

Konsensus ekspertów dotyczący diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Claudio Borghi¹, Andrzej Tykarski², Krystyna Widecka³, Krzysztof J. Filipiak⁴, Justyna Domienik-Karłowicz^{5, 6}, Katarzyna Kostka-Jeziorny^{2, 6}, Albert Varga⁷, Miłosz Jaguszewski^{6, 8}, Krzysztof Narkiewicz⁹, Giuseppe Mancina¹⁰

¹Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Włochy

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań

³Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁴Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶Klub 30, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

⁷Institute of Family Medicine, University of Szeged, Węgry

⁸Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁹Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

¹⁰Università Milano-Bicocca, Mediolan, Włochy

Definicja i epidemiologia — zagrożenie hiperurykemią rośnie

Definicja hiperurykemii (HU, *hyperuricemia*) znacznie różni się pomiędzy publikacjami, co powoduje, że opracowania epidemiologiczne są niespójne. HU stanowi kluczowe zagadnienie w patogenezie dny moczanowej, która występuje u 3–6% mężczyzn i 1–2% kobiet w krajach Europy Zachodniej [1]. Liniowy związek stężenia kwasu moczowego w surowicy (sUA, *serum uric acid*) i ryzyka wystąpienia dny wykazano w wielu opublikowanych badaniach oraz dużych próbach rejestrowych, m.in. w badaniu *Framingham* oraz *Normative Aging Study* w Stanach Zjednoczonych (USA) [1]. W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) przeprowadzonym w USA oceniono częstość występowania dny na 3,9% (5,9% u mężczyzn, 2,0% u kobiet), a częstość HU — na 21,4% (21,2% u mężczyzn, 21,6% u kobiet) [2].

Częstość występowania HU zależy od płci, wieku oraz rasy i osiąga swój szczyt u osób około 70. roku życia. W przeciwieństwie do USA i krajów Europy Zachodniej (patrz

wyżej) 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 [3], np. bardzo wysoki odsetek pacjentów z HU zaobserwowano w małej populacji tajwańskiej (41%). Dostępne są również opracowania na temat różnic etnicznych, np. w USA stwierdzono wyższą częstość występowania HU wśród Afro-Amerykanów w porównaniu z nie-Afro-Amerykanami (odpowiednio 25,7% vs. 22,1%) [4]. Dane epidemiologiczne także jednoznacznie wskazują na stały wzrost częstości występowania HU i dny moczanowej w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Może być to spowodowane szybkim rozwojem ekonomicznym, zmianami stylu życia i nawyków żywieniowych związanych z wyższym statusem socjoekonomicznym [5, 6]. Co ciekawe, stężenie sUA jest wyższe w podgrupach pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV, *cardiovascular*), w tym również u kobiet po menopauzie, osób rasy czarnej, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Na wzrost stężenia sUA wpływa również przyjmowanie zachodniego stylu życia

Adres do korespondencji: Miłosz Jaguszewski, I Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, e-mail: mjaguszewski@escardio.com.pl

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2018, Vol. 25, No. 5, DOI: 10.5603/CJ.2018.0116

i zmiana statusu ekonomicznego w grupach imigrantów przybywających do krajów Europy Zachodniej, jak również zmiana miejsca zamieszkania z terenów wiejskich na miejskie [7, 8]. Co więcej, ocenia się, że allopurynol, inhibitor oksydazy ksantynowej (XOI, *xanthine oxidase inhibitor*), jest stosowany przez ponad 1,2 miliona pacjentów w USA i Wielkiej Brytanii [9].

Związek hiperurykემii i dny moczanowej

Definicja bezobjawowej HU jest ciągle dyskutowana. Należy jednak pamiętać, że jest to zjawisko wyłącznie biochemiczne. Dna moczanowa jest przewlekłą chorobą w przebiegu HU z okresami zaostrzeń zapalnych, znanych jako napady, powodowanych przez odkładanie się kryształów moczanu sodu (MSU, *monosodium urate*) [10]. Krystalizacja MSU *in vitro* w pH7 odbywa się przy stężeniu sUA $\geq 6,8$ mg/dl (w temperaturze 37 °C) lub $> 6,0$ mg/dl (w temperaturze 35 °C). Proces ten może się rozpocząć przy niższym stężeniu sUA w warunkach niższego pH oraz temperatur panujących w stawach obwodowych. Rozpuszczanie złogów moczanowych rozpoczyna się przy stężeniu sUA < 5 mg/dl [11]. Dna moczanowa jest klinicznym obrazem reakcji zapalnej na złogi kryształów moczanowych [12].

Mimo że HU jest koniecznym warunkiem do odkładania się kryształów, jedynie u części populacji pacjentów z HU rozwija się dna moczanowa, tj. u 2–36% osób w badaniach z 5–10-letnim okresem obserwacji [13, 14]. Dlatego też stwierdzenie HU w badaniach laboratoryjnych nie jest wystarczające do rozpoznania dny moczanowej. Odwrotnie, Schlesinger i wsp. [15] potwierdzili „prawdziwie” prawidłowe stężenie sUA (≤ 6 mg/dl) u 14% pacjentów z ostrym atakiem dny. Co ciekawe, dna moczanowa rzadko występuje u osób z niskim stężeniem sUA, nawet jeśli niskie stężenie sUA zostało potwierdzone w ostrym napadzie [16]. To wskazuje na bardziej złożoną zależność pomiędzy stężeniem sUA a pojawieniem się napadów dny moczanowej. Dlatego też może należy poważnie rozważyć wprowadzenie definicji dny opartej na rozpuszczalności UA [4].

Wysokie stężenia sUA są spowodowane głównie zaburzeniami wydalania (90%) lub nadprodukcją (10%) kwasu moczowego. Dlatego też celem leczenia jest rozpuszczenie i zapobieganie dalszemu formowaniu się kryształów MSU.

Ponieważ w patogenezie dny moczanowej uczestniczą różne mechanizmy, obraz kliniczny choroby może być bardzo zróżnicowany. Dotyczy to przyczyn podwyższonego stężenia sUA, procesu tworzenia kryształów i ich wzrostu, a także zapalenia powodowanego przez depozyty MSU. 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;

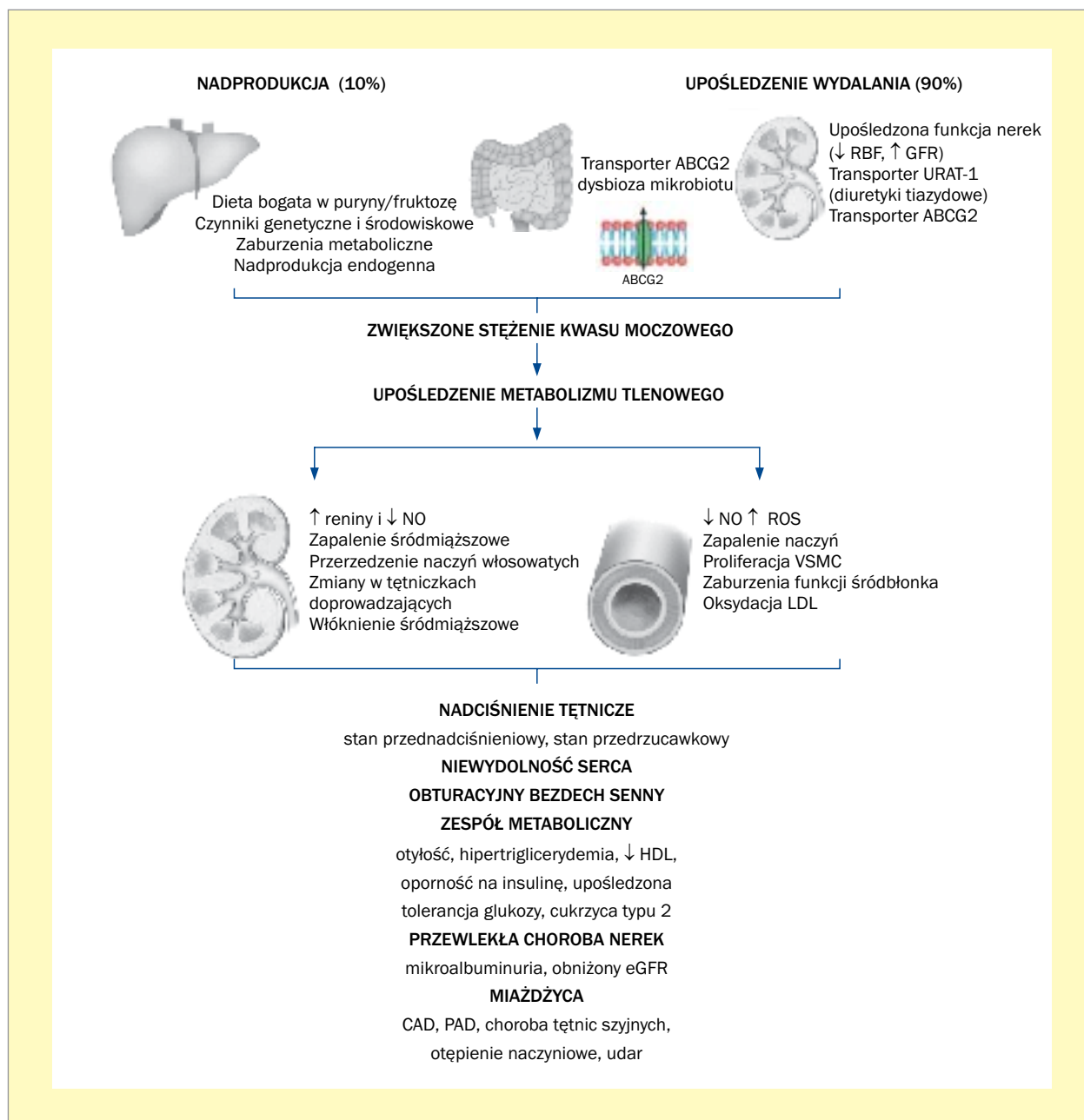
4) zaawansowana dna moczanowa charakteryzująca się występowaniem guzków dnawych (efektu zorganizowanej przewlekłej odpowiedzi zapalnej, w której uczestniczą interleukina 1β , TNF- α , oraz TGF- $\beta 1$), przewlekłego zapalenia stawów oraz zmian stawowych na zdjęciach radiologicznych. W przypadku braku odpowiedniego leczenia zaawansowana dna moczanowa pojawia się średnio po 10 latach od pierwszego napadu. Napad ten z reguły dotyczy zapalenia dystalnych stawów kończyn dolnych (np. pierwszego stawu śródstopnopalciczкового) i ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 tygodni. Przy braku odpowiedniego leczenia napady pojawiają się częściej, obejmując coraz większą liczbę stawów. Ostatecznie choroba przechodzi w etap czwarty, z tworzeniem się guzków dnawych i zapaleniem stawów [17].

Wiele dowodów wskazuje na związek między HU, CKD i chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD, *cardiovascular disease*). Bez wątpienia, współistnienie CVD i choroby nerek odgrywa kluczową rolę w ustalaniu strategii postępowania u pacjentów z HU i dną moczanową.

Patofizjologiczne znaczenie HU w CVD – metabolizm puryn, oksydacja, reakcja zapalna, „paradoks kwasu moczowego”

U podłoża wystąpienia ryzyka HU u ludzi jest inaktywacja genu *urykazy* w wyniku mutacji. Enzym ten rozkłada mocznik do bardziej rozpuszczalnej allantoiny [18]. Mimo to do powstania HU wymagane są dodatkowe czynniki ryzyka.

Po pierwsze, podwyższone stężenie sUA jest wynikiem stosowania diety bogatej w puryny/fruktozę, czynników genetycznych i środowiskowych, zaburzeń metabolicznych, jak również endogennej nadprodukcji lub, w większości przypadków, upośledzonego wydalania kwasu moczowego (ryc. 1). Na syntezę kwasu moczowego wpływają głównie syntetaza fosforybozylpirofosforanowa oraz szlak purynowy, na który z kolei wpływa fosforybozyltransferaza hipoksantynoguaninowa. Fruktaza przede wszystkim powoduje obniżenie stężenia ATP, co prowadzi do wzrostu produkcji i uwalniania UA [19]. Zwiększony obrót puryn może się pojawiać w niektórych sytuacjach klinicznych, jak białaczki, anemia hemolityczna itp. Z kolei ok. 90% UA jest resorbowane w kanalikule proksymalnym przez transporter moczanowo-anionowy 1 (URAT-1, *urate anion transporter 1*) oraz inne transportery anionowe (OAT, *organic anion transporters*) umiejscowione w rdzeniu nerki, gdzie są odpowiedzialne za wchłanianie zwrotne i wydalanie kwasu moczowego (ryc. 2) [20, 21]. Dalszy rozpad kwasu moczowego u człowieka nie jest możliwy ze względu na brak ludzkiej *urykazy* (utracona ekspresja genu kodującego *urykazę* i, w konsekwencji, brak możliwości przekształcenia UA w allantoinę) [22]. Dlatego też nerki odgrywają główną rolę w procesie zmniejszonego wydalania kwasu moczowego.

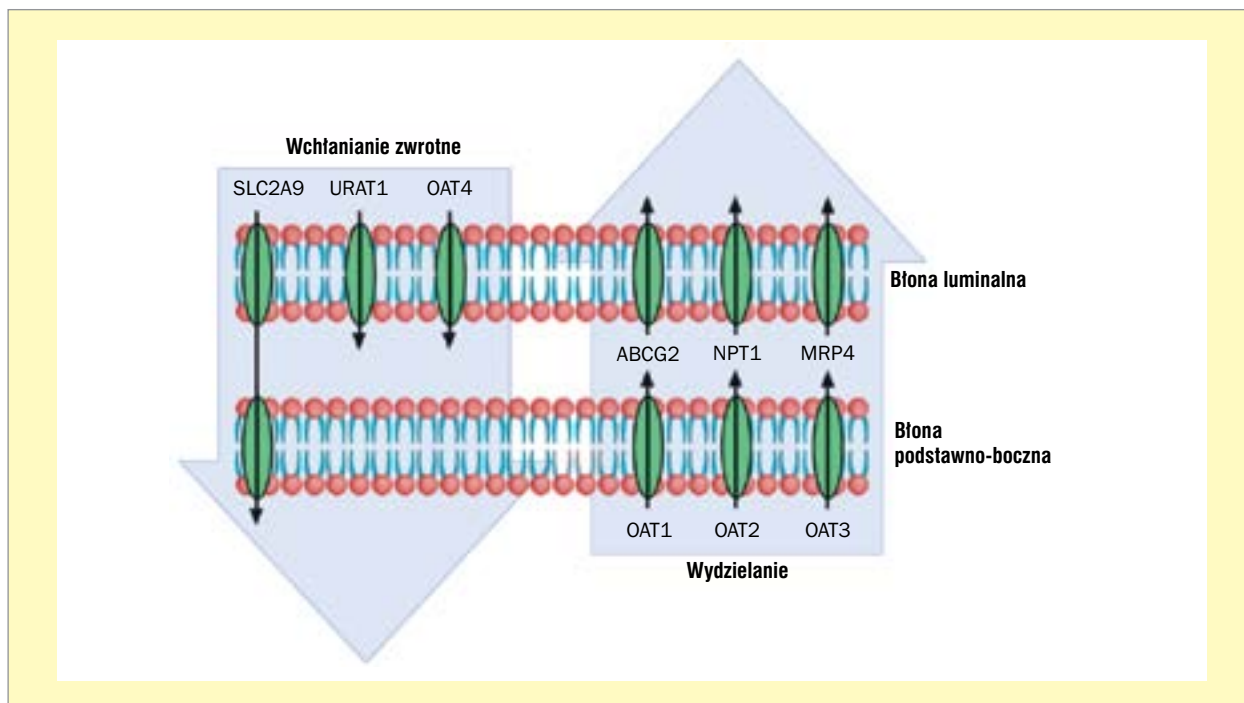


Rycina 1. Patofizjologiczne aspekty hiperurykემii oraz jej wpływ na choroby układu sercowo-naczyniowego i nerkowego; ABCG2 – kasetą wiążąca ATP transportera wielolekowego; CAD – choroba wieńcowa; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości; LDL – lipoproteiny o małej gęstości; NO – tlenek azotu; PAD – choroba tętnic obwodowych; ROS – wolne rodniki tlenowe; RBF – nerkowy przepływ krwi; URAT-1 – transporter kwasu moczowego 1; VSMC – komórki mięśniówki gładkiej naczyń

Upośledzony mechanizm oksydacji

Zwiększona aktywność oksydazy ksantynowej (XO, *xanthine oxidase*) stymuluje powstawanie wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*) powodujących upośledzenie funkcji śródbłonna. Dzieje się tak przy zwiększonym katabolizmie puryn i następczym zwiększeniu produkcji UA w wyniku intensywnej produkcji ksantyny z hipoksantyny, a następnie kwasu moczowego z ksantyny

przez oksydantę ksantynową. Oksydantę ksantynową występuje w postaci dwóch izoform: dehydrogenazy ksantynowej oraz XO. Oksydantę ksantynową 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



Rycina 2. Kanaly transportowe kwasu moczowego w nerkowym kanalikule bliższym; ABCG2 – kasetę wiążącą ATP transportera wielolekowego; OAT – transporter anionów organicznych; URAT-1 – transporter kwasu moczowego 1

do zwiększenia występowania nadciśnienia tętniczego i powikłań narządowych. W niedokrwionych tkankach występuje zwiększona ekspresja XO, co powoduje wzrost stężenia jej formy wolnej i związanej ze śródbłonkiem. Stres oksydacyjny spowodowany przez zwiększoną aktywność XO ma bardzo negatywny wpływ na śródbłonek naczyniowy, w tym również w tętnicach wieńcowych [23, 24]. Dlatego też zwiększone stężenie sUA upośledza metabolizm tlenowy, stymuluje układ renina-angiotensyna i hamuje wydzielanie śródbłonkowego NO. Przyczynia się to rozwoju powikłań mikronaczynowych w tętniczkach doprowadzających, skurczu naczyń nerkowych i utrwalonego sodoworaźliwego nadciśnienia tętniczego [25, 26]. Długotrwały skurcz naczyń nerkowych może powodować utrwalenie zwiększonej sztywności naczyniowej i rozwój pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Rzeczywiście w wielu badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że UA stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC, *vascular smooth-muscle cell*), proces zapalny, stres oksydacyjny oraz, w konsekwencji, miejscowy układ renina-angiotensyna [27–29]. Niezależnie od nadciśnienia tętniczego, zwiększone stężenie UA, oddziałując na komórki śródbłonka i VSMC, stymuluje rozwój mikroangiopatii nerkowej [28, 30, 31]. Z jednej strony, choroba naczyń przedkłębuszkowych upośledza autoregulację nerkową i powoduje zwiększone ciśnienie w kłębuszku nerkowym, z drugiej zaś, podwyższone stężenie sUA jest uznanym czynnikiem prognostycznym mikroalbuminurii i dysfunkcji nerek [32, 33] związanej

z upośledzeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) u chorych na cukrzycę [34].

Wreszcie, wyniki badań przedklinicznych sugerują, że dysfunkcja śródbłonka, reakcja zapalna i stres oksydacyjny w komórkach tłuszczowych pełnią kluczową rolę w powstawaniu zespołu metabolicznego [35]. Część badań opisuje związek między stężeniem sUA i otyłością, jak również insulinoopornością. Dlatego też zaproponowano HU jako składową zespołu metabolicznego [36]. Mimo że UA ma wpływ prozapalny i zwiększający nasilenie stresu oksydacyjnego w ścianie naczyń oraz adipocytach, może również zachowywać się jak antyoksydant, pełniąc funkcję ochronną w niektórych zaburzeniach neurologicznych, np. stwardnieniu rozsianym czy chorobie Parkinsona. Mimo że wielu badaczy skupia się na analizowaniu związku stanu zapalnego o małej aktywności, aktywności XO i niekorzystnego działania HU [37], mechanizm który łączy te wszystkie zjawiska ciągle nie jest do końca poznany.

Genetyka i środowisko – strategie indywidualnej diagnostyki i terapii. Główne postępy w zrozumieniu czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem towarzyszącym hiperurykemią

Nie należy zapominać o wpływie czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój HU [38]. Stopień dzie-

dziczenia stężenia sUA oraz frakcjonowanego wydalania UA opisano w badaniach związków fenotypów u bliźniąt i wynosiły one odpowiednio 43–73% oraz 46–96% [38, 39]. Ponadto w badaniach asocjacyjnych w skali całego genomu zidentyfikowano genetyczne podstawy HU zdominowane przez *loci* zawierające transportery moczanowe i białka zaangażowane w wydalanie moczanów (SLC2A9, ABCG2, SLC22A11, SLC17A1–SLC17A4 i PDZK1) oraz białka związane ze szlakami metabolicznymi (np. GCKR, A1CF, IGF1R). Na przykład obniżone śródmiąższowe wydalanie moczanów wiąże się z polimorfizmem genu ABCG2 [40]. Dlatego też niektórzy badacze znaleźli związek między skalą ryzyka genetycznego dla wysokiego stężenia sUA a zgonem sercowo-naczyniowym i funkcją nerek [41, 42]. W innych badaniach SNP w genie SLC2A9 było związane ze zwiększonym stężeniem sUA i prawidłowym ciśnieniem tętniczym (BP, *blood pressure*) lub nadciśnieniem tętniczym [43, 44]. Ponieważ stężenie sUA jest wynikiem dziedzicznej zmienności genetycznej nerek, układu pokarmowego i/lub wątroby oraz różnych mechanizmów fizjologicznych, potrzebne są dalsze dobrze zaplanowane i odpowiednio silne badania asocjacyjne w skali całego genomu.

Wpływ genów na rozwój dny moczanowej w HU pozostaje dość słabo wyjaśniony. Po pierwsze i najważniejsze, zaangażowane są geny kodujące białka szlaków zapalnych związanych z NLRP3 (NOD-, LRR- oraz NALP3) [45]. Wpływ genetyki zależy od genów kodujących białka szlaku glikolizy, jak również od interakcji między genami i czynnikami środowiskowymi (np. diuretykami, alkoholem) został wcześniej opisany. Co ciekawe, badania w skali genomu i celowane sekwencjonowanie wskazały warianty genetyczne, dość częste i specyficzne dla poszczególnych populacji. Warianty te umożliwiają wgląd w patogenezę dny moczanowej, jak również przewidywanie odpowiedzi na leki obniżające stężenie kwasu moczowego w poszczególnych przypadkach [45]. Postęp ten prowadzi do rozwoju medycyny spersonalizowanej. Dane genetyczne mogą dostarczyć informacji o rokowaniu u pacjentów z HU, pomóc w dostosowaniu porad dotyczących stylu życia oraz ułatwić wybór i dawkowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego (ULT, *urate-lowering therapy*).

Do czynników środowiskowych wpływających na HU należą dieta i leki, np. probenecyd, benzbromaron lub sulfinpirazon oraz XO1, takie jak allopurynol, feboksostat, leki hipotensyjne, leki obniżające stężenie cholesterolu, steroidy, niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz antybiotyki, małe dawki kwasu acetylosalicylowego oraz tiazydy (tab. 1). Z kolei wiadomo, że duże spożycie mięsa, owoców morza, fruktozy, alkoholu oraz sodu podwyższa stężenie kwasu moczowego.

Tabela 1. Wpływ leków na stężenie kwasu moczowego w surowicy

Kwas acetylosalicylowy	↑ (małe dawki) ↓ (duże dawki)
Klopidogrel	↔
Tikagrelor	↑
Beta-adrenolityki (propranolol, atenolol, metoprolol, timolol)	↑
ACEI i ARB	↔
Losartan	↓
Diuretyki (diuretyki pętlowe, diuretyki tiazydopochodne, amilorid, tiamteren, spironolakton, eplerenon)	↑
Alfa-adrenolityki	↔
Amlodipina	↔
Fibraty	↓
Atorwastatyna	↓
Simwastatyna	↔
Leki hipoglikemizujące	↓
Inhibitory SGLT2	↓

↑ – wzrost stężenia kwasu moczowego; ↓ – spadek stężenia kwasu moczowego; ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – antagoniści receptora dla angiotensyny; SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy 2

Hiperurykemia i choroby współistniejące — wysokie stężenie sUA i ryzyko sercowo-naczyniowe

Kwas moczowy jest końcowym produktem przemiany puryn, uznawanym za niezależny czynnik ryzyka rozwoju wielu zaburzeń mikro- i makronaczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego [46], zespołu metabolicznego [47, 48], choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) [49], cukrzycy [50], choroby naczyniowo-mózgowej [51, 52], CKD (ryc. 1) [53] czy innych CVD [54, 55]. Z kolei obecność wszystkich tych chorób zwiększa częstość występowania HU [4].

Jak wspomniano, ryzyko wytrącania się kryształów MSU zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia sUA > 6,8 mg/dl [18]. Powoduje to miejscową reakcję zapalną w stawach i tkance łącznej [56], co prowadzi do rozwoju dny moczanowej w ciągu 5–10 lat u blisko 36% pacjentów z HU [13, 14]. Jednak wyniki niektórych badań wskazują na związek sUA i CVD nie tylko u pacjentów z HU, lecz również u osób, u których stężenie sUA jest prawidłowe do wysokiego, tj. > 5,2–5,5 mg/dl [57–59]. Biorąc pod uwagę fakt, że wysokie stężenie sUA wiąże się z podwyższonym stężeniem markerów zapalnych, tj. białka C-reaktywnego, liczbą

Tabela 2. Stany związane z hiperurykemią, wymagające oceny klinicznej u pacjentów w chwili rozpoznania hiperurykემii

- Nadmierne spożycie alkoholu, zatrucie ołowiem
- Zaburzenia lipidowe, modyfikowalne czynniki ryzyka choroby wieńcowej/udaru
- Stosowanie leków podwyższających stężenie kwasu moczowego
- Otyłość
- Zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2
- Kamica nerkowa w wywiadzie
- Przewlekła choroba nerek
- Nadciśnienie tętnicze

neutrofilii, reakcja zapalna wydaje się być główną ścieżką patofizjologiczną między HU a CVD i chorobami nerek [4].

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 chorobie nerek [41, 60, 61], co tylko podkreśla rolę zwiększonego stężenia sUA jako nowego czynnika ryzyka CV [62, 63]. Dlatego też odpowiednie leczenie HU powinno stanowić integralną część strategii terapii wymienionych stanów (tab. 2 i 3) [4, 64–66].

W badaniu NHANES, w którym uczestniczyło 5707 pacjentów powyżej 20. roku życia, nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 74% osób, CKD – u 71%, otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) – u 53%, cukrzycę typu 2 – u 26%, kamice nerkową – u 24%, zawał serca (MI, *myocardial infarction*) – u 14%, niewydolność serca (HF,

heart failure) – u 11%, natomiast udar mózgu – u 10% [67]. Choroby współistniejące stwierdzano częściej u osób z HU. W grupie pacjentów ze stężeniem sUA $> 10 \text{ mg/dl}$ wymienione choroby stwierdzano jeszcze częściej, tj. u 86% pacjentów – choroby przewlekłe, u 66% – nadciśnienie, u 65% – otyłość, u 33% – HF, u 33% – cukrzycę typu 2, u 23% – MI oraz u 12% – udar mózgu.

Hiperurykemia i nadciśnienie tętnicze

Wcześniejsze obserwacje wskazujące na to, że uszkodzenie nerek jest spowodowane zaawansowanym stwardnieniem tętniczek, szkliwieniem kłębuszków oraz włóknieniem śródmiąższowym, a więc odkładaniem się kryształów, odzwierciedlały fakt, iż – w większości – pacjenci z HU/dną mają nadciśnienie tętnicze i są starsi [68]. Jedną z hipotez wiąże HU z nadciśnieniem poprzez upośledzony klirens i cewkowe wydzielanie moczanów [69] w wyniku zmniejszonego nerkowego przepływu krwi [70], który upośledza transport moczanów do przestrzeni okołocewkowej, gdzie ma miejsce ich wydzielanie cewkowe. Niemniej jednak ostatnie badania kliniczne i przedkliniczne konsekwentnie wspierają hipotezę, że zwiększone stężenie sUA może prowadzić do nadciśnienia tętniczego [27, 50, 71–82]. Warto zauważyć, że HU występuje częściej wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z nadciśnieniem białego fartucha czy wtórnymi formami nadciśnienia [57]. Co więcej, HU stwierdza się częściej u chorych w stanie przednadciśnieniowym czy z mikroalbuminurią [32, 83].

Istnieje wiele dowodów, że związek pomiędzy wzrostem względnego ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego i wysokim stężeniem sUA pozostaje niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka [77, 79, 84–90]. Co ciekawe, związek sUA, nadciśnienia tętniczego oraz CVD jest silniej-

Tabela 3. Częstość występowania chorób współistniejących z hiperurykemią i dną moczanową w badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES US) 2007–2008

Choroby współistniejące	Hiperurykemia	
	Dna Częstość, % (95% CI)	Bez dny Częstość, % (95% CI)
Nadciśnienie tętnicze	77,7 (66,6–88,8)	47,2 (43,0–51,4)
CKD – stadium ≥ 2	71,8 (61,3–82,3)	70,4 (62,8–78,0)
Otyłość – BMI 30 kg/m^2	55,6 (45,5–65,7)	54,2 (49,0–59,4)
Cukrzyca	26,9 (9,7–44,1)	12,2 (8,7–15,6)
CKD – stadium ≥ 3	22,6 (14,0–31,2)	17,4 (13,2–21,5)
Kamica nerkowa	20,2 (10,3–30,2)	11,6 (8,9–14,3)
Udar	11,8 (0,4–23,1)	5,1 (3,6–6,7)
Niewydolność serca	11,7 (6,1–17,4)	4,5 (3,4–5,5)
Zawał serca	11,6 (4,5–18,7)	4,5 (3,3–5,6)

Dane przedstawiono jako częstość (%) i 95-procentowy przedział ufności (95% CI); BMI – wskaźnik masy ciała; CKD – przewlekła choroba nerek; GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CKD stadium ≥ 2 = GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; CKD stadium ≥ 3 = GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oraz $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

szy u kobiet, osób młodszych i pacjentów z mniejszą liczbą czynników ryzyka CV [4]. W dużej metaanalizie obejmującej 18 badań klinicznych (n = 55 607), Grayson i wsp. [84] potwierdzili wzrost częstości występowania nowo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego o 13% na każdy 1% wzrostu stężenia sUA. Kubawara i wsp. [91] na podstawie analizy retrospektywnej (n = 3584) stwierdzili, że sUA jest bardzo silnym markerem ryzyka rozwoju nadciśnienia ze stanu przednadciśnieniowego. Skumulowana częstość rozwoju nadciśnienia ze stanu przednadciśnieniowego w czasie 5-letniej obserwacji wynosiła 25,3%, natomiast skumulowana częstość nadciśnienia u pacjentów z HU (n = 726) była istotnie wyższa niż u osób bez HU (n = 2858; 30,7% vs. 24,0%; p < 0,001). W badaniu *Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni* (PAMELA) 2045 osób poddano szczegółowej ocenie profilu ryzyka CV, w tym sUA, czynników metabolicznych, nerkowych czy zmiennych antropometrycznych, wskaźnika masy lewej komory (LV, *left ventricle*), jak również ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, w domu i w ambulatoryjnym pomiarze BP. Pacjentów obserwowano przez średnio 16 lat. Nowo rozpoznane nadciśnienie stwierdzano wówczas, gdy wartości skurczowego BP (SBP) lub rozkurczowego BP (DBP) przekraczały górne granice normy. W czasie kolejnych wizyt lub po wprowadzeniu terapii hipotensyjnej wzrost stężenia sUA o 1 mg/dl wiązał się z istotnym wzrostem ryzyka rozwoju nowego nadciśnienia tętniczego na podstawie pomiarów domowych lub ambulatoryjnych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,34; 95-procentowy przedział ufności [95% CI, *confidence interval*] 1,06–1,7; p = 0,015; OR 1,29; 95% CI 1,05–1,57; p = 0,014, odpowiednio) [85]. Warto zauważyć, że było to pierwsze badanie, które uwzględniło sUA wśród innych czynników w algorytmie oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Hiperurykemia i zespół metaboliczny

Jak wspomniano, niektóre badania wykazały, że stężenie sUA wiąże się z zespołem metabolicznym, wysokim BMI, dużym obwodem talii, wysokim stężeniem glikemii na czczo oraz dyslipidemią [92]. Wyniki te, łącznie z faktem, iż obniżanie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) przynosi korzyści pacjentom z wysokim ryzykiem CV, skłoniło kolejne grupy badaczy do przeanalizowania, czy HU poprzedza wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL. Właściwie już Kuwabara i wsp. [61] potwierdzili, że podwyższone stężenie sUA zwiększa ryzyko wzrostu cholesterolu frakcji LDL zarówno u mężczyzn (OR 1,159 na 1 mg/dl wzrostu; 95% CI 1,009–1,331; p = 0,037), jak i u kobiet (OR 1,215; 95% CI 1,061–1,390; p = 0,005), jak również hipertriglicydemii [61].

Hiperurykemia i przewlekła choroba nerek — „co było pierwsze”?

Pierwsze obserwacje dotyczące możliwej przyczynowej roli sUA w CKD zostały potwierdzone w dużych badaniach klinicz-

nych, w tym w NHANES oraz *German Chronic Kidney Disease* (GCKD) [93, 94]. Dane z niemieckiego rejestru potwierdziły występowanie dny u 24,3% pacjentów z CKD. Częstość występowania dny jest istotnie wyższa u osób z szacowaną GFR (eGFR, *estimated GFR*) < 30 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m² [94]. Wyniki metaanalizy zawierającej 18 badań prospektywnych (n = 431 000) potwierdziły, że HU przepowiada pojawienie się CKD oraz obniżenie GFR [95]. Co więcej, HU pełni kluczową rolę w rozwoju i progresji CKD. Pozostaje też niezależnym czynnikiem progresji CKD, nawet po korekcy względem wszelkich klasycznych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz i dyslipidemia. Związek ten został potwierdzony u pacjentów z nefropatią IgA, nefropatią cukrzycową, po przeszczepach narządów oraz w autosomalnej dominującej wielotorbielowości nerek [96–99]. Warto zwrócić uwagę, że u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłową funkcją nerek zaobserwowano związek między sUA i prawdopodobieństwem obniżenia eGFR. Efekt ten był widoczny przy stężeniu sUA od 5,5 mg/dl u mężczyzn i od 5,0 mg/dl u kobiet [100].

Ponieważ patogenezą HU jest złożona, a wiele czynników wpływających na rozwój CKD jest już dobrze opisanych, pytanie „co było pierwsze?” pozostaje otwarte [95]. Warto zauważyć, że nadciśnienie może powodować CKD i przez to upośledzać funkcję nerek. Co więcej, terapia lekami moczopędnymi może istotnie zwiększać stężenie sUA. Jednak w obserwacjach długoterminowych dotyczących osób zdrowych wykazano jednoznaczny związek między sUA i CKD [53, 101].

„Paradoks kwasu moczowego”

Dobrze znany jest związek między HU i CAD, ale warto również wspomnieć, że wysokie stężenie sUA jest silnie związane z chorobą tętnic szyjnych oraz otępieniem naczyniowym [51, 102].

W badaniu Ruggiero i wsp. [103] (n = 1016) u starszych pacjentów z otępieniem stwierdzano wyższe stężenie sUA. U chorych z najwyższymi stężeniami sUA stwierdzono większe prawdopodobieństwo rozwoju otępienia (OR 3,32; 95% CI 1,06–10,42) [103]. Z kolei niektóre badania wskazują, że HU może zmniejszać ryzyko chorób neurologicznych, szczególnie choroby Parkinsona i Alzheimerera, oraz otępienia naczyniowego i nienaczyniowego [104], a także osteoporozy [105]. Ten tak zwany „paradoks kwasu moczowego” jest szeroko dyskutowany w piśmiennictwie [4].

Hiperurykemia a punkty końcowe — wysokie stężenia sUA oraz ich wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Hiperurykemia a śmiertelność

W badaniu NHANES wykazano zwiększone ryzyko śmiertelności całkowitej i sercowej u pacjentów z podwyższonym stężeniem sUA. Związek ten pozostawał znamienny po sko-

rygowaniu względem różnych czynników, w tym demograficznych czy chorób współistniejących [106]. W badaniu PAMELA pacjenci byli losowo rekrutowani z populacji ogólnej i poddani bardzo szczegółowej ocenie profilu ryzyka CV. Przeprowadzono u nich także badanie echokardiograficzne i pomiary BP poza gabinetem lekarskim. Analiza danych sugeruje wartość graniczną sUA wynoszącą 5,4 mg/dl, zapewniającą najlepszy stosunek czułości do specyficzności badania w prognozowaniu ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, oraz 4,9 mg/dl dla śmiertelności całkowitej [85]. Na podstawie danych z *Preventive Cardiology Information System* (PreCIS) 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, BMI, obwodu talii, BP, obciążenia CVD, eGFR, stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu, stężenia glukozy) stężenie sUA nadal pozostało istotnym czynnikiem ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,26; 95% CI 1,15–1,38; $p < 0,001$). Warto zauważyć, że korelacja ta była widoczna niezależnie od stosowania leków moczopędnych.

Co ciekawe, włączenie sUA do modelu szacowania ryzyka zawierającego elementy ze skali ryzyka Framingham, elementów zespołu metabolicznego oraz stężenia fibrynogenu, znacznie poprawiło jego dokładność [107]. W grupie 51 297 mężczyzn, włączonych do prospektywnego badania *Health Professionals Follow-up Study*, wyższe ryzyko śmiertelności ogólnej wiązało się z występowaniem dny moczanowej. Co ciekawe, wśród mężczyzn bez wcześniejszej CAD zwiększone ryzyko zgonu wiązało się przede wszystkim ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto u mężczyzn z rozpoznaną dną moczanową stwierdzono większe ryzyko MI niezakończono zgonem niż u mężczyzn bez rozpoznanej dny (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,59; 95% CI 1,04–2,41) [108]. W kolejnym, dużo większym badaniu przeprowadzonym w *Chang Gung Memorial Hospital* na Tajwanie, w którym uczestniczyło 354 110 osób bez rozpoznanej dny moczanowej, zarówno pacjenci z wysokim, jak i niskim stężeniem sUA charakteryzowali się wyższym ryzykiem śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej [109]. Zwiększone ryzyko zgonu zaobserwowano wśród chorych z wysokim stężeniem sUA i HF [110]. Wyniki dużej analizy retrospektywnej obejmującej pacjentów z objawową HF wykazały, że obecność HU istotnie wiązała się ze zwiększoną częstością przyjęć z powodu HF lub zgonem [111].

Hiperurykemia a ostry zawał serca i udar

Krishnan i wsp. [112] potwierdzili niezależny wpływ HU na ryzyko ostrego MI. Co ciekawe, dnawe zapalenie stawów wiązało się ze zwiększonym ryzykiem ostrego MI, czego nie tłumaczyły dobrze znane powiązania z innymi chorobami współistniejącymi, tj. upośledzoną czynnością nerek, zespołem metabolicznym, tradycyjnymi czynnikami ryzyka

CV, a także stosowaniem leków moczopędnych. Wyniki te skłoniły do dalszych badań, w których sUA i nieleczone dna zostały wskazane jako niezależne markery prognostyczne dla śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej u pacjentów z niedawno przebyłym ostrym MI [112].

W *Rotterdam Study* (n = 4385) wśród pacjentów bez przebytego MI lub udaru na początku badania 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 niedokrwiennego i 1,68 (0,68–4,15) w przypadku udaru krwotocznego [102]. Tscharré i wsp. [113] sugerują 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, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. Pacjenci z HU charakteryzowali się 1,6-krotnie zwiększonym RR zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,005$) i 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem MI ($p = 0,032$) [113]. W niewielkim badaniu (n = 140) zaobserwowano, że częstość występowania zwapnień wieńcowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w CAD była większa u pacjentów z HU z bezobjawowym odkładaniem się kryształów MSU, w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi stężeniami sUA lub HU bez depozytów kryształów [114].

W analizie dużego szwedzkiego rejestru (n = 417 734) obejmującego pacjentów poddanych regularnym badaniom kontrolnym zasugerowano, że umiarkowane stężenia sUA wiązały się ze zwiększoną częstością występowania MI, udarów i zastoinowej HF u osób w średnim wieku bez wcześniejszej CVD [115]. Ostatecznie, sUA było dodatnio skorelowane z obecnością ($p = 0,0001$), liczbą ($p = 0,001$), wielkością ($p = 0,001$) oraz lokalizacją zawałów lakunarnych (LI, *lacunar infarcts*) w zwojach podstawy mózgu ($p = 0,0038$), substancji głębokiej (DWM, *deep white matter*) ($p < 0,0001$) i moście ($p = 0,0156$), morfologicznie charakteryzujących się miażdżycą oraz stwardnieniem naczyń. Co ciekawe, występowanie LI rosło, począwszy od stężenia sUA wynoszącego 5,7 mg/dl [116]. Obecność HU może znacznie zwiększać ryzyko udaru, nawet u pacjentów z niskim ryzykiem migotania przedsionków, dlatego może stanowić niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu w przypadku osób z HU.

Leczenie pacjentów z HU oraz incydenty sercowo-naczyniowe – allopuryinol i febuksostat

Inhibitory oksydazy ksantowej, zwłaszcza allopuryinol, są obecnie zalecane jako **leki pierwszego rzutu w obniżaniu**

stężenia kwasu moczowego. Optymizm związany z febuksozostatem został jednak ostudzony przez niedawno opublikowane wyniki badania *Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities* (CARES) dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego febuksostatu i allopurynolu u pacjentów z dną i CVD [117].

Allopurynol — wpływ XO1 na incydenty sercowo-naczyniowe

Allopurynol i śmiertelność

Wiedza na temat skuteczności XO1 sprawia, że pozostają one w ścisłym kręgu zainteresowań badaczy [118–126]. Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy HU/dną a incydentami sercowo-naczyniowymi pozostaje jednak kontrowersyjny, głównie z powodu zakłócających zmiennych i wspólnych czynników etiologicznych tych stanów [4, 126–128].

Wpływ XO1 na śmiertelność ogólną i śmiertelność sercowo-naczyniową wynika prawdopodobnie z ich silnego działania antyoksydacyjnego, dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu [129, 130]. Wśród potencjalnych mechanizmów należy zwrócić uwagę na dysfunkcję śródbłonna i stan zapalny o niskim stopniu aktywności [7, 131]. Warto zauważyć, że XO w wysokich stężeniach sprzyja stresowi oksydacyjnemu i uwydatniają dysfunkcję śródbłonna. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę XO w różnych postaciach niedokrwienych i innych typach uszkodzeń tkanek i naczyń, procesach zapalnych czy przewlekłej HF [132].

W badaniu analizującym bazę danych (n = 7135) częstość zdarzeń CV wynosiła 74,0 (95% CI 61,9–66,1)/1000 osobolat w grupie przyjmującej 100 mg allopurynolu, 69,7 (95% CI 49,6–89,8) w grupie przyjmującej 200 mg allopurynolu i 47,6 (95% CI 38,4–56,9) w grupie przyjmującej ≥ 300 mg allopurynolu [133]. Co więcej, przyjmowanie allopurynolu w dużych dawkach, zdefiniowanych jako ≥ 300 mg/d. vs. < 299 mg/d., wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany HR 0,65, 95% CI 0,42–0,99) [7, 134]. W kolejnym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Dubreuil i wsp. [135] rozpoczęcie leczenia allopurynolem wiązało się z obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 11% u pacjentów z HU i o 19% u pacjentów z dną.

Allopurynol i CAD

Kluczową rolę 6-tygodniowego leczenia allopurynolem (600 mg/d.) vs. placebo wykazano w niewielkim randomizowanym badaniu kontrolnym (RCT, *randomized controlled trial*) z udziałem 65 pacjentów (w wieku 18–85 lat), z udokumentowaną w angiografii CAD, dodatkowym wysiłkowym i stabilną przewlekłą dławicą piersiową. W badaniu tym allopurynol vs. placebo zwiększył medianę czasu do

obniżenia ST do 298 s (zakres międzykwartylowy [IQR, *interquartile range*] 211–408) vs. 249 s (IQR 200–375; p = 0,0002) [136]. Podobnie, wyniki małego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo (n = 65) u pacjentów z CAD i przerostem LV [137] wykazały znaczne zmniejszenie masy LV i objętości skurczowej LV u pacjentów otrzymujących 600 mg allopurynolu vs. placebo ($-5,2 \pm 5,8$ g vs. $-1,3 \pm 4,48$ g; p = 0,007; $-2,81 \pm 7,8$ ml vs. $+1,3 \pm 7,22$ ml, odpowiednio p = 0,047) [137]. Higgins i wsp. [138] w systematycznym przeglądzie i metaanalizie 40 badań potwierdzili, że XO1 poprawiają funkcję śródbłonna i zmniejszają stężenie markerów stresu oksydacyjnego [138]. Opisano zależny od dawki związek allopurynolu z funkcją śródbłonna, ilustrując wpływ naczyniowego stresu oksydacyjnego [139].

Allopurynol i zastoinowa HF

W dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u pacjentów z HF i dną moczaniową (n = 25 090) ponad 30-dniowa terapia za pomocą XO1 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 redukcją śmiertelności ogólnej (skorygowany RR 0,74; 95% CI 0,61–0,90; p < 0,001) [111]. Odwrotnie, w badaniu *Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure* (OPT-CHF) nie zaobserwowano poprawy klinicznej w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów (n = 405) z umiarkowaną do ciężkiej HF (klasa III/IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [NYHA, *New York Heart Association*]) z powodu dysfunkcji skurczowej. Wyniki badania EXACT-HF (n = 253), obejmujące pacjentów z objawową HF, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) $\leq 40\%$, otrzymujących allopurynol (600 mg/d.) przez 24 tygodnie, nie wykazały poprawy w zakresie LVEF i żadnej znaczącej różnicy między pacjentami stosującymi allopurynol i placebo (pogorszenie: 45% vs. 46%, niezmiennione: 42% vs. 34%, poprawa: 13% vs. 19%, odpowiednio; p = 0,68) [140].

Co ciekawe, analiza *post-hoc* badania OPT-CHF sugerowała, że redukcja stężenia sUA w wyniku stosowania oksypurynolu korelowała z korzystną odpowiedzią kliniczną [141–144] oraz że sUA może służyć jako biomarker do celowanego zahamowania XO w zastoinowej HF. Wyniki te obrazują potencjalny korzystny wpływ wczesnej interwencji poprzez wdrożenie ULT u pacjentów z zastoinową HF.

Allopurynol i nadciśnienie tętnicze

W wielu badaniach oceniano wpływ XO1 na nadciśnienie. Według danych *UK Clinical Practice Research Datalink* stosowanie allopurynolu było niezależnie związane z obniżeniem zarówno SBP, jak i DBP [145]. W krótkoterminowym badaniu wstępne wyniki uzyskane u młodzieży z nowo rozpoznany nadciśnieniem wykazały, że leczenie XO1 spowodowało obniżenie BP. Leczenie allopurynolem (200 mg

dwa razy na dobę przez 6 tygodni) w porównaniu z placebo powodowało średnią zmianę wartości SBP (-6,9 mm Hg; 95% CI od -4,5 do -9,3 mm Hg vs. -2,0 mm Hg; 95% CI od 0,3 do -4,3 mm Hg; $p = 0,009$) i DBP (-5,1 mm Hg; 95% CI od -2,5 do -7,8 mm Hg vs. -2,4 mm Hg; 95% CI od 0,2 do -4,1 mm Hg; $p = 0,05$) [146]. W metaanalizie 10 badań klinicznych z udziałem 738 osób leczonych allopurynolem zaobserwowano obniżenie SBP o 3,3 mm Hg (95% CI 1,4–5,3 mm Hg; $p = 0,001$) i DBP o 1,3 mm Hg (95% CI 0,1–2,5 mm Hg; $p = 0,03$) [147]. Wyniki te wskazują na możliwość nowego podejścia terapeutycznego, które wymaga potwierdzenia w przyszłych większych badaniach klinicznych.

Nie wiadomo, czy sUA stanowi przyczynowy czynnik podwyższenia BP i upośledzonej podatności naczyń. Należy jednak wspomnieć o badaniu, w którym u leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym allopuryinol zwiększył podatność aorty niezależnie od zastosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [148]. Ta obserwacja pozostaje w zgodzie z faktem, że hamowanie XO za pomocą allopuryinolu znacząco zmniejsza odbicie fali tętniczej oceniane na podstawie wskaźnika wzmocnienia, wykładnika sztywności tętnic u osób po udarze mózgu [149].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, u dzieci otyłych ze stanem przednadciśnieniowym, w wieku 11–17 lat, testowano dwie strategie redukcji stężenia sUA z użyciem XO1 lub probenecydu. Wśród pacjentów stosujących ULT zaobserwowano obniżenie SBP o 10,2 mm Hg i DBP o 9,0 mm Hg. Stosowanie ULT spowodowało również znaczne zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego. Dane te wskazują, że przynajmniej u młodych pacjentów ze stanem przednadciśnieniowym stężenie sUA wpływa na wartość BP, które może być znacznie zmniejszone dzięki zastosowaniu ULT [147, 150].

W nowej retrospektywnej analizie badania *Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE studies)* oceniono roczne łączne wystąpienie MACE, zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów po ostrym MI stosujących inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*), taki jak zofenopril lub kaptopril, łącznie z XO1. Wskaźnik przeżycia wolnego od MACE był istotnie wyższy w grupie przyjmującej XO1 niż w grupie stosującej ACEI bez XO1 (HR 2,29; 1,06–4,91; $p = 0,034$). Czas przeżycia bez zdarzeń był również dłuższy u chorych leczonych zofenoprilem i XO1 niż u pacjentów przyjmujących placebo lub inne ACEI bez XO1 (test *log rank*; $p = 0,033$) [151]. Korzystny wpływ stosowania XO1 na przeżycie udowodniono również w innych RCT i badaniach kohortowych [152]. W niedawno opublikowanym w „*Hypertension*” badaniu przyjmowanie allopuryinolu wiązało się z obniżeniem ciśnienia krwi u nastolatków i znacznie niższym ryzykiem udaru mózgu (HR 0,50; 95% CI 0,32–0,80) oraz poważnych zdarzeń sercowych (HR 0,61; 95% CI 0,43–0,87). Leczenie wysokimi dawkami, tj.

≥ 300 mg na 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).

Podsumowując, obniżenie stężenia sUA, osiągnięte w czasie stosowania ULT, głównie XO1, jest zasadniczo związane z poprawą rokowania sercowo-naczyniowego oraz poprawą kontroli BP [62, 118], ale konieczne są dalsze duże badania kliniczne [128]. Niemniej jednak allopuryinol może być również rozważany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową HU, szczególnie w grupie wysokiego ryzyka CV. Wśród leków stosowanych w terapii chorób współistniejących z HU należy zwrócić szczególną uwagę na preparaty mogące potencjalnie wpływać na sUA (tab. 1) [153–159].

Allopuryinol i funkcja nerek

Od dawna wiadomo, że terapia XO1 może zasadniczo poprawić funkcję nerek [4]. Kompleksowa metaanaliza RCT wykazała statystycznie istotną poprawę w zakresie eGFR i stężenia kreatyniny w surowicy w czasie stosowania ULT, wskazując szczególnie na strategię opartą na allopuryinolu [160]. Goicoechea i wsp. [161] udokumentowali wolniejszy postęp CKD i zmniejszenie częstości występowania białkomoczu wśród osób losowo przydzielonych do grupy przyjmującej XO1 vs. placebo. Inna metaanaliza potwierdziła, że stosowanie ULT zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) o 55% (RR 0,45; 95% CI 0,31 ± 0,64) i 41% (RR 0,59; 95% CI 0,37 ± 0,96, odpowiednio) w porównaniu ze standardowym leczeniem lub przyjmowaniem placebo [162]. Siu i wsp. [163] wykazali obniżenie stężenia sUA i zachowanie czynności nerek u pacjentów leczonych XO1 po 12 miesiącach. Metaanaliza 12 badań przeprowadzona przez Sampsona i wsp. [164] ($n = 1187$) wykazała poprawę czynności nerek ocenianej na podstawie zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy i zwiększenia eGFR w czasie stosowania ULT 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 ULT ze stężeniem sUA < 6 mg/dl wykazano 37-procentową redukcję zdarzeń zdefiniowanych jako spadek GFR o co najmniej 30% lub schyłkowa niewydolność nerek [165].

Febuksostat – powoduje więcej szkody niż przynosi korzyści u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym

W 2009 r., Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła nowy lek – febuksostat. Jest to niepurynowy XO1, który zapewnia wysoce selektywne i silne hamowanie XO oraz większą aktywność hipouretyczną w porównaniu z powszechnie stosowanymi dawkami allopuryinolu. Nieoczekiwanie, w 2017 r. FDA

wydała ostrzeżenie, że wstępne wyniki badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa leku wskazują na zwiększone ryzyko zgonu sercowego w czasie terapii febeksostatem w porównaniu z allopurynolem. Pierwsze doniesienia sugerowały nieznacznie wyższy odsetek zdarzeń CV w grupie stosującej febeksostat [166]. Zaprojektowano zatem duże badanie kliniczne z odpowiednią mocą — CARES — w celu zbadania, czy febeksostat nie ustępuje (*non-inferiority*) allopurynowi w odniesieniu do MACE u pacjentów z dną i wysokim ryzykiem CV [117]. W międzyczasie metaanaliza 35 badań nie wykazała istotnej różnicy między febeksostatem a allopurynolem w częstości zdarzeń CV (RR 1,69; 95% CI 0,54–5,34; $p = 0,37$) [126]. Ponadto stosowanie febeksostatu z ULT zmniejszyło tempo pogorszenia czynności nerek u osób z dną [167]. W wielośrodkowym badaniu FEATHER, w którym pacjenci ($n = 467$) byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej febeksostat lub placebo przez 108 tygodni, febeksostat nie zmniejszał tempa pogorszenia się czynności nerek, u pacjentów z 3. stopniem CKD i bezobjawową HU [168].

Co ciekawe, podczas sesji naukowych Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2018 r. ogłoszono wyniki badania FREED, w którym ponad 1000 starszych pacjentów z HU (sUA > 7,0 mg/dl do 9,0 mg/dl), z jednym lub więcej czynników ryzyka udaru, CVD lub choroby nerek, stosowało febeksostat (do 40 mg/d.) lub nie stosowało febeksostatu (brak leczenia lub mała dawka allopurynowu 100 mg/d.). Przyjmowanie febeksostatu spowodowało obniżenie stężenia sUA do wartości $4,5 \pm 1,5$ mg/dl, podczas gdy w grupie bez febeksostatu osiągnięto jedynie $6,76 \pm 1,45$ mg/dl. Po 3 latach w grupie leczonej febeksostatem zaobserwowano 25-procentową redukcję ryzyka względnego punktu końcowego złożonego ze zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, incydentów naczyniowo-mózgowych, CAD niezakończony zgonem, HF wymagającej hospitalizacji, miażdżycy wymagającej leczenia, niewydolności nerek i migotania przedsionków, w porównaniu z grupą nie stosującą febeksostatu. Febeksostat zapobiegał również rozwojowi i postępowi CKD w tym badaniu. Warto zauważyć, że pogorszenie funkcji nerek było jedynym zdarzeniem istotnie różnym pomiędzy grupami — 16,2% w grupie febeksostatu vs. 20,5% w grupie kontrolnej (HR 0,745; 95% CI 0,562–0,987). Nie zaobserwowano różnicy w częstości zdarzeń CV w grupie febeksostatu w porównaniu z grupą kontrolną. Należy jednak wspomnieć, że jedynie 27% pacjentów w grupie bez febeksostatu otrzymywało allopuryinol, konieczne są więc dalsze badania w celu potwierdzenia tych wyników [Kijoma S, Kongres ESC 2018]. Pozostaje pytanie, czy zmiany dotyczące śmiertelności w badaniu CARES wynikają z korzystnego wpływu allopurynowu czy też szkodliwego działania febeksostatu?

W ostatnim podsumowaniu wyników 32-miesięcznej obserwacji ($n = 6190$) badacze CARES potwierdzili, że

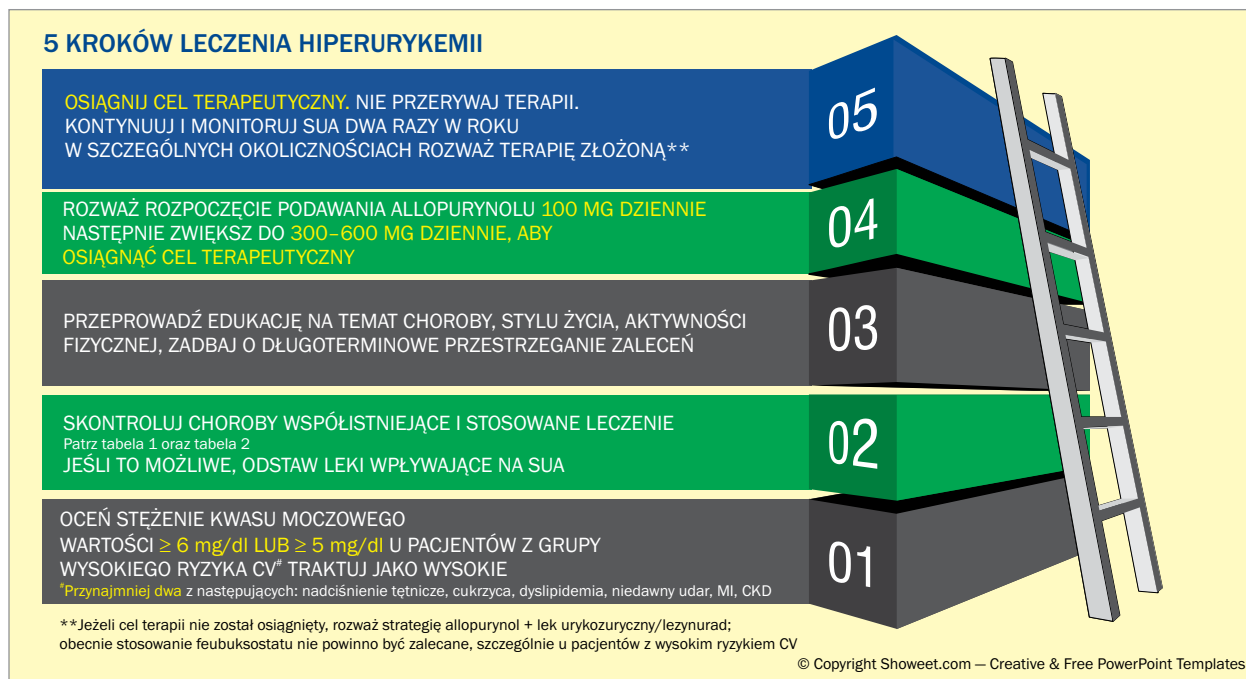
śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych była wyższa w grupie febeksostatu niż w grupie allopurynowu (HR dla zgonu z dowolnej przyczyny: 1,22, 95% CI 1,01–1,47; HR dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: 1,34; 95% CI 1,03–1,73) [117].

Pierwsze RCTs trzeciej fazy, niestety o niewystarczającej mocy, dostarczyły fałszywej nadziei, że febeksostat jest bezpieczny, co umożliwiło jego rejestrację przez FDA. W rezultacie febeksostat w ciągu ostatniej dekady został przepisany setkom tysięcy pacjentów, którzy nie byli świadomi potencjalnego zagrożenia. Od czasu ostatniego raportu CARES opublikowanego w 2018 r. pojawiły się mocne dowody na to, że istotny negatywny wpływ febeksostatu na układ sercowo-naczyniowy znacznie przewyższa wszelkie korzyści kliniczne [117]. Dlatego też, na podstawie wyników dobrze przeprowadzonego badania CARES nie zaleca się leczenia febeksostatem pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Strategie postępowania — obowiązujące zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z podwyższonym stężeniem sUA (ryc. 3)

Podstawowym celem leczenia HU jest obniżenie stężenia sUA (**KROK 1**). Pomiar sUA stanowi jedno z rutynowych badań u pacjentów z nadciśnieniem zalecanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego.

W prezentowanych zaleceniach, opartych na dostępnych danych i licznych wytycznych, rekomenduje się wartości docelowe stężenia sUA < 6 mg/dl (360 μ mol/l), podobnie jak w opublikowanych w 2016 r. wytycznych na temat postępowania u pacjentów z dną stosujących ULT. Stężenie UA powinno być monitorowane i utrzymywane w zakresie < 6 mg/dl [169]. Jest to zgodne z wytycznymi *American College of Rheumatology* (ACR) z 2012 r., w których zaleca się terapię obniżającą stężenie sUA u osób z objawową HU i ustala wartość docelową sUA < 360 μ mol/l (6 mg/dl) u wszystkich pacjentów w trakcie terapii [170]. Według Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego leczenie dny przez reumatologów z Wielkiej Brytanii jest zgodne z wytycznymi. Warto zauważyć, że wytyczne z 2016 r. wskazują na niższą docelową wartość sUA (< 5 mg/dl; 300 μ mol/l) u chorych z ciężką dną moczanową w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów, zwłaszcza gdy występują guzki dnawe, przewlekła artropatia lub częste napady dny, leczenie i utrzymywanie niskiego stężenia sUA powinno być prowadzone do całkowitego rozpuszczenia kryształów moczanych i ustąpienia objawów dny. Z kolei Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne zaleca wartość sUA < 5 mg/dl dla wszystkich pacjentów z dną [171]. Warto zauważyć, że w badaniu PAMELA potwierdzono korzyści z utrzymywania stężenia sUA na poziomie ok. 5 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem CV. Na podstawie aktualnej wiedzy należy



Rycina 3. Postępowanie u pacjentów w hiperurykemią; CV – sercowo-naczyniowe; CKD – przewlekła choroba nerek; MI – zawał serca, SUA – stężenie kwasu moczowego w surowicy

zatem rozważyć docelowe stężenie $sUA < 5$ mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem CV, obejmującym co najmniej dwa z następujących czynników: nadciśnienie, cukrzycę, dyslipidemię, niedawny udar lub MI, CKD. Mimo to nadal bardzo potrzebne są dobrze zaplanowane duże badania kliniczne, które potwierdzą tę opinię.

Optymalizując strategię postępowania w HU, należy zwrócić szczególną uwagę na najważniejsze leki, które mogą znacząco wpływać na sUA , przepisywane ze względu na choroby współistniejące (tab. 1, **KROK 2**). Trzeba podkreślić, że liczne dane z piśmiennictwa potwierdzają, iż z jednej strony HU współistnieje z wieloma zaburzeniami mikronaczyniowymi i makronaczyniowymi, w tym z nadciśnieniem [4], zespołem metabolicznym [48], CKD [53] lub innymi CVD [54, 55], a z drugiej – choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU [4]. W związku z tym skuteczne leczenie chorób współistniejących powinno stanowić integralną część terapii HU (tab. 2).

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, także w Wielkiej Brytanii, mniej niż połowa pacjentów osiąga docelowe wartości sUA w ciągu 12 miesięcy. Dokładnie wartości $sUA \leq 6$ mg/dl i < 5 mg/dl zostały uzyskane odpowiednio przez 45% i 25% pacjentów [172]. W badaniu kohortowym obejmującym 6042 osób wśród 1035 chorych przyjmujących allopurynol mniej niż połowa (44,7%) osiągnęła docelowe wartości sUA [133].

Dlatego też wydaje się, że zarówno pacjenci, jak i lekarze często nie doceniają HU. Ważnym krokiem w kierunku skuteczniejszej terapii HU/ /dny w rutynowej praktyce kli-

nicznej jest poprawa przestrzegania zaleceń, podnoszenie świadomości na temat HU i chorób towarzyszących, zachęcanie do ich monitorowania i leczenia, a także budowanie wielodyscyplinarnych zespołów ds. diagnostyki i strategii postępowania w HU (**KROK 3**).

Zmiany stylu życia (KROK 3)

Do elementów, które mogą mieć negatywny wpływ na sUA , należą: dieta niskosodowa [173], duże spożycie czerwonego mięsa i owoców morza, alkohol, fruktoza i napoje słodzone [174]. Składniki diety, które powodują obniżenie stężenia sUA , to kawa, produkty mleczne i wiśnie [155, 175], jak również kwas askorbinowy [176]. Niektóre badania potwierdziły także, że należy polecać dążenie do spadku masy ciała i regularną aktywność fizyczną [177, 178]. Dlatego też należy polecać utrzymywanie prawidłowej masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej pacjentom z HU. Pacjenci z wysokim stężeniem sUA powinni unikać alkoholu, produktów bogatych we fruktozę oraz produktów pochodzenia zwierzęcego bogatych w puryny.

Inhibitory oksydazy ksantynowej – terapia pierwszego rzutu (KROK 4)

Jak wspomniano, XO1, zwłaszcza allopurynol, są zalecane jako **ULT pierwszego rzutu**. Allopurynol jest szybko metabolizowany do oksypurynolu, który jest eliminowany przez nerki, dlatego też wymaga dostosowania dawki zgodnie z funkcją nerek [169]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego allopurynolu u pacjentów z CKD maksymalna

dawka powinna zostać dostosowana do wartości eGFR [169]. Należy rozważyć początkową dawkę allopurynolu 100 mg na dobę, a następnie stopniowo zwiększać dawkę do 300–600 mg dziennie, aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego stężenia sUA [169].

Zgodnie z wynikami metaanalizy, obejmującej 15 prac dotyczących allopurynolu, 44,4% pacjentów osiągnęło cel terapeutyczny sUA w czasie tego leczenia, a średnie zmniejszenie stężenia sUA wyniosło 33,8% [179]. W przypadkach braku możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego sUA należy zmienić leczenie na terapię złożoną benzbromarone z allopurynolem lub bez niego (**KROK 5**), z wyjątkiem pacjentów z eGFR < 30 ml/min [180]. Chociaż istnieje coraz więcej dowodów na korzyści ze stosowania allopurynolu w dużych dawkach, ≥ 600 mg na dobę, zwłaszcza u pacjentów z wysokim stężeniem sUA, nadal należy pamiętać o możliwości występowania rzadkich powikłań. Można rozważyć bardzo powolne zwiększanie dawki w celu osiągnięcia celów terapeutycznych, szczególnie u osób z nadwrażliwością na allopurynol lub z ciężkimi skórny reakcjami alergicznymi (SCARs, *severe cutaneous allergic reactions*), które zwykle występują po 8 tygodniach leczenia [181–183]. Kilka czynników przyczynia się do rozwoju tego zespołu, w tym wysokie dawki początkowe, CKD, równoległe stosowanie leków moczopędnych, obecność HLA-B*5801 [184, 185].

Jak wspomniano, XO1 poprawiają funkcję śródbłonna [138, 186], obniżają stężenie markerów stresu oksydacyjnego, poprawiają funkcję serca, w tym LVEF [187], wskaźnik sercowy [187], objętość końcowoskurczową [188] i wydajność mięśnia sercowego [189]. Stosowanie allopurynolu może być zatem rozważane u osób z nadciśnieniem tętniczym z bezobjawową HU, zwłaszcza z towarzyszącymi CVD. Chociaż przyjmowanie dużych dawek allopurynolu, tj. ≥ 300 mg/d., wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [7, 134], rozważenie optymalnej dawki wydaje się być istotne przy planowaniu przyszłych badań.

Febuksostat

Febuksostat jest niepurynowym XO1, metabolizowanym w wątrobie i wydalany przez nerki. Jednym z działań niepożądanych febuksostatu są reakcje skórne. Jeszcze nie tak dawno febuksostat mógł być rozważany w sytuacjach, w których nie było możliwe osiągnięcie celów terapeutycznych za pomocą stosowania allopurynolu. Zgodnie z metaanalizą 16 prac, opisujących terapię febuksostatem, 70,3% pacjentów przyjmujących lek osiągnęło cele terapeutyczne sUA (6 mg/dl), a obniżenie stężenia sUA wyniosło 45,3% względem wartości wyjściowych [179]. W pierwszych badaniach pacjenci stosujący febuksostat (w dawce ≤ 120 mg/d.) osiągnęli lepsze wyniki niż chorzy przyjmujący allopurynol (dawka ≤ 300 mg/d.) pod względem prawdopodobieństwa uzyskania zalecanego celu dla stężenia sUA (OR 2,64; 95% CI 1,74–4,01) i odsetkowej redukcji stężenia sUA (średnia

różnica: 13,08; 95% CI 7,6–18,55). Ponadto febuksostat wykazywał większą skuteczność niż allopurynol u pacjentów z CKD (OR 0,85; 95% CI 0,75–0,97) [120, 179].

Jednak obawy dotyczące bezpieczeństwa pojawiły się już po opublikowaniu wyników badania u pacjentów z dną i CVD. Ze względu na znacznie wyższą śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w grupie leczonej febuksostatem w porównaniu z allopurynolem [117], febuksostat nie może być zalecany, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Lezynurad

Lezynurad jest doustnym wybiórczym inhibitorem nerkowego transportera URAT1 oraz OAT4, który powoduje zwiększone wydalanie UA w nerkach, obniżając stężenie sUA poprzez hamowanie jego reabsorpcji. Zalecaną dawką jest 200 mg na dobę w połączeniu z XO1 u pacjentów, którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych. Lezynurad zwiększa skuteczność XO1 w porównaniu z monoterapią oraz zapobiega konieczności stosowania maksymalnych dawek XO1 [190]. W badaniu CLEAR stosowanie lezynuradu w dawce 200 mg i 400 mg łącznie z allopurynolem powodowało istotny wzrost odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości sUA w porównaniu z monoterapią allopurynolem (odpowiednio 54,2%, 59,2% i 27,9%; $p < 0,0001$) [191]. Podobnie w badaniu CRYSTAL terapia łączona lezynuradem w dawkach 200 mg i 400 mg z maksymalną dawką febuksostatu przez 12 miesięcy, w porównaniu z monoterapią fenbeksostatem, była bardziej skuteczna w osiąganiu celów terapeutycznych [192, 193].

Podsumowując, lezynurad w połączeniu z allopurynolem stanowi nową alternatywę leczenia HU u dorosłych pacjentów z dną moczaniową, którzy nie osiągają docelowych wartości sUA w czasie monoterapii allopurynolem [194]. Wyniki trzech prób klinicznych dotyczących skuteczności lezynuradu sugerują, że terapia złożona z lezynuradu i allopurynolu lub febuksostatu jest bardziej skuteczna niż monoterapia XO1 w obniżaniu stężenia sUA. Jednak leczenie to zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami. Dlatego też zaleca się stosowanie lezynuradu doustnie w dawce 200 mg raz na dobę, w skojarzeniu z XO1, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (tj. eGFR > 45 ml/min) w przypadkach niewystarczająco kontrolowanej HU związanej z dną (**KROK 5**) [193].

Po trwałym osiągnięciu celu terapeutycznego sUA dawka ULT powinna zostać utrzymana z jednoczesnym okresowym monitorowaniem sUA dwa razy w roku i takie postępowanie należy prowadzić bezterminowo (**KROK 5**).

Wiele niewyjaśnionych pytań — obszary wymagające dalszych badań

Właściwości prooksydacyjne i antyoksydacyjne sprawiają, że rola sUA jest złożona. Również niejasne pozostaje,

czy sUA jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, a kwestię tę dodatkowo komplikuje interakcja między sUA a, na przykład, funkcją nerek. Nie odkryto zatem dotychczas roli sUA u ludzi i jego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Przewaga XOI nad lekami urykozurycznymi, zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, wynika z potencjalnego hamowania wytwarzania ROS i jego działania antyoksydacyjnego. Cel leczenia oparty na rozpuszczalności UA może wymagać istotnego ponownego rozważenia, zwłaszcza że wyniki badania PAMELA wskazały na niższy klinicznie istotny poziom odcięcia dla stężenia sUA, tj. < 5 mg/dl, a nawet niższy u kobiet. Jak dotąd sUA nie jest uwzględniane w algorytmie oceny całkowitego ryzyka CV. Podsumowując, mimo że nie ma badań, aby poprzeć leczenie bezobjawowej HU, istnieje duża liczba dowodów na korzystny wpływ ULT na ryzyko zdarzeń CV. W związku z powyższym, należy zawsze rozważyć leczenie za pomocą XOI w grupie pacjentów z HU i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Najważniejsze zalecenia – najistotniejsze elementy w codziennej praktyce

Wyniki licznych badań epidemiologicznych wykazały, że HU istotnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i pozwala przewidzieć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także zachorowalność w takich chorobach, jak nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca. Fakt znacznego wzrostu częstości rozpoznawania nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego u zdrowych osób z podwyższonym stężeniem sUA po skorygowaniu względem dodatkowych czynników, sugeruje potencjalną rolę HU wśród pacjentów z CVD. Dlatego też wszystkie przedstawione tutaj rozważania wskazują na potrzebę zwrócenia większej uwagi na sUA podczas oceny pacjentów, nie tylko z punktu widzenia reumatologicznego, ale także w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego, w tym pomiarów eGFR [4, 195]. Może to odgrywać kluczową rolę w strategii zapobiegania i leczenia w najbliższej przyszłości. Potrzeba aktywnego poszukiwania czynników ryzyka CV u pacjentów z rozpoznaniem dny moczanowej jest zalecana zarówno przez ACR, jak i *European League Against Rheumatism* (EULAR) [169, 196, 197].

Podsumowując, poniżej przedstawiono najważniejsze wskazówki, które mogą być pomocne dla klinicystów zajmujących się leczeniem HU u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

- Każdy pacjent z HU powinien zostać poinformowany o lekach i czynnikach środowiskowych wpływających na HU, o chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Każdy pacjent powinien otrzymać precyzyjną informację na temat zalecanych modyfikacji stylu życia, w tym zmian w diecie, zmniejszenia masy ciała i przestrzegania zaleceń lekarskich.

- Zaleca się regularny umiarkowany nasilony wysiłek fizyczny.
- Jak ustalono, wysokie stężenie sUA u pacjentów obciążonych CVD umożliwia identyfikację grup wysokiego ryzyka, a stężenie kwasu moczowego, szczególnie w tej grupie chorych, należy regularnie monitorować.
- Zarówno pacjenci, jak i lekarze, w tym lekarze pierwszego kontaktu, powinni dążyć do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia sUA < 6 mg/dl; w poszczególnych przypadkach, np. w CVD, należy wziąć pod uwagę docelowe wartości sUA wynoszące < 5 mg/dl.
- Należy rozważyć rozpoczęcie terapii allopurynolem od dawki 100 mg dziennie, a następnie zwiększyć do 300–600 mg dziennie, aby osiągnąć cel terapeutyczny.
- Po osiągnięciu celu terapeutycznego sUA dawkę ULT należy utrzymać, okresowo monitorując sUA dwa razy w roku.
- Zaleca się dawki 300–600 mg allopurynolu na dobę, pod warunkiem dobrej tolerancji i skuteczności; w przypadku braku tolerancji lub skuteczności należy rozpocząć leczenie złożone, np. allopurynol + lek urykozuryczny/lezyneurad.
- U pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek otrzymujących leki moczopędne może być konieczne dostosowanie dawek allopurynolu do wartości eGFR.
- U pacjentów z HU przyjmujących leki moczopędne należy zmodyfikować leczenie.
- Nie należy stosować febuksostatu, szczególnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Konflikt interesów: Claudio Borghi: otrzymał honoraria wykładowe od firm: Menarini International, Berlin-Chemie, Servier, Takeda, Astellas, Novartis, Grunenthal, Sanofi; jest również członkiem Advisory Boards następujących firm: Menarini, Servier, Novartis, Grunenthal, BMS, Alfasigma; Andrzej Tykarski: otrzymał honoraria wykładowe od firm: Servier, Berlin-Chemie/Menarini, Egis, Biofarm, Krka, Gedeon Richter, Merck; Krystyna Widecka: nie zgłasza konfliktu interesów; Krzysztof J. Filipiak: otrzymał honoraria wykładowe od firm: Egis i Berlin-Chemie/Menarini; Justyna Domienik-Karłowicz: otrzymała honoraria of firmy Egis; Katarzyna Kostka-Jeziorny: otrzymała honoraria wykładowe od firmy Egis; Albert Varga: nie zgłasza konfliktu interesów; Miłosz Jaguszewski: otrzymał honoraria wykładowe od firm: Boehringer Ingelheim, Biotronic, St. Jude Medical, Abbott, Servier, AstraZeneca, Sandoz, Pfizer, Egis; Krzysztof Narkiewicz: otrzymał honoraria wykładowe od firm: Servier, Krka, Berlin-Chemie/Menarini, Egis, Sandoz, Idorsia, Medtronic, Mylan, Polpharma, Adamed, Gedeon Richter; Giuseppe Mancina: otrzymał honoraria wykładowe od firm: Abbott, Boehringer Ingelheim, Daichi Sankyo, Ferrer, Medtronic, Menarini, Merck, Novartis, Recordati, Sanofi, Servier.

Piśmiennictwo

1. Kuo CF, Grainge 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/).
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012; 125(7): 679–687.e1, doi: [10.1016/j.amjmed.2011.09.033](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033), indexed in Pubmed: [22626509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626509/).
3. 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/).
4. 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, doi: [10.1097/HJH.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701), indexed in Pubmed: [26136207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26136207/).
5. 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/).
6. Qiu L, Cheng Xq, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and North-eastern 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/).
7. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359(17): 1811–1821, doi: [10.1056/NEJMr0800885](https://doi.org/10.1056/NEJMr0800885), indexed in Pubmed: [18946066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946066/).
8. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol.* 2005; 25(1): 3–8, indexed in Pubmed: [15660328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660328/).
9. Struthers A, Shearer F. Allopurinol: novel indications in cardiovascular disease. *Heart.* 2012; 98(21): 1543–1545, doi: [10.1136/heartjnl-2012-302249](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302249), indexed in Pubmed: [22801998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801998/).
10. 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/).
11. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan 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/).
12. McCarty DJ. A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheum.* 1970; 13(4): 414–418, indexed in Pubmed: [4914047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4914047/).
13. 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.
14. 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, indexed in Pubmed: [6016478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6016478/).
15. 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/).
16. Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(11): 696–697, indexed in Pubmed: [9462177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462177/).
17. Forbess LJ, Fields TR. The broad spectrum of urate crystal deposition: unusual presentations of gouty tophi. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42(2): 146–154, doi: [10.1016/j.semarthrit.2012.03.007](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.03.007), indexed in Pubmed: [22522111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522111/).
18. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(2): 400, doi: [10.1007/s11926-013-0400-9](https://doi.org/10.1007/s11926-013-0400-9), indexed in Pubmed: [24357445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357445/).
19. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290(3): F625–F631, doi: [10.1152/ajprenal.00140.2005](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2005), indexed in Pubmed: [16234313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234313/).
20. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002; 417(6887): 447–452, doi: [10.1038/nature742](https://doi.org/10.1038/nature742), indexed in Pubmed: [12024214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12024214/).
21. Borghi C. The management of hyperuricemia: back to the pathophysiology of uric acid. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(sup3): 1–4, doi: [10.1080/03007995.2017.1378502](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378502), indexed in Pubmed: [28952386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952386/).
22. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr.* 2012; 4: 12, doi: [10.1186/1758-5996-4-12](https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-12), indexed in Pubmed: [22475652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22475652/).
23. 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/).
24. Farquharson CA, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002; 106(2): 221–226.
25. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002; 40(3): 355–360, indexed in Pubmed: [12215479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12215479/).
26. 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/).
27. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001; 38(5): 1101–1106, indexed in Pubmed: [11711505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711505/).
28. 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/).
29. 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/).
30. 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/).
31. 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/).
32. 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/).

33. 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, indexed in Pubmed: [11768729](#).
34. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(3): 706–713, doi: [10.2215/CJN.04271007](#), indexed in Pubmed: [18272826](#).
35. 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](#), indexed in Pubmed: [15599400](#).
36. Fabbrini E, Serafini M, Baric IC, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes.* 2014; 63(3): 976–981, doi: [10.2337/db13-1396](#).
37. Grassi D, Desideri G, Giacomantonio ADI, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014; 21(4): 235–242, doi: [10.1007/s40292-014-0046-3](#).
38. Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8(10): 610–621, doi: [10.1038/nrrheum.2012.144](#), indexed in Pubmed: [22945592](#).
39. Kaloudian S, Fabsitz R, Havlik R, et al. Heritability of clinical chemistries in an older twin cohort: the NHLBI Twin Study. *Genet Epidemiol.* 1987; 4(1): 1–11, doi: [10.1002/gepi.1370040102](#), indexed in Pubmed: [3569874](#).
40. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 2012; 3: 764, doi: [10.1038/ncomms1756](#), indexed in Pubmed: [22473008](#).
41. 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](#), indexed in Pubmed: [25788527](#).
42. Hughes K, Flynn T, de Zoysa J, et al. Mendelian randomization analysis associates increased serum urate, due to genetic variation in uric acid transporters, with improved renal function. *Kidney Int.* 2014; 85(2): 344–351, doi: [10.1038/ki.2013.353](#), indexed in Pubmed: [24048376](#).
43. Mallamaci F, Testa A, Leonardi D, et al. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens.* 2014; 32(8): 1621–1628, doi: [10.1097/HJH.0000000000000224](#), indexed in Pubmed: [24805955](#).
44. Parsa A, Brown E, Weir MR, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* 2012; 81(5): 502–507, doi: [10.1038/ki.2011.414](#), indexed in Pubmed: [22189840](#).
45. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(6): 341–353, doi: [10.1038/s41584-018-0004-x](#), indexed in Pubmed: [29740155](#).
46. 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](#), indexed in Pubmed: [5917940](#).
47. 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/CIRCULATIONHA.106.657627](#), indexed in Pubmed: [17470699](#).
48. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20(2): 187–191, doi: [10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed](#), indexed in Pubmed: [18349749](#).
49. 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, indexed in Pubmed: [11397367](#).
50. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJJ, 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](#), indexed in Pubmed: [17977935](#).
51. 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](#), indexed in Pubmed: [17909154](#).
52. 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, indexed in Pubmed: [9506605](#).
53. 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](#), indexed in Pubmed: [22513212](#).
54. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(3): 237–242, indexed in Pubmed: [3339376](#).
55. 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](#), indexed in Pubmed: [20124358](#).
56. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005; 143(7): 499–516, indexed in Pubmed: [16204163](#).
57. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003; 42(3): 247–252, doi: [10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59](#), indexed in Pubmed: [12900431](#).
58. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005; 1(2): 80–86, doi: [10.1038/ncpneph0019](#), indexed in Pubmed: [16932373](#).
59. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004; 164(14): 1546–1551, doi: [10.1001/archinte.164.14.1546](#), indexed in Pubmed: [15277287](#).
60. 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](#), indexed in Pubmed: [27064641](#).
61. 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](#), indexed in Pubmed: [29551256](#).
62. 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/HYPERTENSIONAHA.115.06531](#), indexed in Pubmed: [26865197](#).
63. 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](#), indexed in Pubmed: [28223818](#).
64. 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/).
65. 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/j.ajkd.2012.07.021](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.021), indexed in Pubmed: [23058478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23058478/).
 66. 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/).
 67. 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/).
 68. Yü TF, Berger L, Dorph DJ, et al. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med.* 1979; 67(5): 766–771, indexed in Pubmed: [507087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/507087/).
 69. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron.* 1991; 59(3): 364–368, doi: [10.1159/000186593](https://doi.org/10.1159/000186593), indexed in Pubmed: [1758523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1758523/).
 70. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med.* 1980; 93(6): 817–821, indexed in Pubmed: [7447188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7447188/).
 71. Alper AB, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension.* 2005; 45(1): 34–38, doi: [10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb), indexed in Pubmed: [15569853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569853/).
 72. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. J Hum Hypertens.* 1999; 13(1): 13–21, indexed in Pubmed: [9928747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9928747/).
 73. Forman JP, Choi H, Curhan GC. 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/).
 74. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension.* 1991; 17(6_pt_2): 969–976, doi: [10.1161/01.hyp.17.6.969](https://doi.org/10.1161/01.hyp.17.6.969).
 75. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res.* 2001; 24(5): 531–536, indexed in Pubmed: [11675947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11675947/).
 76. Jossa F, Farinano E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens.* 1994; 8(9): 677–681, indexed in Pubmed: [7807497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7807497/).
 77. 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/).
 78. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003; 42(4): 474–480, doi: [10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3), indexed in Pubmed: [12953019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953019/).
 79. Mellen P, Bleyer A, Erlinger T, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort. *Hypertension.* 2006; 48(6): 1037–1042, doi: [10.1161/01.hyp.0000249768.26560.66](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000249768.26560.66).
 80. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res.* 2004; 27(11): 835–841, doi: [10.1291/hyres.27.835](https://doi.org/10.1291/hyres.27.835).
 81. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens.* 2001; 19(7): 1209–1215, indexed in Pubmed: [11446710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11446710/).
 82. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(12): 2888–2897, indexed in Pubmed: [12444207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444207/).
 83. 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/).
 84. 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/).
 85. 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/).
 86. Perlestein 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/).
 87. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med.* 2009; 169(2): 155–162, doi: [10.1001/archinternmed.2008.521](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.521), indexed in Pubmed: [19171812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171812/).
 88. 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/).
 89. 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/).
 90. 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/).
 91. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese Cohort Study. *Hypertension.* 2018; 71(1): 78–86, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370), indexed in Pubmed: [29203632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203632/).
 92. Norvik JV, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromso Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 85.
 93. 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/).
 94. 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.* 2015; 30(4): 613–621, doi: [10.1093/ndt/gfu352](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu352), indexed in Pubmed: [25395390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395390/).

95. 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/).
96. 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/).
97. 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/).
98. 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/).
99. 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/).
100. 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/).
101. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(4): 1265–1273, doi: [10.1093/ndt/gfm790](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm790), indexed in Pubmed: [18039642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18039642/).
102. 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/).
103. 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/).
104. Lu Na, Dubreuil M, Zhang Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(3): 547–551, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-206917](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206917), indexed in Pubmed: [25739830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739830/).
105. Yan DD, Wang J, Hou XH, et al. Association of serum uric acid levels with osteoporosis and bone turnover markers in a Chinese population. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39(4): 626–632, doi: [10.1038/aps.2017.165](https://doi.org/10.1038/aps.2017.165), indexed in Pubmed: [29239351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239351/).
106. 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/).
107. 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/).
108. 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/).
109. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(1): 127–134, doi: [10.1093/rheumatology/kes223](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes223), indexed in Pubmed: [22923756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22923756/).
110. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011; 17(1): 25–30, doi: [10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x), indexed in Pubmed: [21272224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272224/).
111. 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/).
112. Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1): R10, doi: [10.1186/ar3684](https://doi.org/10.1186/ar3684), indexed in Pubmed: [22251426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251426/).
113. 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/).
114. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(6): 1531–1539, doi: [10.1002/art.39581](https://doi.org/10.1002/art.39581), indexed in Pubmed: [26748935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748935/).
115. 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/).
116. Crosta F, Occhiuzzi 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/).
117. 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/).
118. Maclsaac 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/).
119. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(4): 543–549, doi: [10.1053/j.ajkd.2014.11.016](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.016), indexed in Pubmed: [25595565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595565/).
120. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): R63, doi: [10.1186/ar2978](https://doi.org/10.1186/ar2978), indexed in Pubmed: [20370912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370912/).
121. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 24, doi: [10.1186/s12872-018-0757-9](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0757-9), indexed in Pubmed: [29415653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29415653/).
122. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs.* 2015; 75(4): 427–438, doi: [10.1007/s40265-015-0360-7](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0360-7), indexed in Pubmed: [25724536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724536/).

123. Kim SC, Neogi T, Kang EHa, et al. Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(9): 994–1004, doi: [10.1016/j.jacc.2017.12.052](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.052), indexed in Pubmed: [29496000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496000/).
124. Szejnkowski BR, Gandy SJ, Rekhraj S, et al. Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(24): 2284–2293, doi: [10.1016/j.jacc.2013.07.074](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.074), indexed in Pubmed: [23994420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23994420/).
125. 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/).
126. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(7): 1144–1153, doi: [10.1093/rheumatology/kex065](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex065), indexed in Pubmed: [28379501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379501/).
127. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(suppl_1): i47–i50, doi: [10.1093/rheumatology/kex432](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex432), indexed in Pubmed: [29272510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272510/).
128. 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/).
129. 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/).
130. 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/).
131. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1): 177–182, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202421](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202421), indexed in Pubmed: [23313809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313809/).
132. 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/).
133. 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/).
134. 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/).
135. 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/).
136. 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/).
137. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejnkowski 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/).
138. 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/).
139. 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/).
140. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation.* 2015; 131(20): 1763–1771, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536), indexed in Pubmed: [25986447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986447/).
141. 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/).
142. 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/).
143. 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/).
144. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. 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/).
145. 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/HYPERTENSIONAHA.114.03953](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953), indexed in Pubmed: [25135183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135183/).
146. 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/).
147. 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/).
148. 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/).
149. 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/).

150. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012; 60(5): 1148–1156, doi:[10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980), indexed in Pubmed: [23006736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006736/).
151. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, et al. Effects of the concomitant administration of xanthine oxidase inhibitors with zofenopril or other ACE-inhibitors in post-myocardial infarction patients: a meta-analysis of individual data of four randomized, double-blind, prospective studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 112, doi: [10.1186/s12872-018-0800-x](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0800-x), indexed in Pubmed: [29866077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866077/).
152. 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/).
153. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, et al. Effect of antihypertensive drugs on uric acid metabolism in patients with hypertension: cross-sectional cohort study. *Drug Res (Stuttg)*. 2016; 66(12): 628–632, doi: [10.1055/s-0042-113183](https://doi.org/10.1055/s-0042-113183), indexed in Pubmed: [27643410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643410/).
154. Kai H, Ueda T, Uchiwa H, et al. Benefit of losartan/hydrochlorothiazide-fixed dose combination treatment for isolated morning hypertension: The MAPPY study. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37(6): 473–481, doi: [10.3109/10641963.2015.1013118](https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1013118), indexed in Pubmed: [25816110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816110/).
155. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37(3): 192–196, doi: [10.3109/10641963.2014.933968](https://doi.org/10.3109/10641963.2014.933968), indexed in Pubmed: [25051056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051056/).
156. Okamura K, Shirai K, Totake N, et al. Prospective direct comparison of antihypertensive effect and safety between high-dose amlodipine or indapamide in hypertensive patients uncontrolled by standard doses of angiotensin receptor blockers and amlodipine. *Clin Exp Hypertens*. 2018; 40(2): 99–106, doi: [10.1080/10641963.2017.1334798](https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1334798), indexed in Pubmed: [28692311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28692311/).
157. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res*. 2015; 102: 63–70, doi: [10.1016/j.phrs.2015.09.012](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.09.012), indexed in Pubmed: [26384444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384444/).
158. Millionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J*. 2004; 148(4): 635–640, doi: [10.1016/j.ahj.2004.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.04.005), indexed in Pubmed: [15459594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459594/).
159. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014; 35(7): 391–404, doi: [10.1002/bdd.1909](https://doi.org/10.1002/bdd.1909), indexed in Pubmed: [25044127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25044127/).
160. 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/).
161. 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/).
162. 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/).
163. Siu YP, Leung KT, Tong MKH, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47(1): 51–59, doi: [10.1053/j.ajkd.2005.10.006](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006), indexed in Pubmed: [16377385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16377385/).
164. 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/).
165. 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/).
166. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339094/).
167. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, et al. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013; 125(1): 106–114, doi: [10.3810/pgm.2013.01.2626](https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2626), indexed in Pubmed: [23391676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391676/).
168. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1053/j.ajkd.2018.06.028](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028), indexed in Pubmed: [30177485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177485/).
169. 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/).
170. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 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/).
171. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology*. 2017; 56(7): 1246, doi:[10.1093/rheumatology/kex250](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex250).
172. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, et al. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(5): 826–830, doi: [10.1093/rheumatology/kex521](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex521), indexed in Pubmed: [29447370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447370/).
173. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens*. 1997; 11(6): 361–366, indexed in Pubmed: [9249230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9249230/).
174. 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/).
175. 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/).
176. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(32): 4133–4138, indexed in Pubmed: [16375734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16375734/).
177. Richette P, Poitou C, Manivet P, et al. Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(7): 1036–1042, doi: [10.1002/acr.22798](https://doi.org/10.1002/acr.22798), indexed in Pubmed: [26844534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844534/).
178. Chen JH, Wen CP, Wu SB, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(11): 2034–2042, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205312](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312), indexed in Pubmed: [25053714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053714/).

179. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(5): 983–992, indexed in Pubmed: [27010159](#).
180. Neogi T, et al. Renal dosing of allopurinol results in suboptimal gout care. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): e1.
181. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(2): 412–421, doi: [10.1002/art.30119](#), indexed in Pubmed: [21279998](#).
182. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6): 826–830, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201676](#), indexed in Pubmed: [22679303](#).
183. Ramasamy S, Korb-Wells C, Kannagara D, et al. Allopurinol Hypersensitivity: A Systematic Review of All Published Cases, 1950–2012. *Drug Safety.* 2013; 36(10): 953–980, doi: [10.1007/s40264-013-0084-0](#).
184. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(2): 153–158, doi: [10.1038/clpt.2012.209](#), indexed in Pubmed: [23232549](#).
185. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984; 76(1): 47–56.
186. Baldus S, Köster R, Chumley P, et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med.* 2005; 39(9): 1184–1190, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.004](#), indexed in Pubmed: [16214034](#).
187. Guan W, Osanai T, Kamada T, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41(5): 699–705, doi: [10.1097/00005344-200305000-00005](#).
188. Baldus S, Müllerleile K, Chumley P, et al. Inhibition of xanthine oxidase improves myocardial contractility in patients with ischemic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41(8): 1282–1288, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2006.07.010](#), indexed in Pubmed: [17015175](#).
189. Cappola T. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001; 104(20): 2407–2411.
190. Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(8): 1411–1417, doi: [10.1080/03007995.2018.1454896](#), indexed in Pubmed: [29553292](#).
191. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(1): 203–212, doi: [10.1002/art.39840](#), indexed in Pubmed: [27564409](#).
192. Jones G, Panova E, Day R. Guideline development for the management of gout: role of combination therapy with a focus on lesinurad. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 3077–3081, doi: [10.2147/DDDT.S97959](#), indexed in Pubmed: [29123379](#).
193. Huneycutt E, Board C, Clements JN. Lesinurad, a selective URAT-1 inhibitor with a novel mechanism in combination with a xanthine oxidase inhibitor, for hyperuricemia associated with gout. *J Pharm Pract.* 2017 [Epub ahead of print]: 897190017734427, doi: [10.1177/0897190017734427](#), indexed in Pubmed: [28980503](#).
194. Deeks ED. Lesinurad: a review in hyperuricaemia of gout. *Drugs Aging.* 2017; 34(5): 401–410, doi: [10.1007/s40266-017-0461-y](#), indexed in Pubmed: [28425024](#).
195. Ruoff G, Edwards NL. Overview of serum uric acid treatment targets in gout: why less than 6 mg/dL? *Postgrad Med.* 2016; 128(7): 706–715, doi: [10.1080/00325481.2016.1221732](#), indexed in Pubmed: [27558643](#).
196. FitzGerald JD, Mikuls TR, Neogi T, et al. Development of the American College of Rheumatology Electronic Clinical Quality Measures for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70(5): 659–671, doi: [10.1002/acr.23500](#), indexed in Pubmed: [29649348](#).
197. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 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](#), indexed in Pubmed: [23024028](#).