

Manažment hyperurikémie u pacientov s diabetom

Management of hyperuricemia in patients with diabetes

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Súhrn

Hyperurikémia má vysokú prevalenciu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Medicínou dôkazov (EBM) je potvrdené, že existuje významná asociácia medzi hyperurikémiou, DM2T, metabolickým syndrómom a zvýšenou kardiovaskulárnou (KV) morbiditou a mortalitou. K piatim krokom v manažmente hyperurikémie v KV-prevencii u pacientov s diabetom patria: stanovenie pomeru sérovej hladiny kyseliny močovej a sérovej hladiny kreatinínu (sKM/sKr), optimalizácia už existujúcej medicíny, úprava životného štýlu, nasadenie inhibítora xantín-oxidázy, úprava dávky k cieľovej hodnote a udržiavanie cieľovej hladiny kyseliny močovej.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu (DM2T) – hyperurikémia (HU) – manažment hyperurikémie

Summary

Hyperuricemia has high prevalence in patients with type 2 diabetes mellitus. There is an evidence of significant association among hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and increased cardiovascular morbidity and mortality. To five steps in management of hyperuricemia in cardiovascular prevention belong: examination of uric acid levels and index sUA/sCR, optimisation of existing therapy, change of life style, initiating therapy with xanthine oxidase inhibitors, modifying dose to target value and keeping target level of uric acid.

Key words: hyperuricemia – management of hyperuricemia – type 2 diabetes mellitus

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 3. 9. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 10. 10. 2024

Úvod

Hyperurikémia má vysokú prevalenciu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). V bežnej populácii je jej výskyt 4–40 %. Medicínou dôkazov (Evidence Based Medicine – EBM) je potvrdené, že existuje významná asociácia medzi hyperurikémiou (HU), DM2T, metabolickým syndrómom a zvýšenou kardiovaskulárnou (KV) morbiditou a mortalitou. Zvýšené hladiny kyseliny močovej (KM) sú spojené tiež so zhoršením prognózy chronických diabetických komplikácií [1].

Hyperurikémia a diabetes mellitus 2. typu

Zvýšená hladina kyseliny močovej (KM) je významný rizikový KV-faktor, ktorý je vždy treba zohľadniť pri stratifikácii KV-rizika aj u diabetikov (podľa hodnotenia odborných spoločností EHS, IHS, ESC, EULAR)

[2–6]. Zvyšuje celkovú mortalitu aj mortalitu z KV-príčin, riziko infarktu myokardu (IM), cievnej mozgovej príhody (CMP), srdcového zlyhávania (SZ), artériovej hypertenzie, inzulinovej rezistencie a chronického obličkového ochorenia (Chronic Kidney Disease – CKD) [7–15]. Hranica sérovej hladiny KM, od ktorej sa zvyšuje celková mortalita aj mortalita z KV-príčin, je medzi 280 až 330 $\mu\text{mol/l}$ [7]. Medicínou dôkazov je potvrdená asociácia medzi zvýšenými hladinami KM a zvýšeným rizikom rozvoja DM2T. Potencionálne mechanizmy, ktoré by vysvetľovali vplyv KM na zvýšené riziko rozvoja DM2T, sú intenzívne skúmané: zvýšený oxidačný stres, inzulinová rezistencia a progresia endotelovej dysfunkcie [1]. Taktiež bola zistená zvýšená prevalencia metabolického syndrómu u pacientov so zvýšeným hodnotami KM. U pacientov s hodnotami KM > 594 $\mu\text{mol/l}$ bola zistená prevalencia metabolic-

kého syndrómu 44,4 %, resp. 59,2, resp. 63 % – na základe rôznych kritérií metabolického syndrómu [16].

Napriek tomu, že existuje dostatok dôkazov, že chronická HU je nezávislým rizikovým faktorom artériovej hypertenzie, metabolického syndrómu, CKD a kardiovaskulárnych ochorení (KVO), stále ale nie je jasné, či jej farmakoterapeutické znížovanie môže zlepšiť klinické výsledky.

Rôzne výsledky štúdií s antihyperurikemickou terapiou je možné vysvetliť existenciou 3 rôznych fenotypov pacientov s HU. KV-riziko zvyšuje HU, ktorá je spôsobená nadmernou aktivitou xantinoxidázy, nie však HU, ktorá je dôsledkom zníženia renálnej exkrécie KM. Xantinoxidáza preto predstavuje významný terapeutický cieľ v prevencii KV-rizika pacientov s HU.

1. fenotyp: **pacienti s dnou**: Zvýšené KV-riziko je spôsobené depozíciou kryštálov KM v cievach, obličkách, a kĺboch. Cieľom KV-prevencie je rozpustenie kryštálov KM a prevencia depozície nových kryštálov.
2. fenotyp: **pacienti so zvýšenou aktivitou xantinoxidázy**. Rozvoj aterosklerózy a KVO je vyvolaný hyperaktivitou xantinoxidázy (v menšej miere ukladaním kryštálov KM v cievnej stene). Liečba by mala spočívať v potlačení aktivity xantinoxidázy.
3. fenotyp: **pacienti s HU bez zvýšenej aktivity xantinoxidázy**. HU je spôsobená zníženou renálnou exkréciou KM bez zvýšenej aktivity xantinoxidázy. KV-riziko nie je tak zvýšené. Zrejme nie je vhodná liečba inhibítormi xantinoxidázy. Tu sa skôr uplatňuje urikozurická liečba [17].

Pre identifikáciu pacientov s HU so zvýšenou aktivitou xantinoxidázy je navrhnutý nový index pomeru sérovej hladiny KM a kreatinínu (sKM/sK_r). Relevantnosť indexu sKM/sK_r preukázala štúdia URRAH (Uric Acid Right for Heart Health), keď dokázala významne stúpajúce riziko KV-príhod so zvyšujúcim sa kvintilom sKM/sK_r aj po úprave na vek, pohlavie, BMI, konzumáciu alkoholu, krvný tlak, hladinu LDL-cholesterolu a prítomnosť diabetu [18].

Manažment hyperurikémie v kardiovaskulárnej prevencii u pacientov s diabetom

V tab. je uvedený v 5 krokoch manažment hyperurikémie v KV-prevencii u pacientov s diabetom:

1. krok – Stanovenie sérovej hladiny KM a pomeru sKM/sK_r

Najnovší expertný konsenzus odporúča stanoviť hladinu KM u pacientov s DM, ale aj s hypertenziou, dyslipidémiou, CKD, akumuláciou rizikových KV-faktorov či KVO. U pacientov s HU je treba stanoviť tiež sérovú

hladinu kreatinínu a vypočítať index sKM/sK_r. Zvýšené KV-riziko bolo preukázané pri hodnote sKM [μmol/l]/sK_r [μmol/l] ≥ 3,6 [19]. Hladinu KM je treba vyšetrovať u diabetikov pravidelne a liečbu zahájiť v prípade potreby čo najskôr aj u relatívne mladých pacientov, u ktorých môžeme počítať s dlhodobou expozíciou HU a kumuláciou jej nežiaducich účinkov. Liečba je vedená k cieľovým hladinám KM < 360 μmol/l u mužov a < 300 μmol/l u žien. Poklesy koncentrácie KM na hodnotu < 250 μmol/l nie sú pravdepodobne spojené s benefitom [2].

2. krok – Optimalizácia už existujúcej medikácie

U pacientov s HU sa odporúča posúdiť podávanie, ktorá ovplyvňuje hladinu KM.

Pozornosť je treba venovať podávaniu diuretík (ktoré ovplyvňujú renálne prenášače KM), nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej (ktorá uľahčuje reabsorpciu KM), niacínu (ktorý znižuje renálnu exkréciu KM), cyklosporínu (ktorý zvyšuje renálnu reabsorpciu KM a znižuje glomerulárnu filtráciu), takrolimu (mechanizmus ovplyvnenia hladiny KM nie je známy), levodope (mechanizmus ovplyvnenia hladiny KM nie je známy), antituberkulotikom: etambutoluetambutolu a pyrazinamidu (ktoré znižujú renálne vylučovanie KM) a cytotoxickéj chemoterapii (ktorá navodzuje masívny rozpad buniek).

Je treba si ale uvedomiť, že väčšina týchto liekov zvyšuje hladinu KM a riziko dny, ale nezvyšuje KV-riziko, pretože nedochádza k zvýšeniu aktivity xantinoxidázy (HU nie je daná zvýšením aktivity xantinoxidázy).

V prípade HU so zvýšenou aktivitou xantinoxidázy je v KV-prevencii treba optimalizovať liečbu komorbíd, ktoré ovplyvňujú hladinu KM. Jedná sa okrem DM aj o CKD, metabolický syndróm, hypertenziu, KVO, obezitu, psoriázu, hypotyreózu, leukémiu/lymfóm alebo polycytémiu [20–24].

3. krok – Úprava životného štýlu

V úprave životného štýlu je treba odporučiť zmenu stravovacích návykov.

Tab | 5 krokov v manažmente hyperurikémie v KV-prevencii u pacientov s diabetom

1. krok	stanovenie sérovej hladiny KM a pomeru sKM/sK _r
2. krok	optimalizácia existujúcej medikácie
3. krok	úprava životného štýlu
4. krok	nasadenie inhibítora xantinoxidázy a úprava dávky k cieľovej hodnote KM
5. krok	udržiavanie cieľovej hladiny KM so stanovením hladiny 2-krát ročne a bez vysadenia liečby

Tieto zmeny zahrňujú:

- zníženie príjmu potravín bohatých na puríny (predovšetkým: vnútornosti, údeniny, morské plody, mäsové vývary, sójová omáčka, tučné syry, čokoláda, kakao, fruktózový sirup a. i.)
- dostatočná hydratácia
- obmedzenie konzumácie alkoholu, predovšetkým: piva vrátane nealkoholického a tvrdého alkoholu
- udržiavanie primeranej telesnej hmotnosti,
- zníženie príjmu fruktózy (sladké nápoje a potraviny), pričom fruktóza v ovocí je menej riziková, pretože obsah vlákniny v ovocí znižuje jej absorpciu (zvýšená spotreba fruktózy vedie k rýchlej spotrebe adenosinotriposfátu a jeho degradácii na konečný produkt purínových metabolitov – KM)
- primeraný príjem bielkovín s preferenciou netučných zdrojov bielkovín [25–30].

4. krok – Nasadenie inhibítora xantínoxidázy a úprava dávky k cieľovej hodnote KM

Preferovanou a odporúčanou terapiou 1. voľby pri znižovaní hladiny KM sú inhibítory xantínoxidázy – predovšetkým alopurinol. Sú vhodné u pacientov s HU v dôsledku zvýšenej aktivity xantínoxidázy, teda s indexom sKM/sK_r ≥ 3,6 μmol/l. Alternatívou alopurinolu, pre pacientov, ktorí nevykazujú liečebnú odpoveď, alebo ho netolerujú, je febuxostat. Vhodnou triedou do budúcnosti v kombinácii s alopurinolom sa stávajú SGLT2-inhibítory, ktorých mechanizmus účinku tu pravdepodobne spočíva v zvýšenej renálnej exkrécii KM.

Primárnou voľbou je alopurinol. Podľa SPC by sa mal podávať v dávke 100–200 mg/deň u pacientov s mierou dnou, 300–600 mg /deň u pacientov so stredne ťažkou dnou a 700–900 mg/deň pri tofóznej dne.

Liečbu je nutné zahájiť nízkymi dávkami, napr. 100 mg denne, aby sa znížilo riziko eventuálnych nežiaducich účinkov, a dávkovanie upravovať podľa dosiahnutého zníženia hladiny KM. Pri poruche funkcie obličiek s clearance kreatinínu 10–20 ml/min má byť alopurinol podávaný v dávke 100–200 mg/den a pri ťažkej poruche renálnej funkcie (clearance kreatinínu < 10 ml/min) je vhodné podávať dávku < 100 mg alopurinolu denne, alebo predĺžiť interval medzi dávkami na > 1 deň. U dialyzovaných pacientov je odporúčané podať 300–400 mg alopurinolu po každej dialýze. Pri renálnej insuficiencii je vhodnejšie nepurínový inhibítor febuxostat, ktorý má duálne vylučovanie – na rozdiel od alopurinolu.

V KV-prevencii je vhodné začať dávkou alopurinolu 100 mg/deň a postupne titrovať podľa dosiahnutej hladiny KM. Pri titrácii dávky by mali byť kontroly 1-krát za 4–6 týždňov.

Alopurinol je obvykle dobre znášaný. Závažne nežiaduce účinky alopurinolu sú vzácne. Ako častý nežiaduci účinok sa môže objaviť iba kožná vyrážka, menej časté sú zvracanie, nevoľnosť, hnačka a asymptomatické zvýšenie pečenejých testov [31–35].

5. krok – Udržiavanie cieľovej hladiny KM

Po dosiahnutí cieľovej sérovej hladiny KM sa antihyperurikemická liečba nemá vysadzovať. Je treba pacienta naďalej monitorovať so stanovením hladiny KM 2-krát ročne u stabilizovaných pacientov. Možno aj využiť nezáťažový test kompliance – stanovenie oxypurinolu v moči – ktorý deteguje užitie alopurinolu v posledných 24–48 hodinách. Podľa klinických odhadov dosahuje nekompliancia približne 30 % [2].

Záverečné odporúčanie pre bežnú diabetologickú prax

Hyperurikémia u diabetika predstavuje rizikový KV-faktor. Je nutné stanoviť hladinu KM a pri zistenej HU tiež index sKM/sK_r.

V prevencii KV-rizika je **treba zahájiť liečbu pri hodnotách indexu sKM/l/sK_r ≥ 3,6 μmol**. Pacientov je nutné edukovať o úprave životného štýlu. **Liekom prvej voľby** je inhibítor xantínoxidázy – **alopurinol**, ktorý sa podáva v postupne titrovaných dávkach obvykle v rozmedzí od 100 do 300 mg/deň. Liečba je vedená k **cieľovým hladinám KM < 360 μmol/l u mužov a < 300 μmol/l u žien**. Liečba má pokračovať aj po dosiahnutí cieľovej hladiny KM pri pravidelnom monitorovaní 2-krát ročne [2].

Literatúra

1. Jackuliak P, Payer J. Hyperurikémia a diabetes mellitus. Forum Diab 2019; 8(1): 15–20.
2. Vrablík M, Borghi C, Rosolová H et al. Diagnostika a liečba hyperurikémie v kardiovaskulárnej prevencii na základe patofyziologického mechanizmu jejého vzniku. Expertní konsenzus českých a slovenských odborníkov. 2024. AtheroRev 2024; 9(2): 61–71.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. Kardiol Pol 2019; 77(2): 71–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/KP.2019.0018>>.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023; 41(12): 1874–2071. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>>. Erratum in J Hypertens 2024; 42(1): 194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621>>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2018; 36(12): 2284–2309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961>>. Erratum in J Hypertens 2019; 37(2): 456. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002026>>.

6. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 2020; 38(6): 982–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>>.
7. Virdis A, Masi S, Casiglia E et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension* 2020; 75(2): 302–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643>>.
8. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4>>.
9. Lv Q, Meng XF, He FF et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013; 8(2): e56864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>>.
10. Han T, Lan L, Qu R et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension. *Hypertension* 2017; 70(4): 703–711. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09508>>.
11. Li B, Chen L, Hu X et al. Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46(2): 425–433. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-1339>>.
12. Drosos GC, Vedder D, Houben E et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(6): 768–779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733>>.
13. Sato Y, Feig DI, Stack AG et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(12): 767–775. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0174-z>>.
14. Wu N, Xia J, Chen S et al. Serum uric acid and risk of incident chronic kidney disease: a national cohort study and updated meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)* 2021; 18(1): 94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12986-021-00618-4>>.
15. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep* 2022; 8(2): 229–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016>>.
16. Cohen E, Krause I, Fraser A et al. Hyperuricemia an metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel. *Isr Med Assoc* 2012; 14(11): 676–680.
17. Desideri G, Borghi C. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: Don't shoot in the dark. *Eur J Intern Med* 2023; 113: 10–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijim.2023.04.006>>.
18. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A et al. [Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA)]. Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens* 2023; 41(1): 180–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003319>>.
19. Kotozaki Y, Satoh M, Tanno K et al. Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity Is Associated with a High Risk of Cardiovascular Disease in a General Japanese Population. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4): 1894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18041894>>.
20. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>>.
21. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(2): 187–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed>>.
22. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/ar3806>>.
23. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(3): 237–242. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90127-8](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(88)90127-8)>.
24. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122770>>.
25. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2014.933968>>.
26. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr* 2003; 133(6): 1826–1829. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jn/133.6.1826>>.
27. Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296(6637): 1641–1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.296.6637.1641-a>>.
28. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/acr.22798>>.
29. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>>.
30. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005; 11(32): 4133–4138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/138161205774913273>>.
31. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017; 15(1): 123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>>.
32. Mackenzie I, Ford I, Nuki G et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396(10264): 1745–1757. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0)>.
33. Keenan RT, Pillinger MH. Febuxostat: A new agent for lowering serum urate. *Drugs Today* 2009; 45(4): 247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1358/dot.2009.45.4.1354217>>.
34. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050373>>.
35. Ghossan R, Tabesh OA, Fayad F et al. Cardiovascular safety of febuxostat in patients with gout or hyperuricemia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Rheumatol* 2024; 30(2): e46-e53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000002045>>.