

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επίδραση της λοσαρτάνης και των υπόλοιπων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης στα επίπεδα του ουρικού οξέος

Γ. Βυσσούλης
Γ. Αντωνακούδης
Β. Καρπάνου
Θ. Γιαλέρνιος
Π. Πιέτρη
Α. Δεληγεώργης
Χρ. Στεφανάδης

Μονάδα Υπέρτασης,
Α' Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Α.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοσαρτάνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, που επηρεάζει άμεσα τη φαρμακοκινητική του ουρικού οξέος στο νεφρό. Μικρού βαθμού ουρικοζουρία πάντως μπορεί να παρατηρηθεί έμμεσα και με τους υπόλοιπους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Μελετήθηκαν αναδρομικά 553 Έλληνες υπερτασικοί ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μονοθεραπεία με λοσαρτάνη για 6 μήνες και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος των υπόλοιπων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II που κυκλοφορούν στην Ελλάδα, σε συνολικό πληθυσμό 2.175 υπερτασικών ασθενών (βαλσαρτάνη n=363, επροσαρτάνη n=170, ιρμπεσαρτάνη n=448, καντεσαρτάνη n=390, λοσαρτάνη n=553 και τελμισαρτάνη n=251). Μελετήθηκε η επίδραση της λοσαρτάνης στην αρτηριακή πίεση ιατρείου και σε βιοχημικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες καρδιαγγειακής δομής και λειτουργίας σε σχέση με τις μεταβολές του ουρικού οξέος στο αίμα και αναζητήθηκαν υποομάδες του πληθυσμού που θα μπορούσαν να ευνοηθούν περισσότερο από τη χορήγησή της, όσο αφορά τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα συνολικά από τη χορήγηση των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης ήταν στατιστικά σημαντική: από $4,99 \pm 1,55$ mg/dl που ήταν η μέση τιμή στην αρχική μέτρηση σε $4,86 \pm 1,43$ έξι μήνες αργότερα (διαφορά $0,13 \pm 1,17$ mg/dl, $t = 5,21$, $p < 0,0001$). Η μείωση όμως αυτή οφειλόταν κυρίως στη χορήγηση της λοσαρτάνης που μείωσε τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα από $5,03 \pm 1,69$ mg/dl σε $4,57 \pm 1,26$ mg/dl (μείωση κατά $0,46 \pm 1,29$ mg/dl, $t = 8,39$, $p < 0,0001$). Αντίθετα, η μεταβολή των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα από τη χορήγηση των υπόλοιπων ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η επίδραση της λοσαρτάνης στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα ήταν περισσότερο στατιστικά σημαντική σε άνδρες παρά σε γυναίκες, σε ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, παρά σε λεπτόσωμους και σε νορμογλυκαιμικούς ασθενείς παρά σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή σακχαρώδη διαβήτη. Ιδιαίτερα στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση της μεταβολής των επιπέδων του ουρικού οξέος με τα αρχικά υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, το οποίο σε πολυπαραγοντική ανάλυση αποδείχτηκε ότι είναι ο κύριος παράγοντας που προβλέπει τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Η εξαμήνη χορήγηση λοσαρτάνης συνοδεύτηκε επίσης από σημαντική αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, ενώ δεν επηρέασε σημαντι-

κά τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης του πλάσματος. Σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερουριχαιμία, όταν αποφασίζεται η έναρξη αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης η λοσαρτάνη πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή, ιδιαίτερα αν η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα είναι σημαντική.

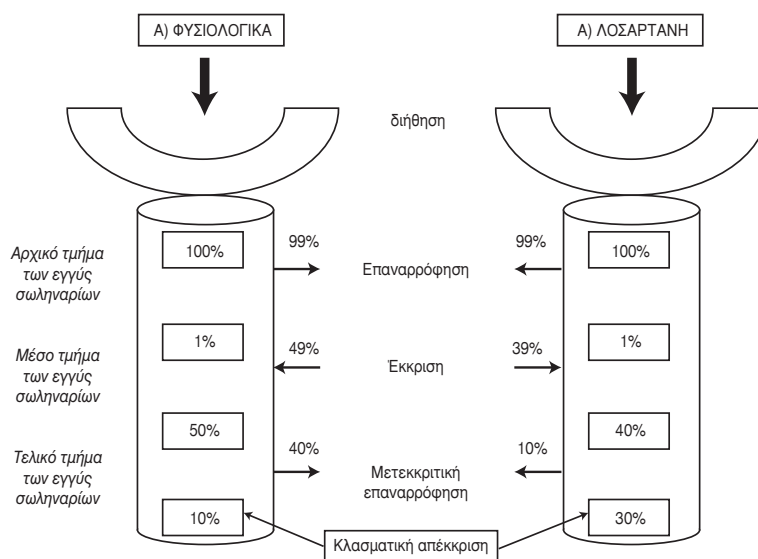
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών στον άνθρωπο. Τα επίπεδά του στο αίμα επηρεάζονται από την ενδογενή παραγωγή και τη διαιτητική πρόσληψη πουρινών, κυρίως όμως από παράγοντες που επηρεάζουν τη νεφρική του απέκκριση στα εσπειραμένα σωληνάκια. Η κλασματική του απέκκριση είναι περίπου 10%. Διάφοροι παράγοντες όπως η κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου, το φορτίο ουρικού οξέος που διηθείται στο σπείραμα, η ταχύτητα ροής των ούρων, η επαναρρόφηση νατρίου, το pH των ούρων καθώς και η δράση διαφόρων ορμονών όπως η αγγειοτενσίνη II, η ινσουλίνη, τα οιστρογόνα και η νοραδρεναλίνη μπορεί να επηρεάσουν την τελική νεφρική του κάθαρση.

Η λοσαρτάνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, που επηρεάζει άμεσα τη φαρμακοκινητική του ουρικού οξέος στο νεφρό. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1, η χορήγηση λοσαρτάνης μειώνει ελάχιστα την έκκριση του ουρικού οξέος (από 50% σε 40% περίπου) στο μέσο τμήμα των εγγύς εσπειραμένων σωληνα-

ρίων, αλλά κυρίως αναστέλλει τη μετεκκριτική επαναρρόφηση του (από 40% σε 10% περίπου) στο τελικό τους τμήμα, ασκώντας τελικά άμεση ουρικοδιουρητική δράση^{1,2}. Η δράση αυτή οφείλεται στη μητρική ουσία της λοσαρτάνης και όχι στον ενεργό της μεταβολίτη E-3174³. Η λοσαρτάνη βρίσκεται ως μονοανιόν στο φυσιολογικό pH των ούρων και αναστέλλει τη δράση του ανταλλάκτη ουρικού οξέος/μονοανιόντων, δρα δηλαδή παρόμοια με την προβενεσίδη¹. Η ουρικοζουρία, που εμφανίζεται ταχέως μετά τη χορήγηση (2-4 ώρες), είναι δοσοεξαρτώμενη, παροδική και εξαφανίζεται μετά τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου, ενώ είναι ανεξάρτητη από τη φυλή και το φύλο⁴. Είναι σημαντικό ότι παρά την αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στα ουροφόρα σωληνάκια, η λοσαρτάνη δεν επιτρέπει την καθίζησή του σε κρυστάλλους, που θα είχε ως αποτέλεσμα τη νεφρολιθίαση, πιθανόν λόγω ταυτόχρονης αύξησης του pH των ούρων και της αύξησης της νεφρικής αιματικής ροής⁵.

Οι υπόλοιποι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης είτε δεν έχουν δομική ομοιότητα με τον ανταλλάκτη ουρικού οξέος/ανιόντων, είτε βρίσκονται ως δισθενή ανιόντα στο φυσιολογικό pH των ούρων και συνεπώς δεν ασκούν άμεση ουρικοδιουρητική δράση³. Μικρού βαθμού ουρικοζουρία πάντως μπορεί να παρατηρηθεί έμμεσα και με τους υπόλοιπους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης λόγω μεταβολών της εν-



Εικ. 1. Η ουρικοδιουρητική δράση της λοσαρτάνης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.

δονεφρικής αιμοδυναμικής, της επαναρρόφησης νατρίου και της ροής των ούρων, αλλά και λόγω μείωσης της επίδρασης της αγγειοτασίνης II στην επαναρρόφηση του ουρικού οξέος.

Στη μελέτη αυτή μελετήθηκαν αναδρομικά 553 Έλληνες υπέρτασικοί ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μονοθεραπεία με λοσαρτάνη για 6 μήνες και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος των υπόλοιπων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II που κυκλοφορούν στην Ελλάδα, σε συνολικό πληθυσμό 2.175 υπέρτασικών ασθενών. Μελετήθηκε η επίδραση της λοσαρτάνης στην αρτηριακή πίεση και σε βιοχημικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες καρδιαγγειακής δομής και λειτουργίας σε σχέση με τις μεταβολές του ουρικού οξέος στο αίμα και αναζητήθηκαν υποομάδες του πληθυσμού που θα μπορούσαν να ευνοηθούν περισσότερο από τη χορήγησή της, όσο αφορά τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μια αναδρομική αναλυτική επιδημιολογική μελέτη σε συνολικό πληθυσμό 2.175 υπέρτασικών ασθενών οι οποίοι παρακολουθούνται στη Μονάδα Υπέρτασης. Περιλαμβάνει ασθενείς με διάγνωση ιδιοπαθούς υπέρτασης σύμφωνα με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο (συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση μεγαλύτερη από 140 mmHg ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση μεγαλύτερη από 90 mmHg σε 2 ή περισσότερες μετρήσεις) για τους οποίους κρίθηκε απαραίτητη η έναρξη ή η τροποποίηση της αντιυπέρτασικής αγωγής με κάποιον από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση. Σε όλους τους ασθενείς υπό αγωγή πριν την εισαγωγή στη μελέτη, υπήρξε διακοπή της χορηγούμενης αγωγής (wash out period) τουλάχιστον 2 εβδομάδων μέχρι τον εργαστηριακό έλεγχο και την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.

Επιλέχθηκαν για εισαγωγή στην αναδρομική ανάλυση της μελέτης οι ασθενείς για τους οποίους κατά την αρχική (baseline) εξέταση στο ιατρείο καθώς και έξι μήνες μετά, εκτός από τη μέτρηση του ουρικού οξέος στο αίμα, υπήρχε διαθέσιμη πλήρης καταγραφή των δημογραφικών και

ανθρωπομετρικών τους στοιχείων, του καρδιολογικού ιστορικού και των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης, ηλεκτροκαρδιογραφήματος και υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου, καθώς και εργαστηριακός έλεγχος που περιλάμβανε τουλάχιστον γενική εξέταση αίματος, γενική εξέταση ούρων και βασικό βιοχημικό έλεγχο, με στόχο τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης, την κατάταξη των ασθενών σε ήπιο, μέτριο ή υψηλό καρδιαγγειακό κινδύνου και την εκτίμηση βλάβης σε όργανα στόχους από την υπέρταση. Τα δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν τις πρωινές ώρες, μεταξύ 8.00 και 9.00, μετά από δωδεκάωρη τουλάχιστον νηστεία. Ο βιοχημικός έλεγχος στην αρχή και στο τέλος της μελέτης περιλάμβανε τουλάχιστον μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού, του ουρικού οξέος, της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης και των ηλεκτρολυτών του ορού. Προσδιορίστηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά η τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος στη διαστολή και η διάμετρος του αριστερού κόλπου (mm). Τέλος, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI, g/m²) σε σχέση με την επιφάνεια σώματος, σύμφωνα με τον τύπο $LVMI = (1.04 \times ((IVST + LVPWT + LVDD)^3 - LVDD^3) - 13,6) / \text{body weight}^{2,7}$.

Οι 6 ομάδες της μελέτης, ανάλογα με το χορηγούμενο ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, διαμορφώθηκαν στην αναδρομική ανάλυση της μελέτης ως εξής: ομάδα βαλσαρτάνης (n = 363), ομάδα επροσαρτάνης (n = 170), ομάδα ιρμπεσαρτάνης (n = 448), ομάδα καντεσαρτάνης (n = 390), ομάδα λοσαρτάνης (n = 553) και ομάδα τελμισαρτάνης (n = 251).

Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν σχήμα μονοθεραπείας με κάποιον από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης της μελέτης για 6 μήνες οπότε και επαναλήφθηκε ο αρχικός κλινικός, εργαστηριακός και υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος. Κανένας από τους ασθενείς δεν έλαβε κατά τη διάρκεια της μελέτης δεύτερο αντιυπέρτασικό φάρμακο. Σε περίπτωση αρρυθμίστης υπέρτασης σε ενδιάμεσο έλεγχο, αυξήθηκε η δόση του χορηγούμενου φαρμάκου. Οι ασθενείς στους οποίους σε ενδιάμεσο έλεγχο αποφασίστηκε η τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής λόγω παρενεργειών ή αρρυθμίστης υπέρτασης ή για τους οποί-

ους δεν υπήρχε σαφής καταγραφή της πορείας τους ή ικανοποιητική συμμόρφωση στην χορηγούμενη αγωγή αποκλείστηκαν από την αναδρομική ανάλυση της μελέτης.

Μελετήθηκε η επίδραση της εξαμήνου χορηγίας όλων των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα, στην αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, σε εργαστηριακούς βιοχημικούς δείκτες και σε υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες καρδιαγγειακής δομής και λειτουργίας. Τα στοιχεία που παρουσιάζονται στο άρθρο αυτό αφορούν μόνο την επίδραση της λοσαρτάνης στους παραπάνω δείκτες.

Λόγω της γνωστής ουρικοδιουρητικής δράσης της λοσαρτάνης και της αναμενόμενης μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος από τη χορήγησή της αναζητήθηκαν υποομάδες του πληθυσμού που λάμβαναν λοσαρτάνη (n=553) που θα μπορούσαν να ευνοηθούν περισσότερο από τη χορήγησή της, όσο αφορά τη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Έτσι εξετάστηκε ξεχωριστά η επίδραση της λοσαρτάνης στα επίπεδα του ουρικού οξέος σε άνδρες (n=314) και γυναίκες (n=239), σε καπνιστές (n=178) και μη (n=375), σε παχύσαρκους (n=304) και λεπτόσωμους ασθενείς (n=249), σε ασθενείς με (n=287) ή χωρίς υπερτροφία

της αριστερής κοιλίας (n=266), σε ασθενείς με αρχικά υψηλές (n=102) και χαμηλές τιμές ουρικού οξέος στο αίμα (n=451), καθώς και σε ασθενείς με φυσιολογική (n=515) ή ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (n=145).

Μελετήθηκαν επίσης οι παράγοντες που μπορούσαν πιθανόν να προβλέψουν την επίδραση της λοσαρτάνης στη μεταβολή των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα. Έτσι ελέγχθηκε η προβλεπτική αξία παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο δείκτης περιφέρειας μέσης προς ισχία (W/H), τα αρχικά επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, η υπερηχοκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τα επίπεδα γλυκόζης του ορού και τα αρχικά επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης, ουρικού οξέος, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL, LDL και δραστηριότητας ρενίνης στο πλάσμα. Στόχος της ανάλυσης αυτής ήταν να βρεθούν δείκτες που θα μπορούσαν να αποτελέσουν ειδική ένδειξη για τη χορήγηση λοσαρτάνης σε υπερτασικούς, όταν η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος είναι κλινικά επιθυμητή.

Οι μετρήσεις εκφράζονται σε μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιή-

Πίνακας 1. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών της μελέτης

	Βαλοσαρτάνη n = 363	Επροσαρτάνη n = 170	Ιομπεσαρτάνη n = 448	Καντεσαρτάνη n = 390	Λοσαρτάνη n = 553	Τελμυσαρτάνη n = 251
Ηλικία, έτη	59,4 ± 13,0	62,4 ± 13,9	58,6 ± 12,8	59,1 ± 13,4	57,4 ± 12,4	59,9 ± 12,7
Άνδρες / Γυναίκες	201/162	86/84	278/170	187/203	314/239	151/100
Συστολική Αρτηριακή πίεση, mmHg	166,5 ± 12,7	166,2 ± 11,2	169,3 ± 14,7	169,1 ± 14,0	166,4 ± 13,3	166,8 ± 13,5
Διαστολική Αρτηριακή πίεση, mmHg	100,5 ± 7,2	98,8 ± 7,6	101,3 ± 81,9	100,7 ± 8,5	100,9 ± 7,0	100,7 ± 7,3
Καπνιστές, %	23,7	18,8	28,1	25,9	32,0	20,7
Δείκτης μάζας σώματος	28,4 ± 4,2	28,4 ± 4,3	28,8 ± 4,1	28,4 ± 4,5	28,6 ± 4,4	28,2 ± 4,2
Αναλογία περιφέρειας μέσης προς ισχία	0,873 ± 0,072	0,855 ± 0,062	0,878 ± 0,065	0,863 ± 0,072	0,873 ± 0,073	0,868 ± 0,061
Διαβήτης, %	11,8	11,2	14,1	14,1	13,9	11,2
Χοληστερόλη, mg/dl	220 ± 42	214 ± 35	224 ± 38	222 ± 39	225 ± 41	219 ± 36
Τριγλυκερίδια, mg/dl	131 ± 63	125 ± 52	136 ± 62	134 ± 67	132 ± 64	128 ± 59
HDL, mg/dl	47,7 ± 12,1	50,1 ± 12,9	47,5 ± 12,2	48,7 ± 12,0	47,5 ± 11,8	48,7 ± 12,7
LDL, mg/dl	141 ± 37	139 ± 30	150 ± 34	147 ± 35	151 ± 37	144 ± 32
Ουρία, mg/dl	27,5 ± 1,46	30,1 ± 13,5	29,0 ± 14,9	28,6 ± 13,9	26,7 ± 13,3	29,4 ± 14,2
Κρεατινίνη, mg/dl	1,00 ± 0,24	1,01 ± 0,26	1,05 ± 0,30	0,99 ± 0,25	1,02 ± 0,28	0,99 ± 0,25

*τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση

Πίνακας 2. Αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της εξαμήνης χορήγησης ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης

	Βαλσαρτάνη n = 363	Επροσαρτάνη n = 170	Ιρμπεσαρτάνη n = 448	Καντεσαρτάνη n = 390	Λοσαρτάνη n = 553	Τελμισαρτάνη n = 251
Συστολική Αρτηριακή πίεση, mmHg						
- baseline	166,5 ± 12,7	166,2 ± 11,2	169,3 ± 14,7	169,1 ± 14,0	166,4 ± 13,3	166,8 ± 13,5
- 6 μήνες	130,9 ± 8,7	131,3 ± 8,1	132,3 ± 8,4	130,3 ± 9,3	131,9 ± 9,2	132,4 ± 8,6
- διαφορά	- 35,6 ± 9,5	- 34,9 ± 8,7	- 37,0 ± 10,4	- 38,8 ± 10,0	- 34,5 ± 9,6	- 34,4 ± 10,0
Διαστολική Αρτηριακή πίεση, mmHg						
- baseline	100,5 ± 7,2	98,8 ± 7,6	101,3 ± 8,9	100,7 ± 8,5	100,9 ± 7,0	100,7 ± 7,3
- 6 μήνες	81,6 ± 5,4	80,9 ± 5,3	81,9 ± 5,5	81,4 ± 5,4	81,8 ± 5,4	82,0 ± 5,3
- διαφορά	- 18,9 ± 4,7	- 17,7 ± 5,1	- 17,5 ± 10,6	- 19,3 ± 5,7	- 19,1 ± 4,9	- 18,7 ± 5,2

*τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση

θηκε το πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Η διαφορά μεταξύ δύο μέσων τιμών θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική για $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά και αρχικά εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών για κάθε ομάδα φαίνονται στον πίνακα 1.

Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης της μελέτης, όπως υπολογίστηκε από τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, μετά από 6 μήνες χορήγησης (Πίν. 2) ήταν παρόμοια για τις 6

ομάδες. Στο σύνολο των ασθενών η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά $36 \pm 9,9$ mmHg (από $167,5 \pm 13,5$ mmHg σε $131,6 \pm 8,9$ mmHg) και η διαστολική αρτηριακή πίεση κατά $19 \pm 5,3$ mmHg (από $100,7 \pm 7,8$ mmHg σε $81,7 \pm 5,4$ mmHg). Μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε από τη χορήγηση της καντεσαρτάνης (μείωση κατά $38,8 \pm 10$ mmHg και $19,3 \pm 5,7$ mmHg για τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα),

Η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα συνολικά από τη χορήγηση των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης ήταν στατιστικά σημαντική: από $4,99 \pm 1,55$ mg/dl που ήταν η μέση τιμή στην αρχική μέτρηση σε $4,86 \pm 1,43$ έξι μήνες αρ-

Πίνακας 3. Επίδραση της εξαμήνης χορήγησης ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα

Αγωγή	Baseline Ουρικό οξύ	Ουρικό οξύ Σε 6 μήνες	Διαφορά	t - value	p - value
Βαλσαρτάνη (n = 363)	4,88 ± 1,46	4,86 ± 1,31	- 0,01 ± 0,99	0,27	p=NS
Επροσαρτάνη (n = 170)	4,95 ± 1,36	5,23 ± 1,53	+ 0,28 ± 1,15	3,17	p<0,01
Ιρμπεσαρτάνη (n = 448)	5,14 ± 1,54	5,02 ± 1,54	- 0,13 ± 1,09	2,45	p<0,05
Καντεσαρτάνη (n = 390)	4,87 ± 1,50	4,76 ± 1,46	- 0,11 ± 1,10	1,91	p=NS
Λοσαρτάνη (n = 553)	5,03 ± 1,69	4,57 ± 1,26	- 0,46 ± 1,29	8,39	p<0,0001
Τελμισαρτάνη (n = 251)	5,02 ± 1,55	5,13 ± 1,49	+ 0,11 ± 1,18	1,46	p=NS
Σύνολο (n = 2175)	4,99 ± 1,55	4,86 ± 1,43	- 0,13 ± 1,17	5,21	p<0,0001

*τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, t-κατανομή (2-sided t-test), n=αριθμός ατόμων

Πίνακας 4. Επίδραση της εξαμήνης χορήγησης λοσαρτάνης (n = 553) σε βιοχημικούς εργαστηριακούς δείκτες

	Baseline	σε 6 μήνες	διαφορά	t value	p value
Ουρικό οξύ, mg/dl	5,03 ± 1,69	4,57 ± 1,26	- 0,46 ± 1,49	8,39	p<0,0001
Ουρία, mg/dl	26,7 ± 13,3	26,7 ± 12,8	0,0 ± 8,0	0,04	p=NS
Κρεατινίνη, mg/dl	1,02 ± 0,28	1,01 ± 0,28	-0,01 ± 0,18	1,32	p=NS
PRA, ng/ml/h	1,13 ± 1,26	2,90 ± 2,75	+ 1,77 ± 2,19	19,7	p<0,0001
Χοληστερίνη, mg/dl	225 ± 41	221 ± 36	-3,9 ± 26,9	3,43	p<0,001
Τριγλυκερίδια, mg/dl	132 ± 64	128 ± 55	- 4,1 ± 46,5	2,08	p<0,05
HDL, mg/dl	47,5 ± 11,8	48,6 ± 11,8	+ 1,08 ± 7,52	3,39	p<0,001
LDL, mg/dl	151 ± 37	147 ± 33	- 4,2 ± 24,7	4,02	p<0,001
Tchol/HDL	4,99 ± 1,44	4,78 ± 1,28	- 0,21 ± 0,94	5,39	p<0,001

*τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, t-κατανομή (2-sided t-test)

*PRA= δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, Tchol/HDL= αθηρωματικός δείκτης (ολική χοληστερόλη προς HDL)

γότερα (διαφορά 0,13 ± 1,17 mg/dl, t = 5,21, p<0,0001). Η μείωση όμως αυτή οφειλόταν κυρίως στη χορήγηση της λοσαρτάνης που μείωσε τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα από 5,03 ± 1,69 mg/dl σε 4,57 ± 1,26 mg/dl (μείωση κατά 0,46 ± 1,29 mg/dl, t = 8,39, p<0,0001). Αντίθετα, η μεταβολή των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα από τη χορήγηση των υπόλοιπων ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης δεν ήταν στατιστικά σημαντική, όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Μάλιστα στην ομάδα της επροσαρτάνης και της τελμισαρτάνης εμφανίστηκε μια ελαφρά αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα των ασθενών μετά την εξαμήνη χορήγηση των αντίστοιχων φαρμάκων.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, η εξαμήνη χορήγηση λοσαρτάνης, εκτός από μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα, συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της δραστικότητας ρενίνης πλάσματος (t = 19,07, p<0,001). Μετά από έξι μήνες χορήγησης βελτιώθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ των

ασθενών, με μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης, αύξηση της HDL και στατιστικά σημαντική βελτίωση του αθηρωματικού δείκτη. (t = 5,39, p<0,0001). Η χορήγηση λοσαρτάνης δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα ουρίας (t = 0,04, p=NS) και κρεατινίνης του πλάσματος (t = 1,32, p=NS).

Τέλος, όπως φαίνεται στον πίνακα 5, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στους υπερηχογραμικούς δείκτες καρδιαγγειακής δομής και λειτουργίας, με μείωση του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά 1,02 ± 0,47 mm (από 11,8 ± 0,9 σε 10,4 ± 0,6 mm, t = 51,05, p<0,0001), μείωση του πάχους του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά 0,73 ± 0,35 mm (από 11,1 ± 0,6 σε 10,4 ± 0,4 mm, t = 48,99, p<0,0001) και μείωση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας κατά 18,3 ± 7,54 (από 138,8 ± 19,7 σε 120,5 ± 14,9, t = 57,02, p<0,0001). Παρόμοιες επιδράσεις σε εργαστηριακούς και υπερηχογραμικούς δείκτες παρα-

Πίνακας 5. Επίδραση της χορήγησης λοσαρτάνης (n = 553) σε υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες καρδιαγγειακής δομής και λειτουργίας

	Baseline	σε 6 μήνες	διαφορά	t value	p value
EDD	26,7 ± 2,4	26,3 ± 2,3	- 0,37 ± 0,44	19,81	p<0,0001
ESD	17,2 ± 2,3	16,8 ± 2,1	- 0,42 ± 0,41	24,04	p<0,0001
IVSD	11,8 ± 0,9	10,4 ± 0,6	- 1,02 ± 0,47	51,05	p<0,0001
PWD	11,1 ± 0,6	10,4 ± 0,4	- 0,73 ± 0,35	48,99	p<0,0001
LVMi	138,8 ± 19,7	120,5 ± 14,9	- 18,3 ± 7,54	57,02	p<0,0001
EF	64,6 ± 5,6	65,5 ± 5,5	+ 0,92 ± 1,05	20,59	p<0,0001

*τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, t-κατανομή (2-sided t-test)

*EDD=τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, ESDI= τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, IVSD= πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος στη διαστολή, PWD= πάχος οπίσθιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας στη διαστολή, LVMi= δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, EF= κλάσμα εξώθησης

τηρήθηκαν με τη χορήγηση και των άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (τα επιμέρους στοιχεία δεν παρουσιάζονται στο άρθρο αυτό).

Η επίδραση της λοσαρτάνης στα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα ήταν μεγαλύτερη σε άνδρες (από $5,56 \pm 1,60$ σε $4,98 \pm 1,20$ mg/dl) παρά σε γυναίκες (από $4,33 \pm 1,55$ σε $4,03 \pm 1,13$) και σε ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία (από $5,27 \pm 1,80$ σε $4,62 \pm 1,31$) παρά σε λεπτώσωμους (από $4,74 \pm 1,51$ σε $4,50 \pm 1,20$). Ιδιαίτερα στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση της μεταβολής των επιπέδων του ουρικού οξέος με τα αρχικά υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα (από $7,69 \pm 1,22$ σε $5,66 \pm 1,38$, $t = 15,08$, $p < 0,0001$). Σε ασθενείς με αρχικά φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος ανάλογα με το φύλο (μικρότερο από 7 mg/dl σε άνδρες και 6,5 mg/dl σε γυναίκες) η περαιτέρω μείωση των επιπέδων του ήταν σαφώς μικρότερη (από $4,43 \pm 1,10$ σε $4,32 \pm 1,09$, $t = 2,33$, $p < 0,05$). Το γεγονός αυτό ίσως να εξηγεί γιατί η επίδρασή της ήταν περισσότερο σημαντική σε άνδρες και σε παχύσαρκους ασθενείς, μια και αυτοί είχαν πιο υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα κατά την αρχική μέτρηση. Δεν παρατηρήθηκαν αντίθετα στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος μεταξύ υπερτασικών ασθενών με ή χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (από $5,27 \pm 1,87$ σε $4,69 \pm 1,37$, $t = 6,57$, $p < 0,0001$ και από $4,78 \pm 1,44$ σε $4,43 \pm 1,12$, $t = 5,3$, $p < 0,0001$ αντίστοιχα), ούτε μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ήπια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, με βάση τις τιμές της κρεατινίνης, (από $6,78 \pm 1,99$ σε $5,99 \pm 1,69$, $t = 5,64$, $p < 0,0001$ και από $4,85 \pm 1,49$ σε $4,48 \pm 1,21$, $t = 6,85$, $p < 0,0001$ αντίστοιχα) παρά τις διαφορές στις αρχικές τιμές του ουρικού οξέος στο αίμα.

Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (ANOVA), ελέγχθηκαν όλοι οι παραπάνω παράγοντες (ηλικία, φύλο, κάπνισμα, BMI, W/H, συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, αρχικά επίπεδα ουρικού οξέος, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL και δραστικότητα ρενίνης στο πλάσμα) και ο κύριος παράγοντας που μπορούσε να προβλέψει τη μεταβολή των επιπέδων του ουρικού οξέος από την εξάμηνη χορήγηση λοσαρτάνης ήταν τα αρχικά επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα ($t = -21,871$, $p < 0,0001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπερουριχαιμία είναι παρούσα στο 25% περίπου των υπερτασικών⁶. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν δευτεροπαθώς στην αύξηση των επιπέδων του στο αίμα στην υπέρταση, όπως η μείωση της νεφρικής αιματικής ροής που μειώνει την παροχή ουρικού οξέος στα νεφρικά σωληνάκια⁷, η απελευθέρωση γαλακτικού οξέος από την τοπική ισχαιμία που αναστέλλει την έκκρισή του και τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II⁸, νοραδρεναλίνης⁹ και ινσουλίνης που αυξάνουν την επαναρρόφησή του στα νεφρικά σωληνάκια. Επίσης, η δίαιτα χαμηλή σε νάτριο που συστήνεται σε υπερτασικούς αυξάνει την επαναρρόφησή του στα εγγύς σωληνάκια, ενώ διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα, κυρίως τα θειαζιδικά διουρητικά και β-αποκλειστές, αυξάνουν επίσης τα επίπεδά του στο αίμα.

Μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς¹⁰⁻¹⁶ έχουν αποδείξει ότι υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα υπερτασικών ασθενών και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αν και η μείωση των επιπέδων του είναι κλινικά επιθυμητή, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή στοιχεία για την ανάγκη ή όχι θεραπείας της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)¹⁷ ήταν η πρώτη μεγάλη μελέτη που επέτρεψε τον έλεγχο της επίδρασης της μεταβολής των επιπέδων του ουρικού οξέος στην καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα σε υψηλού κινδύνου υπερτασικούς. Στους ασθενείς υπό λοσαρτάνη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά μικρότερη αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος (6 έναντι 10 μmol/l/έτος αυτών που έλαβαν ατενολόλη) που υπολογίζεται ότι συνέβαλε κατά 29% ($p = 0,04$) στη μεγαλύτερη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τη ατενολόλη. Η αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος παρά τη χορήγηση της λοσαρτάνης ήταν ηλικιο-εξαρτώμενη (η μελέτη LIFE διήρκησε 5 έτη) και ανάλογη της επιδείνωσης της GFR και οφείλονται κυρίως στη συγχορήγηση διουρητικών σε ασθενείς που ήταν αρρυθμιστοι με μονοθεραπεία. Έτσι, φαίνεται ότι η μικρότερη αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα τουλάχιστον στον υψηλού κινδύνου πληθυσμό της μελέτης LIFE προσέφερε σημαντικά οφέλη όσο αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Περισσότερες μελέτες απαιτού-

νται για να αποδειχτεί η επίδραση της μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος στον καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό των υπερτασικών και να αναγνωριστούν τα οφέλη και οι υποομάδες του πληθυσμού που μπορεί περισσότερο να ωφεληθούν από αυτά.

Η μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα σε ασθενείς υπό λοσαρτάνη ανέρχεται σε διάφορες μελέτες από 10 – 30%. Στη μελέτη αυτή σε έλληνες υπερτασικούς η λοσαρτάνη μείωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα μετά από έξι μήνες χορήγηση από $5,03 \pm 1,69$ mg/dl σε $4,57 \pm 1,26$ mg/dl (μείωση κατά $0,46 \pm 1,29$ mg/dl, $t = 8,39$, $p < 0,0001$).

Η ουρικοδιουρητική δράση της λοσαρτάνης έχει αποδειχτεί σε υγιείς εθελοντές^{3,18}, σε υπερτασικούς¹⁹⁻²³, σε ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας¹⁷, σε καρδιακή ανεπάρκεια (ELITE), σε ασθενείς με μείωση της νεφρικής λειτουργίας²⁴ και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου²⁵ και τέλος σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρών²⁶ ή καρδιάς²⁷. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι η συγχορήγησή της με διουρητικά μπορεί να εξουδετερώσει την αναμενόμενη αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα²⁸. Κλινικές μελέτες σε υπερτασικούς έχουν αποδείξει τη σημαντική αυτή διαφορά της λοσαρτάνης όσο αφορά την επίδραση στα επίπεδα του ουρικού οξέος σε σχέση με την βαλσαρτάνη²³, επροσαρτάνη²¹, ιρμπεσαρτάνη¹⁹, καντεσαρτάνη²⁹ και τελμισαρτάνη, αλλά και τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης³⁰. Στη μελέτη αυτή αποδείχτηκε ότι η μείωση αυτή ήταν μεγαλύτερη, όσο υψηλότερα ήταν τα αρχικά επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα και ιδιαίτερα σε άνδρες και παχύσαρκους υπερτασικούς, ενώ με την εξάμηνη χορήγηση των υπόλοιπων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης της μελέτης, τα επίπεδα του ουρικού οξέος δεν επηρεάστηκαν στατιστικά σημαντικά. Όπως έχει ήδη αποδειχτεί, η χορήγηση της λοσαρτάνης συνοδεύτηκε επίσης από μικρή βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, και με υποστοροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα.

Με βάση τα παραπάνω, σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερουριχαιμία που αποφασίζεται η έναρξη αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης η λοσαρτάνη πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή, ιδιαίτερα αν η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα είναι σημαντική.

Περιορισμοί της μελέτης

Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα παρουσιάζουν νυχθημερινή διακύμανση και επίσης επηρεάζονται σημαντικά από τη διαιτητική πρόσληψη πουρινών και το ισοζύγιο νατρίου στον οργανισμό. Καθώς η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε αναδρομικά δεν ήταν δυνατό να ελεγχουν οι παραπάνω παράγοντες με απόλυτη ακρίβεια. Επίσης δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσο αφορά την κλινική σημασία μείωσης των επιπέδων ουρικού οξέος από τη χορήγηση της λοσαρτάνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς η διάρκεια της μελέτης ήταν μόνο 6 μήνες, απαραίτητο για να μείνουν οι ασθενείς σε μονοθεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η λοσαρτάνη, εκτός από την αντιυπερτασική της δράση, μειώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερο για τη λοσαρτάνη και δεν εμφανίζεται με τους υπόλοιπους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Αν και η σημασία της μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος σε υπερτασικούς ασθενείς δεν έχει αποδειχτεί, όσο αφορά τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η λοσαρτάνη πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή, όταν η υπέρταση συνδυάζεται με υπερουριχαιμία και ιδιαίτερα αν η αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα είναι σημαντική.

SUMMARY

Vyssoulis GP, Antonakoudis GH, Karpanou V, Gialernios Th, Pietri P, Deligeorgis Al, Zervudaki Al, Stefanadis Chr. Effect of losartan and other angiotensin receptor blockers on uric acid levels. Arterial Hypertension 2005; 14: 150-158.

Losartan is a selective angiotensin receptor blocker which affects uric acid's renal handling. The effect of other angiotensin receptor blockers on uric acid's renal excretion is minimal. We studied 553 Greek hypertensive patients treated with losartan for 6 months in a retrospective analytical intervention study. The effect of losartan on uric acid was compared with the effect of valsartan (n=363), eprosartan (n=170), irbesartan (n=448), candesartan (n=390) and telmisartan (n=251) in a total sample of

2.175 hypertensive patients. We also studied the effect of losartan on office blood pressure, biochemical markers and echocardiographic findings in relation to its effect on uric acid in order to identify in which patients benefit most from the use of losartan. 6 months treatment with angiotensin receptor blockers reduced uric acid levels in the total study population from $4,99 \pm 1,55$ mg/dl to $4,86 \pm 1,43$ (difference = $0,13 \pm 1,17$ mg/dl, $t = 5,21$, $p < 0,0001$). Further analysis revealed that this reduction was mainly due to losartan, which reduced uric acid levels from $5,03 \pm 1,69$ mg/dl to $4,57 \pm 1,26$ mg/dl (a reduction of $0,46 \pm 1,29$ mg/dl, $t = 8,39$, $p < 0,0001$). On the contrary, the effect of the other angiotensin receptor blockers was minimal. Losartan reduced uric acid levels primarily in males (than females) and in obese patients (rather than those with normal W/H ratio). High baseline levels of uric acid were closely related with the effect of losartan and independently predicted uric acid reduction. Six months treatment with losartan was accompanied with an increase in plasma rennin activity, a slight improvement of the lipid profile of the patients and a reduction of left ventricular mass index, whereas it did not affect BUN and creatinine plasma levels. The choice of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia is highly recommended, especially when uric acid levels are very high.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sica DA, Fakhry I, Farthing D. Organic anion transport and the renal handling of losartan. *Am J Hypertens* 2002; 15: 178.
2. Sica D, Schoolwerth AC. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 475.
3. Burnier M, Hagman M, Nussberger J, et al. Short term and sustained renal effects of angiotensin II blockade in healthy subjects. *Hypertension* 1995; 25: 602.
4. Smith MC, Barrows S, Meibohm A, et al. The effect of angiotensin blockade with losartan on systemic blood pressure and renal and extra renal prostaglandin synthesis in women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1177.
5. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide induced hyperuricemia. *Kidney Int* 1999; 56: 1879.
6. Cannon PJ, S tason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension *NEngl J Med* 1966; 275: 457-464.
7. Messerli, FH, Frohlich ED, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-821.
8. Ferris TF, Gordon P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man *Am J Med* 1968; 44: 359-365.
9. Quinones Galvan A, Natali A, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans *Am J Physiol* 1995; 268: E1-E5.
10. Jossa F, Farinano E, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study *J Hum Hypertens* 1994; 8: 677-681.
11. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
12. Verdecchia P, Schillaci G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study *Hypertension* 2000; 36: 1072-1078.
13. *Hypertension Detection, and Follow-up Program Cooperative Research Group*. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants *Prev Med* 1985; 14: 312-335.
14. 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 Med* 1991; 90: 50S-53S.
15. Franse LV, Pahor M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program *J Hypertens* 2000; 18: 1149-1154.
16. De Leeuw PW, Thijs L, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-2222.
17. Hoiegggen, Alderman, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041-1049.
18. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; 49: 1787-90.
19. Wurznern G, Gerster JC, Chioloro A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2001; 19: 1855-60.
20. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20: 347.
21. Puig JG, Mateos F, Buno A, et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1033-9.
22. De Rosse ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blockade on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 133.
23. Elliot WJ, Calhoun DA, DeLuca PT, et al. Losartan versus valsartan in the treatment of patients with mild to moderate hypertension. Data from a multicenter, randomised, double blind, 12 week trial. *Clin Ther* 2001; 23: 1166.
24. Gansenvoort RT, de Zeeuw D, Shahnifan S, et al. Effects

- of angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl): 37.
25. *Sica DA, Kelleher N, Gehr TWB, Fakhry I.* Losartan and uric acid in chronic renal failure and end stage renal disease. *Am J Hypertens* 1998; 11: 103.
26. *Kamper AL, Nielsen AH.* Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplant. *Transplantation* 2001; 72: 671.
27. *Minghelli G, Seydoux C, Goy JJ, Burnier M.* Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 268-71.
28. *Nikas S, Rizos E, Milionis H, et al.* The effects of the addition of losartan on uric acid metabolism in patients receiving indapamide. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 289-91.
29. *Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, et al.* Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Losartan Trial Investigators. Clin Ther* 2000; 22: 1186-203.
30. *Leary WP, Reyes AJ.* Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987; 1: 29.