Сравнение безопасности применения фебуксостата и аллопуринола по влиянию на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с подагрой: результаты рандомизированного исследования CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities)

Источник: *White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al.* Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med 2018 Mar 29;378(13):1200—1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.

У больных с подагрой и сопутствующими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) прием фебуксостата по сравнению с аллопуринолом был не менее безопасен по влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Общая смертность и смертность от осложнений ССЗ была выше при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом.

ИМ — инфаркт миокарда
ККр — клиренс креатинина
МК — мочевая кислота
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

Предпосылки к проведению исследования

Подагра представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся гиперурикемией, артропатией, образованием тофусов и уролитиазом, которое сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронических болезней почек [1]. У больных с подагрой риск развития осложнений ССЗ, включая риск смерти, существенно выше, чем у лиц без подагры [2, 3]. Опубликование экспертами Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов рекомендательного документа, в котором подчеркивались требования к оценке безопасности гипогликемических препаратов по влиянию на риск развития осложнений ССЗ [4], стало основанием для проверки в сходных исследованиях такой безопасности и других терапевтических средств, включая препараты для лечения больных подагрой.

Фебуксостат — непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, который используют для уменьшения выраженности гиперурикемии у больных с подагрой. Фебуксостат подавляет как окисленные, так и редуцированные формы ксантиноксидазы и уменьшает образование мочевой кислоты (МК) [5]. Применение фебуксостата обеспечивает высокоселективное и мощное подавление ксантиноксидазы и более выраженную гипоурикемическую активность по сравнению с применением аллопуринола в обычно применяемых дозах [6]. В период разработки прием фебуксостата сравнивали с приемом плацебо и аллопуринола в ходе выполнения клинических исследований, включавших более 5000 больных с подагрой [5—7]. Результаты таких исследований позволяли предположить небольшое увеличение частоты развития осложнений ССЗ при применении фебуксостата.

Цель исследования

В соответствии с требованиями Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов проверить гипотезу о том, что прием фебуксостата не менее безопасен, чем прием аллопуринола, по влиянию на риск развития тяжелых осложнений ССЗ у больных с подагрой и установленным диагнозом ССЗ.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, выполненное в 320 исследовательских центрах Северной Америки, для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности применения фебуксостата по сравнению с аллопуринолом; медиана продолжительности наблюдения 32 мес (максимальная продолжительность наблюдения 85 мес).

Больные

В исследование включали больных, у которых была диагностирована подагра в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов [8] и в анамнезе было указание на ССЗ до рандомизации. Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы концентрация МК была не менее 420 мкмоль/л или не менее 360 мкмоль/л при недостаточно эффективно леченной подагре после фазы вымывания в течение 1—3 нед, в которой больной не принимал ранее применяемые препараты для лечения подагры. ССЗ в анамнезе было критерием включения в исследование, если больной ранее переносил инфаркт миокарда (ИМ), госпитализировался по поводу нестабильной стенокардии, переносил инсульт, госпитализировался по поводу преходящего нарушения мозгового кровообращения, имел заболевание периферических сосудов, а также сахарный диабет с признаками микро- или макрососудистого заболевания. Подробно исходные характеристики больных представлены в **таблице**.

Вмешательство

Больных распределяли в группу фебуксостата или группу аллопуринола. Оба препарата назначали 1 раз в день. Рандомизацию выполняли со стратификацией в зависимости от рассчитанного клиренса креатинина (ККр) при включении в исследование (60 мл/мин и более или в диапазоне от 30 мл/мин и более до менее 60 мл/мин).

Дозу аллопуринола подбирали в зависимости от функции почек. Больные, у которых рассчитанный

ККр был не менее 60 мл/мин, начинали принимать аллопуринол по 300 мг 1 раз в сутки, а затем дозу увеличивали на 100 мг каждый месяц либо до достижения концентрации МК менее 360 мкмоль/л или достижения дозы аллопуринола 600 мг 1 раз в сутки. Больные, у которых рассчитанный ККр был в диапазоне от 30 мл/мин до менее 60 мл/мин, начинали принимать аллопуринол по 200 мг 1 раз в сутки и затем дозу увеличивали на 100 мг в месяц до достижения концентрации МК в крови менее 360 мкмоль/л или достижения дозы аллопуринола 400 мг 1 раз в сутки.

Доза фебуксостата не изменялась в зависимости от функции почек. Больные, распределенные в группу флебуксостата, начинали принимать препарат по 40 мг 1 раз в сутки и продолжали применять такую дозу, если концентрация МК оставалась менее 360 мкмоль/л после 2 нед терапии. Если уровень МК в крови был более 360 мкмоль/л во время посещения исследовательского центра через 2 нед после рандомизации, дозу фебуксостата увеличивали до 80 мг 1 раз в сутки и такая доза сохранялась до конца исследования.

Информация о концентрации МК предоставлялась исследователям только в течение 10-недельного периода подбора дозы для того, чтобы способствовать увеличению дозы исследуемых препаратов, которое основывалось на ответной реакции, оцениваемой по уровню МК в крови. В течение такого периода исследуемые препараты назначали в соответствии с двойным слепым двойным плацебо-контролируемым протоколом исследования с помощью интерактивной голосовой системы. Такой подход использовали для предотвращения нарушения слепого метода у больных, которым не подбирали дозу исследуемых препаратов. После завершения подбора дозы информацию об уровне МК в крови скрывали как от исследователей, так и представителей компании, финансирующей исследование, а интерактивная голосовая система использовалась только для регулирования выдачи препарата в ходе выполнения исследования.

Во время первого посещения исследовательского центра все гипоурикемические препараты отменяли и в отсутствие указаний в анамнезе на неприемлемые побочные эффекты при приеме колхицина назначали колхицин по 0,6 мг/сут для профилактики обострения подагры. Все больные профилактически принимали колхицин в течение первых 6 мес после рандомизации. Если прием колхицина приводил к развитию неприемлемых побочных эффектов и рассчитанный ККр составлял не менее 50 мл/мин, больным назначали напроксен (по 250 мг 2 раза в сутки) в сочетании с лансопразолом (по 15 мг 1 раз в сутки). Если больной не мог принимать ни колхицин, ни напроксен, для профилактики можно было применять другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или преднизолон либо исследователь мог выбрать тактику лечения при обострении подагры.

Больные должны были посещать исследовательский центр для первого обследования и в дальнейшем через 2, 4, 6, 8, 10 и 12 мес, а потом через 24 мес после рандомизации и затем каждые 6 мес до конца исследования. Больные со сниженной функцией почек или больные в возрасте 65 лет и старше при рандомизации также посещали исследовательский центр через 9 и 15 мес после рандомизации для оценки биохимических показателей в крови. Если больной был согласен наблюдаться, но не посещал исследовательский центр, с больным связывались по телефону, но такая тактика не считалась предпочтительной или рекомендуемой.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель: частота развития такого первого неблагоприятного исхода, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельных ИМ, несмертельный инсульт или выполнение реваскуляризации миокарда по поводу нестабильной стенокардии.

Дополнительные показатели: комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного ИМ, несмертельного инсульта, а также отдельные компоненты основного показателя.

Основные результаты

В период с апреля 2010 г. по май 2017 г. в исследование были включены 6198 больных. Не приняли ни одной таблетки исследуемого препарата 8 больных, так что в модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные приняли назначенное лечение, были включены данные о 6190 больных. Не отмечалось существенных различий между группами по исходным характеристикам.

В группе фебуксостата окончательная доза исследуемого препарата составляла 40 и 80 мг у 61 и 39% больных соответственно. В группе аллопуринола в соответствии с определенным протоколом исследования ККр дозу аллопуринола 200, 400, 300, 500 и 600 мг принимали 21,8, 44,6, 25,2, 4,3 и 4,1% больных соответственно.

В целом 56,6% больных стойко прекратили прием исследуемого препарата: в группе фебуксостата и группе аллопуринола 57,3 и 55,9% соответственно. Доля больных, которые не посещали исследовательский центр для очередного запланированного обследования, в целом достигала 45%: в группе фебуксостата и группе аллопуринола 45 и 44,9% соответственно. Медиана продолжительности приема фебуксостата и аллопуринола достигала 728 и 719 дней соответственно. Медиана продолжительности наблюдения в группе фебуксостата и группе аллопуринола составляла 968 и 942 дней соответственно.

Доля больных, у которых через 2 нед после начала терапии концентрация МК в крови составляла менее 360 мкмоль/л, была выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола; после этого в ходе выполнения исследования у большего числа больных группы фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола концентрация МК в крови была менее 360 мкмоль/л по данным большинства анализов, несмотря на то что различия между группами были небольшими. Кроме того, в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола в целом в ходе выполнения исследования была выше доля больных с уровнем МК в крови менее 300 мкмоль/л. Частота обострения подагры была сходной в группе фебуксостата и группе аллопуринола, составляя 0,68 и 0,63 случая на 1 человека в год соответственно.

В ходе выполнения исследования между группами не отмечалось статистически значимых различий по концентрации в крови электролитов, глюкозы и липидов, а также уровню артериального давления и частоте применения лекарственных средств для лечения ССЗ.

После развития 624 неблагоприятных клинических исходов, которые стали основанием для окончания исследования, и до закрытия базы данных развились дополни-

тельные неблагоприятные клинические исходы. Результаты полного анализа свидетельствовали о сходной частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель: такие исходы в группе фебуксостата и группе аллопуринола развились у 10,8 и 10,4% больных соответственно в ходе наблюдения, медиана продолжительности которого достигала 32 мес (отношение риска 1,03 при верхней границе одностороннего 98,5% ДИ 1,23; p=0,002 для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о не менее высокой эффективности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом). При анализе дополнительных показателей частоты развития несмертельных неблагоприятных исходов отношения риска были сходными с таковыми в исследовании в целом.

Однако риск смерти от любой причины и риск смерти от осложнений ССЗ были выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. В группе фебуксостата и группе аллопуринола умерли от любой причины 7,8 и 6,4% больных соответственно (отношение риска 1,22 при 95% ДИ от 1,01 до 1,47; p=0,04), а от осложнений ССЗ — 4,3 и 3,2% больных соответственно (отношение риска 1,34 при 95% ДИ от 1,03 до 1,73; p=0,03). Среди причин смерти от осложнений ССЗ наиболее частой была внезапная смерть от осложнений заболевания сердца: такая причина смерти в группе фебуксостата и группе аллопуринола отмечалась у 2,7 и 1,8% больных соответственно. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и госпитализаций по поводу аритмий, не связанных с ишемией, а также частота развития тромбоэмболических осложнений и госпитализаций по поводу преходящего нарушения мозгового кровообращения были сходными в двух группах.

Результаты анализа основного показателя в подгруппах свидетельствовали об отсутствии гетерогенности в подгруппах больных с определенными исходными характеристиками. Для смертности от ССЗ отмечено взаимодействие с применением НПВП и отсутствием приема низкой дозы аспирина (нестандартизованное p<0,05 для обоих сравнений).

По данным запланированного анализа частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, которые развились в период приема исследуемого препарата или в течение 30 дней после прекращения терапии, такие исходы в группе фебуксостата и группе аллопуринола развились у 7,8 и 7,7% больных соответственно (отношение риска 1,00 при верхней границе одностороннего 98,5% ДИ 1,22). В ходе выполнения такого анализа было установлено, что смертность от осложнений ССЗ была статистически значимо выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола (отношение риска 1,49; при 95% ДИ от 1,01 до 2,22; p=0,047).

Результаты вторичного анализа частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель, развившихся в период применения исследуемых препаратов, свидетельствовали о сходной частоте развития таких исходов в группе фебуксостата и группе аллопуринола (такие исходы развились у 6,2 и 6,4% больных соответственно; отношение риска 0,94 при верхней границе одностороннего 98,5% ДИ 1,17). Риск смерти от любой причины и риск смерти от осложнений ССЗ был выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола.

Выводы

У больных с подагрой и сопутствующими тяжелыми ССЗ прием фебуксостата по сравнению с аллопуринолом был не менее безопасен по влиянию на риск развития осложнений ССЗ. Общая смертность и смертность от осложнений ССЗ были выше при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом.

Вопросы и комментарии

1. Каковы основные результаты исследования CARES?

В ходе выполнения исследования CARES были получены данные о том, что в целом частота развития тяжелых осложнений ССЗ была сходной при применении фебуксостата и аллопуринола у больных с подагрой и сопутствующими ССЗ. Однако смертность от осложнений ССЗ и общая смертность были выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола.

2. Насколько ранее была изучена безопасность применения ингибиторов ксантиноксидазы?

Несмотря на то что ингибиторы ксантиноксидазы широко используют в клинической практике у больных с подагрой [9], имелись лишь ограниченные данные о безопасности их применения по влиянию на риск развития осложнений ССЗ, которые были получены в ходе выполнения крупных РКИ. В ходе выполнения программы, в которую были включены более 5000 больных, частота развития осложнений ССЗ была выше у больных, принимавших фебуксостат (0,74 на 100 человеко-лет при 95% ДИ от 0,36 до 1,37), по сравнению с больными, которые принимали аллопуринол (0,60 на 100 человеко-лет при 95% ДИ от 0,16 до 1,53) [6, 7, 10]. Напротив, результаты обсервационных исследований позволяли предположить наличие преимуществ приема фебуксостата или аллопуринола по влиянию на риск развития осложнений ССЗ у больных с подагрой и сопутствующими ССЗ [11, 12].

3. Чем отличались характеристики больных, включенных в данное исследование, от характеристик участников ранее выполненных исследований?

Больные, включенные в исследование CARES, имели существенно более высокий риск развития осложнений ССЗ по сравнению с участниками других исследований по оценке безопасности применения различных препаратов для лечения подагры по влиянию на риск развития осложнений ССЗ [13, 14], причем риск развития осложнений ССЗ в ходе выполнения исследования CARES превышал 10%. Показатели безопасности в данном исследовании были заранее определены, а исходы, включенные в такие показатели, подтверждались членами комитета по подтверждению осложнений ССЗ в отсутствие информации о результатах распределения больных в группу определенной тактики; следовательно, полученные в исследовании CARES данные о безопасности могут быть более надежными по сравнению с данными, основанными на стандартных сообщениях о развитии нежелательных явлений.

4. Почему в ходе выполнения исследования CARES увеличивалась смертность больных при применении фебуксостата по сравнению с аллопуринолом?

Действительно, неожиданно для авторов данного исследования смертность при использовании фебуксостата оказалась выше, чем при применении аллопуринола, что было обусловлено увеличением смертности от осложнений ССЗ. Результаты были сходными по данным модифицированного анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные приняли назначенное лечение, и запланированного анализа, в который были включены данные о неблагоприятных исходах, развившихся в период приема исследуемых препаратов и в течение 30 дней после прекращения терапии. Механизм такого увеличения риска смерти при использовании фебуксостата по сравнению с плацебо остается неясным. Результаты доклинических исследований фебуксостата свидетельствовали об отсутствии его токсического влияния на функцию сердца или метаболизм и увеличения риска развития аритмий [15—19]. Кроме того, частота развития подтвержденных несмертельных осложнений, включая ИМ, выполнения реваскуляризации миокарда, частота развития аритмий или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности были сходными в группе фебуксостата и группе аллопуринола.

5. Насколько однородными были данные о смертности от осложнений ССЗ?

В ходе выполнения соответствующего анализа гетерогенность по влиянию на риск смерти от осложнений ССЗ была установлена только в 2 подгруппах: у больных с сопутствующим применением аспирина или НПВП. Прием таких препаратов может быть связан с более частыми обострениями подагры, что в свою очередь может приводить к увеличению частоты развития осложнений ССЗ [20]. Следует, однако, отметить, что не было выявлено существенных различий между группами как по выраженности снижения концентрации МК в крови, так и частоте обострений подагры. Более того, частоту развития обострений подагры и их выраженность трудно установить точно в ходе выполнения клинических исследований. Наконец, полученные данные могли быть случайными ввиду большого числа выполненных тестов и небольшого числа неблагоприятных исходов в каждой группе.

6. Какие ограничения данного исследования представляются наиболее важными?

Важными ограничениями данного исследования, по мнению его авторов, было большое число участников, которые досрочно прекратили прием исследуемых препаратов, и участников, которые не наблюдались до конца исследования. Досрочное прекращение приема исследуемых препаратов могло приводить к систематическим ошибкам анализа в сторону нулевой гипотезы, что могло затруднять выявление статистически значимых различий между группами по основному показателю, а также дополнительным показателям, включавшим частоту развития несмертельных неблагоприятных клинических исходов. Влияние высокой частоты потери контакта с больными прогнозировать труднее, так как потеря контакта может быть случайной. Следует, однако, отметить, что примерно одинаковое число больных досрочно прекратили участие в исследовании в обеих группах, а исходные характеристики таких участников были сходными с таковыми больных, которые наблюдались до конца исследования.

7. Как можно еще раз кратко сформулировать основные результаты исследования CARES?

У больных с подагрой и ССЗ применение фебуксостата и аллопуринола в целом приводит к сходной частоте развития осложнений ССЗ. Однако в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение общей смертности, которое было обусловлено увеличением смертности от осложнений ССЗ.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование**

Характеристика	Группа фебуксостата (n=3098)	Группа аллопуринола (n=3092)
Возраст, годы	64 (58—71)	65 (58—71)
Возраст 65 лет и старше, число больных (в %)	48,9	51,3
Мужской пол, число больных (в %)	84,1	83,8
Длительность подагры, годы	11,8±11,4	11,9±11,2
Исходная концентрация МК в крови, мкмоль/л	8,7±1,7	8,7±1,7
Наличие тофусов, число больных (в %)	21,6	21
Масса тела, кг	97,7 (84—113)	97,3 (84—113)
Индекс массы тела, кг/м^2	33,6±7	33,4±6,9
Определенная расовая или этническая принадлежность, число больных (в %):		
европеоидная	69,7	69,2
негроидная	17,8	19,2
монголоидная	3	3,1
американские индейцы или коренные жители Аляски	8,5	7,6
коренные жители Гавайских островов или других островов Тихого океана	0,4	0,5
другая	0,6	0,5

Окончание таблицы см. на след. стр.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование *(окончание)***

Характеристика	Группа фебуксостата (*n*=3098)	Группа аллопуринола (*n*=3092)
Наличие определенных факторов риска или ССЗ в анамнезе, число больных (в %):		
сахарный диабет с поражением мелких сосудов	38,5	39,2
артериальная гипертония	92,4	92,2
гиперлипидемия	86,4	87,4
инфаркт миокарда	38,6	39,8
госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	27,6	28,1
реваскуляризация миокарда	36,4	38,2
реваскуляризация головного мозга	2,2	1,7
застойная сердечная недостаточность	20,1	20,4
инсульт	14,8	13,3
заболевание периферических сосудов	13,3	12,1
Медиана рассчитанного клиренса креатинина, мл/мин:		
соответствующая I или II стадии ХБП	75	73
соответствующая III стадии ХБП	46	46
Определенная стадия ХБП, число больных (в %):		
I или II стадия	47,1	47,2
III стадия	52,9	52,8

Примечание. Данные представлены как число больных в процентах, среднее ± стандартное отклонение или медиана значений (межквартильный диапазон), если не указано другое. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Roddy E., Doherty M.* Epidemiology of gout. Arthritis Res Ther 2010;12: 223—234.
2. *Choi H.K., Curhan G.* Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007;116:894—900.
3. *Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D., et al.* Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. Arch Intern Med 2008;168: 1104—1110.
4. FDA announces new recommenda- tions on evaluating cardiovascular risk in drugs intended to treat type 2 diabetes. Pharmaceutical Online. December 18, 2008 (https://www.pharmaceuticalonline.com/ doc/fda-announces-new-recommendations-on-0001).
5. *Schumacher H.R. Jr, Becker M.A., Wortmann R.L., et al.* Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum 2008;59:1540—1548.
6. *Becker M.A., Schumacher H.R. Jr, Wortmann R.L., et al.* Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450-2461.
7. *Schumacher H.R. Jr, Becker M.A., Lloyd E., et al.* Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology (Oxford) 2009;48:188—194.
8. *Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al.* Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977;20:895—900.
9. *Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al.* 2012 American College of Rheuma- tology guidelines for the management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res 2012;63:1447—1461.
10. *White W.B., Chohan S., Dabholkar A., et al.* Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. Am Heart J 2012;164:14—20.
11. *Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A., et al.* Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor. Am Health Drug Benefits 2017;10:393—401.
12. *Singh J.A., Ramachandaran R., Yu S., Curtis J.R.* Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. BMC Cardiovasc Disord 2017;17:76.
13. *Wei L., Mackenzie I.S., Chen Y., et al.* Impact of allopuri- nol use on urate concentration and cardiovascular outcome. Br J Clin Pharmacol 2011;71:600—607.
14. *Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., et al.* Lesinurad in combination with allopu- rinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis 2017;76:811—820.
15. *Grewal H.K., Martinez J.R., Espinoza L.R.* Febuxostat: drug review and update. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:747—758.
16. *Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Bautista-García P., et al.* Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol 2008;294:F710—718.
17. *Zhao L., Roche B.M., Wessale J.L., et al.* Chronic xanthine oxidase inhibition fol- lowing myocardial infarction in rabbits: effects of early versus delayed treatment. Life Sci 2008;82:495—502.
18. *Xu X., Hu X., Lu Z., et al.* Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. J Card Fail 2008;14:746—753.
19. *Hou M., Hu Q., Chen Y., et al.* Acute effects of febuxostat, a nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in pacing induced heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2006;48:255-63.
20. *Krishnan E.* Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1229—1238.