

Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Krystyna Widecka¹, Filip M. Szymański², Krzysztof J. Filipiak², Jacek Imiela³,
Beata Wożakowska-Kapłon⁴, Eugeniusz J. Kucharz⁵, Artur Mamcarz⁶, Jacek Manitus⁷, Andrzej Tykarski⁸

¹Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Oddział I Wewnętrzny, Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

⁴I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁶III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁷Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

⁸Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Arterial Hypertens. 2017, vol. 21, no. 1, pages: 1–9

DOI: 10.5603/AH.2017.0001

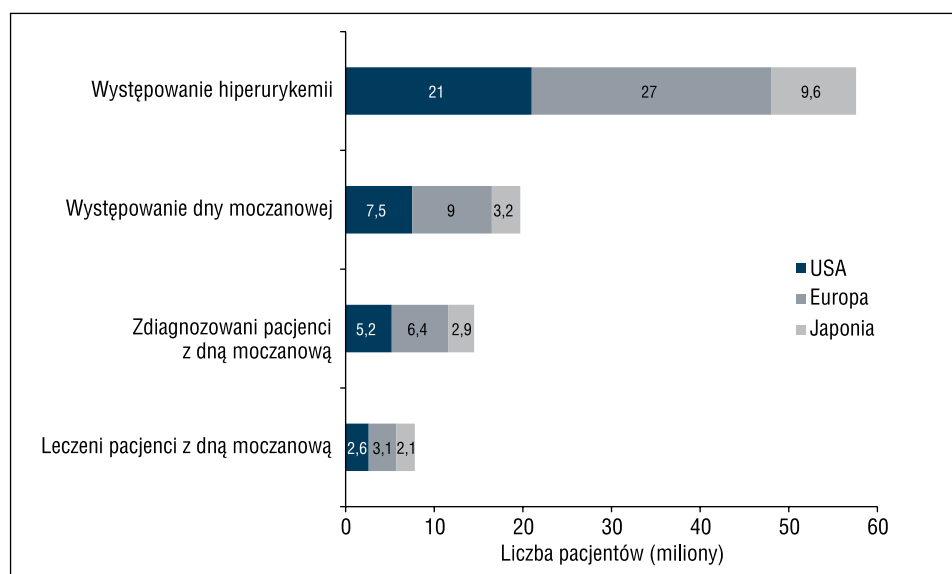
Wprowadzenie

Hiperurykemia definiowana jest jako stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi przekraczające 6,8 mg/dl (404 μ mol/l), czyli stężenie, w którym dochodzi do krystalizacji moczanu jednosodowego *in vitro* w roztworze wodnym w warunkach fizjologicznego pH i prawidłowej ciepłoty ciała [1–4]. Rozpuszczalność kwasu moczowego w wodzie i płynach ustrojowych jest mała i zależy przede wszystkim od pH i temperatury. W temperaturze 37°C rozpuszczalność w wodzie wynosi 6,8 mg/dl (404 μ mol/l). Rozpuszczalność znacznie się zmniejsza w niskich temperaturach oraz przy zakwaszeniu i wynosi 6,0 mg/dl (360 μ mol/l) w temperaturze 35°C, a tylko około 4 mg/dl (ok. 238 μ mol/l) w temperaturze 30°C [2]. Tłumaczy to fakt najwcześniejszego odkładania kryształów moczanu jednosodowego w tkankach mniej ucieplonych i słabo unaczynionych (ścięgna, więzadła) i nieunaczynionych (chrząstka), na przykład w małżowinach usznych, w pobliżu stawów obwodowych [1]. W warunkach *in vivo* tworzenie i odkładanie kryształów moczanu zależy nie tylko

od stężenia kwasu moczowego, pH i temperatury, ale jest regulowane przez stężenie chlorku sodowego i występowanie niektórych składników tkanki łącznej (prawdopodobnie fragmentów proteoglikanów). Dodatkowo należy wskazać, że rozpuszczalność kwasu moczowego nie może być utożsamiana z rozpuszczalnością jego soli sodowej (tworzącej złoży w tkankach) i zależy także od dysocjacji obu substancji.

Kwas moczowy jest metabolitem puryn, a powstawanie hiperurykemii zależne jest od przemian tych związków. U człowieka i naczelnych kwas moczowy jest końcowym produktem przemian puryn, natomiast u innych zwierząt ulega on dalszemu metabolizmowi (katalizowanemu przez urykazy) do alantoiny, która odznacza się dużo większą rozpuszczalnością. Ewolucyjny brak urykazy sprzyja występowaniu u człowieka zwiększonych stężeń kwasu moczowego. Hiperurykemia może wynikać z nadmiernej produkcji puryn (w tym uwarunkowanej intensywnym rozpadem komórek), nadmiernej ich podaży (i wchłanianiu) oraz upośledzonego wydalania kwasu moczowego. Około 2/3 całkowitej puli moczanów w orga-

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: (091) 425–35–50; faks: (091) 425–35–52
e-mail: widecka@o2.pl



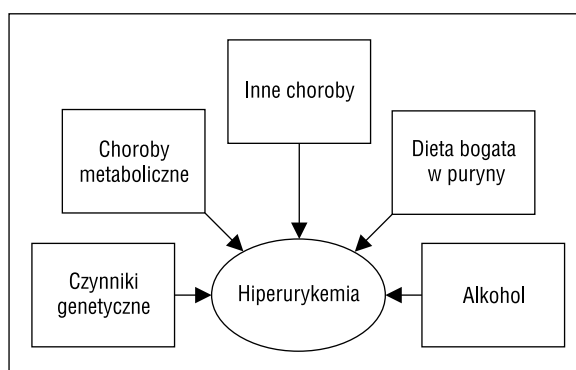
Rycina 1. Występowanie hiperurykემii na świecie na podstawie raportów NHANES I-III (oprac. na podstawie: BMC Public Health. 2004; 4: 9; BMC Public Health. 2013; 13: 664; Rheum Dis Clin North Am. 2014; 40: 155–175; Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1470–1476)

nizmie produkowanych jest endogennie, a pozostała 1/3 powstaje z puryn dostarczonych w diecie. Około 70% wyprodukowanych moczanów jest wydalanych przez nerki, podczas gdy reszta jest wydalana drogą przez przewód pokarmowy. Hiperurykemia wynika albo z nadprodukcji kwasu moczowego (10%), albo niedostatecznego jego wydalania (90%) [2–4].

Wyniki najnowszych badań epidemiologicznych pokazują, że problem hiperurykემii i dny moczanowej dotyczy wielu milionów ludzi, co przedstawiono na rycinie 1.

W najbliższych latach, w związku z epidemią otyłości i zaburzeń metabolicznych oraz starzeniem się populacji, należy się spodziewać dalszego systematycznego zwiększania się częstości hiperurykემii [5, 6]. Ma to związek z szybkim rozwojem gospodarczym oraz zmianą stylu życia społeczeństw o wyższym statusie socjoekonomicznym [7, 8]. Zwiększonej chorobowości na hiperurykemię sprzyja wiele powszechnych obecnie przyzwyczajęń, jak na przykład duże spożycie produktów bogatych w puryny (mięso, podroby, owoce morza), fruktozę, nadużywanie alkoholu, przyjmowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego czy tiazydów. Czynnikiem ryzyka rozwoju hiperurykემii są choroby metaboliczne, a około 50% chorych na dnę ma jednocześnie objawy zespołu metabolicznego. Rozpoznana dna jest ściśle związana z cukrzycą, otyłością, chorobą wieńcową oraz nadciśnieniem tętniczym [4, 9, 10]. Schematyczne przedstawienie głównych czynników ryzyka hiperurykემii zamieszczono na rycinie 2.

Zwiększone stężenie kwasu moczowego występuje także w chorobach mielo- i limfoproliferacyjnych,



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie głównych czynników ryzyka hiperurykემii (oprac. na podstawie: J Rheumatol. 2000; 27: 1501–1505; Int J Cardiol. 2016; 15: 8–14)

czerwienicy prawdziwej, chorobach nowotworowych, niedokrwistości hemolitycznej oraz w czasie leczenia chemioterapią i radioterapią (tzw. zespół rozpadu guza) [2].

Bezobjawowa hiperurykemia to określenie odpowiadające sytuacji, gdy stwierdza się zwiększone stężenie kwasu moczowego [$> 6,8$ mg% ($404 \mu\text{mol/l}$)], ale nie występują objawy dny moczanowej [3]. Ten stan może trwać przez wiele lat i tylko u kilkunastu procent chorych staje się przyczyną rozwoju dny.

Związek hiperurykემii z chorobami układu sercowo-naczyniowego

Od dawna wiadomo, że właściwości przeciwutleniające kwasu moczowego mogą mieć prewencyjny

Tabela I. Choroby układu sercowo-naczyniowego i czynniki wiążące się z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego (oprac. na podstawie: Hypertension. 2006; 47: 962–967; BMC Cardiovascular Disorders. 2016; 16: 85–98; Int J Cardiol. 2016; 15: 8–14; N Engl J Med. 2008; 359: 1811–1821; J Cardiol. 2012; 59: 235–242)

Nadciśnienie tętnicze i stan przednadciśnieniowy
Choroby nerek (mikroalbuminuria, zmniejszona filtracja kłębuszkowa)
Zespół metaboliczny
Obturacyjny bezdech senny
Choroby naczyń (tętnic szyjnych, obwodowych i wieńcowych)
Udar mózgu i ołepienie naczyniowe
Stan przedzudawkowy
Podwyższone stężenie czynników zapalnych (białka C-reaktywnego, PAI — tkankowego aktywatora plasminogenu itp.)
Dysfunkcja śródbłonna
Stres oksydacyjny
Wiek podeszły
Płeć męska

wpływ na starzenie się, stres oksydacyjny i uszkodzenie komórek [11–15]. Jednak ostatnie dowody kliniczne i epidemiologiczne wskazują na niekorzystne działanie podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Hiperurykemia odgrywa istotną patofizjologiczną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [13–17]. Najczęstsze choroby układu sercowo-naczyniowego i czynniki wiążące się z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego przedstawiono w tabeli I.

Łączy się to z faktem powszechnego występowania hiperurykemii u osób ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym: mężczyzn, kobiet po menopauzie (estrogeny sprzyjają nerkowemu wydalaniu kwasu moczowego), osób z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i dyslipidemią [3, 18]. Ponadto, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącym zespołem metabolicznym można również zaobserwować dodatnią korelację między stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi a wskaźnikiem masy ciała, stężeniem insuliny na czczo oraz wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR [4]. Hiperurykemia występuje często u pacjentów z granicznymi wartościami ciśnienia tętniczego, zwłaszcza jeżeli występuje białkomocz [9, 10, 19].

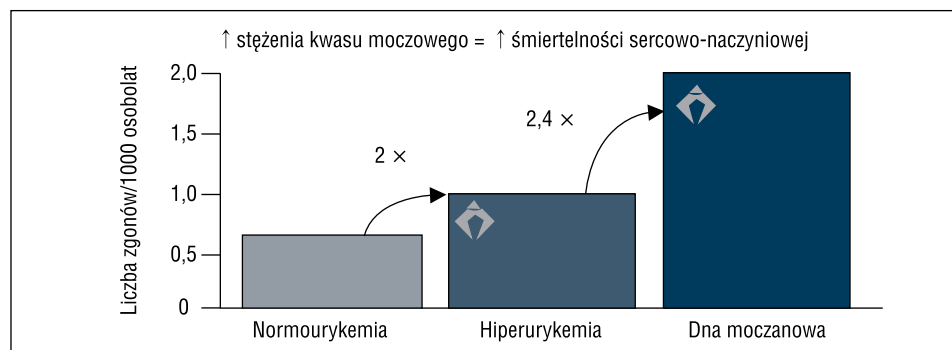
Lee i wsp. [19] wykazali, że pacjenci ze stanem przednadciśnieniowym (skurczowe 120–140 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze 80–90 mm Hg) i mikroalbuminurią mieli wyższe stężenia kwasu moczowego niż osoby z normoalbuminurią: mężczyźni $6,5 \pm 1,1$ mg/dl (387 ± 65 μ mol/l) *v.* $6,2 \pm 1,1$ mg/dl (369 ± 65 μ mol/l) ($p = 0,017$); kobiety $4,8 \pm 0,9$ mg/dl

(286 ± 54 μ mol/l) *v.* $4,4 \pm 0,9$ mg/dl (262 ± 54 μ mol/l) ($p = 0,006$). W modelu regresji logistycznej wykazano, że w grupie pacjentów ze stanem przednadciśnieniowym, po uwzględnieniu innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, najwyższy kwartył stężenia kwasu moczowego wiązał się z ponad 2-krotnie większym ryzykiem wystąpienia mikroalbuminurii w porównaniu z najniższym kwartylem, zarówno u mężczyzn [iloraz szans (OR, *odds ratio*): 2,12; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,16–3,87), jak i u kobiet (OR: 3,36; 95% CI: 1,17–9,69).

Ważnych danych potwierdzających wartość predykcyjną stężenia kwasu moczowego uzyskano na podstawie obserwacji oryginalnej kohorty badania *Framingham*. W badaniu tym wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i zawału serca u pacjentów z wysokim stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Średnia wartość stężenia kwasu moczowego wynosiła 5,0 mg/dl (297 μ mol/l) u mężczyzn i 3,9 mg/dl (232 μ mol/l) u kobiet [16, 20].

Istnieją dowody potwierdzające, że w populacji chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stężenie kwasu moczowego w surowicy jest niezależnym predyktorem śmiertelności. W badaniu opublikowanym przez Ndrepepa i wsp. [21] 5124 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (1629 zawałów serca z uniesieniem odcinka ST, 1332 bez uniesienia odcinka ST oraz 2163 z niestabilną dławicą piersiową) podzielono na kwartyły zgodnie ze stężeniem kwasu moczowego w następujący sposób: kwartył 1.: 1,3–5,3 mg/dl (77–315 μ mol/l); kwartył 2.: 5,3–6,3 mg/dl (315–375 μ mol/l); kwartył 3.: 6,3–7,5 mg/dl (375–446 μ mol/l); kwartył 4.: 7,5–18,4 mg/dl (446–1094 μ mol/l). Po roku obserwacji stwierdzono 80 zgonów w kwartylu 1., 77 zgonów w kwartylu 2., 72 zgony w kwartylu 3. i 221 zgonów w kwartylu 4. stężenia kwasu moczowego, nieskorygowany współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 3,05 (95% CI: 2,54–3,67; $p < 0,001$) dla kwartyłu 4. *v.* kwartył 1. tych stężeń. Warto zauważyć, że po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czynności nerek i stanu zapalnego, związek między stężeniem kwasu moczowego i śmiertelnością pozostał nadal znaczący [przy zwiększeniu o 12% skorygowanego ryzyka śmiertelności na 1 rok za każdy 1 mg/dl (59 μ mol/l) kwasu moczowego], co przedstawiono na rycinie 3.

Ponadto udowodniono, że podwyższone stężenie kwasu moczowego łączy się nie tylko z wyższym ryzykiem chorób układu krążenia, ale powoduje także większe narażenie pacjentów na zaburzenia funkcji poznawczych [22–24]. Wyniki badań epidemiolo-



Rycina 3. Wzrost stężenia kwasu moczowego o 1 mg/dl = wzrost skorygowanego ryzyka śmiertelności na każdy rok o 12% (oprac. na podstawie: Am J Cardiol. 2012; 109: 1260–1265)

gicznych wykazały, że hiperurykemia może prowadzić do otępienia [12, 24]. Ruggiero i wsp. [12] w przekrojowym badaniu przeprowadzonym w społeczności 1016 starszych osób ocenili w wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej ryzyko wystąpienia demencji w zależności od stężenia kwasu moczowego w surowicy. Stwierdzono, że chorzy z demencją mieli wyższe stężenia kwasu moczowego ($p = 0,001$). Ponadto u osób należących do grupy z najwyższymi stężeniami kwasu moczowego występowało 3-krotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania na zespół otępienny w porównaniu z tymi, u których były w najniższym tercylu stężeń (OR: 3,32; 95% CI: 1,06–10,42).

Patofizjologiczne podstawy wpływu hiperurykemii na układ sercowo-naczyniowy

Dysfunkcja śródbłonna oraz zapalenie ogólnoustrojowe to dwa główne mechanizmy, których wpływ był podstawą do wyjaśnienia skutków hiperurykemii [13, 25]. Proces zapalny ma charakter ogólnoustrojowy i jest zapoczątkowany przez kryształki moczanu jednosodowego fagocytowane między innymi przez granulocyty obojętnochłonne i makrofagi. W rozwoju zapalenia uczestniczy układ odporności wrodzonej. Mikrokryształki ulegają opłaszczeniu przez białka opsonizujące i dochodzi do pobudzenia receptorów *Toll-like* (typu 2 i 4), co zapoczątkowuje proces zapalny i aktywację inflamasomu. Uwolnione z monocytów i synowocytów cytokiny prozapalne zmieniają proces miejscowy w zapalenie układowe [26]. Uważa się, że przewlekłe zapalenie ogólnoustrojowe jest przyczyną uszkodzenia śródbłonna naczyń. W wyniku tego w ścianie naczyniowej wytwarzanie tlenku azotu ulega zahamowaniu i dochodzi do aktywacji naczyniowego układu renina–angiotensyna, co prowadzi do przerostu błony mięśniowej naczyń

(w tym proliferacji i migracji miocytów) [15]. Poza tym układowy przewlekły proces zapalny nasila rozwój zmian miażdżycowych [27].

Jednym z głównych miejsc, w których występują efekty antyutleniające kwasu moczowego jest ośrodkowy układ nerwowy, szczególnie w warunkach, takich jak stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona czy ostry udar mózgu [28, 29]. Wyniki badań sugerują z jednej strony, że zdolność kwasu moczowego do zapobiegania ostrej aktywacji komórek prozapalnych we krwi przez utleniacze może być korzystnym mechanizmem, w którym stężenie kwasu moczowego wyraża całkowitą aktywność antyoksydacyjną. Z drugiej strony, kwas moczowy nie może eliminować wszystkich rodników tlenowych, takich jak ponadtlenki. Doświadczenia wykazują, że zależnie od stężenia, kwas moczowy może się stać pro utleniaczem, angażując wewnątrzkomórkowy system wytwarzania ponadtlenku przez oksydazy NADPH. Mamy zatem przed sobą tak zwany paradoks utleniacza–przeciwutleniacza [30]. Przez swój rozpad oraz wspomniane powyżej mechanizmy kwas moczowy może tworzyć wolne rodniki, powodując jednocześnie powstawanie reakcji zapalnej i dysfunkcję śródbłonna [30, 31].

Leczenie farmakologiczne hiperurykemii

Leczenie hiperurykemii w praktyce klinicznej jest zatem koniecznością. Istotnym zagadnieniem pozostaje także moment, w którym leczenie powinno być inicjowane. W piśmiennictwie opublikowano badanie, w którym skonstruowano model matematyczny w celu oceny występowania zdarzeń naczyniowych dla dwóch strategii terapii: leczyć wszystkich bezobjawowych pacjentów z zastosowaniem allopurynolu i leczyć tylko wtedy, gdy pojawią się objawy (leczenie objawowe). W modelu tym symulowano hipotetyczną kohortę 50-letnich mężczyzn z różnymi wartościami stężenia kwasu moczowego w surowicy [6–6,9 mg/dl

(357–410 $\mu\text{mol/l}$) i 7–7,9 mg/dl (416–470 $\mu\text{mol/l}$), których obserwowano przez 20 lat. Głównymi punktami końcowymi tego modelu były wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego i liczba zgonów z nim związanych. Dla 50-letnich mężczyzn ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy wynoszącym 6,0–6,9 mg/dl (357–410 $\mu\text{mol/l}$), których leczono allopurynolem bez względu na występowanie objawów, prognozowano zmniejszenie średniej liczby incydentów sercowo-naczyniowych o 30% oraz zmniejszenie zgonów o 39% w porównaniu ze strategią leczenia pacjentów tylko z objawami dny moczanowej. Stwierdzono, że omawiany model był najbardziej skuteczny w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym, jeżeli leczenie rozpoczynano, gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy było powyżej 7,0 mg/dl (416 $\mu\text{mol/l}$) u mężczyzn i 5,0 mg/dl (297 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet [32].

Powyższe dane stały się podstawą decyzji o zamieszczeniu oznaczeń stężenia kwasu moczowego w surowicy na liście badań rutynowych zarówno w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w 2011 roku i 2015 roku, jak i *European Society of Cardiology* i *European Society of Hypertension* (ESC/ESH) 2013 [33–35].

W przytoczonych wytycznych celem leczenia hipotensyjnego pacjentów ze współistniejącą dną moczanową zaleca się stosowanie sartanów, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów wapnia. Natomiast nie jest wskazane stosowanie leków zwiększających stężenie kwasu moczowego, głównie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i β -adrenolityków.

Po analizie wyników badania *Losartan Intervention For Endpoint reduction* (LIFE) w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia o właściwościach urykozurycznych losartanu wynikających z dwóch mechanizmów: zwiększenia sekrecji kanalikowej (mechanizmu specyficznego dla leków blokujących układ RAA) oraz zwiększenia sekrecji kanalikowej kwasu moczowego (mechanizm specyficzny dla losartanu) [36]. Doniesienia te stały się podstawą do zamieszczenia losartanu w wytycznych PTNT 2011 jako sartanu pierwszego wyboru u chorych z nadciśnieniem tętniczym i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego [33]. Podobnego wyróżnienia losartanu nie dokonano ani w zaleceniach ESH/ESC, ani w zaleceniach amerykańskich [34, 37]. Po dogłębnej analizie danych, dowody na unikatowe działanie urykozuryczne losartanu wydają się słabe i niepotwierdzone dowodami EBM. Ponadto losartan, z uwagi na krótki okres działania, nie spełnia obowiązujących kryteriów o konieczności stosowania leków hipotensyjnych o potwierdzonej 24-godzinnej skuteczności [35].

W wytycznych PTNT 2015 podkreślono pozycję allopurynolu w jako leku pierwszego wyboru w leczeniu pozahipotensyjnym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową hiperurykemią.

„Stosowany w długotrwałym leczeniu dny moczanowej allopuryinol można również rozważyć u pacjentów z bezobjawową hiperurykemią w przebiegu nadciśnienia tętniczego, szczególnie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi z uwagi na wykazany korzystny wpływ tego leku na poprawę funkcji śródbłonka i podatności aorty” [35].

Leki obniżające stężenie kwasu moczowego dostępne w Polsce

Allopuryinol

Allopuryinol jest nieselektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej, który w sposób zależny od dawki hamuje syntezę kwasu moczowego i uważany jest za jeden z najsilniejszych leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi [38]. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki 100 mg/dobę i zwiększać ją o 100 mg co 2–4 tygodnie do dawki maksymalnej 900 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Można się spodziewać, że każde kolejne 100 mg allopurynolu obniży stężenie kwasu moczowego o 1 mg/dl. Dawkę leku należy zawsze dostosować do klirensu kreatyniny oraz innych leków stosowanych przez chorego. Dla uzyskania właściwego efektu leczenia należy zwrócić uwagę na prawidłowe dobowe dawkowanie allopurynolu, to znaczy dawka początkowa powinna wynosić 100–200 mg, dawka podtrzymująca 300–600 mg, natomiast dawka maksymalna 700–900 mg/dobę [39].

W ostatnim czasie opublikowano metaanalizę porównującą działanie allopurynolu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego we krwi [40]. Przedstawiono w niej dowody wskazujące podobny wpływ na przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i poważnych działań niepożądanych oraz częstość występowania ostrych ataków dny moczanowej, gdy allopuryinol (100–600 mg/d.) porównywano z placebo, benzbromaronem (100–200 mg/d.) lub febuksostatem (80 mg dziennie). W pojedynczych badaniach nie odnotowano różnicy w częstości występowania ostrego dnaowego zapalenia stawów („napadów dny”), gdy allopuryinol (300 mg/d.) porównywano z placebo, ani w cofaniu się zmian wywołanych depozytami moczanów, gdy allopuryinol (200–300 mg/d.) porównywano z febuksostatem (80 mg dziennie) [41].

Allopuryinol jest powszechnie stosowany nie tylko ze względu na swoje działanie obniżające stężenie

kwasy moczowe, ale także ze względu na udowodnione działanie ochronne na układ sercowo-naczyniowy. Korzystny wpływ leczenia allopurynolem na zmniejszenie śmiertelności potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych z hiperurykemią [stężenie moczanów w surowicy > 7,0 mg/dl (> 416 μmol/l)]. Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 40 lat i porównano całkowite ryzyko zgonu między leczonymi allopurynolem (n = 2483) i osobami, które go nie stosowały (n = 7441). Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię tym lekiem byli wyjściowo bardziej obciążeni czynnikami prognostycznymi dla śmiertelności, charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem masy ciała i większą częstością występowania chorób współistniejących. Po uwzględnieniu wyjściowego stężenia kwasu moczowego, wykazano że leczenie allopurynolem wiązało się z mniejszym ryzykiem śmiertelności całkowitej o 22% [wskaźnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,78; 95% CI: 0,67–0,91]. Wyniki te pośrednio wskazują, że leczenie allopurynolem może zapewnić poprawę przeżycia u pacjentów z hiperurykemią [42].

W innym badaniu analizie poddano pacjentów w wieku ≥ 40 lat, którzy mieli rozpoznaną hiperurykemię [stężenie kwasu moczowego w surowicy 6,0 mg/dl (> 357 μmol/l) u kobiet i 7,0 mg/dl (> 416 μmol/l) u mężczyzn]. Spośród 5927 leczonych allopurynolem i 5927 osób, które go nie stosowały w czasie obserwacji (śr. 2,9 roku) zmarło odpowiednio 654 i 718 osób. Leczenie allopurynolem wiązało się z mniejszym ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR: 0,89; 95% CI: 0,80–0,99) [43].

Wydaje się, że opisana powyżej zależność wynika ze ścisłego związku między stężeniem kwasu moczowego a występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Dowodów na korzystny wpływ allopurynolu na obniżenie ciśnienia tętniczego dostarczyła publikacja Agarwala i wsp. [44]. W przeprowadzonej metaanalizie, obejmującej łącznie 10 badań klinicznych (738 uczestników), wśród chorych stosujących allopurynol w porównaniu z grupą kontrolną (nie stosującą tego leku), skurczowe ciśnienie tętnicze zmniejszyło się o 3,3 mm Hg (95% CI: 1,4–5,3 mm Hg; p = 0,001), a rozkurczowe zmniejszyło się o 1,3 mm Hg (95% CI: 0,1–2,5 mm Hg; p = 0,03). Potwierdza to, że stosowanie allopurynolu jest związane z małą, ale znaczącą redukcją ciśnienia tętniczego. Efekt ten może potencjalnie być wykorzystany do optymalizacji terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z hiperurykemią. Podobnych wniosków dostarczyła także metaanaliza zespołu z Chin, w której wykazano, że allopurynol zmniejsza skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z hiperurykemią [45]. Allopurynol spo-

wodował także znaczące zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego u pacjentów zarówno stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, jak i nieprzyjmujących tych preparatów. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego może być spowodowane korzystnym wpływem allopurynolu między innymi na sztywność tętnic i w konsekwencji powodować zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych [46]. Celem innej pracy było określenie zależności między stężeniem kwasu moczowego a występowaniem i nasileniem choroby wieńcowej [47]. Do badania włączono ogółem 705 chorych poddanych koronarografii. Wszystkich uczestników badania oceniono pod kątem obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i stosowanej farmakoterapii. Przed koronarografią u wszystkich chorych zmierzono stężenie kwasu moczowego w surowicy. Nasilenie choroby wieńcowej określano za pomocą skali SYNTAX. Średnie stężenie kwasu moczowego wynosiło 5,3 ± 1,5 mg/dl (315 ± 89 μmol/l) w grupie kontrolnej, 5,6 ± 1,4 mg/dl (333 ± 84 μmol/l) w grupie z łagodną chorobą wieńcową, 6,2 ± 1,6 mg/dl (369 ± 95 μmol/l) w grupie z umiarkowaną chorobą wieńcową i 6,5 ± 1,7 mg/dl (387 ± 107 μmol/l) w grupie z ciężką postacią tej choroby. Pokazało to, że rutynowe biochemiczne oznaczenie stężenia kwasu moczowego mogłoby być użyteczne w rozpoznawaniu choroby niedokrwiennej serca.

Leczenie allopurynolem, podobnie jak w przypadku stosowania leków należących do innych grup, wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej do objawów tych zalicza się łagodne zmiany skórne występujące u około 2% leczonych allopurynolem. U około 0,4% leczonych chorych może przybrać postać stanu zagrażającego życiu określanego jako zespół nadwrażliwości na allopurynol (AHS, *allopurinol hypersensitivity syndrome*), charakteryzujący się rumieniową złuszczałą osutką skórną, gorączką, zapaleniem wątroby oraz cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek oraz eozynofilią. Zespół ten jest obarczony około 25-procentową śmiertelnością. Przy czym należy podkreślić, że nie wszystkie objawy składające się na ten zespół muszą wystąpić równocześnie, dlatego też wystąpienie jednego z nich, na przykład pogorszenia funkcji nerek czy też wzrostu aktywności transaminaz powinno budzić podejrzenie wystąpienia AHS. Czynnikiem ryzyka wystąpienia tego zagrażającego życiu zespołu jest stosowanie allopurynolu z takimi lekami, jak: tiazdy, ampicylina czy też amoksycyklina [48, 49]. Ponieważ zmniejszona filtracja kłębuszkowa nerek według wielu autorów może być również czynnikiem ryzyka wystąpienia AHS u chorych należących do

Tabela II. Propozycja ekspertów dotycząca sugerowanych dawek allopurynolu stosowanych u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i wyjściowym stężeniem kwasu moczowego w surowicy

Wyjściowe stężenie kwasu moczowego w surowicy [mg/dl]	Przykładowa dawka allopurynolu w przypadku mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego* [mg/d.]	Przykładowa dawka allopurynolu w przypadku kobiet** z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [mg/d.]
4–4,9	Leczenie niefarmakologiczne	Leczenie niefarmakologiczne
5–5,9	Leczenie niefarmakologiczne lub 100	100
6–6,9	100 lub 200	200
7–7,9	300	300
8–8,9	400	400
9–9,9	500	500
10–10,9	600	600
11–11,9	700	700
12–12,9	800	800
13 i powyżej	900	900

*za pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego dla potrzeb powyższej tabeli uznaje się osoby z: nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą lub zespołem metabolicznym lub rozpoznaną chorobą miażdżycową dowolnego łozyska naczyniowego (w tym pacjentów z chorobą wieńcową lub miażdżycową chorobą naczyń mózgowych)

**dostępne dane sugerują, że decyzje terapeutyczne o zastosowaniu allopurynolu powinny być podejmowane przy mniejszych stężeniach kwasu moczowego u kobiet niż u mężczyzn

tej grupy ryzyka, sugeruje się rozpoczęcie leczenia dawką leku dostosowaną do wielkości filtracji kłębuszkowej [50].

Febuksostat

Niedawno w Polsce wprowadzono kolejny preparat obniżający stężenie kwasu moczowego w surowicy, będący selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej [51]. Wskazaniem do stosowania tego leku, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, jest przewlekła hiperurykemia w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe lub zapalenie dnawe czynne lub w wywiadzie).

Przeciwwskazania do jego stosowania to:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik preparatu;
- pacjenci z chorobą niedokrwinną serca i zastoinową niewydolnością serca;
- dzieci i młodzież do 18. roku życia;
- ciąża i karmienie piersią.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania merkaptopuryny, azatiopryny oraz teofiliny ze względu na możliwość wzrostu stężenia tych substancji we krwi.

Działania niepożądane po stosowaniu febuksostatu, podobnie jak po allopurynolu, występują rzadko i mają łagodny przebieg. Do najcięższych działań niepożądanych należą przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona (toksyczne martwicze oddzielenie naskórka oraz ostre reakcje anafilaktyczne) czy zespołu DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) [52].

Podsumowanie

Przedstawione dane pokazują, że zwiększone stężenie kwasu moczowego, niezależnie od występowania objawów dny moczanowej, łączy się ze zwiększonym ryzykiem występowania wielu chorób układu sercowo-naczyniowego. Równocześnie, stosowanie allopurynolu w sposób bardzo istotny redukuje stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz łączy się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia chorób serca, a także ze zmniejszeniem całkowitego ryzyka zgonu. W związku z powyższym i w związku z ciągle niedostateczną wykrywalnością oraz leczeniem hiperurykემii, powinno się położyć większą wagę na znaczenie podwyższonego stężenia kwasu moczowego w ustalaniu rokowania chorych, a przede wszystkim w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego.

Eksperti tworzący niniejsze stanowisko sugerują szersze niż dotychczas obserwowane w Polsce podejmowanie terapii zmniejszającej stężenie kwasu moczowego oraz dobór dawki leczenia w zależności od ryzyka pacjentów i wyjściowego stężenia kwasu moczowego. Pomocnicze dane dotyczące zasad takiego wyboru, przy założeniu indywidualizacji leczenia, ujęto w tabeli II, na przykładzie najpopularniejszego leku stosowanego w hiperurykემii — allopurynolu.

Piśmiennictwo

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016; 213: 8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109, indexed in Pubmed: 26316329.

2. Dalbeth N, Merriman T, Stamp L. Gout. *The Lancet*. 2016; 388(10055): 2039–2052, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00346-9).
3. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000; 27(6): 1501–1505, indexed in Pubmed: [10852278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278/).
4. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 85–98, doi: [10.1186/s12872-016-0265-8](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0265-8), indexed in Pubmed: [27165776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165776/).
5. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73(8): 1470–1476, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204647](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204647), indexed in Pubmed: [24590182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590182/).
6. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014; 40(2): 155–175, doi: [10.1016/j.rdc.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001), indexed in Pubmed: [24703341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703341/).
7. 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/).
8. 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/).
9. 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.0000248752.088807.4c](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000248752.088807.4c), indexed in Pubmed: [17060508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060508/).
10. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens*. 2007; 25(8): 1583–1589, doi: [10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c), indexed in Pubmed: [17620953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620953/).
11. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993; 14(6): 615–631, indexed in Pubmed: [8325534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325534/).
12. Ruggiero C, Cherubini A, Lauretani F, et al. Uric acid and dementia in community-dwelling older persons. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 27(4): 382–389, doi: [10.1159/000210040](https://doi.org/10.1159/000210040), indexed in Pubmed: [19339776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339776/).
13. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359(17): 1811–1821, doi: [10.1056/NEJ-Mra0800885](https://doi.org/10.1056/NEJ-Mra0800885), indexed in Pubmed: [18946066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946066/).
14. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(32): 4145–4151, indexed in Pubmed: [16375736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375736/).
15. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(3): 13, doi: [10.1007/s11926-015-0495-2](https://doi.org/10.1007/s11926-015-0495-2), indexed in Pubmed: [25740704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740704/).
16. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008; 27(6): 608–619, doi: [10.1080/15257770802138558](https://doi.org/10.1080/15257770802138558), indexed in Pubmed: [18600514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600514/).
17. 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/).
18. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol*. 2012; 59(3): 235–242, doi: [10.1016/j.jcc.2012.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jcc.2012.01.013), indexed in Pubmed: [22398104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22398104/).
19. 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/).
20. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1985; 121(1): 11–18, indexed in Pubmed: [3964986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3964986/).
21. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012; 109(9): 1260–1265, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.12.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.018), indexed in Pubmed: [22325088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325088/).
22. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(2): 675–680, indexed in Pubmed: [9435251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435251/).
23. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med*. 2002; 33(10): 1363–1371, indexed in Pubmed: [12419468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12419468/).
24. Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002; 33(4): 1048–1052, doi: [10.1161/hs0402.105927](https://doi.org/10.1161/hs0402.105927).
25. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol*. 2005; 9(3): 195–205, doi: [10.1007/s10157-005-0368-5](https://doi.org/10.1007/s10157-005-0368-5), indexed in Pubmed: [16189627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189627/).
26. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 Suppl 2: 9–14, doi: [10.1185/03007995.2015.1087980](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1087980), indexed in Pubmed: [26414731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414731/).
27. Kucharz EJ. Chronic inflammation-enhanced atherosclerosis: can we consider it as a new clinical syndrome? *Med Hypotheses*. 2012; 78(3): 396–397, doi: [10.1016/j.mehy.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.11.020), indexed in Pubmed: [22182962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182962/).
28. Amaro S, Soy D, Obach V, et al. A Pilot Study of Dual Treatment With Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Uric Acid in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007; 38(7): 2173–2175, doi: [10.1161/strokeaha.106.480699](https://doi.org/10.1161/strokeaha.106.480699).
29. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, et al. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002; 80(1): 101–110, indexed in Pubmed: [11796748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796748/).
30. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008; 27(6): 608–619, doi: [10.1080/15257770802138558](https://doi.org/10.1080/15257770802138558), indexed in Pubmed: [18600514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600514/).
31. Imaram W, Gersch C, Kim KM, et al. Radicals in the reaction between peroxynitrite and uric acid identified by electron spin resonance spectroscopy and liquid chromatography mass spectrometry. *Free Radic Biol Med*. 2010; 49(2): 275–281, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.010](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.010), indexed in Pubmed: [20406679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406679/).
32. Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol*. 2014; 41(4): 739–748, doi: [10.3899/jrheum.121231](https://doi.org/10.3899/jrheum.121231), indexed in Pubmed: [24584921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584921/).
33. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, et al. Zasadę postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2011; 15: 55–82.
34. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2013; 17(2): 69–168.
35. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. 2015 Guidelines for the Management of Hypertension. Part 1–7. Recommendations of the Polish Society of Hypertension. *Arterial Hypertens*. 2015; 19(2): 53–83, doi: [10.5603/AH.2015.0010](https://doi.org/10.5603/AH.2015.0010).
36. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3): 1041–1049, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x), indexed in Pubmed: [14871425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14871425/).
37. Armstrong C. Joint National Committee. JNC 8 guidelines for the management of hypertension in adults. *Am Fam Physician*. 2014; 90(7): 503–4, indexed in Pubmed: [25369633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369633/).
38. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev*. 2011; 19(6): 265–271, doi: [10.1097/CRD.0b013e318229a908](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318229a908), indexed in Pubmed: [21983313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983313/).
39. Milurit-charakterystyka produktu leczniczego. [www.egis.pl/po-bierz/69/milurit-charakterystyka-produktu-leczniczego\(5.11.2014\)](http://www.egis.pl/po-bierz/69/milurit-charakterystyka-produktu-leczniczego(5.11.2014)).
40. Seth R, Kydd A, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, doi:

- [10.1002/14651858.cd006077.pub3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25314636/), indexed in Pubmed: 25314636.
41. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2450–2461, doi: [10.1056/NEJMoa050373](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373), indexed in Pubmed: 16339094.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Deng G, Qiu Z, Li D, et al. Effects of Allopurinol on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 1389–1397, indexed in Pubmed: 27110924.
 47. Ekici B, Kütük U, Alhan A, et al. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2015; 73(7): 533–538, doi: [10.5603/KP.a2015.0024](https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0024), indexed in Pubmed: 25733169.
 48. Kumar A, Edward N, White MI, et al. Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *BMJ*. 1996; 312(7024): 173–174, indexed in Pubmed: 8563541.
 49. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2003; 349(17): 1647–1655, doi: [10.1056/NEJMc030733](https://doi.org/10.1056/NEJMc030733), indexed in Pubmed: 14573737.
 50. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2529–2536, doi: [10.1002/art.34488](https://doi.org/10.1002/art.34488), indexed in Pubmed: 22488501.
 51. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(12): 2187–2194, doi: [10.1345/aph.1H121](https://doi.org/10.1345/aph.1H121), indexed in Pubmed: 17132810.
 52. Nazwa produktu leczniczego Adenuric 80 mg. www.berlin-chemie.pl/Adenuric_80mg_08.04.2015.