







Kardiologiczno-reumatologiczne stanowisko ekspertów dotyczące leczenia bezobjawowej hiperurykემii u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Cardiology and rheumatology expert position on the treatment of asymptomatic hyperuricemia in patients at high cardiovascular risk

Marcin Barylski¹ , Bogdan Batko² , Krzysztof J. Filipiak³ , Artur Mamcarz⁴ ,
Maria Rell-Bakalarska⁵, Włodzimierz Samborski⁶ , Piotr Wiland⁷ 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Katedra i Klinika Reumatologii i Immunologii Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

³Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Interdyscyplinarna Akademia Medycyny Praktycznej w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2022; 19 (1): 1–18. DOI: 10.5603/ChSiN.2022.0001

Artykuł publikowany równoległe w: *Rheumatology Forum* 2022; 8 (2), doi: 10.5603/RF.2022.0007

Definicja i epidemiologia hiperurykემii — globalne zagrożenie zdrowotne

Kwas moczowy (UA, *uric acid*) to końcowy produkt metabolizmu puryn (endogennych i egzogennych). W przypadku większości zwierząt UA jest dalej rozkładany do allantoiny, mocznika lub amoniaku i wydalany z organizmu. Kluczowym dla tych przemian enzymem jest urykaza (oksydaza moczanowa). W przypadku człowieka, małp człekokształtnych oraz psów rasy dalmatyńczyk enzym ten nie występuje, ponieważ skutek mutacji gen kodujący oksydazę moczanową utracił swoją funkcjonalność [1]. W warunkach fizjologicznych synteza i wydalanie UA są zrównoważone, a na jego stężenie we krwi wpływają ilość spożywanego pokarmu z purynami, biosynteza endogennych puryn i klirens kwasu moczowego w nerkach [2]. Gdy ta równowaga zostanie zakłócona, dochodzi do rozwoju hiperurykემii (HU, *hyperuricemia*). Definicji HU, jak dotąd, nie określono jednoznacznie i znacznie się ona

różni między publikacjami. Jednak w większości opracowań za hiperurykemię uważa się stężenie kwasu moczowego w surowicy (sUA, *serum uric acid*) wynoszące ponad 7 mg/dl (420 μmol/l) u mężczyzn oraz więcej niż 6 mg/dl (360 μmol/l) u kobiet.

Częstość występowania HU zależy od płci, wieku oraz rasy i osiąga maksimum u osób w wieku 80 lat lub starszych (do 10% wśród mężczyzn i 6% wśród kobiet) [3]. W przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych i krajów Europy Zachodniej w krajach rozwijających się częstość występowania HU nie przekracza 1% w populacji ogólnej. Wartości te mogą być jednak zaniżone ze względu na niewystarczające dane epidemiologiczne, na przykład bardzo wysoki odsetek pacjentów z HU (41%) w niewielkiej populacji tajwańskiej [4]. Dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują na stały wzrost częstości występowania HU i dny moczanowej w ostatnich dziesięcioleciach. Przyczynami są szybki rozwój ekonomiczny oraz zmiana stylu życia i nawyków żywieniowych [5, 6]. Ponadto stężenie sUA jest wyższe u osób

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Marcin Barylski, FESC, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej — Centralny Szpital Weteranów, Plac Hallera 1, 90–647 Łódź, tel. +48 42 639 30 80, faks +48 42 639 30 80; e-mail: mbarylski@wp.pl

obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV, *cardiovascular*), u kobiet po menopauzie (pozytywny wpływ estrogenów na wydalanie moczanów przez nerki), osób rasy czarnej, chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [7]. W przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych badaniu NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dotyczącym lat 2007–2016 wykazano, że wśród osób w wieku co najmniej 20 lat częstość występowania HU wynosi 20,2% wśród mężczyzn (22,8 mln) i 20% wśród kobiet (24,4 mln). Upraszczając, stężenie sUA jest podwyższone u 1 na 5 mężczyzn i 1 na 5 kobiet. Stężenie kwasu moczowego przekraczające 6 mg/dl dotyczyło 32,3% ogólnej populacji (75,8 mln) – 49,5% mężczyzn (55,8 mln) oraz 16,4% kobiet (20,0 mln) [8]. Ostatnio opublikowane dane pochodzące z irlandzkiego systemu opieki zdrowotnej wykazały, że od 2006 do 2014 roku częstość występowania HU wzrosła z 19,7% do 25,0% u mężczyzn oraz z 20,5% do 24,1% u kobiet ($p < 0,001$). Co więcej, częstość występowania HU zależnej od wieku zwiększała się we wszystkich grupach, a wielkości wzrostów były podobne w każdej kategorii wiekowej. Stężenie kwasu moczowego rosło również wraz z pogarszaniem się czynności nerek – od 12,2% u osób z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynoszącym ponad 90 ml/min, do 63,9% u chorych z eGFR poniżej 15 ml/min [9].

Hiperurykemia i dna moczanowa – związek przyczynowo-skutkowy

Dna moczanowa jest przewlekłą chorobą zapalną stawów spowodowaną odkładaniem się kryształów moczanu sodu (MSU, *monosodium urate*) w stawach i/lub wokół nich w przebiegu długotrwałej hiperurykemii [3]. W temperaturze 37 °C i przy pH równym 7 krystalizacja MSU *in vitro* zachodzi przy stężeniu sUA większym lub równym 6,8 mg/dl, zaś w temperaturze 35 °C – przy stężeniu sUA ponad 6,0 mg/dl. Proces ten może się również rozpoczynać przy niższym stężeniu sUA w przypadku bardziej kwaśnego środowiska lub niższej temperatury panującej w strukturach słabo unaczynionych lub położonych obwodowo, takich jak: ścięgna, więzadła, małżowiny uszne, stawy stopy, staw kolanowy, barkowy, łokciowy, stawy palców rąk. Rozpuszczanie złogów moczanowych rozpoczyna się przy stężeniu sUA poniżej 5 mg/dl [10].

Liniovą zależność między stężeniem sUA a ryzykiem wystąpienia dny wykazano w wielu opublikowanych badaniach oraz dużych próbach rejestrowych. Szacuje się, że dna moczanowa występuje u 3–6% mężczyzn i 1–2% kobiet w krajach Europy Zachodniej [11]. Mimo że HU jest koniecznym warunkiem do odkładania się kryształów, to jedynie u części osób z HU rozwija się dna moczanowa. Występuje ona jednak rzadko u osób z niskim stężeniem

sUA [12, 13]. Można wyróżnić cztery etapy w rozwoju dny moczanowej: 1) HU bez objawów gromadzenia się kryształów MSU i objawów dny; 2) odkładanie się kryształów MSU bez objawów dny; 3) odkładanie się kryształów MSU z zaostrzeniami dny; 4) zaawansowaną dnę moczanową z występowaniem guzków dnawych, przewlekłe zapalenie stawów oraz nieodwracalne zmiany stawowe. W przypadku braku odpowiedniego leczenia zaawansowana dna moczanowa pojawia się średnio po 10 latach od pierwszego napadu. Napad dny moczanowej dotyczy z reguły zapalenia dystalnych stawów kończyn dolnych (np. pierwszego stawu śródstopno-paliczkowego). W przypadku braku odpowiedniego leczenia napady pojawiają się częściej, obejmując coraz większą liczbę stawów.

Wysokie stężenia sUA są spowodowane głównie zaburzeniami wydalania (90%) lub nadprodukcją (10%) kwasu moczowego. Dlatego też celami leczenia są rozpuszczenie kryształów MSU i zapobieganie ich dalszemu formowaniu się. Od wielu lat podkreśla się również niezwykle istotny związek między HU, CKD i chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*).

Niekorzystny wpływ hiperurykemii na układy sercowo-naczyniowy i nerkowy – aspekty patofizjologiczne

Podwyższone stężenie sUA jest wynikiem diety bogatej w puryny/fruktozę (duże spożycie czerwonego mięsa, podrobów, owoców morza, słodzonych napojów, deserów z syropem glukozowo-fruktozowym, piwa), obecności określonych czynników genetycznych i środowiskowych, zaburzeń metabolicznych, jak również endogennej nadprodukcji lub, w większości przypadków, upośledzonego wydalania kwasu moczowego. Niezwykle istotne znaczenie mają również leki, które mogą wpływać na stężenie kwasu moczowego w surowicy (tab. 1).

Oksydaza ksantynowa (XO, *xanthine oxidase*), enzym odgrywający kluczową rolę w metabolizmie puryn, katalizujący przekształcenie hipoksantyny w ksantynę oraz ksantyny w kwas moczowy, wykorzystuje tlen cząsteczkowy jako biorcę elektronów i w ten sposób produkuje anion nadtlenkowy oraz inne aktywne formy tlenu jako produkty uboczne, mogące powodować upośledzenie funkcji śródbłonna (np. zmniejszenie śródbłonkowej produkcji tlenu azotu [NO, *nitric oxide*]), co może się przyczyniać do rozwoju nadciśnienia tętniczego i powikłań narządowych.

Stres oksydacyjny spowodowany zwiększoną aktywnością XO ma bardzo negatywny wpływ na śródbłonek naczyniowy, także w tętnicach wieńcowych [14, 15]. Zwiększone stężenie sUA upośledza metabolizm tlenowy, stymuluje układ renina–angiotensyna–aldosteron i hamuje wydzielanie śródbłonkowego NO. Przyczynia się do rozwoju powikłań mikronaczyniowych w tętniczkach doprowadzających, skurczu naczyń nerkowych i utrwalono-

Tabela 1. Wpływ wybranych leków na stężenie kwasu moczowego w surowicy (sUA, *serum uric acid*)

Lek	Wpływ na stężenie sUA
Kwas acetylosalicylowy	↑ (małe dawki), ↓ (duże dawki)
Klopidogrel	↔
Tikagrelor	↑
Beta-adrenolityki (niezależnie od kardioselektywności)	↑
Diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne, pętlowe	↑
Antagoniści wapnia	↔
Antagoniści aldosteronu	↔
Alfa-adrenolityki	↔
Inhibitory ACE/sartany	↔ lub ↓
Fibraty	↓
Atorwastatyna	↓
Rosuwastatyna	↓
Inhibitory SGLT2 (flozyny)	↓

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) – enzym konwertazy angiotensyny; SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

nego sodoworaźliwego nadciśnienia tętniczego [16, 17]. Długotrwały skurcz naczyń nerkowych może powodować utrwalenie zwiększonej sztywności naczyniowej i rozwój pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Niezależnie od nadciśnienia tętniczego zwiększone stężenie UA, oddziałując na komórki śródbłonna, stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC, *vascular smooth-muscle cell*), powodując rozwój mikroangiopatii nerkowej, mikroalbuminurii i dysfunkcji nerek [18–23]. Wyniki badań przedklinicznych sugerują również, że dysfunkcja śródbłonna, reakcja zapalna i stres oksydacyjny w komórkach tłuszczowych pełnią kluczową rolę w powstawaniu otyłości i zespołu metabolicznego [24]. Patofizjologiczne aspekty HU oraz jej wpływ na CVD i choroby układu nerkowego przedstawiono na rycinie 1.

Hiperurykemia a ryzyko sercowo-naczyniowe i nerkowe

Hiperurykemię uznaje się za niezależny czynnik ryzyka rozwoju wielu zaburzeń mikro- i makronaczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego [25], zespołu metabolicznego [26, 27], przewlekłego zespołu wieńcowego (CCS, *chronic coronary syndrome*) [28], cukrzycy [29], choroby naczyniowo-mózgowej [30, 31], CKD [32] czy innych CVD [33, 34]. Z kolei obecność wszystkich tych chorób zwiększa częstość występowania HU [35].

Pacjenci z HU lub dną moczanową wymagają systematycznych badań przesiewowych w kierunku chorób

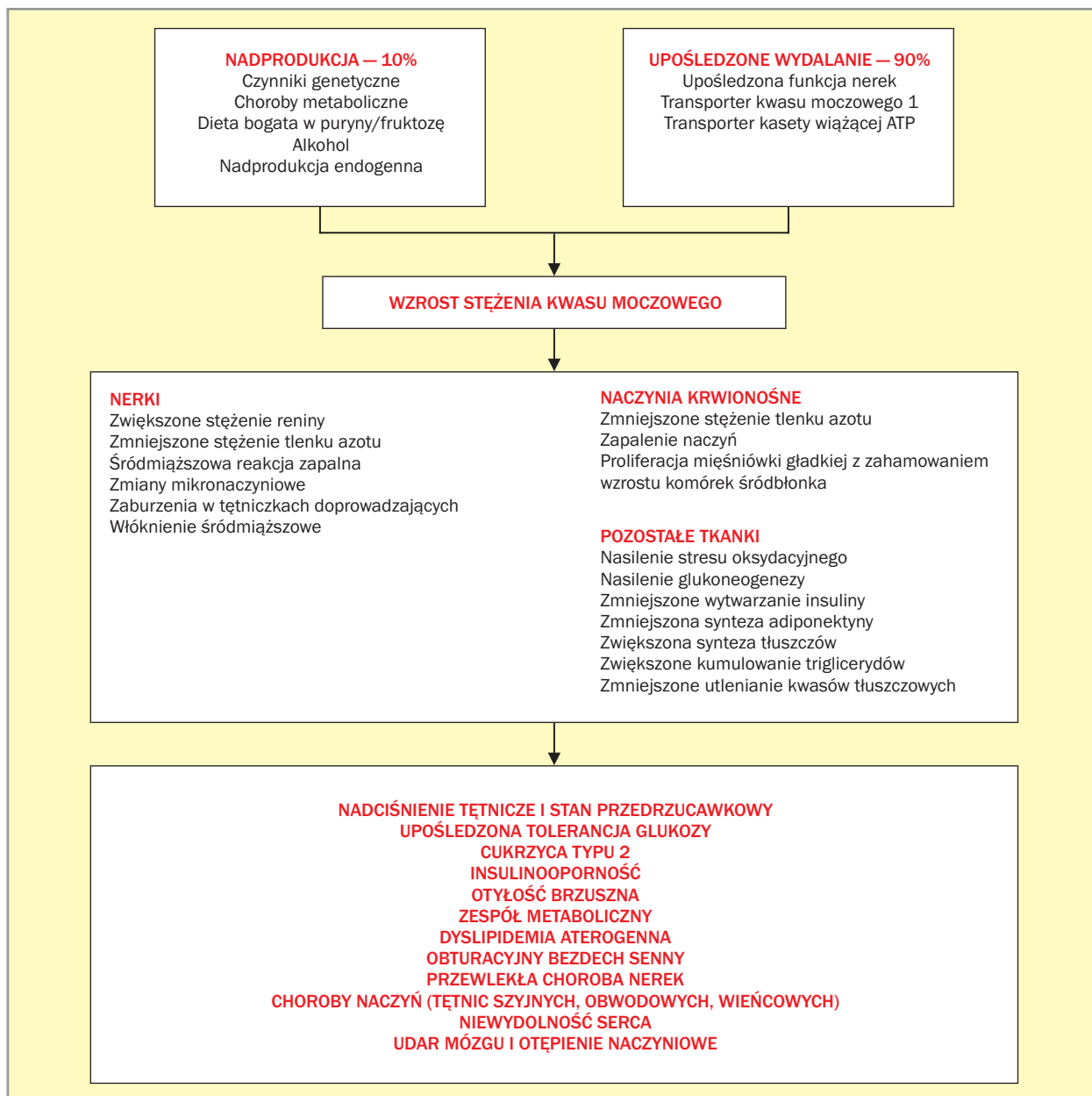
potencjalnie związanych z wysokim stężeniem sUA. Liczne dowody potwierdzają, że występowanie HU pogarsza rokowanie w CVD, cukrzycy, dyslipidemii oraz CKD, co tylko podkreśla rolę zwiększonego stężenia sUA jako nowego czynnika ryzyka CV [36–40]. Dlatego też odpowiednie monitorowanie i ewentualne leczenie HU powinny być integralnymi elementami strategii postępowania w wymienionych stanach (tab. 2) [35, 41–43].

Hiperurykemia a ryzyko nadciśnienia tętniczego

Wiele dowodów wskazuje na to, że związek między wzrostem względnego ryzyka (RR, *relative risk*) występowania nadciśnienia tętniczego i wysokim stężeniem sUA pozostaje niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka [44–52]. W dużej metaanalizie obejmującej 18 badań klinicznych potwierdzono wzrost częstości występowania nowo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego o 13% na każdy 1% wzrostu stężenia sUA [46]. Z kolei w badaniu PAMELA (*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni*) wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl wiązał się z istotnym wzrostem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów domowych lub ambulatoryjnych (iloraz szans [OR, *odds ratio*]: 1,34; 95-proc. przedział ufności [95% *confidence interval* {CI}]: 1,06–1,7; p = 0,015; OR 1,29; 95% CI: 1,05–1,57; p = 0,014, odpowiednio) [47].

Hiperurykemia a ryzyko zawału serca i udaru mózgu

W badaniu *Rotterdam Study* obejmującym 4385 osób, wśród pacjentów bez przebytego zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub udaru mózgu, wysokie stężenia sUA wiązały się z odległym ryzykiem MI i udaru; współczynniki ryzyka skorygowane względem wieku i płci (95% CI) dla najwyższego i najniższego kwintyla stężenia sUA wynosiły: 1,68 (1,24–2,27) dla CVD, 1,87 (1,12–3,13) dla MI, 1,57 (1,11–2,22) dla udarów, 1,77 (1,10–2,83) dla udaru niedokrwienego i 1,68 (0,68–4,15) w przypadku udaru krwotocznego [53]. W innym badaniu zasugerowano niezależny związek HU (zdefiniowany jako sUA > 6,0 mg/dl u kobiet i > 7,0 mg/dl u mężczyzn) z odległym poważnym niepożądanym zdarzeniem sercowo-naczyniowym (MACE, *major adverse cardiovascular event*), w tym zgonem z przyczyn CV, MI i udarem mózgu, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Pacjenci z HU charakteryzowali się 1,6-krotnie zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn CV (p = 0,005) i 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem MI (p = 0,032) [54]. W dużym szwedzkim rejestrze obejmującym 417 734 pacjentów poddanych regularnym badaniom kontrolnym zasugerowano, że umiarkowane stężenia sUA wiązały się ze zwiększoną częstością występowania MI, udarów mózgu i zastoinowej niewydolności serca (HF, *heart failure*) u osób w średnim wieku bez wcześniejszej



Rycina 1. Patofizjologiczne aspekty hiperurykemii oraz jej wpływ na choroby układów sercowo-naczyniowego i nerkowego; ATP (*adenosine triphosphate*) – trifosforan adenozyiny

CVD [55]. Ostatecznie sUA było dodatkowo skorelowane z obecnością, liczbą, rozległością oraz lokalizacją zawałów lakunarnych (LI, *lacunar infarcts*) w zwojach podstawy mózgu, substancji głębokiej (DWM, *deep white matter*) i moście, morfologicznie charakteryzujących się miażdżycą oraz stwardnieniem naczyń. Co ciekawe, występowanie LI zwiększało się już od stężenia sUA wynoszącego 5,7 mg/dl. Jak sugerują autorzy, obecność HU może znacznie zwiększać ryzyko udaru i stanowić niezależny czynnik ryzyka jego wystąpienia [56]. W metaanalizie Kim i wsp.

[57] również wykazano związek HU ze znacznie wyższym ryzykiem obu udarów mózgu (RR 1,41) oraz śmiertelności (RR 1,36) [57]. Zhong i wsp. [58] także potwierdzili, że podwyższone stężenie sUA było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio: RR 1,10 oraz RR 1,11 na 1 mg/dl wzrostu stężenia sUA). Co interesujące, w najnowszym badaniu CIRCS (*Circulatory Risk in Communities Study*) podwyższone stężenie sUA stanowiło niezależny predyktor udaru mózgu, ale tylko u kobiet [59].

Tabela 2. Stany związane z hiperurykemią wymagające częstszego monitorowania chorych oraz adekwatnej interwencji terapeutycznej

Nadciśnienie tętnicze
Nadwaga, otyłość
Dyslipidemia
Zespół metaboliczny
Cukrzyca typu 2
Choroba miażdżycowa
Przewlekła choroba nerek
Nadczynność/niedoczynność tarczycy
Nadużywanie alkoholu (szczególnie piwa)
Dieta bogata w puryny
Łuszczyca
Stosowanie leków podwyższających stężenie kwasu moczowego
Płeć męska
Kobiety po menopauzie
Zaawansowany wiek
Predyspozycja genetyczna
Choroby nowotworowe

Hiperurykemia a ryzyko migotania przedsionków

W dużym prospektywnym badaniu kohortowym (n = 123 238), przeprowadzonym w latach 2006–2012, wzrost stężenia sUA związany był ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (skorygowany współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 1,91; 95% CI: 1,32–2,76; p = 0,001). Zależność ta była jeszcze większa u osób, który miały również wysokie stężenie białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) (skorygowany HR 2,63; 95% CI: 1,63–4,23) [60]. Hong i wsp. [61] również potwierdzili związek między stężeniem sUA a ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (p = 0,001).

Hiperurykemia a ryzyko przewlekłej choroby nerek

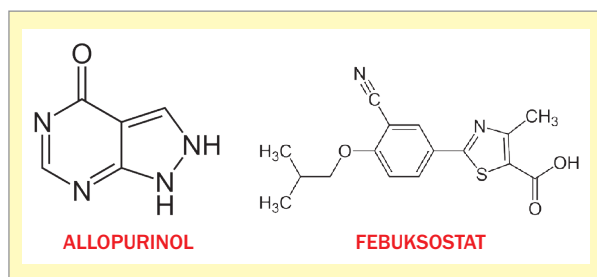
Pierwsze obserwacje dotyczące możliwej przyczynowej roli sUA w CKD potwierdzono w dużych badaniach klinicznych, w tym w NHANES oraz GCKD (*German Chronic Kidney Disease*) [62, 63]. Wyniki metaanalizy obejmującej 18 badań prospektywnych (n = 431 000) potwierdziły, że HU poprzedza pojawienie się CKD oraz obniżenie GFR [64]. Co więcej, HU pełni kluczową rolę w rozwoju i progresji CKD. Pozostaje też niezależnym czynnikiem progresji CKD, nawet po korekcji względem wszelkich klasycznych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz i dyslipidemia. Związek ten potwierdzono

u pacjentów z nefropatią IgA, nefropatią cukrzycową, po przeszczepieniach narządów oraz w autosomalnie dominującej wielotorbielowatości nerek [65–68]. Warto zwrócić uwagę na to, że u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłową funkcją nerek zaobserwowano związek między sUA i prawdopodobieństwem obniżenia eGFR. Efekt ten był widoczny, począwszy od stężenia sUA 5,5 mg/dl u mężczyzn i 5,0 mg/dl u kobiet [69].

Hiperurykemia a śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa – czy można wyznaczyć graniczną wartość stężenia kwasu moczowego?

W badaniu NHANES wykazano zwiększone ryzyko śmiertelności całkowitej i CV u pacjentów z podwyższonym stężeniem sUA. Związek ten pozostawał znamieny po skorygowaniu względem różnych czynników, w tym demograficznych czy chorób współistniejących [70]. Analiza danych ze wspomnianego wcześniej badania PAMELA sugeruje wartość graniczną stężenia sUA wynoszącą **5,4 mg/dl**, zapewniającą najlepszy stosunek czułości do specyficzności w prognozowaniu ryzyka śmiertelności CV, oraz **4,9 mg/dl** dla śmiertelności całkowitej [47]. Na podstawie danych z PreCIS (*Preventive Cardiology Information System*) wykazano, że każdy wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl odpowiada 39-procentowemu wzrostowi ryzyka zgonu. Po korekcji danych względem większości podstawowych czynników (m.in. wieku, płci, palenia tytoniu, spożycia alkoholu, masy ciała, wskaźnika masy ciała [BMI, *body mass index*], obwodu talii, ciśnienia tętniczego, obciążenia CVD, wartości eGFR, stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu, stężenia glukozy) stężenie sUA niezmiennie pozostało istotnym czynnikiem ryzyka zgonu (HR 1,26; 95% CI: 1,15–1,38; p < 0,001) [71]. W prospektywnym badaniu HPFS (*Health Professionals Follow-Up Study*), w grupie 51 297 mężczyzn, wyższe ryzyko śmiertelności ogólnej wiązało się z występowaniem dny moczanowej. Co ciekawe, wśród mężczyzn bez wcześniejszej choroby wieńcowej zwiększone ryzyko śmiertelności wiązało się przede wszystkim ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn CV. Ponadto u mężczyzn z rozpoznaną dną moczanową stwierdzono wyższe ryzyko MI niezakończono zgonem (RR 1,59; 95% CI: 1,04–2,41) [72].

Powołana we Włoskim Towarzystwie Nadciśnienia Tętniczego (SIIA, *Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa*) Grupa Robocza ds. stężenia sUA i ryzyka układu sercowo-naczyniowego zaprojektowała badanie URRAH (*Uric acid Right for heArt Health*), obejmujące grupę 22 714 osób, poświęcone stężeniu UA, powyżej którego istotnie wzrasta ryzyko zgonu. Punkty odcięcia prognostyczne dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny wynosiły **nie mniej niż 4,7 mg/dl**, a dla śmiertelności sercowo-naczyniowej **nie mniej niż 5,6 mg/dl**. Biorąc pod uwagę płeć pacjentów, próg stężenia sUA dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny



Rycina 2. Wzory strukturalne allopurinolu i febeksostatu

wynosił **nie mniej niż 5,4 mg/dl** u mężczyzn i **nie mniej niż 4,7 mg/dl** u kobiet [73, 74]. Wyniki z badania URRAH są w dużej mierze spójne z wynikami innych obserwacji, w których wykazano istotny wzrost RR poważnych zdarzeń CV przy stężeniu sUA w zakresie od 4,5 do 5,5 mg/dl [75–78].

Badacze URRAH zidentyfikowali również wartości odcięcia stężenia sUA w prognostyce zachorowalności i umieralności na HF; stężenie sUA przekraczające 5,34 mg/dl (czułość 52,32%; swoistość 63,96%; $p < 0,0001$) było jednowymiarową prognostyczną wartością odcięcia dla zachorowalności na HF, natomiast stężenie sUA wynoszące ponad 4,89 mg/dl (czułość 68,29%; swoistość 49,11%; $p < 0,0001$) było prognostyczną wartością odcięcia dla śmiertelności z powodu HF [79]. Ponadto Huang i wsp. [80] przeanalizowali 10 badań z udziałem 12 854 chorych na ostrą HF i stwierdzili (po skorygowaniu o potencjalne zmienne), że pacjentów z najwyższymi stężeniami sUA cechowało zwiększone ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR 1,43; 95% CI: 1,31–1,56) oraz łącznego punktu końcowego (zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu HF: RR 1,68; 95% CI: 1,33–2,13). W związku z powyższym każdy wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl zwiększa ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu lub ponownej hospitalizacji z powodu HF odpowiednio o 11% i 12% [80].

Allopurinol – szczególne miejsce wśród leków obniżających stężenie kwasu moczowego, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego

Lekiem pierwszego rzutu w prawie wszystkich wytycznych są inhibitory oksydazy ksantynowej (XOI, *xanthine oxidase inhibitor*), a **allopurinol** zaleca się jako **lek pierwszego rzutu** w terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego (ULT, *urate-lowering therapy*). Częścią terapii – ze względu na fakt, że choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU – powinno być również skuteczne leczenie tych chorób. Spośród preparatów XOI obecnie w Polsce, oprócz allopurinolu, dostępny jest również febeksostat (ryc. 2). Oba leki należą do tej samej grupy terapeutycznej, ale różnią się chociażby doświadczeniem klinicznym w ich stosowaniu

w praktyce (allopurinol zsyntetyzowany w 1956 r., febeksostat zsyntetyzowany w 1998 r.).

Różnica między oboma lekami dotyczy również ich wpływu na układ CV. Od samego początku wprowadzenia na rynek międzynarodowy formułowano zastrzeżenia dotyczące febeksostatu, które odnosiły 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 [81]. Producenta zobowiązano do prowadzenia dalszych obserwacji i badań nad bezpieczeństwem leku pod tym względem, chociaż obowiązek kompletowania takich danych ciążył na nim już od 2009 roku, kiedy lek po raz pierwszy zarejestrowano do stosowania w różnych krajach. Już pierwsze wyniki badań klinicznych wskazywały na wyższe ryzyko zdarzeń CV u pacjentów leczonych febeksostatem niż u leczonych allopurinolem (skumulowane zdarzenia o typie zgonów CV, MI 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 [81].

Z jednej strony należy wskazać, że w najnowszych metaanalizach porównawczych allopurinolu i febeksostatu nie potwierdzono tych danych [82–84]. Z drugiej jednak nadal są raportowane wyniki pojedynczych metaanaliz wskazujących na 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, chociaż nieistotne statystycznie, kontrastowało z wyraźnym 39-procentowym obniżeniem takiego ryzyka w przypadku stosowania allopurinolu [85].

Trudno zatem się dziwić ekspertom kardiologicznym, którzy w najnowszych, publikowanych w 2021 roku, zaleceniach wyraźnie wspominają o przewadze allopurinolu nad febeksostatem. Przykładowo, w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej HF podkreślono, że wzrost stężenia sUA u chorych na HF o każdy 1 mg/dl wiąże się ze wzrostem śmiertelności całkowitej o 4%, a ryzyka hospitalizacji z powodu HF – o 28% [86]. Po raz pierwszy również tak wyraźnie podkreślono przy tym rolę allopurinolu, wskazując, że zarówno on, jak i febeksostat obniżają stężenie sUA, ale tylko allopurinol zmniejsza ryzyko zgonów całkowitych i CV, na co dowody można znaleźć w prospektywnym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z udziałem 6190 pacjentów, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 32 miesiące [87]. Allopurinol – a nie febeksostat

— jest więc lekiem pierwszego rzutu w HU u pacjentów ze współistniejącą HF. Warto również zaznaczyć, że **allopurinol znajduje się na liście leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization)**

wśród najbezpieczniejszych i najskuteczniejszych leków potrzebnych w systemie opieki zdrowotnej [88]. Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych obu leków przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych allopurinolu i febeksostatu

Parametr	Allopurinol	Febeksostat
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), glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu), syntetazy fosforybozylpirofosforanowej, amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej, fosforybozylotransferazy adeninowej</p>	<p>Leczenie przewlekłej HU w przebiegu chorób, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie)</p>
Mechanizm działania farmakologicznego	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Inhibitor oksydazy ksantynowej
Doświadczenie z lekiem estymowane liczbą prac naukowych indeksowanych nazwą leku w bazie Medline (stan na 25.03.2022)	10 959	1141
Bezpieczeństwo kardiologiczne wg ChPL obowiązującej 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 łącznie 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 niedokrwienną 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>

*Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Adenuric_80.pdf; HU (hyperuricemia) – hiperurykemia; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ACE (angiotensin-converting enzyme) – konwertaza angiotensyny; CV (cardiovascular) – sercowo-naczyniowe

Leczenie hipourykemiczne allopurinolem a wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Niezwykłe korzystny wpływ allopurinolu na układ CV, udowodniony w wielu próbach klinicznych, wynika prawdopodobnie nie tylko z jego silnego potencjału obniżania stężenia sUA, ale również z istotnego działania antyoksydacyjnego dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu [89, 90]. 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 HF [91].

W badaniu kohortowym, w którym analizowano dane od 7135 pacjentów w wieku co najmniej 60 lat, wykazano, że częstość zdarzeń CV wynosiła 74,0 (95% CI: 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 nie mniej niż 300 mg allopurinolu [92]. Co więcej, przyjmowanie allopurinolu w dużych dawkach (≥ 300 mg/d.) wiązało się z obniżonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR 0,65; 95% CI: 0,42–0,99) [93, 94].

Korzystny wpływ leczenia allopurinolem na zmniejszenie śmiertelności potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych z HU (stężenie sUA $> 7,0$ mg/dl [> 416 $\mu\text{mol/l}$]). Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 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 BMI i większą częstością występowania chorób współistniejących. Po uwzględnieniu wyjściowego stężenia sUA wykazano, że leczenie allopurinolem wiązało się z niższym o 22% ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR 0,78; 95% CI: 0,67–0,91) [95].

W innym badaniu analizie poddano pacjentów w wieku co najmniej 40 lat, u których rozpoznano HU (stężenie sUA $> 6,0$ 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) [96]. Wyniki tych badań pośrednio wskazują, że leczenie allopurinolem może zapewnić poprawę przeżycia 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 wynikiem testu wysiłkowego 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) w porównaniu z 249 s (IQR: 200–375; $p = 0,0002$) [97]. Podobnie wyniki innego, niewielkiego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania kontrolowanego placebo ($n = 65$) u pacjentów z chorobą wieńcową i przestaniem 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; $p = 0,047$) [98]. Higgins i wsp. [99] w systematycznym przeglądzie i metaanalizie 40 badań potwierdzili, że XO1 poprawiają funkcję śródbłonna i zmniejszają stężenie markerów stresu oksydacyjnego. Opisano także zależny od dawki związek allopurinolu z funkcją śródbłonna, ilustrując wpływ naczyniowego stresu oksydacyjnego [100].

W wielu badaniach oceniano wpływ XO1 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 [101].

Leczenie allopurinolem (2×200 mg/d. przez 6 tyg.) w porównaniu z podawaniem 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 $-7,8$ mmHg vs. $-2,4$ mm Hg; 95% CI: od $0,2$ do $-4,1$ mm Hg; $p = 0,05$) [102].

Kolejnych dowodów korzystnego wpływu allopurinolu na obniżenie ciśnienia tętniczego dostarczyła publikacja Agarwala i wsp. [103]. 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; $p = 0,03$) [103]. 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 [104].

Nie wiadomo, czy stężenie sUA 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 [105]. 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 przebytym udarze mózgu [106].

W opublikowanym na łamach czasopisma „Hypertension” w 2016 roku badaniu przyjmowanie allopurinolu u osób w wieku 65 lat i starszych w maksymalnie 10-letnim okresie obserwacji, wiązało się z obniżeniem ciśnienia tętniczego 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. nie mniejszymi niż 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) [107]. 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. [108] w dużym obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z HF i dną moczanową (n = 25 090) wykazali, że ponad 30-dniowa terapia allopurinolem wiązała się ze zmniejszeniem liczby ponownych hospitalizacji spowodowanych HF lub zgonów (skorygowane RR 0,69; 95% CI: 0,60–0,79; p < 0,001) oraz zmniejszeniem śmiertelności całkowitej (skorygowane RR 0,74; 95% CI: 0,61–0,90; p < 0,001). Z kolei w badaniu OPT-CHF (*Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure*) nie zaobserwowano poprawy klinicznej w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów (n = 405) z umiarkowaną do ciężkiej HF (III/IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) z powodu dysfunkcji skurczowej [109]. Również wyniki badania EXACT-HF (n = 253), obejmujące pacjentów z objawową HF, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) nie większą niż 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) [110]. Niemniej interesująca jest analiza *post-hoc* badania OPT-CHF, w której sugerowano, że obniżenie stężenia SUA w wyniku stosowania oksypurinolu korelowało z korzystną odpowiedzią kliniczną oraz że stężenie SUA może służyć jako biomarker do celowanego zahamowania oksydazy ksantynowej w zastoinowej HF [111–114].

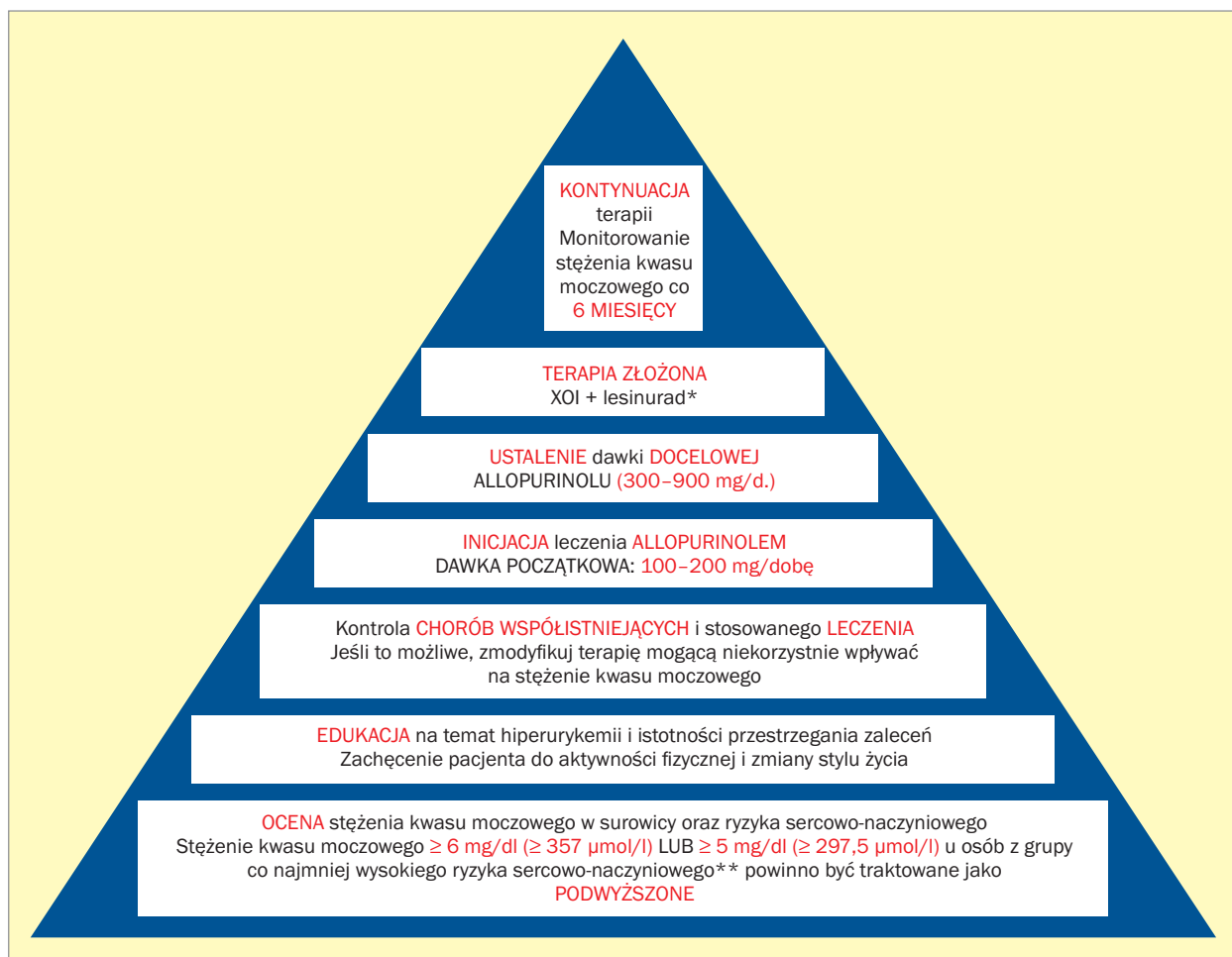
Warto również w tym miejscu podkreślić korzystny wpływ terapii XO1 na funkcję nerek [115]. W przeprowadzonej w 2015 roku kompleksowej metaanalizie 19 randomizowanych badań dowiedziono statystycznie istotnej poprawy

w zakresie eGFR i stężenia kreatyniny w surowicy w trakcie leczenia hipourykemicznego, wskazując szczególnie na strategię opartą na allopurinolu [116]. Goicoechea i wsp. [117] udokumentowali wolniejszy postęp CKD i zmniejszenie częstości występowania białkomoczu wśród osób losowo przydzielonych do grupy przyjmującej XO1 w porównaniu z otrzymującymi placebo. W innej metaanalizie potwierdzono, że terapia obniżająca stężenie 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 ± 0,64) i 41% (RR 0,59; 95% CI: 0,37 ± 0,96) w porównaniu ze standardowym leczeniem lub przyjmowaniem placebo [118]. W metaanalizie 12 badań przeprowadzonej przez Sampsona i wsp. [119] (n = 1187) wykazano 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 ze stężeniem SUA poniżej 6 mg/dl wykazano 37-procentową redukcję ryzyka zdarzeń zdefiniowanych jako spadek GFR o co najmniej 30% lub ESRD [120].

Piramida postępowania hipourykemicznego — strategia postępowania w bezobjawowej hiperurykemii (ryc. 3)

Poziom pierwszy — ocena stężenia kwasu moczowego w surowicy i rozważenie jego docelowego stężenia zależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego

W systematycznym przeglądzie 24 wytycznych krajowych lub międzynarodowych opublikowanych w latach 2003–2013, w 14 dokumentach skomentowano opcję farmakologicznej ULT w odniesieniu do bezobjawowej HU. W większości z nich zalecono niestosowanie leczenia, jednak w trzech dokumentach postulowano terapię farmakologiczną u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub cechujących się bardzo wysokimi stężeniami SUA (wartości graniczne wahały się od 8,0 mg/dl do 13,0 mg/dl). W 19 dokumentach podano również docelowe stężenia w długoterminowej kontroli stężenia SUA; w większości zalecano wartość **poniżej 6,0 mg/dl** (< 357 μmol/l), z wyjątkiem wytycznych południowoafrykańskich, w których zalecono wartość mniejszą niż 5,0 mg/dl (< 297,5 μmol/l) [121]. W aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku oraz międzynarodowym konsensusie ekspertów z 2021 roku podkreśla się konieczność uwzględnienia ryzyka CV w długotrwałej kontroli stężenia SUA i u osób obciążonych wysokim ryzykiem



Rycina 3. Piramida postępowania hipourykemicznego; *nieдоступny w Polsce; **Systematic COronaryRisk Evaluation (SCORE) $\geq 5\%$; udokumentowana choroba układu sercowo-naczyniowego; cukrzyca z powikłaniami narządowymi (proteinuria, retinopatia, neuropatia); cukrzyca z co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka (wiek, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość); cukrzyca trwająca ≥ 10 lat bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka; cukrzyca typu 1 o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat); przewlekła choroba nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerula filtration rate*) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; hipercholesterolemia rodzinna; stężenie cholesterolu całkowitego $> 310 \text{ mg/dl}$; stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) $> 190 \text{ mg/dl}$; ciśnienie tętnicze $\geq 180/110 \text{ mm Hg}$; ≥ 2 czynniki ryzyka z następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia XOI (*xanthine oxidase inhibitor*) – inhibitor oksydazy ksantynowej

CV zaleca się docelowe stężenie sUA **poniżej 5,0 mg/dl** [122, 123].

Podobne rekomendacje wynikają również z innych wytycznych, tj. Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR, *American College of Rheumatology*) z 2012 roku oraz Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR, *European League Against Rheumatism*) z 2016 roku, w których zaleca się terapię obniżającą stężenie sUA u osób z dną moczanową i ustala wartość docelową sUA **poniżej 6,0 mg/dl** u wszystkich pacjentów w trakcie terapii, a w przypadku cięższej postaci (w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów, zwłaszcza gdy występują guzki dnawe, przewlekła artropatia lub częste napady dny) **poniżej 5,0 mg/dl** [124, 125].

Warto w tym miejscu podkreślić, że w wytycznych EULAR z 2016 roku zwraca się uwagę na szkodliwe działanie UA na układ CV, stwierdzając w szczególności, że:

- w kilku badaniach potwierdzono, że **dna moczanowa** jest czynnikiem ryzyka **śmiertelności**, zwłaszcza z **przyczyn CV i czynnikiem ryzyka niewydolności nerek**;
- opóźnienie inicjacji leczenia zmniejszającego stężenie sUA aż do drugiego lub trzeciego ataku **może być szkodliwe dla układu CV i nerek**;
- podstawą zalecenia rozpoczęcia leczenia zmniejszającego stężenie sUA wcześniej są głównie opinie ekspertów, ale również badania sugerujące **CV i nerkowe korzyści ze stosowania leku z grupy XOI** [125].

Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (BSR, *British Society for Rheumatology*) wskazuje na niższą docelową wartość sUA, wynoszącą **poniżej 5,0 mg/dl**, u chorych z ciężką dną moczaniową w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów [126]. Analizując zatem dotychczasowe dane z badań klinicznych należy rozważyć docelowe stężenie sUA **poniżej 5,0 mg/dl** u pacjentów obciążonych co najmniej **wysokim ryzykiem CV** (ryc. 3). Powyższa kategoria obejmuje następujące sytuacje kliniczne:

- wynik według karty *Systematic COronaryRisk Evaluation* (SCORE) 5% lub więcej;
- udokumentowana CVD: ostry zespół wieńcowy (MI lub niestabilna dławica piersiowa), przewlekły zespół wieńcowy, stan po rewaskularyzacji tętnic, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych, obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzona w koronarografii lub tomografii komputerowej (wielonaczyniowa choroba wieńcowa ze zwężeniem > 50% w dwóch głównych nasierdziowych tętnicach wieńcowych) lub w badaniu ultrasonograficznym (USG) tętnic szyjnych;
- cukrzyca z powikłaniami narządowymi (proteinuria, retinopatia, neuropatia);
- cukrzyca ze współistniejącymi co najmniej 3 dodatkowymi czynnikami ryzyka (wiek, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość);
- cukrzyca trwająca 10 lat lub dłużej bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka;
- cukrzyca typu 1 o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat);
- CKD z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²;
- hipercholesterolemia rodzinna;
- stężenie cholesterolu całkowitego ponad 310 mg/dl;
- stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) ponad 190 mg/dl; ciśnienie tętnicze większe lub równe 180/110 mm Hg;
- co najmniej 2 czynniki ryzyka spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia [127].

Tak niskie docelowe stężenie sUA, identyczne jak dla pacjenta z ciężką postacią dny moczaniowej, powoduje nie tylko rozpuszczenie istniejących kryształów moczuanu sodu i zapobieganie ich dalszemu tworzeniu się, ale również **skuteczniejszą prewencję CV**.

Poziom drugi – zwiększanie świadomości pacjenta odnośnie do hiperurykemii oraz zachęcenie do zmiany stylu życia

Niezwykle ważnym krokiem służącym skuteczności terapii HU jest zwiększanie świadomości pacjenta na temat szkodliwości HU, roli odpowiedniej diety, zmniejszenia masy ciała i regularnej aktywności fizycznej. Do elementów, które mogą mieć negatywny wpływ na stężenie sUA, należą: dieta niskosodowa, duże spożycie czerwonego mięsa i owoców morza, alkohol (szczególnie piwo), fruktoza i napoje sło-

dzone. Składniki diety, które powodują obniżenie stężenia sUA, to kawa, produkty mleczne, kwas askorbinowy i wiśnie (tab. 4) [128–131].

Poziom trzeci – kontrola chorób współistniejących, stosowanego leczenia i ewentualna modyfikacja farmakoterapii

Należy przyjąć odpowiednią strategię postępowania u pacjentów z HU, szczególnie w zakresie intensywnej kontroli współistniejących czynników ryzyka i stosowania leków pośrednio wpływających na stężenie sUA (tab. 1). Trzeba stosować leki o neutralnym lub korzystnym wpływie na wartość sUA. Jeśli to możliwe, chory nie powinien przyjmować kwasu acetylosalicylowego ani diuretyków pętlowych i tiazydowych. W terapii nadciśnienia tętniczego należy preferować inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), sartany i antagonistów wapnia, w leczeniu dyslipidemii atorwastatynę, rosuwasstatynę i fenofibrat. Postępowaniem z wyboru powinno być również intensywne leczenie chorób, które niekorzystnie wpływają na stężenie sUA, na przykład nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zespołu metabolicznego, CKD i CVD [27, 32–35].

Poziom czwarty – inicjacja leczenia allopurinolem

Allopurinol jest zalecanym lekiem pierwszego rzutu w terapii HU. Rekomendowana dawka początkowa to 100–200 mg/dobę. Należy jednak podkreślić, że w większości przypadków dawka ta jest niewystarczająca i należy ją stopniowo zwiększać co 2–4 tygodnie, aż do osiągnięcia docelowego stężenia sUA (zwykle dawka 300–600 mg/d.) [125]. Potwierdzeniem tej tezy jest tak zwana definiowana dawka dobową (DDD, *daily defined dose*) według WHO, stanowiąca zakładaną średnią dobową dawkę podtrzymującą w głównym wskazaniu u osób dorosłych dla danego leku, która w przypadku allopurinolu wynosi 400 mg [132].

Poziom piąty – ustalenie docelowej dawki terapeutycznej

Zaleca się następujące schematy dawkowania: 100–200 mg/dobę w lekkiej, 300–600 mg/dobę w umiarkowanej, 700–900 mg/dobę w ciężkiej HU. Allopurinol wymaga dostosowania dawki zależnie od funkcji nerek. 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 CKD w przypadku eGFR ponad 20 ml/min lek należy dawkować standardowo, natomiast przy eGFR 10–20 ml/min powinno się stosować dawkę 100–200 mg/dobę. Dopiero w 5. stadium CKD i w przypadku eGFR poniżej 10 ml/min allopurinol należy dawkować w ilości 100 mg/dobę lub podawać dawkę 100 mg w odstę-

Tabela 4. Czynniki dietetyczne wpływające na występowanie hiperurykemii (opracowano na podstawie [128–131])

Czynnik	Ryzyko hiperurykemii
Alkohol (szczególnie piwo)	Zwiększone
Pokarmy mięsne	Zwiększone
Owoce morza	Zwiększone
Jarzyny bogate w puryny	Bez wpływu
Niskotłuszczowe produkty mleczne	Zmniejszone
Bogatotłuszczowe produkty mleczne	Bez wpływu
Kawa	Zmniejszone
Herbata	Bez wpływu
Witamina C	Zmniejszone
Słodzone napoje	Zwiększone
Napoje z dużą zawartością fruktozy	Zwiększone
Soki owocowe	Zwiększone

pach dłuższych niż jedna doba. 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 tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu [133].

W przypadku nietolerancji allopurinolu lub nieskuteczności terapii należy rozważyć zastosowanie innego XO1 – febeksostat. Trzeba jednak pamiętać, że powinno się go stosować z dużą ostrożnością u osób obciążonych wysokim ryzykiem CV oraz że jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobą wieńcową lub zastoinową HF [134].

Poziom szósty – terapia złożona (XO1 + lesinurad)

W przypadku braku możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego, jakim jest pożądana wartość sUA, należy rozważyć terapię złożoną XO1 z lesinuradem. Lesinurad jest doustnym wybiórczym inhibitorem nerkowego transportera moczarnowo-anionowego 1 (URAT-1, *urate anion transporter 1*) oraz transportera anionów organicznych 4 (OAT4, *organic anion transporter 4*), który powoduje zwiększone wydalanie UA w nerkach, obniżając stężenie sUA poprzez hamowanie jego reabsorpcji. Zalecaną dawką jest 200 mg/dobę w połączeniu z XO1 u pacjentów, którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych [135]. Na rynkach światowych dostępne są komercyjne preparaty typu *combo*, w których połączono lepiej przebadany XO1 (allopurinol) z lesinuradem. Obecnie lesinurad nie jest jednak dostępny w Polsce, a ponadto (podobnie jak febeksostat) zarejestrowany jest tylko do stosowania u dorosłych pacjentów, u których już wystąpiło odkładanie się złogów moczanych.

Poziom siódmy – kontynuacja terapii i monitorowanie stężenia kwasu moczowego

Po trwałym osiągnięciu celu terapeutycznego dotychczasowa dawka lecznicza powinna zostać utrzymana, z jednoczesnym okresowym monitorowaniem stężenia sUA co 6 miesięcy. Takie postępowanie należy prowadzić bezterminowo.

Podsumowanie

Zdaniem autorów niniejszego dokumentu **lekarze rodzinni, a także inni specjaliści medycy (interniści, kardiolodzy, hipertensjologowie, diabetolodzy, reumatolodzy) ponoszą szczególną odpowiedzialność za pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z HU i, mając taką możliwość, powinni wdrożyć odpowiednie postępowanie.** Wszyscy pacjenci z HU powinni być skutecznie informowani o czynnikach wpływających na stężenie sUA, chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka CV. Powinni zostać pouczeni o niezbędnych modyfikacjach stylu życia i diety, regularnym umiarkowanie nasilonym wysiłku fizycznym oraz, jeśli to konieczne, o pożądanym zmniejszeniu masy ciała. Lekarze powinni dążyć u tych pacjentów do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia sUA poniżej 6 mg/dl, a u osób obciążonych wysokim ryzykiem CV – mniej niż 5 mg/dl. Allopurinol zaleca się jako ULT pierwszego rzutu. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii allopurinolem od dawki 100–200 mg/dobę, a następnie zwiększając ją stopniowo do 300–900 mg/dobę, aby osiągnąć cel terapeutyczny. Po osiągnięciu celu terapeutycznego sUA dawkę XO1 należy utrzymać, monitorując stężenie sUA co 6 miesięcy. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem CV febeksostat należy stosować z dużą ostrożnością, natomiast u osób z chorobą wieńcową lub zastoinową HF jest on przeciwwskazany.

Konflikt interesów

Współautorzy dokumentu deklarują potencjalne konflikty interesów w zakresie otrzymywania wynagrodzeń za wykłady, konsultacje, udział w komitetach doradczych czy korzystanie z grantów naukowych następujących firm: MB – Adamed, Aurovitas Pharma, Bausch Health, Bayer, Biofarm, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon Richter, Krka, Merck, MSD, Pfizer, Polfarmex, Ranbaxy, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatris, Zentiva; BB – nie zgłasza konfliktu interesów; KJF – Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mundipharma, Mylan, Novartis, PRO.MED.CS, Sandoz, Servier, Viatris, Zentiva; AM – Adamed, Angelini Pharma, AstraZeneca, Aurovitas Pharma, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Biofarm, Bioton, Boehringer Ingelheim, Celon Pharma, Egis, Eli Lilly, Gedeon Richter, GlaxoSmithKline, Krka, Merck, MSD,

Novo Nordisk, Pfizer, Polfarmex, Polpharma, PRO.MED.CS, Recordati, Sandoz, Sanofi, Servier, USP Zdrowie, Viatrix, Zentiva; MRB — AbbVie, Accord, Adamed, Amgen, Angelini Pharma, Apotex, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, BMS, Egis, Eli Lilly, Gedeon Richter, Krka, Medac, Medagro, Merck, MSD, Novartis, Nykomed, Pfizer, Pharmaselect, Pierre Fabre, Polpharma, Roche, Sandoz, Servier, Stada, Sun-Farm, Takeda, Teva, UCB, Unipharm, Viatrix, Zentiva; WS — nie zgłasza konfliktu interesów; PW — nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(10): 3763–3768, doi: [10.1073/pnas.1320393111](https://doi.org/10.1073/pnas.1320393111), indexed in Pubmed: [24550457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550457/).
- Samborski W, Brzosko M. Dna moczanowa i inne choroby wywołane przez kryształy. In: Brzosko M, Fliciński J, Prajs K. ed. *Reumatologia praktyczna*. Wolters Kluwer Polska, Warszawa 2011.
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: an old disease in new perspective — a review. *J Adv Res*. 2017; 8(5): 495–511, doi: [10.1016/j.jare.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008), indexed in Pubmed: [28748116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748116/).
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017; 15(1): 123, doi: [10.1186/s12916-017-0890-9](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9), indexed in Pubmed: [28669352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669352/).
- 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: 9, doi: [10.1186/1471-2458-4-9](https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-9), indexed in Pubmed: [15043756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043756/).
- Qiu L, Cheng Xq, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*. 2013; 13: 664, doi: [10.1186/1471-2458-13-664](https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-664), indexed in Pubmed: [23866159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866159/).
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10): 3136–3141, doi: [10.1002/art.30520](https://doi.org/10.1002/art.30520), indexed in Pubmed: [21800283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800283/).
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(6): 991–999, doi: [10.1002/art.40807](https://doi.org/10.1002/art.40807), indexed in Pubmed: [30618180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618180/).
- Kumar AU, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: a cohort study. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0198197, doi: [10.1371/journal.pone.0198197](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197), indexed in Pubmed: [29852506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852506/).
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijuan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002; 47(4): 356–360, doi: [10.1002/art.10511](https://doi.org/10.1002/art.10511), indexed in Pubmed: [12209479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209479/).
- Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(11): 649–662, doi: [10.1038/nrrheum.2015.91](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91), indexed in Pubmed: [26150127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150127/).
- Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med*. 1967; 42(1): 27–37, doi: [10.1016/0002-9343\(67\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90004-6), indexed in Pubmed: [6016478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6016478/).
- Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol*. 2009; 36(6): 1287–1289, doi: [10.3899/jrheum.080938](https://doi.org/10.3899/jrheum.080938), indexed in Pubmed: [19369457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19369457/).
- Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017; 69(2): 236–242, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436), indexed in Pubmed: [27993955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993955/).
- Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106(2): 221–226, doi: [10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d), indexed in Pubmed: [12105162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12105162/).
- Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002; 40(3): 355–360, doi: [10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa), indexed in Pubmed: [12215479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215479/).
- Lin C, Zhang Pu, Xue Y, et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J*. 2017; 24(6): 623–632, doi: [10.5603/CJ.a2017.0074](https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0074), indexed in Pubmed: [28653312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653312/).
- Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(12): 3553–3562, doi: [10.1681/ASN.2005050572](https://doi.org/10.1681/ASN.2005050572), indexed in Pubmed: [16251237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251237/).
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008; 26(2): 269–275, doi: [10.1097/HJH.0b013e3282f240bf](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf), indexed in Pubmed: [18192841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192841/).
- Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. 2005; 25(5): 425–433, doi: [10.1159/000087713](https://doi.org/10.1159/000087713), indexed in Pubmed: [16113518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113518/).
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004; 66(1): 281–287, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x), indexed in Pubmed: [15200435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200435/).
- Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006; 47(5): 962–967, doi: [10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2), indexed in Pubmed: [16520402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520402/).
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res*. 2001; 24(6): 691–697, doi: [10.1291/hyres.24.691](https://doi.org/10.1291/hyres.24.691), indexed in Pubmed: [11768729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11768729/).
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114(12): 1752–1761, doi: [10.1172/JCI21625](https://doi.org/10.1172/JCI21625), indexed in Pubmed: [15599400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599400/).
- Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966; 275(9): 457–464, doi: [10.1056/NEJM196609012750902](https://doi.org/10.1056/NEJM196609012750902), indexed in Pubmed: [5917940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5917940/).
- Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007; 115(19): 2526–2532, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627), indexed in Pubmed: [17470699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470699/).

27. Puig JG, Martínez MA, Mora M, et al. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20(2): 187–191, doi: [10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed), indexed in Pubmed: [18349749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349749/).
28. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001; 87(12): 1411–1414, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)01566-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01566-1), indexed in Pubmed: [11397367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397367/).
29. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31(2): 361–362, doi: [10.2337/dc07-1276](https://doi.org/10.2337/dc07-1276), indexed in Pubmed: [17977935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977935/).
30. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007; 69(14): 1418–1423, doi: [10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1), indexed in Pubmed: [17909154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17909154/).
31. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29(3): 635–639, doi: [10.1161/01.str.29.3.635](https://doi.org/10.1161/01.str.29.3.635), indexed in Pubmed: [9506605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506605/).
32. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(2): R83, doi: [10.1186/ar3806](https://doi.org/10.1186/ar3806), indexed in Pubmed: [22513212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513212/).
33. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985; 254(24): 3449–3453, indexed in Pubmed: [4068186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4068186/).
34. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6): 1162–1164, doi: [10.1136/ard.2009.122770](https://doi.org/10.1136/ard.2009.122770), indexed in Pubmed: [20124358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124358/).
35. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136207/).
36. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(11): 2831–2838, doi: [10.1681/ASN.2014070660](https://doi.org/10.1681/ASN.2014070660), indexed in Pubmed: [25788527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788527/).
37. Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 194–199, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.03.206](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.206), indexed in Pubmed: [27064641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064641/).
38. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018; 261: 183–188, doi: [10.1016/j.ijcard.2018.03.045](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.045), indexed in Pubmed: [29551256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551256/).
39. Borghi C, Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension*. 2016; 67(3): 496–498, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06531](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06531), indexed in Pubmed: [26865197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865197/).
40. Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13: 23–28, doi: [10.2147/VHRM.S115080](https://doi.org/10.2147/VHRM.S115080), indexed in Pubmed: [28223818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223818/).
41. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, et al. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens*. 2018; 36(9): 1840–1846, doi: [10.1097/HJH.0000000000001814](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001814), indexed in Pubmed: [29916994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916994/).
42. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(1): 134–146, doi: [10.1053/ajkd.2012.07.021](https://doi.org/10.1053/ajkd.2012.07.021), indexed in Pubmed: [23058478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23058478/).
43. Shadick NA, Kim R, Weiss S, et al. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. *J Rheumatol*. 2000; 27(7): 1708–1712, indexed in Pubmed: [10914856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10914856/).
44. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007; 49(2): 298–303, doi: [10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6), indexed in Pubmed: [17190877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190877/).
45. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2006; 48(6): 1037–1042, doi: [10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66), indexed in Pubmed: [17060502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060502/).
46. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(1): 102–110, doi: [10.1002/acr.20344](https://doi.org/10.1002/acr.20344), indexed in Pubmed: [20824805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824805/).
47. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24675682/).
48. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension*. 2006; 48(6): 1031–1036, doi: [10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c), indexed in Pubmed: [17060508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060508/).
49. Forman JP, Choi H, Curhan GC, et al. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(1): 287–292, doi: [10.1681/ASN.2006080865](https://doi.org/10.1681/ASN.2006080865), indexed in Pubmed: [17167112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167112/).
50. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2009; 55(11): 2026–2034, doi: [10.1373/clinchem.2009.124891](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.124891), indexed in Pubmed: [19729471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729471/).
51. Shankar A, Klein R, Klein BEK, et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens*. 2006; 20(12): 937–945, doi: [10.1038/sj.jhh.1002095](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002095), indexed in Pubmed: [17024135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024135/).
52. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005; 45(1): 28–33, doi: [10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a), indexed in Pubmed: [15569852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569852/).
53. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006; 37(6): 1503–1507, doi: [10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4), indexed in Pubmed: [16675740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675740/).
54. Tscharre M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018; 270: 173–179, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29432935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432935/).
55. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009; 266(6): 558–570, doi: [10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x), indexed in Pubmed: [19563390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19563390/).

56. Crosta F, Occhiazzi U, Passalacqua G, et al. Association between the serum uric acid levels and lacunar infarcts in the elderly. *J Mol Neurosci.* 2018; 65(3): 385–390, doi: [10.1007/s12031-018-1096-0](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1096-0), indexed in Pubmed: [29974380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974380/).
57. Kim SY, Guevara JP, Kim KMi, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(7): 885–892, doi: [10.1002/art.24612](https://doi.org/10.1002/art.24612), indexed in Pubmed: [19565556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565556/).
58. Zhong C, Zhong X, Xu T, et al. Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(4), doi: [10.1161/JAHA.116.005042](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005042), indexed in Pubmed: [28356280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356280/).
59. Li J, Muraki I, Imano H, et al. CIRC investigators. Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Hypertens Res.* 2020; 43(4): 313–321, doi: [10.1038/s41440-019-0385-5](https://doi.org/10.1038/s41440-019-0385-5), indexed in Pubmed: [31988479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988479/).
60. Li S, Cheng J, Cui L, et al. Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(13): e012020, doi: [10.1161/JAHA.119.012020](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012020), indexed in Pubmed: [31213103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31213103/).
61. Hong M, Park JW, Yang PS, et al. A mendelian randomization analysis: the causal association between serum uric acid and atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(10): e13300, doi: [10.1111/eci.13300](https://doi.org/10.1111/eci.13300), indexed in Pubmed: [32474920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474920/).
62. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 42(6): 551–561, doi: [10.1016/j.semarthrit.2012.09.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009), indexed in Pubmed: [23312548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312548/).
63. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 30(4): 613–621, doi: [10.1093/ndt/gfu352](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu352).
64. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(9): 2221–2228, doi: [10.1093/ndt/gft029](https://doi.org/10.1093/ndt/gft029), indexed in Pubmed: [23543594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543594/).
65. Hsu Cy, Iribarren C, McCulloch CE, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4): 342–350, doi: [10.1001/archinternmed.2008.605](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605), indexed in Pubmed: [19237717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237717/).
66. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(1): 89–95, doi: [10.1093/ndt/gfh584](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh584), indexed in Pubmed: [15572382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572382/).
67. Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(4): 475–482, doi: [10.1111/cen.12673](https://doi.org/10.1111/cen.12673), indexed in Pubmed: [25400252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400252/).
68. Hart A, Jackson S, Kasiske BL, et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. *Transplantation.* 2014; 97(10): 1066–1071, doi: [10.1097/01.TP.0000440952.29757.66](https://doi.org/10.1097/01.TP.0000440952.29757.66), indexed in Pubmed: [24503762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503762/).
69. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(2): 264–272, doi: [10.1053/j.ajkd.2010.01.019](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.019), indexed in Pubmed: [20385436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385436/).
70. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013; 106(7): 647–658, doi: [10.1093/qjmed/hct083](https://doi.org/10.1093/qjmed/hct083), indexed in Pubmed: [23564632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564632/).
71. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(2): 623–630, doi: [10.1002/art.23121](https://doi.org/10.1002/art.23121), indexed in Pubmed: [18240236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18240236/).
72. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007; 116(8): 894–900, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389), indexed in Pubmed: [17698728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698728/).
73. Desideri G, Virdis A, Casiglia E, et al. Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Exploration into uric and cardiovascular disease: Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project, A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018; 25(2): 197–202, doi: [10.1007/s40292-018-0250-7](https://doi.org/10.1007/s40292-018-0250-7), indexed in Pubmed: [29427170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427170/).
74. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension.* 2020; 75(2): 302–308, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643), indexed in Pubmed: [31813345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813345/).
75. Perticone M, Tripepi G, Maio R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2017; 243: 473–478, doi: [10.1016/j.ijcard.2017.05.051](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.051), indexed in Pubmed: [28528984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528984/).
76. Dutta A, Henley W, Pilling LC, et al. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61(3): 319–326, doi: [10.1111/jgs.12149](https://doi.org/10.1111/jgs.12149), indexed in Pubmed: [23496291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23496291/).
77. Tscharré M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2018; 270: 173–179, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29432935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432935/).
78. Zalawadiya SK, Veeranna V, Mallikethi-Reddy S, et al. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(4): 513–518, doi: [10.1177/2047487313519346](https://doi.org/10.1177/2047487313519346), indexed in Pubmed: [24431384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431384/).
79. Muiesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. from the Working Group on Uric Acid, Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens.* 2021; 39(1): 62–69, doi: [10.1097/HJH.0000000000002589](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002589), indexed in Pubmed: [32694342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694342/).
80. Huang G, Qin J, Deng X, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(8): e14525, doi: [10.1097/MD.00000000000014525](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014525), indexed in Pubmed: [30813158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30813158/).
81. 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).
82. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498481/).

83. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211992/).
84. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013998/).
85. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33869304/).
86. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/).
87. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527974/).
88. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
89. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136785/).
90. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916655/).
91. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507884/).
92. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395653/).
93. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ, et al. Diuretic-induced hyperuricemia does not decrease cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2004; 22(7): 1415–7; author reply 1417, indexed in Pubmed: [15201561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201561/).
94. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691616/).
95. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(7): 804–806, doi: [10.1093/rheumatology/kep069](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep069), indexed in Pubmed: [19447769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19447769/).
96. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665118/).
97. Noman A, Ang DSC, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010; 375(9732): 2161–2167, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1), indexed in Pubmed: [20542554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20542554/).
98. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449426/).
99. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099531/).
100. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130343/).
101. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135183/).
102. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728266/).
103. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23730993/).
104. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689859/).
105. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21405957/).
106. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035875/).
107. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865199/).
108. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696962/).
109. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18549913/).
110. 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/CIRCULATION-AHA.114.014536](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.114.014536), indexed in Pubmed: [25986447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986447/).

111. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049305/).
112. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500398/).
113. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539154/).
114. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18549913/).
115. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015; 33(9): 1729–1741; discussion 1741, doi: [10.1097/HJH.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701), indexed in Pubmed: [26136207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136207/).
116. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928556/).
117. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538833/).
118. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095953/).
119. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084343/).
120. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692523/).
121. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2017; 7(6): e014928, doi: [10.1136/bmjopen-2016-014928](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014928), indexed in Pubmed: [28645962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645962/).
122. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadcis Tętn Prakt.* 2019; 5(1): 1–86.
123. Borghi 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438180/).
124. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(10): 1431–1446, doi: [10.1002/acr.21772](https://doi.org/10.1002/acr.21772), indexed in Pubmed: [23024028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024028/).
125. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 29–42, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707), indexed in Pubmed: [27457514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457514/).
126. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group, British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(7): e1–e20, doi: [10.1093/rheumatology/kex156](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex156), indexed in Pubmed: [28549177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549177/).
127. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
128. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23(2): 192–202, doi: [10.1097/BOR.0b013e3283438e13](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13), indexed in Pubmed: [21285714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285714/).
129. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr.* 2003; 133(6): 1826–1829, doi: [10.1093/jn/133.6.1826](https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1826), indexed in Pubmed: [12771324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771324/).
130. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(32): 4133–4138, doi: [10.2174/138161205774913273](https://doi.org/10.2174/138161205774913273), indexed in Pubmed: [16375734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375734/).
131. Dalbeth N, So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10): 1738–1743, doi: [10.1136/ard.2010.136218](https://doi.org/10.1136/ard.2010.136218), indexed in Pubmed: [20858623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858623/).
132. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (February 10, 2022).
133. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Milurit, tabletki 100 mg. https://leki.urpl.gov.pl/files/Milurit_tabl_100_300_allopinol.pdf (February 10, 2022).
134. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Denofix, tabletki 80 mg. https://leki.urpl.gov.pl/files/48_Denofix_tabl_powl_80mg_25081.pdf (February 10, 2022).
135. Deeks ED. Lesinurad: a review in hyperuricaemia of gout. *Drugs Aging.* 2017; 34(5): 401–410, doi: [10.1007/s40266-017-0461-y](https://doi.org/10.1007/s40266-017-0461-y), indexed in Pubmed: [28425024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425024/).