

Kyselina močová a význam snižování její hladiny z hlediska prevence aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění

Uric acid and influence of hyperuricaemia therapy on prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases

Lubica Cibičková, Martin Žurek

III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie LF UP v Olomouci a FN Olomouc

✉ MUDr. Lubica Cibičková, Ph.D. | lubica.cibickova@fnol.cz | www.fnol.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 4. 1. 2020

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 15. 1. 2020

Abstrakt

Dle současných poznatků hraje kyselina močová významnou roli v patogenezi civilizačních onemocnění, a to včetně kardiovaskulárních (KV), a stala se nezávislým rizikovým faktorem morbidity i mortality. V článku jsou shrnuty současné poznatky o vztahu kyseliny močové a KV-rizika a vlivu podávání alopurinolu na KV-onemocnění.

Klíčová slova: alopurinol – ateroskleróza – kyselina močová

Abstract

According to current knowledge, uric acid plays an important role in pathogenesis of civilization diseases, including cardiovascular diseases. Uric acid has become an independent risk factor of morbidity and mortality. We summarize current knowledge about relationship of uric acid and cardiovascular risk and influence of allopurinol on cardiovascular diseases.

Key words: allopurinol – atherosclerosis – uric acid

Úvod

V posledních letech se urikemii dostává pozornosti jako nečekaně důležitému rizikovému (a možná i etiologickému) faktoru těch nejčastějších civilizačních onemocnění [1]. Souvislost mezi kyselinou močovou a výskytem kardiovaskulárních onemocnění (KVO), je přitom známa již několik dekád [2]. Hyperurikemie představuje významný nezávislý rizikový faktor zvýšené celkové a kardiovaskulární morbidity a mortality [3]. V literatuře se popisuje vliv kyseliny močové na vznik zánětu, oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce, které vedou k rozvoji KVO. Zvýšená hladina kyseliny močové není jen rizikovým faktorem pro rozvoj manifestní dny a ledvinových kamenů, ale ovlivňuje také vznik složek metabolického syndromu, a sice inzulinové rezistence, diabetu, viscerální adipozity, hypertenze a také onemocnění ledvin, což jsou faktory, které přispívají k rozvoji KVO [2,4]. Platí zároveň i opačný vztah, tzn. že komorbidita, jako je selhání ledvin a inzulinová rezistence, zvyšují hladinu kyseliny močové, což přispívá k vzniku manifestní dny [5].

Vzájemným vztahům mezi uvedenými rizikovými faktory KVO a kyselinou močovou se podrobněji zabýval náš přehledový článek [6]. V tomto přehledu se zaměříme na vztah kyseliny močové na prevenci aterosklerózy a KVO.

Patogenetické poznatky o vztahu mezi kyselinou močovou a KV-rizikem

Patogenetické mechanismy spojující hyperurikemii a riziko KVO nejsou dosud plně objasněny. Mírný chronický zánět a zvýšená produkce volných kyslíkových radikálů, spojené s hyperurikemií a dnou, by mohly částečně vysvětlovat zvýšení KV-rizika u těchto pacientů. Je známo, že zatímco extracelulární působení kyseliny močové má antioxidační efekt, vstup kyseliny močové do buněk a její intracelulární působení je spojeno se zvýšením oxidativního stresu a narušením funkce mitochondrií, které se podílejí na rozvoji endoteliální dysfunkce [7]. Je to dáno tvorbou volných kyslíkových

radikálů při syntéze kyseliny močové xantinoxidázou (XO). Intracelulární kyselina močová zvyšuje oxidační stres aktivací nikotinamidadeninukleotidfosfát oxidázy [8]. Kyselina močová v buňkách cévní stěny snižuje produkci NO, současně zvyšuje produkci volných kyslíkových radikálů, potencuje závažné změny cévní stěny, zvyšuje proliferaci buněk hladkého svalstva cévní stěny inhibicí růstového faktoru endoteliálních buněk [9], což jsou faktory přispívající k aterosogenezi. Dle experimentálních studií dochází působením kyseliny močové na endotel také ke zvýšené expresi prozánětlivých cytokinů, aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron a zvýšení prozánětlivého C-reaktivního proteinu [10]. Také v klinické studii u pacientů s akutním koronárním syndromem byla prokázána korelace mezi C-reaktivním proteinem a hladinami kyseliny močové [11]. Jiná menší studie u pacientů s metabolickým syndromem demonstrovala asociaci C-reaktivního proteinu a hladiny kyseliny močové se složkami metabolického syndromu [12]. Také v naší studii na rozsáhlejší kohortě pacientů jsme potvrdili korelaci mezi hladinou C-reaktivního proteinu a hladinou kyseliny močové [13]. Mírný zánět hraje významnou roli v patogenezi aterosklerózy a zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu a IL6 jsou spojeny se zvýšeným KV-rizikem [14]. Sérová hladina kyseliny močové by tak mohla být přímo zapojena do zánětlivé kaskády spojené s patogenezi aterosklerózy a KVO.

Kyselina močová a KV-riziko v klinických studiích

Jak již bylo zmíněno v úvodu, souvislost mezi kyselinou močovou a výskytem KVO, je známa již několik dekad [2] a četné epidemiologické studie ukázaly na vztahy mezi hladinou sérové kyseliny močové a různými KV-rizikovými faktory, jako je hypertenze, metabolický syndrom a onemocnění ledvin [4]. Prudký nárůst hypertenze, obezity, diabetu a onemocnění ledvin ve Spojených státech amerických v posledních 100 letech je také asociován s nárůstem hladiny kyseliny močové [15]. Každé zvýšení urikemie o 60 $\mu\text{mol/l}$ zvyšuje celkovou i KV-mortalitu o 16 % [16]. Velké epidemiologické studie prokázaly, že dna je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční [17], ischemické choroby periferních tepen [18,19], srdečního selhání [20], mozkové mrtvice [21,22] a smrti z KV-příčin [23]. Národní program USA NHANES prokázal, že hyperurikemie je nezávislým prediktorem KV-mortality osob starších 45 let, bez vlivu pohlaví, menopauzy, léčby diuretiky, přítomnosti KVO či etnického původu [24]. Dna a hyperurikemie byly také nezávisle spojené se zvýšenou mortalitou ze všech příčin a výskytem KVO. Toto riziko se zvyšuje souběžně s hladinami kyseliny močové a KV-úmrtnost se zvyšuje se zvyšující se závažností dny [25]. Přesto neznáme přímý kauzální vztah mezi hladinou kyseliny močové a KVO. Není jasné, zda je vztah mezi kyselinou močovou a KVO přímý (skrze výše zmiňované ovlivnění endoteliální dysfunkce, oxidačního stresu a zánětu), anebo nepřímý – zprostředkovaný ovlivněním rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (metabolický syndrom, obezita, inzulínová rezistence, hypertenze). Někteří autoři se domnívají,

že kyselina močová je spíše biomarkerem než kauzální příčinou KVO [22].

Alopurinol – mechanismus účinku a indikace

Alopurinol je strukturální izomer hypoxantinu. Jeho metabolit oxypurinol v lidském těle kompetitivně inhibuje xantinoxidázu – enzym, který katalyzuje přeměnu metabolitů purinů (hypoxantinu a xantinu) na kyselinu močovou. Ve vodě lépe rozpustný hypoxantin a xantin jsou pak z těla vyloučeny snadněji a výsledným efektem je snížení hladiny kyseliny močové v krvi [26]. Alopurinol je základním kamenem v terapii dny a většiny hyperurikemických stavů. Mezi současné schválené indikace alopurinolu v České republice patří dna, primární hyperurikemie, prevence a léčba urátové nefropatie, sekundární hyperurikemie spojená s myeloproliferativními onemocněními, profylaxe a léčba hyperurikemie spojené se zvýšeným rozpadem buněk po radioterapii nebo chemoterapii leukemie, lymfomu a jiných maligních onemocnění, profylaxe a prevence urátové litiázy a kalcium-oxalátové litiázy spojené s hyperurikosurií a léčba sekundární hyperurikemie provázející maligní onemocnění a některé poruchy enzymů, jako je Leschův-Nyhanův syndrom. Pokud je však hyperurikemie opakovaně zvýšená, pak je riziko orgánových komplikací vyšší a je doporučeno nemocné léčit.

Vzhledem k tomu, že kyselina močová je diskutována jako rizikový faktor KVO, nabízí se otázka, zda by alopurinol mohl být terapeutickým nástrojem léčby či prevence KVO. Díky tomu došlo k určité renesanci alopurinolu jako potenciálně levného a bezpečného léku v prevenci a léčbě ischemické choroby srdeční. Narůstající množství dat naznačuje, že by terapie asymptomatické hyperurikemie pomocí alopurinolu mohla mít klinický efekt v prevenci KVO. Níže uvádíme studie o vlivu terapie alopurinolem na endoteliální dysfunkci, hypertenzi a ischemickou chorobu srdeční i dolních končetin.

Léčba alopurinolem a endoteliální dysfunkce

Podávání alopurinolu vedlo ke zlepšení endoteliální funkce u pacientů s renálním selháním, diabetem, spánkovou apnoí i srdečním selháním [27]. Zajímavý byl také aditivní efekt podávání alopurinolu: při 12týdenním podávání 900 mg alopurinolu denně pacientům s diabetem došlo kromě zlepšení endoteliální dysfunkce také ke snížení glykovaného hemoglobinu [28]. Obdobně další studie na diabetících zjistila zlepšení inzulinové rezistence, pokles hladin C-reaktivního proteinu a také snížení tloušťky intima-media (IMT – intima-media thickness) při léčbě asymptomatické hyperurikemie alopurinolem [29].

Léčba alopurinolem a hypertenze

V malé randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii z roku 2008, která sledovala efekt léčby hyperurikemie alopurinolem dávkou 400 mg/den u adolescentů ($n = 30$) s hypertenzí, došlo u dvou třetin osob k normalizaci hodnot krevního tlaku [30]. Novější metanalýza zabývající se hypourikemickou léčbou u pacientů s hypertenzí došla

k závěru, že v současnosti dostupná data randomizovaných kontrolovaných studií nejsou dostatečná k tomu, aby bylo možné zjistit, zda hypourikemická terapie vede také ke snížení krevního tlaku [31]. Jsou zapotřebí další studie věnující se této problematice.

Léčba alopurinolem a ischemická choroba srdeční

Potenciální antiischemický efekt inhibice xantin-oxidázy byl zkoumán na zvířecích modelech srdečního selhání. Alopurinol zlepšoval myokardiální metabolismus tím, že snižoval spotřebu kyslíku a zvyšoval hladiny ATP [22]. Jednou z nejcitovanějších intervenčních studií u pacientů s ischemickou chorobou srdeční je malá práce na 65 pacientech se stabilní anginou pectoris, u nichž léčba alopurinolem ve vysoké dávce (600 mg/den) vedla ke zlepšení symptomů a známek ischemie myokardu – v porovnání s placebem se prodloužila doba cvičení (o 58 s), čas nástupu bolestí na hrudi (o 38 s) a také čas do vzniku ST-depresí (o 43 s). Přestože byla použita vyšší dávka alopurinolu, nebyly v této studii pozorovány žádné nežádoucí účinky, a tak autoři uzavírají, že alopurinol se zdá být užitečným, levným, dobře tolerovaným a bezpečným antiischemickým lékem pro pacienty s anginou pectoris [32].

V další placebem kontrolované studii byla pacientům se STEMI, kteří podstoupili primární koronární intervenci, nasazena měsíční terapie alopurinolem. Ve skupině léčené alopurinolem došlo v měsíčním sledování k lepší regresi ST-elevací na EKG, pacienti měli menší vrcholové hodnoty troponinu i kreatinínázy a o 13 % méně kardiálních příhod [33].

Dále bylo užití alopurinolu studováno u pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci myokardu a v jedné práci i implantaci chlopenních náhrad. Většina těchto prací prokázala, že užití alopurinolu vede ke snížení mortality, redukuje výskyt arytmií, snižuje hladiny markerů myokardiální nekrózy a radiálního stresu, dochází k menšímu množství periprocedurálních infarktů a klesá potřeba mechanické a inotropní podpory [26]. Na druhou stranu existují i populační studie, které pozitivní asociaci mezi terapií alopurinolem a KVO nenalezly [34].

Léčba alopurinolem a ischemická choroba dolních končetin

Retrospektivní studie na starší populaci prokázala také snížení rizika ischemické choroby končetin při užívání alopurinolu, přičemž delší doba užívání se jevila jako více protektivní [19]. Naopak v randomizované kontrolované studii u pacientů s již rozvinutou ischemickou chorobou dolních končetin nedošlo při podávání 600 mg alopurinolu ke zmírnění symptomů a prodloužení klaudikačního intervalu [35].

Febuxostat a KV-riziko

Kromě alopurinolu je v léčbě hyperurikemie a dny používán také febuxostat. Jedná se o silný nepurinový selektivní inhibitor xantinoxidázy, enzymu, který při metabolismu purinů

katalyzuje přeměnu hypoxantinu a xantinu na kyselinu močovou. Nabízí se otázka, zda by také tento lék mohl pozitivně ovlivnit KV-riziko. Recentně byly na toto téma publikovány dvě metaanalýzy s rozdílným závěrem. Metaanalýza 25 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 14 402 pacientů léčených febuxostatem (ve srovnání s léčbou alopurinolem anebo placebem), naznačuje, že zatímco febuxostat nezvyšuje ani nesnižuje riziko závažných nežádoucích KV-následků u hyperurikemických pacientů, může u pacientů s dnou a anamnézou předchozích KV-příhod v anamnéze zvýšit riziko úmrtí z KV-příčin. Vzhledem k těmto skutečnostem je u pacientů ve vysokém KV-riziku při indikaci podání febuxostatu vhodná opatrnost [36]. V jiné metaanalýze 13 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících celkem 13 539 pacientů léčených febuxostatem nebo alopurinolem nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě z KV-příčin. Léčba febuxostatem byla spojena s nižším rizikem kožních nežádoucích reakcí při srovnání s alopurinolem [37]. K adekvátnímu vyhodnocení KV-rizika a prospěchu léčby febuxostatem bude tedy zapotřebí dalších klinických studií, které budou mít jako primární endpoint KV-benefit této terapie.

Závěr

Narůstající evidence nasvědčuje, že kyselina močová je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění a je spojena s vyšší úmrtností. Negativní vliv hyperurikemie je nezávislý na přítomnosti manifestní dny v anamnéze či na průkazu urátových krystalů v kloubech. V současné době máme k dispozici řadu studií poukazujících na příznivý efekt hypourikemické léčby alopurinolem a snížení KV-rizika i ovlivnění aterosklerózy. Probíhají velké kontrolované studie k posouzení efektu hypourikemické terapie na snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních i jiných příčin.

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

Literatura

- Sucharda P. Překvapivě starý kostlivec ve skříní – editorial. Vnitř Lék 2015; 61(1): 10–12.
- Kanbay M, Jensen T, Solak Y et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. Eur J Intern Med 2016; 29: 3–8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.026>.
- Němec P. Dna a kardiovaskulární riziko. Vnitř Lék 2014; 60(10): 893–901.
- Feig DI, Kang D-H, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. N Eng J Med 2008; 359(17): 1811–1821. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800885>.
- Richette P, Bardin T. Gout. Lancet 2010; 375(9711): 318–328. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60883-7>.
- Cibičková L, Karasek D. Kyselina močová jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Vnitř Lék 2016; 62(11): 919–923.
- Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. Semin Nephrol 2005; 25(1): 39–42. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.007>.
- Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Alopurinol as a cardiovascular drug. Cardiol Rev 2011; 19(6): 265–271. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e318229a908>.

9. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 Oct; 359(17): 1811–1821. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0800885>>.
10. Koborova I, Gurecka R, Hlavata A et al. Asymptomatic hyperurikémie a matebolický syndróm u mladistvých. *Vnitř Lék* 2015; 61(1): 47–49.
11. Spahic E, Hasic S, Kiseljakovic E et al. Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes. *Med Glas (Zenica)* 2015; 12(2): 128–32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17392/821-15>>.
12. Sun H-L, Pie D, Lue K-H et al. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0143786. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143786>>.
13. Cibičková L, Langova K, Vaverkova H et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Phys Res* 2017; 66(3): 481–487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933410>>.
14. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9709): 132–140. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)>.
15. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 3–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002>>.
16. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hct083>>.
17. 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>>.
18. Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology* 2007; 58(4): 450–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0003319707303444>>.
19. Singh JA, Cleveland J. Allopurinol and the risk of incident peripheral arterial disease in the elderly: a US Medicare claims data study. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(3): 451–461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex232>>.
20. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open* 2012; 2(1): e000282. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000282>>.
21. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(12): 2251–2259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket293>>.
22. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 139–150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.004>>.
23. Lottmann K, Chen X, Schadlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14(2): 195–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0234-2>>.
24. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033>>.
25. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202421>>.
26. Linhart A, Rob D. Význam kyseliny močové a terapie alopurinolem v ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 421–430.
27. Singh JA, Cleveland JD. Gout and the Risk of Incident Obstructive Sleep Apnea in Adults 65 Years or Older: An Observational Study. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(9): 1521–1527. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.7328>>.
28. Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press* 2011; 20(3): 182–187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2010.538977>>.
29. Liu P, Wang H, Zhang F et al. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled Study. *Intern Med* 2015; 54(17): 2129–2137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4310>>.
30. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.8.924>>.
31. Gois PHF, Souza ERM. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (4): CD008652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008652.pub3>>.
32. Noman A, Ang DS, 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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1)>.
33. Rentoukas E, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C et al. The prognostic impact of allopurinol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2010; 145(2): 257–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.08.037>>.
34. Kok VC, Horng JT, Chang WS et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One* 2014; 9(6): e99102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099102>>.
35. Robertson AJ, Struthers AD. A Randomized Controlled Trial of Allopurinol in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Can J Cardiol* 2016; 32(2): 190–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.010>>.
36. Cuenca JA, Balda J, Palacio A et al. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2019; 2019: 1076189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2019/1076189>>.
37. Liu CW, Chang WC, Lee CC et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29(10): 1011–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2019.06.016>>.