

Allopurinol — szczególne miejsce leku na tle wiedzy o wpływie hiperurykემii na ryzyko sercowo-naczyniowe

Allopurinol: a special place of the drug in the knowledge of the influence of hyperuricemia on cardiovascular risk

Justyna Domienik-Karłowicz^{1*} , Marcin Barylski^{2, 3*} , Krzysztof J. Filipiak⁴ 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej — Centralny Szpital Weteranów w Warszawie

⁴Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

*Równoważny wkład w powstanie publikacji

STRESZCZENIE

Szereg dokumentów, w tym „Konsensus ekspertów dotyczący diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią (HU) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym” wskazuje na optymalne docelowe stężenie kwasu moczowego (sUA) na poziomie 5–6 mg/dL (360 μmol/l) i na wartość < 5 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (obejmującym ≥ 2 z następujących czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar mózgu lub zawał serca, przewlekła choroba nerek) oraz wartość < 6 mg/dl u pozostałych pacjentów jako wartość docelową w leczeniu HU. Niezwykle korzystny wpływ allopurinolu — inhibitora oksydazy ksantynowej (XOI) na układ sercowo-naczyniowy, udowodniony w wielu próbach klinicznych — wynika z jego silnego potencjału obniżającego sUA i istotnego działania antyoksydacyjnego, dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę hamowania oksydazy ksantynowej w różnych postaciach niedokrwienych i innych typach uszkodzeń tkanek i naczyń, procesach zapalnych czy przewlekłej niewydolności serca. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu HU w prawie wszystkich wytycznych są XOI, a allopurinol zaleca się jako lek pierwszego rzutu w terapii obniżającej stężenie moczanu. Częścią terapii, ze względu na fakt, że choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU, powinno być skuteczne leczenie tych chorób. Jednoznacznym celem powinno się stać osiągnięcie wartości docelowych sUA u 100% leczonych pacjentów. Należy rozważyć początkową dawkę allopurinolu od 100 mg do 200 mg/dobę w łagodnym zaawansowaniu choroby, od 300 do 600 mg/dobę w umiarkowanym zaawansowaniu choroby i od 700 do 900 mg/dobę w istotnym zaawansowaniu choroby — aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego sUA. Co więcej, należy monitorować leczenie co najmniej 2 razy w roku i zwiększać dawkę,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Justyna Domienik-Karłowicz, FESC

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. +48 22 502 11 44

e-mail: jdomienik@tlen.pl

jeśli cel terapeutyczny mimo stosowania leczenia HU, leczenia chorób współistniejących oraz zmiany stylu życia nie zostanie osiągnięty.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 191–199

Słowa kluczowe: kwas moczowy, hiperurykemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, allopurinol

ABSTRACT

Several documents, including the “Expert Consensus on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk” indicate an optimal target uric acid (sUA, serum uric acid) level of 5–6 mg/dL (360 μ mol/L) and indicate the value of < 5 mg/dl in patients with high cardiovascular risk (including at least two of the following: hypertension, diabetes, dyslipidaemia, recent stroke or myocardial infarction, chronic kidney disease) and < 6 mg/dl in other patients as a target for the treatment of hyperuricemia (HU). The extremely beneficial effect of allopurinol — a xanthine oxidase inhibitor (XOI) on the cardiovascular system, proven in many clinical trials, results from its strong potential to reduce uric acid concentration and significant antioxidant activity, thanks to the ability to inhibit the production of reactive oxygen species. Growing evidence points to the key role of xanthine oxidase inhibition in various forms of ischemic and other types of tissue and vascular damage, inflammatory processes and chronic heart failure. XOI are the first-line drug in the treatment of HU and almost all guidelines recommend allopurinol as the first-line urate-lowering therapy. Effective treatment of these diseases should be part of therapy since comorbidities increase the incidence of HU. The clear goal should be to achieve sUA targets in 100% of treated patients. The initial dose of allopurinol, from 100 mg to 200 mg daily in mild disease, 300 to 600 mg daily in moderate disease, and 700 to 900 mg daily in advanced disease, should be considered until the target of the assumed concentration of sUA is achieved. Moreover, treatment should be monitored at least twice a year and the dose should be escalated if the therapeutic goal is not achieved despite treatment for HU, treatment of comorbidities and lifestyle changes.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 191–199

Key words: uric acid, hyperuricemia, cardiovascular risk, allopurinol

WPROWADZENIE

Definicja hiperurykemii (HU, *hyperuricemia*) nie jest jednoznacznie określona w wielu opublikowanych badaniach, co powoduje, że dotyczące jej dane oraz zależności między stężeniem kwasu moczowego (sUA, *serum uric acid*) a innymi chorobami są w wielu przypadkach bardzo trudne do interpretacji i niespójne. W szeregu dokumentach, w tym „Konsensusie ekspertów dotyczącym diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”, wskazuje się na optymalne docelowe sUA na poziomie 5–6 mg/dl (360 μ mol/l) i na wartość < 5 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV, *cardiovascular*) (obejmującym ≥ 2 z następujących czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar lub zawał serca, przewlekła choroba nerek) oraz wartość < 6 mg/dl u pozostałych pacjentów

jako wartość docelową w leczeniu HU [1]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu PAMELA (*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni*), obejmującym 2045 osób losowo rekrutowanych z populacji ogólnej i poddanych bardzo szczegółowej ocenie profilu ryzyka CV, potwierdzono jako optymalne oczekiwane sUA na poziomie 5 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV, a wartość graniczną sUA wynoszącą 5,4 mg/dl jako zapewniającą najlepszy stosunek czułości do specyficzności badania w prognozowaniu ryzyka śmiertelności CV oraz 4,9 mg/dl dla śmiertelności całkowitej [2].

Najnowsze dane naukowe wskazują, że średnie sUA w wielu populacjach stale wzrasta, a częstość występowania HU zwiększa się z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą ze względu na pozytywny wpływ estrogenów na wydalanie moczanów przez nerki (średnio ok. 20%). Najwyższy odsetek HU wynosił 27,8%

wśród osób w wieku 80 lat lub starszych. Wśród pacjentów w wieku 65 lat i starszych częstość występowania HU wynosiła 27,2% [3].

ALLOPURINOL — SZCZEGÓLNE MIEJSCE NA TLE WIEDZY O WPŁYWIE HIPERURYKEMII NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Niezwykle korzystny wpływ allopurinolu — inhibitora oksydazy ksantynowej (XOI, *xanthine oxidase inhibitor*) na układ CV, udowodniony w wielu próbach klinicznych — wynika prawdopodobnie nie tylko z jego silnego potencjału obniżania sUA, ale również z istotnego działania antyoksydacyjnego, dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu [4, 5]. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę hamowania oksydazy ksantynowej w różnych postaciach niedokrwienności i innych typach uszkodzeń tkanek i naczyń, procesach zapalnych czy przewlekłej niewydolności serca (HF, *heart failure*) [6].

W badaniu kohortowym, w którym analizowano dane od 7135 pacjentów w wieku ≥ 60 lat, wykazano, że częstość zdarzeń CV wynosiła 74,0 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 61,9–66,1)/1000 osobolat w grupie przyjmującej 100 mg allopurinolu, 69,7 (95% CI: 49,6–89,8) w grupie przyjmującej 200 mg allopurinolu i 47,6 (95% CI: 38,4–56,9) w grupie przyjmującej ≥ 300 mg allopurinolu [7]. Co więcej, przyjmowanie allopurinolu w dużych dawkach (≥ 300 mg/d.) wiązało się z obniżonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,65; 95% CI: 0,42–0,99) [8, 9].

Korzystny wpływ leczenia allopurinolem na zmniejszenie śmiertelności potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych z HU (sUA w surowicy $> 7,0$ mg/dl [$> 416 \mu\text{mol/l}$]). Do badania włączono pacjentów w wieku ≥ 40 lat i porównano całkowite ryzyko zgonu między leczonymi allopurinolem ($n = 2483$) i osobami, które go nie stosowały ($n = 7441$). Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię tym lekiem, byli wyjściowo bardziej obciążeni czynnikami prognostycznymi dla śmiertelności, charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem masy ciała i większą częstością występowania chorób współistniejących. Po uwzględnieniu wyjściowego sUA wykazano, że leczenie allopurinolem wiązało się z niższym ryzykiem śmiertelności całkowitej o 22% (HR: 0,78; 95% CI: 0,67–0,91) [9].

W innym badaniu analizie poddano pacjentów w wieku ≥ 40 lat, u których rozpoznano HU (sUA w surowicy 6,0 mg/dl [$> 357 \mu\text{mol/l}$] u kobiet i 7,0 mg/dl [$> 416 \mu\text{mol/l}$] u mężczyzn). Spośród 5927 leczonych allopurinolem

i 5927 osób, które go nie stosowały, w czasie obserwacji (śr. 2,9 roku) zmarło odpowiednio 654 i 718 osób. Leczenie allopurinolem wiązało się zatem z niższym o 11% ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR: 0,89; 95% CI: 0,80–0,99) [10]. Wyniki tych badań pośrednio wskazują, że leczenie allopurinolem może zapewnić poprawę przeżycia u pacjentów z HU.

Istotną rolę trwającego 6 tygodni leczenia allopurinolem (600 mg/d.) w porównaniu ze stosowaniem placebo wykazano w niewielkim randomizowanym badaniu kontrolnym z udziałem 65 pacjentów w wieku 18–85 lat, z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową, dodatnim testem wysiłkowym i stabilną dławicą piersiową od co najmniej 2 miesięcy. W badaniu tym allopurinol w porównaniu z placebo zwiększył medianę czasu do obniżenia odcinka ST do 298 s (zakres międzykwartylowy [IQR, *interquartile range*] 211–408) vs. 249 s (IQR: 200–375; $p = 0,0002$) [11]. Podobnie wyniki innego, niewielkiego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania kontrolowanego placebo ($n = 65$) u pacjentów z chorobą wieńcową i przerostem lewej komory (LV, *left ventricle*) wykazały istotne zmniejszenie masy LV i objętości skurczowej LV u pacjentów otrzymujących 600 mg allopurinolu w porównaniu z placebo (odpowiednio: $-5,2 \pm 5,8$ g vs. $-1,3 \pm 4,48$ g; $p = 0,007$ oraz $-2,81 \pm 7,8$ ml vs. $+1,3 \pm 7,22$ ml; $p = 0,047$) [12]. Higgins i wsp. [13] w systematycznym przeglądzie i metaanalizie 40 badań potwierdzili, że XOI poprawiają funkcję śródbłonna i zmniejszają stężenie markerów stresu oksydacyjnego. Opisano także zależny od dawki związek allopurinolu z funkcją śródbłonna, ilustrując wpływ naczyniowego stresu oksydacyjnego [14].

W wielu badaniach oceniano wpływ XOI na ciśnienie tętnicze. Według danych UK *Clinical Practice Research Datalink* stosowanie allopurinolu jest niezależnie związane z obniżeniem zarówno skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ciśnienia tętniczego [15].

Leczenie allopurinolem (2×200 mg/d. przez 6 tygodni) w porównaniu z placebo powodowało średnią zmianę wartości SBP ($-6,9$ mm Hg; 95% CI: od $-4,5$ do $-9,3$ mm Hg vs. $-2,0$ mm Hg; 95% CI: od 0,3 do $-4,3$ mm Hg; $p = 0,009$) i DBP ($-5,1$ mm Hg; 95% CI: od $-2,5$ do $-7,8$ mm Hg vs. $-2,4$ mm Hg; 95% CI: od 0,2 do $-4,1$ mm Hg; $p = 0,05$) [16].

Kolejnych dowodów na korzystny wpływ allopurinolu na obniżenie ciśnienia tętniczego dostarczyła publikacja Agarwala i wsp. [17]. W przeprowadzonej metaanalizie,

obejmującej 10 badań klinicznych (738 uczestników), wśród chorych stosujących allopurinol w porównaniu z grupą kontrolną (niestosującą tego leku), SBP obniżyło się o 3,3 mm Hg (95% CI: 1,4–5,3 mm Hg; $p = 0,001$), a DBP o 1,3 mm Hg (95% CI: 0,1–2,5 mm Hg; $p = 0,03$) [17]. Potwierdza to, że stosowanie allopurinolu jest związane z małym, ale znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego. Efekt ten to potencjał do wykorzystania w optymalizacji terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z HU. Podobnych wniosków dostarczyła także metaanaliza zespołu z Chin, w której wykazano, że allopurinol obniża SBP i DBP u pacjentów z HU [18].

Nie wiadomo, czy sUA w surowicy stanowi przyczynowy czynnik podwyższenia ciśnienia tętniczego i upośledzonej podatności naczyń. Należy jednak wspomnieć o badaniu, w którym u leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym allopurinol zwiększył podatność aorty niezależnie od zastosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [19]. Ta obserwacja jest zgodna z faktem, że hamowanie oksydazy ksantynowej za pomocą allopurinolu w jednym z badań znacząco zmniejszało odbicie fali tętniczej oceniane na podstawie wskaźnika wzmocnienia (wykładnika sztywności tętnic) u osób po przebytych udarze mózgu [20].

W opublikowanym na łamach czasopisma „Hypertension” w 2016 roku badaniu przyjmowanie allopurinolu wiązało się z obniżeniem ciśnienia tętniczego u nastolatków i znacznie niższym ryzykiem udaru mózgu (HR: 0,50; 95% CI: 0,32–0,80) oraz poważnych zdarzeń sercowych (HR: 0,61; 95% CI: 0,43–0,87). Leczenie dużymi dawkami, tj. ≥ 300 mg/dobę, wiązało się z niższym ryzykiem udaru (HR: 0,58; 95% CI: 0,36–0,94) i poważnych zdarzeń sercowych (HR: 0,65; 95% CI: 0,46–0,93) [21]. Dane z przytoczonych badań wskazują na potencjalną istotną rolę allopurinolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową HU, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka CV.

W kilku badaniach sprawdzano również hipotezę ewentualnego korzystnego wpływu hamowania oksydazy ksantynowej na przebieg HF. Thanassoulis i wsp. [22] w dużym obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z HF i dną moczanową ($n = 25\,090$) wykazali, że ponad 30-dniowa terapia za pomocą XOII wiązała się ze zmniejszeniem liczby ponownych hospitalizacji spowodowanych HF lub zgonów (skorygowane ryzyko względne [RR, *relative risk*]: 0,69; 95% CI: 0,60–0,79; $p < 0,001$) oraz ograniczeniem śmiertelności ogólnej (skorygowane RR: 0,74; 95% CI: 0,61–0,90; $p < 0,001$) [21, 22]. Z kolei w badaniu OPT-CHF (*Oxypurinol Therapy for*

Congestive Heart Failure) nie zaobserwowano poprawy klinicznej w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów ($n = 405$) umiarkowaną do ciężkiej HF (III/IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) z powodu dysfunkcji skurczowej [23]. Również wyniki badania EXACT-HF ($n = 253$), obejmujące pacjentów z objawową HF, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 40\%$, otrzymujących allopurinol (600 mg/d.) przez 24 tygodnie, nie wykazały poprawy w zakresie LVEF i żadnej znaczącej różnicy między pacjentami stosującymi allopurinol i placebo (pogorszenie: 45% vs. 46%; niezmiennione: 42% vs. 34%; poprawa: 13% vs. 19%; $p = 0,68$) [24]. Co interesujące, analiza *post-hoc* badania OPT-CHF sugerowała, że obniżenie sUA w wyniku stosowania oksypurinolu korelowało z korzystną odpowiedzią kliniczną oraz że sUA może służyć jako biomarker do celowanego zahamowania oksydazy ksantynowej w zastoinowej HF [23, 25–27].

Warto również w tym miejscu podkreślić korzystny wpływ terapii XOII na funkcję nerek [28]. Przeprowadzona w 2015 roku kompleksowa metaanaliza 19 randomizowanych badań dowiodła statystycznie istotnej poprawy w zakresie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) i stężenia kreatyniny w surowicy w trakcie leczenia hipourykemicznego, wskazując szczególnie na strategię opartą na allopurinolu [29]. Goicoechea i wsp. [30] udokumentowali wolniejszy postęp przewlekłej choroby nerek i zmniejszenie częstości występowania białkomoczu wśród osób losowo przydzielonych do grupy przyjmującej XOII w porównaniu z otrzymującymi placebo. Inna metaanaliza potwierdziła, że terapia obniżająca sUA zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) odpowiednio o 55% (RR: 0,45; 95% CI: 0,31 \pm 0,64) i 41% (RR: 0,59; 95% CI: 0,37 \pm 0,96) w porównaniu ze standardowym leczeniem lub przyjmowaniem placebo [31]. Metaanaliza 12 badań przeprowadzona przez Sampsona i wsp. [32] ($n = 1187$) wykazała poprawę czynności nerek ocenianą na podstawie zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy i zwiększenia eGFR w czasie stosowania leczenia hipourykemicznego w ciągu roku w bardzo różnych grupach pacjentów. W innym populacyjnym badaniu kohortowym ($n = 111\,992$), w którym badano związek między HU a chorobą nerek, u pacjentów stosujących terapię hipourykemiczną z sUA < 6 mg/dl wykazano 37-procentową redukcję ryzyka zdarzeń zdefiniowanych jako spadek GFR o co najmniej 30% lub ESRD [33].

ALLOPURINOL — SZCZEGÓLNE MIEJSCE W PROPOZYCJACH TERAPII I KONSENSUSACH POLSKICH I ZAGRANICZNYCH EKSPERTÓW

W 19 z systematycznego przeglądu 24 wytycznych krajowych lub międzynarodowych opublikowanych w latach 2003–2013 podano docelowe stężenia w długoterminowej kontroli sUA; w większości zalecano wartość 6,0 mg/dl (lub 360 $\mu\text{mol/l}$), z wyjątkiem wytycznych południowoafrykańskich, w których zalecano wartość 5,0 mg/dl (300 $\mu\text{mol/l}$). Co więcej, regularnie edytowany polski dokument, wydawany przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), w długotrwałej kontroli sUA zaleca wartość poniżej 5,0 mg/dl. Podobne są zalecenia wynikające z innych wytycznych: *American College of Rheumatology* (ACR) z 2012 roku oraz *European League Against Rheumatism* (EULAR) z 2016 roku, w których zaleca się terapię obniżającą stężenie sUA u osób z objawową HU i ustala wartość docelową sUA < 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) u wszystkich pacjentów w trakcie terapii, a w przypadku cięższej postaci — sUA < 300 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl). Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (*British Society for Rheumatology*) wskazuje na niższą docelową wartość sUA (< 5 mg/dl; 300 $\mu\text{mol/l}$) u chorych z ciężką dną moczaniową w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów.

Lekiem pierwszego rzutu w prawie wszystkich wytycznych są XOI, a allopurinol zaleca się jako lek pierwszego rzutu w terapii obniżającej stężenie moczanu (ULT, *urate-lowering therapy*). Częścią terapii — ze względu na fakt, że choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU — powinno być skuteczne leczenie tych chorób. **Jednoznacznym celem powinno się stać osiągnięcie wartości docelowych sUA u 100% leczonych pacjentów**, natomiast w praktyce mniej niż połowa pacjentów osiąga docelowe wartości sUA w ciągu 12 miesięcy, na przykład w badaniu kohortowym obejmującym 6042 osób wśród 1035 chorych przyjmujących allopurinol mniej niż połowa (44,7%) osiągnęła docelowe wartości sUA [7].

DAWKOWANIE

Należy rozważyć początkową dawkę allopurinolu od 100 mg do 200 mg/dobę w łagodnym zaawansowaniu choroby, od 300 do 600 mg/dobę w umiarkowanym zaawansowaniu choroby i od 700 do 900 mg/dobę w istotnym zaawansowaniu choroby — aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego sUA. Co więcej, należy monitorować leczenie co najmniej 2 razy w roku i zwiększać dawkę, jeśli cel terapeutyczny mimo stosowania leczenia

HU, leczenia chorób współistniejących oraz zmiany stylu życia nie zostanie osiągnięty.

ALLOPURINOL A PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Allopurinol wymaga dostosowania dawki zależnie od funkcji nerek. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) allopurinolu dostępnego na rynku polskim allopurinol i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji substancji czynnej i (lub) jej metabolitów, a w konsekwencji do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w przypadku GFR > 20 ml/min lek należy dawkować standardowo, natomiast przy GFR od 10 do 20 ml/min powinno się stosować dawkę od 100 do 200 mg/dobę. Dopiero w 5. stadium CKD (czyli w ESRD) i GFR < 10 ml/min allopurinol należy dawkować w ilości 100 mg/dobę lub też podawać dawkę 100 mg w odstępach dłuższych niż 24 h. Warto zwrócić uwagę, że allopurinol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy 2 lub 3 razy w tygodniu, to należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300–400 mg produktu leczniczego Milurit® tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

ALLOPURINOL A DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W coraz większej liczbie publikacji naukowych wskazuje się na korzyści ze stosowania allopurinolu w dużych dawkach, tj. ≥ 600 mg/dobę, zwłaszcza u pacjentów z wysokim stężeniem sUA. Nie należy jednak zapominać o potencjalnych, choć rzadkich, działaniach niepożądanych. Warto rozważyć bardzo powolne zwiększanie dawki służące osiągnięciu celów terapeutycznych, szczególnie u osób z nadwrażliwością na allopurinol lub z ciężkimi skórnymi reakcjami alergicznymi (SCAR, *severe cutaneous allergic reactions*), które zwykle występują po 8 tygodniach leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych jest znikoma [34]. Amerykańscy badacze dokonali analizy w grupie 29 524 hospitalizowanych pacjentów szpitala monitorowanych w ramach programu nadzoru lekowego, z których 1835 (6,2%) otrzymywało XOI — allopurinol. Po wykluczeniu reakcji skórnych działania niepożądane przypisano temu leкови u 33 (1,8%) pacjentów, przy czym najczęściej były to nieprawidłowości hematologiczne (11 pacjentów; 0,6%) oraz biegunka i gorączka polekowa (po 5 pacjentów; 0,3%). Działania

niepożądane zależały od dawki. Reakcje nie wiązały się z wiekiem, masą ciała, powodem leczenia, stężeniem mocznika we krwi ani stężeniem albumin w moczu [34]. Paisansinsup i wsp. [35] w badaniu 4755 pacjentów, którym przepisano allopurinol, u 2946 zmierzili stężenie kreatyniny w surowicy w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii tym lekiem. U 48 pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z allopurinolem, w tym u 2 zespół nadwrażliwości na ten lek. Badacze stwierdzili brak istotnego związku między dużymi dawkami podtrzymującymi allopurinolu a działaniami niepożądanymi oraz bezwzględny ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w przypadku podawania większych dawek. Ostrożne, stopniowe zwiększanie dawek podtrzymujących allopurinolu powyżej sugerowanych limitów jest uzasadnione, jeśli to konieczne, aby osiągnąć sUA poniżej 6 mg/dl lub poniżej 5 mg/dl w grupie pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem CV [35]. Warto zwrócić uwagę na kilka czynników przyczyniających się do rozwoju tego zespołu, w tym duże dawki początkowe, CKD, równoległe stosowanie leków moczopędnych, obecność HLA-B*5801 [36].

LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO — PUNKT WIDZENIA FARMAKOLOGA KLINICZNEGO

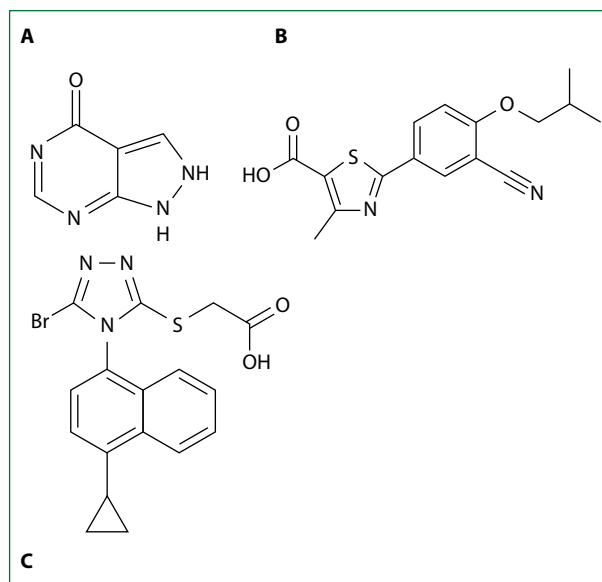
Spośród leków obniżających sUA dostępne są **allopurinol**, **febeksostat** oraz **lesinurad** (ostatni aktualnie niedostępny w Polsce) (ryc. 1). Leki te różnią się mechanizmem działania farmakologicznego (allopurinol, febeksostat *vs.* lesinurad), doświadczeniem klinicznym w ich stosowaniu w praktyce (allopurinol zsyntetyzowany w 1956 r., febeksostat zsyntetyzowany w 1998 r., lesinurad wprowadzony na rynki farmaceutyczne w 2015 r.).

Lesinurad można stosować łącznie z XO1, dlatego na rynkach światowych dostępne są komercyjne preparaty typu *combo*, łączące lepiej przebadany XO1 (allopurinol) z lesinuradem. Poza wymienionymi trzema preparatami na świecie są również dostępne starsze i niestosowane szeroko **tiopurinol**, **benzbromaron** oraz zarejestrowany w 2013 roku w Japonii **topioksostat**.

Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych leków dostępnych w Polsce (lesinurad przejściowo niedostępny) zawarto w tabeli 1.

KŁOPOTY DOTYCZĄCE FEBEKSOSTATU I AKTUALNE ZALECENIA KARDIOLOGICZNE

Od samego początku wprowadzenia na rynek międzynarodowy formułowano dotyczące febeksostatu za-



Rycina 1. Wzory strukturalne: **A.** Allopurinolu; **B.** Febeksostatu; **C.** Lesinuradu

strzeżenia odnoszące się do bezpieczeństwa CV. W 2017 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała specjalne ostrzeżenie, cytując wyniki badań wskazujące na zwiększone ryzyko zdarzeń CV w przypadku stosowaniu febeksostatu w stosunku do stosowania allopurinolu [37]. Producenta zobowiązano do prowadzenia dalszych obserwacji i badań bezpieczeństwa leku pod tym względem, chociaż obowiązek kompletowania takich danych ciążył na nim już od 2009 roku, kiedy lek po raz pierwszy zarejestrowano na światowych rynkach. Już pierwsze badania kliniczne wskazywały bowiem na wyższe ryzyko zdarzeń CV u pacjentów leczonych febeksostatem niż allopurinolem (skumulowane zdarzenia o typie zgonów CV, zawałów serca i udarów mózgu). W zleconym przez FDA dodatkowym badaniu nie stwierdzono wyższego ryzyka takich zdarzeń w grupie leczonej febeksostatem, ale dodatkowe analizy ujawniły nieco wyższe ryzyko zgonów CV i śmiertelności całkowitej w grupie przydzielonej do przyjmowania febeksostatu niż w leczonej allopurinolem. Z jednej strony należy wskazać, że najnowsze metaanalizy porównawcze allopurinolu i febeksostatu nie potwierdzają tych danych [38–40]. Z drugiej jednak strony nadal są raportowane wyniki pojedynczych metaanaliz wykazujących marginalne zwiększenie ryzyka zdarzeń CV w przypadku stosowania febeksostatu, czego nie obserwuje się, podając allopurinol. W jednej z tego typu metaanaliz raportowano blisko 10-procentowe zwiększenie takiego ryzyka dla febeksostatu, które, cho-

Tabela 1. Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych allopurinolu, febeksostatu i lesinuradu

Parametr	Allopurinol	Febeksostat	Lesinurad
Wskazania do stosowania	<p>Leczenie wszystkich postaci HU, których nie można kontrolować dietą, w tym HU wtórnej różnego pochodzenia i powikłań klinicznych stanów przebiegających z HU, zwłaszcza jawnej dny moczanowej, nefropatii moczanowej (np. w trakcie leczenia nowotworów) oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych</p> <p>Leczenie nawracającej kamicy nerkowej z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą HU, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne</p> <p>Choroby nowotworowe i zespoły mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub jest wywołane leczeniem cytotoksycznym</p> <p>Zaburzenia czynności niektórych enzymów prowadzące do nadprodukcji moczanów, np.: fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. zespół Lescha-Nyhana), glukoza-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu), syntetazy fosforybozylpirofosforanowej, amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej, fosforybozylotransferazy adeninowej</p>	<p>Leczenie przewlekłej HU w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie)</p>	<p>W połączeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, jest wskazany do stosowania w uzupełniającym leczeniu HU u dorosłych pacjentów z dną moczanową (z guzkami lub bez), którzy nie osiągnęli docelowego sUA w surowicy w wyniku leczenia inhibitorami oksydazy ksantynowej w odpowiednich dawkach stosowanymi w monoterapii</p>
Mechanizm działania farmakologicznego	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Wybiórczy inhibitor reabsorpcji kwasu moczowego — hamowanie URAT1 — zwiększanie wydalania kwasu moczowego
Doświadczenie z lekiem estymowane liczbą prac naukowych indeksowanych nazwą leku w bazie MEDLINE (stan na 18.10.2021)	10 832	1091	141
Bezpieczeństwo kardjologiczne wg ChPL obowiązującego w Polsce	<p>Bez istotnych uwag; u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. lekami moczopędnymi lub inhibitorami ACE, zgodnie z ChPL: istnieją doniesienia o wzroście ryzyka reakcji nadwrażliwości w przypadkach, gdy allopurinol podawano równocześnie z inhibitorami ACE, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek. Jednoczesne podawanie allopurinolu i kaptoprilu może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, zwłaszcza w przypadku przewlekłej niewydolności nerek</p> <p>Podawanie allopurinolu razem z lekami moczopędnymi, szczególnie tiazydowymi, zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości, szczególnie w przypadku zaburzonej czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując ten lek w tej grupie pacjentów</p>	<p>Zgodnie z ChPL: specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „(...) nie zaleca się leczenia febeksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia; liczbowo większą częstość zdarzeń CV obejmujących zgon w wyniku zaburzeń CV, zawałów serca nieprowadzących do zgonu, udarów mózgu nieprowadzących do zgonu obserwowano w grupie leczonej febeksostatem w porównaniu z grupą leczoną allopurinolem w badaniach APEX i FACT, ale nie w badaniu CONFIRMS (...). W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń CV wynosiła 1,2 zdarzenia/100 pacjentolat dla febeksostatu i 2-krotnie mniej dla allopurinolu (...)**</p>	<p>Środki ostrożności: lek niezalecany do stosowania w niestabilnych zespołach wieńcowych, w niewydolności serca III/IV klasy wg NYHA, w niekontrolowanym nadciśnieniu tętniczym, po niedawno przeżytym zawale serca, udarze mózgu, zakrzepicy żył głębokich w ostatnich 12 mies. z powodu niewystarczających danych</p>

Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Adenuric_80.pdf; HU (*hyperuricemia*) — hiperurykemia; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; URAT1 (*urate transporter 1*) — transporter moczanu 1; NYHA — *New York Heart Association*; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe

ciąż nieistotne statystycznie, kontrastowało z wyraźnym 39-procentowym zmniejszeniem takiego ryzyka w przypadku stosowania allopurinolu [41].

Trudno zatem się dziwić ekspertom kardiologicznym, którzy w najnowszych, publikowanych w 2021 roku zaleceniach wyraźnie wspominają o przewadze allopurinolu nad febuksostatem. Przykładowo, w tegorocznych wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca (HF, *heart failure*) opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne podkreślono, że wzrost odczowego sUA u pacjentów z HF o każdy 1 mg/dl wiąże się ze wzrostem śmiertelności całkowitej o 4%, a ryzyka hospitalizacji z powodu HF — o 28% [42]. Po raz pierwszy również tak wyraźnie podkreślono przy tym rolę allopurinolu, wskazując, że zarówno on, jak i febuksostat obniżają sUA, ale tylko allopurinol zmniejsza ryzyko zgonów całkowitych i CV, na co dowody można znaleźć w perspektywnym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu 6190 pacjentów z medianą czasu obserwacji 32 miesiące [43]. Allopurinol — a nie febuksostat — jest więc lekiem pierwszego rzutu w HU u pacjentów ze współistniejącą HF.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, wszyscy pacjenci z HU powinni być skutecznie informowani o czynnikach wpływających na HU, chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka CV; powinni zostać pouczeni o koniecznych modyfikacjach stylu życia i diety oraz o utracie masy ciała, jeśli to konieczne. Lekarze powinni dążyć u tych pacjentów do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia sUA poniżej 6 mg/dl, a u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV docelowe stężenie powinno wynosić 5 mg/dl, a XO1 — allopurinol zaleca się jako ULT pierwszej linii.

KONFLIKT INTERESÓW

Justyna Domienik-Karłowicz — honoraria wykładowe, udział w europejskich grupach doradczych: Egis; Marcin Barylski — honoraria wykładowe: Egis; Krzysztof J. Filipiak — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków/testów diagnostycznych: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mundipharma, Mylan, PRO.MED.PL, Sandoz, Sanofi, Servier, Zentiva.

PIŚMIENNICTWO

- Borghesi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018; 25(5): 545–563, doi: [10.5603/CJ.2018.0116](https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116), indexed in Pubmed: 30394510.
- Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014; 32(6): 1237–1244, doi: [10.1097/HJH.000000000000161](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000161), indexed in Pubmed: 24675682.
- Borghesi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021; 28(1): 1–14, doi: [10.5603/CJ.a2021.0001](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001), indexed in Pubmed: 33438180.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(11): 654–661, doi: [10.1038/nrrheum.2014.124](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.124), indexed in Pubmed: 25136785.
- Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 172: 139–150, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.004), indexed in Pubmed: 27916655.
- Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(1): 87–114, doi: [10.1124/pr.58.1.6](https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6), indexed in Pubmed: 16507884.
- Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y, et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(4): 600–607, doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x), indexed in Pubmed: 21395653.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359(17): 1811–1821, doi: [10.1056/NEJMra0800885](https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885), indexed in Pubmed: 18946066.
- Wei L, Fahey T, Struthers AD, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1327–1333, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x), indexed in Pubmed: 19691616.
- Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(7): 1368–1372, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205269](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269), indexed in Pubmed: 24665118.
- Noman A, Ang D, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet*. 2010; 375(9732): 2161–2167, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60391-1).
- Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(9): 926–932, doi: [10.1016/j.jacc.2012.09.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.066), indexed in Pubmed: 23449426.
- Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30(4): 217–226, doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x), indexed in Pubmed: 22099531.
- George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114(23): 2508–2516, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117), indexed in Pubmed: 17130343.
- Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014; 64(5): 1102–1107, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03953](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03953), indexed in Pubmed: 25135183.
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(8): 924–932, doi: [10.1001/jama.300.8.924](https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924), indexed in Pubmed: 18728266.

17. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(6): 435–442, doi: [10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x), indexed in Pubmed: 23730993.
18. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017; 49(2): 142–156, doi: [10.1080/07853890.2016.1243803](https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1243803), indexed in Pubmed: 27689859.
19. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press*. 2011; 20(2): 104–110, doi: [10.3109/08037051.2010.532323](https://doi.org/10.3109/08037051.2010.532323), indexed in Pubmed: 21405957.
20. Khan F, George J, Wong K, et al. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26(4): 247–252, doi: [10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x), indexed in Pubmed: 19035875.
21. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3): 535–540, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344), indexed in Pubmed: 26865199.
22. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010; 170(15): 1358–1364, doi: [10.1001/archinternmed.2010.198](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.198), indexed in Pubmed: 20696962.
23. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(24): 2301–2309, doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.068), indexed in Pubmed: 18549913.
24. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015; 131(20): 1763–1771, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536), indexed in Pubmed: 25986447.
25. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8(7): 764–766, doi: [10.1016/j.ejheart.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.001), indexed in Pubmed: 17049305.
26. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J, et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III–IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13(11): 1509–1516, doi: [10.1517/13543784.13.11.1509](https://doi.org/10.1517/13543784.13.11.1509), indexed in Pubmed: 15500398.
27. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(25): 2405, doi: [10.1016/j.jacc.2008.07.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.076), indexed in Pubmed: 19539154.
28. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33(9): 1729–41; discussion 1741, doi: [10.1097/HJH.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701), indexed in Pubmed: 26136207.
29. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 58, doi: [10.1186/s12882-015-0047-z](https://doi.org/10.1186/s12882-015-0047-z), indexed in Pubmed: 25928556.
30. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(8): 1388–1393, doi: [10.2215/CJN.01580210](https://doi.org/10.2215/CJN.01580210), indexed in Pubmed: 20538833.
31. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187550, doi: [10.1371/journal.pone.0187550](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187550), indexed in Pubmed: 29095953.
32. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10: CD009460, doi: [10.1002/14651858.CD009460.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2), indexed in Pubmed: 29084343.
33. Levy GD, Rashid N, Niu F, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014; 41(5): 955–962, doi: [10.3899/jrheum.131159](https://doi.org/10.3899/jrheum.131159), indexed in Pubmed: 24692523.
34. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis*. 1981; 40(3): 245–249, doi: [10.1136/ard.40.3.245](https://doi.org/10.1136/ard.40.3.245), indexed in Pubmed: 7247470.
35. Paisansinsup T, Breitenstein MK, Schousboe JT. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19(4): 180–186, doi: [10.1097/RHU.0b013e31829372e6](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31829372e6), indexed in Pubmed: 23669799.
36. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(suppl_1): i35–i41, doi: [10.1093/rheumatology/kex422](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex422), indexed in Pubmed: 29272508.
37. Commissioner, Office of the “Safety Alerts for Human Medical Products — Febuxostat (Brand Name Uloric): Drug Safety Communication — FDA to Evaluate Increased Risk of Heart-related Death”. <http://www.FDA.gov> (November 17, 2017).
38. Wang M, Zhang Yi, Zhang M, et al. The major cardiovascular events of febuxostat versus allopurinol in treating gout or asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(10): 10327–10337, doi: [10.21037/apm-21-1564](https://doi.org/10.21037/apm-21-1564), indexed in Pubmed: 34498481.
39. Zhang S, Xu T, Shi Q, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with or without gout: a network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 698437, doi: [10.3389/fmed.2021.698437](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.698437), indexed in Pubmed: 34211992.
40. Gao L, Wang B, Pan Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021; 44(7): 907–916, doi: [10.1002/clc.23643](https://doi.org/10.1002/clc.23643), indexed in Pubmed: 34013998.
41. Ying H, Yuan H, Tang X, et al. Impact of serum uric acid lowering and contemporary uric acid-lowering therapies on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 641062, doi: [10.3389/fcvm.2021.641062](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641062), indexed in Pubmed: 33869304.
42. Corrigendum to: ‘2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure’. *Eur Heart J*. 2017; 39(14): 1206–1206, doi: [10.1093/eurheartj/ehx158](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx158).
43. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1200–1210, doi: [10.1056/NEJMoa1710895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895), indexed in Pubmed: 29527974.