, v proximálním tubulu ledvin je reabsorbována a zároveň zde dochází k její sekreci.

Inzulin vede ke snížení clearance kyseliny močové v proximálním tubulu ledvin, a tímto mechanismem se podílí na vzniku hyperurikemie u pacientů s hyperinzulinemií [8].

Klinický význam hyperurikemie

Zásadní praktická otázka vyplývající z těchto klinických pozorování a retrospektivních analýz je: „Jaký je klinický význam hyperurikemie?“ Odpověď na tuto otázku je obtížná a možná doporučení pro intervenci nejsou podložena medicínou založenou na důkazech (EBM).

Nejprve bychom si měli položit otázku, zda by stanovení plazmatické hladiny kyseliny močové mělo být rutinní součástí vyšetření hypertonika. Domníváme se, že jednoznačně ano, a toto je plně v souladu s doporučeními ESC/ESH z roku 2003 [33]. Zajímavé je, že americká doporučení z téhož roku (JNC VII) stanovení hyperurikemie neuvádějí [14].

Další otázkou je, zda hladina kyseliny močové ovlivní výběr antihypertenziva, a odpověď je opět kladná. Při významné hyperurikemii bychom neměli používat diuretika, při manifestní dně jsou diuretika jasně kontraindikována. Měli bychom používat látky metabolicky neutrální, zvláště výhodné se zdá užití losartanu, který má popsáný urikosurický efekt [8]. Ovlivnění hladin kyseliny močové některými léky ukazuje tab. 1 [22].

Tab. 2. Abnormality spojené s inzulinovou rezistencí.

Poruchy metabolismu cukrů

- zvýšená glykemie nalačno
- porušená glukózová tolerance

Poruchy metabolismu kyseliny močové

- zvýšená plazmatická hladina
- snížená renální clearance

Poruchy metabolismu lipidů

- zvýšení triglyceridů
- snížení HDL-cholesterolu
- zvýšení LDL-cholesterolu
- postprandiální hyperlipemie

Poruchy hemodynamiky

- zvýšení sympatické aktivity
- zvýšení retence sodíku
- vzestup krevního tlaku

Poruchy hemokoagulace

- zvýšení plazmatického aktivátoru inhibitoru 1
- zvýšení fibrinogenu

Endoteliální dysfunkce

- zvýšení adheze monocytů
- snížení endotel-závislé vazodilatace

Poruchy reprodukivity

- polycystický ovariální syndrom

Třetí otázkou je, zda máme cíleně ovlivňovat hladinu kyseliny močové. Nefarmakologická opatření, jako je omezení alkoholu a zdravá životospráva (především vyloučení látek obsahujících puriny = vnitřnosti, zvěřina, kakao), jsou samozřejmostí. Farmakologická léčba u asymptomatické hyperurikemie je však značně sporná.

Farmakologické ovlivnění urikemie

Jako kritérium horní hranice urikemie se uvádí u mužů hodnota 416 $\mu\text{mol/l}$ a u žen 350 $\mu\text{mol/l}$ [20]. Výskyt dny stoupá se zvyšující se urikemií. Jen asi 2,8 % dnavých záchvatů vznikne u osob s normální urikemií, při urikemii nad 600 $\mu\text{mol/l}$ je 90 % záchvatů. Asi v 10 % onemocnění se jedná o dnu sekundární, u níž je znám pravděpodobný mechanismus vedoucí k hyperurikemii (nadprodukce kyseliny močové = myeloproliferativní onemocnění, zhoubné nemoci

Tab. 3. Ovlivnění hladiny kyseliny močové léky (mimo urikosurik a urikostatik).

Léky zvyšující hladinu KM	Léky snižující hladinu KM
diuretika	kyselina askorbová
salicyláty (malé dávky)	blokátory vápníkových kanálů
kyselina nikotinová	ACE inhibitory
cyklosporin	losartan
etanol	fenofibráty
radiografické kontrastní látky (u nemocných s dysfunkcí levé komory)	estrogeny
vitamin B ₁₂ (perniciózní anémie)	glukokortikoidy
<i>KM – kyselina močová</i>	

atd, nebo porucha renální eliminace = diuretika, salicyláty, chronická renální insuficience atd) [16,20]. Asi u 70 % nemocných s hyperurikemií je hlavní příčinou porucha vylučování – manifestní či latentní renální insuficience, diuretika. Hyperurikemie je považována za podmínku vzniku dny, přesto však většina lidí s hyperurikemií nikdy dnu nedostane. Spieker uvádí výskyt dny u nemocných s hladinou kyseliny močové > 540 $\mu\text{mol/l}$ menší než 5 %/rok [22]. Hyperurikemie je prognostický faktor kardiovaskulárních komplikací, není však známo, zda její snižování vede ke zlepšení prognózy, nebo jen maskuje riziko.

Farmakologicky bychom měli ovlivňovat hladinu kyseliny močové u nemocných s častým výskytem dnových záchvatů, u nemocných s dnovou nefropatií a u nemocných s urikemií > 600 $\mu\text{mol/l}$ a alespoň jedním záchvatem dny nebo hypertenzí nebo postižením ledvin. U nemocných s urikemií < 600 $\mu\text{mol/l}$, kteří dosud neměli dnový záchvat, není snižování kyseliny močové pomocí farmakoterapie indikováno.

Ve farmakologické léčbě se používají urikosurika, látky, které zvyšují vylučování kyseliny močové (benzobromaron a další) a urikostatika, látky, které tlumí biosyntézu purinů (allopurinol). Allopurinol je indikován u nemocných s nadprodukcí

kyseliny močové, urikosurika jsou indikována u nemocných s poruchou eliminace kyseliny močové. Urikosurika (např. benzobromaron a probenecid) brání zpětné reabsorpci kyseliny močové v tubulech ledvin, čímž vedou ke snížení její plazmatické hladiny. U pacientů s dnovou nefropatií či urátovou nefrolitiázou jsou kontraindikována, neboť vedou ke zvýšení koncentrace kyseliny močové v moči. U těchto pacientů je indikována léčba inhibicí xantinoxidázy allopurinolem, který brání metabolismu hypoxantinu na xantin a dále na kyselinu močovou, a rozpustný hypoxantin je vylučován močí.

Prognostický význam obou skupin z pohledu kardiovaskulárních komplikací nebyl dosud popsán.

Některé retrospektivní práce jsou velmi rozporuplné, např. Struthers u 1 760 nemocných s chronickým srdečním selháním uvádí, že malá dávka allopurinolu byla spojena se zvýšenou mortalitou, zatímco velká dávka (> 300 mg/den) měla mortalitu nižší [25].

Není nám známa větší klinická studie, která by se zabývala ovlivněním kyseliny močové u hypertenze. U chronického srdečního selhání byla v roce 2003 iniciována studie OPT-CHF (Oxypurinol Added to Standard Therapy in Patients with NYHA Class III–IV Congestive Heart Failure), která má za cíl zjistit, jaký je

možný klinický význam blokády xantinoxidázy u nemocných se srdečním selháním [13].

Závěr

V současné době můžeme doporučit vyšetření hladiny kyseliny močové všem nemocným s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční či srdečním selháním.

Než budou ukončeny větší klinické studie, není preventivní podávání látek snižujících hladinu kyseliny močové indikováno. Urikosurika či urikostatika bychom měli podávat nemocným s manifestní dnou a dnovou nefropatií. Přestože neexistují jasná klinická data při hodnotě kyseliny močové > 600 $\mu\text{mol/l}$, doporučujeme podávat allopurinol. Zvýšená hladina kyseliny močové by měla být významná při výběru antihypertenziva, nevhodná jsou thiazidová diuretika, doporučen je losartan, ACE-inhibitory a blokátory vápníkových kanálů. Dietní opatření, především omezení alkoholu, vnitřností či zvěřiny, je samozřejmostí.

Literatura

1. Alderman MH, Kivlingh S, Beauclard L et al. Increased serum acid associated with increased cardiovascular disease in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16: S5 (abstract).
2. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during twenty years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998; 16: 761–769.
3. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2003; 107: 1991–1997.
4. Bengtson C. Elevated serum uric acid levels during treatment with antihypertensive drugs. *Acta Med Scand* 1979; 628: 69–71.
5. Bevers DG, Lip GYH. Is uric acid really an independent cardiovascular risk factor. *Lancet* 1998; 352: 1556.
6. Brown MJ, Palmer CR, Cystaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with long acting calcium channel blocker or diuretics in the International Nife-

- dipine GITS study (INSIGHT): International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. *Lancet* 2000; 356: 366–372.
7. Burnier M, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor and angiotensin-converting inhibition in healthy subjects. *Exp Nephrol* 1996, (Supl) 1: 41–46.
8. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 4 (1): 9.
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
10. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2846–2497.
11. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, its change with diuretic use and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension Elderly Program (SHEP). Ústní sdělení AHA, NY, USA 1999.
12. Freedman DS, Williamson F, Gunter EW et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637–644.
13. Frohlich ED. Uric acid: A risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 270: 354–359.
14. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421–1431.
15. Hare JM, Johnson RJ. Uric Acid predicts Clinical Outcomes in Heart Failure. *Circulation* 2003; 107: 1951–1953.
16. Chobanian AV. JNC 7 Express. NIH publication 2003; 03–5233: 1–52.
17. Kaplan NM. Diuretics: Cornerstone of antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 3B–5B.
18. Kroužeký A, Matějovič M, Rokyta R et al. Rabdomyolýza – mechanismy vzniku, příčiny, důsledky a léčba. *Vnitř Lék* 2003; 8: 668–672.
19. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB et al. Serum uric acid and 11,5 year mortality of middle-aged women. Findings from the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 257–267.
20. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski ER et al. Serum uric acid in essential hypertension. An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817–827.
21. Pařenica J, Kubecová L, Špinar J et al. Ambulantní monitorování krevního tlaku u mladé populace. *Vnitř Lék* 2001; 47 (12): 856–862.
22. Reaven G. Metabolic syndrom. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
23. Růžicka V. Dna. *Interní medicína pro praxi* 2003; 4: 172–176.
24. Saaveda WF, Paolocci A, StJohn ME et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in failing heart. *Circ Res* 2002; 90: 297–304.
25. Spieker LE, Ruschitzka FT, Lusher TF et al. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure. *Eur J. Heart Failure* 2002; 4: 403–410.
26. Staessen J. The determinants and Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Elderly Patients of the European Working Party on High Blood pressure in the Elderly Trial. *Am J Medicine* 1991; 90: 50–54.
27. Stanton JR, Freis, ED. Serum uric acid concentration in essential hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 66: 193–194.
28. 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; 3: 229–234.
29. Špinar J, Vítovec J. All antagonisté vytáhli trumfové eso – studie LIFE a SCOPE. *Cor Vasa* 2002; 44 (12): 537–541.
30. Špinar J, Vítovec J. Ischemická choroba srdeční. Praha: Grada 2003.
31. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
32. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782–788.
33. The HOPE investigators: Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 145–153.
34. The STOP Hypertension 2 Investigators: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756.
35. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada 2000.
36. Zanchetti A. for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011–1023.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 3. 2004
Přijato po recenzi: 15. 7. 2004