

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА
ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
ГИХТА**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење гихта

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредник: проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Драгана Раковић

УВОДНА РЕЧ

Водичи клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и теоријских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитују се на најбољи могући начин. Водичи представљају препоруке за одговарајући третман и негу, базиране на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS” током 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице” израђен је један национални водич, и они треба да послуже здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијената, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широкој јавности подићи ниво информисаности о одређеним областима у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефановој, проф. др Јелени Друловић, др Славку Јанковићу, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др. сц. мед. Катарини Седлецки.

Министар здравља

Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима, што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, то јест могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијарног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Конечно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације, која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе, који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије за
израду и имплементацију водича добре
клиничке праксе

Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују изради европских/светских водича

Степен препоруке I: постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II: стања у којима су мишљења и докази супротстављени

Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке II b: примењивост је мање документована на основу доказа

Степен препоруке III: стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV: на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Проф. Бранислава Глишић

Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд

Секретар:

Асс. Горица Ристић

Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд

Чланови радне групе:

Проф. Душан Стефановић

Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд

Проф. Тања Илић

Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад

Доц. Марија Радак Перовић

Институт за реуматологију, Београд

Доц. Бојана Стаменковић

Институт за лечење и рехабилитацију Нишка бања, Нишка бања

Др Душан Јандрић

Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд

Др Сузана Јандрић

Дом здравља Нови Београд

Др Снежана Плавишић

Институт за јавно здравље Србије, Београд

Рецензенти:

Проф. Нада Ступар
Реуматолошки институт Србије

Проф. Милан Петронијевић
Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд

Проф. др Душан Стефановић
члан комисије РСК за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе,
Војномедицинска академија, Београд

КЛАСИФИКАЦИЈА ПРЕПОРУКА

Овај водич је заснован на доказима са циљем да помогне лекарима у доношењу одлуке о одговарајућој здравственој заштити.

Свака препорука дата у водичу степенована је римским бројевима (I, IIa, IIb, III) у зависности од тога који ниво доказа је послужио за класификацију.

Ниво доказа:

- A Докази из метаанализа, мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)
- B Докази из најмање једне, добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним и/или негативним грешкама (ниска поузданост студија)
- C Консензус експерата

Степен препоруке:

- I Постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна
- II Стања у којима су мишљења и докази супротстављени

- IIa Процена ставова/доказа је у корист употребљивости
- IIb Применљивост је мање документована на основу доказа
- III Стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна
- √ Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

УВОД

А-1

Гихт је један од најчешћих артритиса (1, 2, 3). Преваленција болести износи око 3% (4). Инциденција и преваленција гихта су последњих година у многим земљама у порасту (4, 5, 6).

Пораст броја оболелих објашњава се променама навика у исхрани и повећањем инциденције коморбидитета који утиче на појаву хиперурикемије (7–10). Коморбидитет знатно утиче на приступ лечењу и успешност примењених терапијских процедура (11). Гихт је вероватно најбоље проучен артритис. Ипак, често се не дијагностикује благовремено, а мали број болесника са том дијагнозом добија адекватне савете и терапију.

У свим срединама болесници са акутним артритисом прво се јављају лекару опште праксе. Свега 10% болесника са гихтом лечи се код реуматолога. Због тога је неопходна боља едукација студената и лекара опште праксе о значају правовременог дијагностиковања и лечења хиперурикемије и гихта.

Последњих неколико година направљен је значајан напредак у фармакотерапији гихта. Сада нам на располагању стоје моћни хипоурици, чиме су створени услови за адекватно лечење свих особа оболелих од гихта.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

A-I

Хиперурикемија је веома честа у општој популацији и креће се до 20%.

Гихт је најчешћи артритис код мушкараца и жена у менопаузи. Мушкарци оболевају три-четири пута чешће, што се објашњава урикозуричким ефектом естрогена.

Преваленција гихта износи око 3% (12–16).

Годишња инциденција је различита код особа са различитим степеном хиперурикемије. Уколико је серумска концентрација мокраћне киселине (МК) $\geq 500 \mu\text{mol/l}$, преваленција износи око 5%.

B-IIa

Гихт се веома ретко јавља код особа млађих од 45 година (1,8/1.000). Код старијих од 65 година болест је знатно чешћа (30,8/1.000). Код мушкараца старијих од 75 година преваленција гихта се удвостручује.

Последњих деценија су и преваленција и инциденција болести у порасту. Објашњење треба тражити у променама животних навика и навика у исхрани, порасту броја особа са метаболичким синдромом и све чешћом применом диуретика, бета-блокатора и малих доза аспирина. Преваленција гихта је до 2% код нормално ухрањених а код гојазних особа чак 5%.

ПАТОГЕНЕЗА

A-I

Гихт је артритис који настаје као последица кристализације мокраћне киселине (МК) унутар зглоба, бурзи или тетивних овојница (17).

Мокраћна киселина је производ метаболизма ендогених и храном унетих пурина. У људском организму дневно се ствара 250–750 мг. У физиолошким условима 98% МК је у јонизованој форми урата.

Највећи део створене МК (70%) излучује се урином (18, 19). Екскреција бубрезима обухвата филтрацију, реапсорпцију, секрецију и постсекреторну реапсорпцију. На излучивање МК урином утичу киселост урина, количина тубулске течности и величина гломерулске филтрације. Преосталих 30% МК излучује се путем гастроинтестиналног тракта.

Хиперурикемија се дефинише као серумска концентрација МК > 360 $\mu\text{mol/l}$. При рН крви 7,4 праг растворљивости је концентрација $\geq 408 \mu\text{mol/l}$. Кристализацију МК провоцирају смањење киселости ткива, дехидратација, повреда и нагли губитак телесне масе.

Гихт је последица запаљенске реакције ткива на кристале МК. Кристале фагоцитују моноцити и макрофаги. Фагоцитозом се активирају инфламосоми, који конвертују про IL-1 β и про IL-18 у њихове активне форме које доводе до инфилтрације ткива неутрофилима (20, 21).

ФАКТОРИ РИЗИКА

А-1

Главни фактор ризика за настанак гихта је хиперурикемија (1, 22).

У 90% случајева узроци хиперурикемије су смањена екскреција, а у свега 10% појачано стварање МК (Табела 1).

Генетски дефект ензима који метаболишу пурине је веома редак.

В-Па

Данашња истраживања су фокусирана на гене који регулишу транспорт урата. Полиморфизам ових гена доводи до смањене екскреције МК путем бубрега и хиперурикемије.

Хроничне болести бубрега доводе до смањене екскреције МК и хиперурикемије.

На смањење екскреције МК утичу и неки лекови, пре свега тијазидни диуретици, диуретици Хенлеове петље, бета-блокатори, циклоспорин и аспирин (9, 23). Аспирин доводи до хиперурикемије само у малим дозама, које се користе у превенцији кардиоваскуларних болести. Високе дозе аспирина имају урикозурички ефекат.

Конзумирање алкохолних пића, нарочито пива, доводи до хиперурикемије. Један од механизма настанка хиперурикемије је смањење екскреције МК због пораста лактата (24, 25).

Други, ређи узрок хиперурикемије је појачано стварање МК због деструкције ћелија у лимфопрлиферативним и мијелопрлиферативним болестима, полицитемији и хемолитичкој болести. Неки лекови такође појачавају стварање МК (цитостатици, варфарин, витамин Б12). Хиперурикемија се често налази код особа које болују од

псоријазе, што се објашњава појачаним стварањем МК због деструкције ћелија. Мокраћна киселина се појачано ствара и код особа које конзумирају намирнице богате пуринима (црвено месо, изнутрице, морски плодови, сокови богати фруктозом) и веће количине алкохолних пића. Због високог садржаја гванозина пиво је чешће узрок хиперурикемије од других алкохолних пића (26–29).

Табела 1. Узроци хиперурикемије

Хипосекреција мокраћне киселине (90%)
<ul style="list-style-type: none"> • болест бубрега • аспирин, диуретици, етамбутол, пиразинамид, циклоспорин, бета-блокатори
Хиперпродукција МК (10%)
<ul style="list-style-type: none"> • дефицит хипоксантин гванозин фосфорибозил трансферазе • хиперактивност фосфорибозил пиродифосфат синтетазе • деструкција ћелија током лечења мијелопролиферативних и лимфолиферативних болести • цитотоксични лекови, варфарин, витамин Б12 • полицитемија вера, хемолитичка болест, псоријаза • исхрана богата пуринима, конзумирање алкохола

КЛИНИЧКА СЛИКА

А-І

Појави артритиса претходи период асимптоматске хиперурикемије (30, 31). У овом стадијуму болести кристали МК се таложе у ткивима. Када је створено довољно депозита, преципитирајући фактори доводе до ослобађања кристала, а они покрећу каскаду запаљења, која резултира акутним артритисом. Период између два напада артритиса назива се интеркритички период.

Гихт се типично манифестује као рецидивски акутни артритис (32, 33).

У 80% случајева први напад артритиса је моноартикуларан.

Код више од 50% болесника први напад артритиса јавља се на првом метатарзофалангеалном зглобу (подагра).

Болешћу може бити захваћен сваки периферни зглоб. Зглобови ногу су предилекциона места. Код жена у постменопаузи артритис се може јавити и на дисталним интерфалангеалним зглобовима шака.

Акутни артритис је некад праћен супфебрилношћу, дрхтавицом и слабошћу.

Напад артритиса обично почиње ноћу.

Појави артритиса погодује оброк хране богате пуринама, конзумирање алкохола, смањење киселости серума, дехидратација зглоба и микротраума.

Уколико је нелечен, први напад артритиса пролази за три до четрнаест дана.

Други напад артритиса код већине болесника се деси унутар годину дана од првог.

После дужег периода интермитентних напада артритиса једног зглоба гихт може постати полиартикуларан.

Код малог броја болесника због сталне акумулације кристала МК гихт постаје хроничан артритис са стварањем тофа.

Хиперурикемија може довести до обољења претходно здравих бубрега. Акутна уратна нефропатија настаје због опструкције тубула кристалима МК. Обично се дешава код болесника са леукемијом и лимфомом. Код болесника са хроничном хиперурикемијом у интерстицијуму бубрега може доћи до стварања микротофа, које изазивају хронично запаљење. Хронично запаљење временом доводи до фиброзе и инсуфицијенције бубрега. Интерстицијалне и гломерулске промене могу настати и без кристализације. Промене су сличне онима у дуготрајној артеријској хипертензији. Код болесника који имају хроничну појачану екскрецију МК, нарочито када је киселост урина снижена, могу се створити уратни каменци. Они чине 5–10% свих бубрежних каменаца.

ДИЈАГНОЗА

Предуслов успешног лечења гихта је правовремена дијагноза болести (34, 35).

В-1 Ако се артритис зглоба на нози развио нагло и максимални интензитет достигао унутар шест до дванаест сати, нарочито ако је зглоб црвен, највероватније се ради о нападу гихта. Исте или сличне карактеристике имају и други акутни артритиси (36, 37). Клиничка слика због тога није довољна за сигурну дијагнозу. Диференцијално дијагностички треба размотрити: псеудогихт, реактивни артритис, септички артритис, реуматоидни артритис, псоријазни артритис, саркоидозу, бурзитис, целулитис и неуропатски артритис.

В-І Дијагноза гихта је сигурна само ако су доказани кристали мононатријум урата у синовијској течности или тофусу (38–40).

В-Па Кристали мононатријум урата могу се доказати и у интеркритичком периоду, када нема клиничких знакова артритиса (асимптоматски зглоб) (41).

В-І Ако болесник има рецидивски артритис првог метатарзофалангеалног зглоба и хиперурикемију, дијагноза гихта је готово сигурна (сензитивност 96%, специфичност 97%). У оваквим случајевима није неопходно доказивање кристала у зглобу.

В-Па Ако је болесник са акутним артритисом фебрилан и има леукоцитозу, диференцијално-дијагностички увек треба размишљати о септичком артритису. Гихт и сепса могу постојати истовремено. У оваквим случајевима, без обзира на хиперурикемију и доказ кристала у зглобу, синовијску течност обавезно треба бактериолошки прегледати (42).

В-Шв Одређивање концентрације МК у серуму није довољно нити за потврду нити за искључење дијагнозе гихта (43–47). Хиперурикемија јесте најважнији фактор ризика за настанак гихта и учесталост артритиса расте са порастом концентрације МК у серуму. Међутим, немају све особе са хиперурикемијом напад гихта нити је код свих болесника у акутном нападу артритиса присутна хиперурикемија. Код неких болесника је у акутном нападу артритиса изразито појачана екскреција МК, чиме се може објаснити нормоурикемија. Супротно реактантима акутне фазе, концентрација МК у серуму се у акутној упали смањује, што може бити друго могуће објашњење нормоурикемије у акутном нападу уричког артритиса.

В-Па Одређивање екскреције МК има значаја само ако се гихт јавио пре 25. године живота, ако болесник има калкулозу бубрега и/или позитивну породичну анамнезу за појаву гихта у млађем узрасту. Гихт код тако младих особа може бити део урођеног поремећаја познатог као Леш-Нијанов (*Lesch-Nyhan*) синдром. Хиперсекреција МК код ових болесника доводи до опструктивне уропатије (48, 49).

В-Па У акутном артритису методе визуелизације имају малу улогу (50). Радиографија зглоба код болесника са акутним артритисом оправдана је само ако постоји сумња на прелом кости.

В-Па У диференцијалној дијагнози хроничног артритиса радиографија има своју улогу. Налаз супкортикалних циста без ерозија иде у прилог гихта. Радиографским прегледом могу се дијагностиковати и тофуси.

В-Па Употреба ултразвука у реуматологији је у експанзији. Нетофацеозни депозити кристала мононатријум урата на површини зглобне хрскавице се ултразвучним

прегледом могу видети као дупла контура. Овај феномен се детектује и код особа са асимптоматском хиперурикемијом. Код 33% болесника са гихтом овај феномен се не региструје (51–56).

Дефинисање коморбидних стања

A-I Код свих болесника са гихтом треба дефинисати коморбидна стања.

Доказано је да кристали мононатријум урата покрећу запаљење. Растворена МК функционише као про-оксидант. Мокраћна киселина има негативан ефекат на ендотелну функцију, оксидативне механизме и агрегацију тромбоцита. Такође је доказано да активира систем ренин-ангиотензин. Због ових својстава изазива артритис, метаболички синдром, артеријску хипертензију и коронарну болест.

Сви болесници са запаљенским реуматским болестима имају повећан ризик од кардиоваскуларних болести. Најнеповољнији профил је код болесника са гихтом (57–69). Епидемиолошке студије показују да више од 90% болесника са гихтом има артеријску хипертензију и да је хиперурикемија независан предиктор њеног настанка. На закључак да је хиперурикемија могући узрок хипертензије наводи и налаз да око 90% младих особа са артеријском хипертензијом има хиперурикемију. Око 60% болесника са гихтом има хиперлипидемију, 50% тип 2 шећерне болести, а око 45% коронарну болест. Инфаркт миокарда добије око 14% болесника. Метаболички синдром је веома чест код особа са гихтом (> 60%). Повећање серумске концентрације МК за $\geq 60 \mu\text{mol/l}$ повећава ризик од кардиоваскуларног коморбидитета за око 20%. Ризик од појаве типа 2 шећерне болести се удвостручује када су концентрације МК $\geq 360 \mu\text{mol/l}$. Инсулинска резистенција је веза између гихта и метаболичког синдрома. Хиперурикемија претходи хиперинсулинемији, гојазности и шећерној болести. С друге стране, инсулинска резистенција смањује клиренс мокраћне киселине и доводи до хиперурикемије.

ЛЕЧЕЊЕ

A-I Први предуслов успешног лечења гихта је правовремена дијагноза болести. Други предуслов је утврђивање узрока хиперурикемије.

1. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

C-I Сви оболели од гихта треба да буду упознати са природом болести. Важно је да знају да гихт настаје због таложења кристала мокраћне киселине.

Болеснике треба упознати са чињеницом да је хиперурикемија независан фактор ризика за развој метаболичког синдрома и кардиоваскуларних болести.

Свима треба указати на значај исхране и животних навика за појаву хиперурикемије и гихта.

Ако су циљеви лечења објашњени тако да их болесник прихвати, онда ће бити истрајан у лечењу.

Код оболелих од гихта присутна су различита коморбидна стања у високом проценту. Њихово препознавање ће утицати на успешност лечења. Увек треба пажљиво размотрити неопходност да пацијент настави са узимањем лекова који доводе до хиперурикемије. Мале дозе аспирина које се узимају превентивно никада не укидати.

Одлуку о лечењу треба донети након процене болести на основу броја и тежине акутних атака артритиса, тежине хроничног артритиса и присуства тофуса.

Лечење гихта обухвата лечење хиперурикемије, лечење акутног напада артритиса, превенцију поновљених напада и лечење хроничног артритиса.

2. ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРУРИКЕМИЈЕ

2.1. Хигијенско-дијететски режим

С-1 Крајњи циљ лечења гихта је елиминација депозита кристала мокраћне киселине. То се може постићи само ако је концентрација МК у серуму $< 360 \mu\text{mol/l}$ (70–73). При овим концентрацијама ризик од појаве акутног артритиса и годишња учесталост напада своде се на минимум.

Први корак у регулисању хиперурикемије је промена животних навика и придржавање дијететског режима. Саветује се исхрана сиромашна пуринима и фруктозом.

С-1 Гојазни треба да смање телесну масу. Саветује се редовно физичко вежбање, престанак пушења и адекватна хидратација.

У односу на садржај пурина, намирнице су категоризоване (Табела 2) у забрањене, ограничене и оне које се препоручују (74–78).

В-Па Болесници са гихтом не треба да користе црвено месо, изнутрице, месо дивљачи и морске плодове (79, 80).

В-Па Употребу алкохолних пића треба свести на минимум. Препорука се нарочито односи на пиво. Горња дозвољена граница алкохола је четири јединице за мушкарце, а три за жене. Алкохолна јединица је однос јачине и количине алкохолног пића (Табела 3).

В-Па Веома је важно да болесници узимају литар до литар и по воде током дана. Адекватном хидратацијом се поспешује гломерулска филтрација и смањује могућност

кристализације МК у тубулима. Уносом течности одржава се адекватна количина синовијске течности и тако спречава кристализација мокраћне киселине у зглобу.

С-І Забрањена је употреба сокова богатих фруктозом.

В-І Препоручују се намирнице сиромашне мастима.

С-І Препоручује се исхрана богата воћем и поврћем.

2.2. Фармакотерапија

Дијета и промена животних навика у већини случајева нису довољни да одржавају нормалну урикемију и превенирају нападе артритиса (81–84). Дијета и редовно вежбање могу смањити урикемију за 10–18%.

А-І, С-І Фармакотерапија је индикована код болесника који имају један или више тофуса, најмање два атака артритиса годишње, хроничну бубрежну инсуфицијенцију другог степена и/или уролитијазу (Табела 4).

А-І Код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом дозе лекова треба прилагодити клиренсу креатинина.

А-І Болесници који појачано стварају мокраћну киселину треба да узимају инхибиторе ксантин оксидазе.

А-І Код болесника са нормалним клиренсом креатинина који имају смањену екскрецију МК индикована је примена урикозурика.

А-І Лекови првог избора за нормализовање концентрације МК у серуму су инхибитори ксантин оксидазе. Одобрени су алопуринол (Alopurinol) и фебуксостат (Febuxostat) (85–92).

В-І У случају контраиндикација или интолеранције алтернатива инхибиторима ксантин оксидазе су урикозурици. Лек првог избора је пробенецид. Не препоручује се код болесника са клиренсом креатинина < 50 мл/мин. Лек у нашој земљи није регистрован.

С-І Терапија хипоурицима може се започети и у акутном нападу под условом да је обезбеђена адекватна антиинфламаторна терапија (93, 94).

С-І Урикемију треба контролисати на две до пет седмица док се доза лека не подеси. Када се постигне задовољавајућа урикемија, контроле су на шест месеци. Редовним контролама се поуздано прати и приврженост терапији (95, 96).

А-І Концентрација МК у серуму треба да буде < 360 $\mu\text{mol/l}$ код свих болесника.

В-І За ублажавање клиничке слике гихта концентрација МК треба да буде < 300 $\mu\text{mol/l}$.

2.2.1. Принципи примене алопуринола

Алопуринол је инхибитор ксантин оксидазе и лек првог избора у лечењу хиперурикемије. Дозира се према клиренсу креатинина. Може преципитирати акутни артритис.

В-І Почетна доза је 100 мг дневно. Овом дозом се избегава рани релапс артритиса и смањује на минимум могућност тешке хиперсензитивне реакције. Код болесника са хроничним обољењем бубрега почетна доза је 50 мг дневно. Доза се повећава сваке две до пет седмица док се не постигне препоручена концентрација МК у серуму.

А-І, С-І Монотерапија алопуринолом у дози до 300 мг дневно код више од половине болесника није довољна да одржава концентрацију МК у серуму испод 360 односно 300 $\mu\text{mol/l}$. Максимална препоручена дневна доза је 800 мг.

В-І Лекар и пацијент на време треба да препознају нежељене ефекте лека (свраб, кожни осип, пораст телесне температуре, еозинофилија, пораст трансаминаза и азотних материја) и одмах обуставе његову примену. Учесталост хиперсензитивне реакције је 1:1000. Чешћа је код болесника који користе тијазидне диуретике и имају бубрежну инсуфицијенцију. Клиничка слика варира од Стивен-Џонсоновог (Steven-Johnson) синдрома до системске болести са фаталним исходом (97). У највећем броју случајева хиперсензитивна реакција се јавља у првих 180 дана примене лека.

2.2.2. Принципи примене фебуксостата

А-І Фебуксостат је нови орални, непурински селективни инхибитор и редукованог и оксидованог облика ксантин оксидазе који је и у нашој земљи регистрован за лечење гихта (98–109). Примарно се метаболише у јетри. Доза се прилагођава када је клиренс креатинина < 30 мл. Алтернатива је алопуринолу. Примена фебуксостата носи већи ризик од тромбоемболијских компликација.

А-І Почетна дневна доза је 40 мг, а максимална препоручена 120 мг. Код болесника са обољењем јетре максимална дневна доза је 80 мг.

А-І Због могућности преципитације акутног артритиса саветује се антиинфламаторна профилакса током првих шест месеци примене лека.

2.2.3. Урикозурици

С-І Предуслов за примену урикозурика је нормална бубрежна функција.

В-І Код болесника код којих је контраиндикована примена инхибитора ксантин оксидазе, који имају нежељене ефекте од те групе лекова или код којих максималним дозама није постигнут ефекат треба применити урикозурике. Лек првог избора је пробенецид (Probenecid) (110). Урикозурички ефекат имају и фенофибрат (Fenofibrat) и лосартан (Losartan) (Табела 5). У нашој земљи је регистрован лосартан.

С-І Код болесника са хиперсекрецијом МК примена урикозурика је контраиндикована. Зато увек пре њихове примене треба проверити екскрецију МК (111).

С-І Примена потентних урикозурика је контраиндикована код болесника са уролитијазом. Уз урикозурике је неопходна алкализација урина и повећан унос течности.

В-І Код рефрактерних случајева гихта у којима је изостао ефекат монотерапије треба покушати са комбинованом применом инхибитора ксантин оксидазе и урикозурика (112).

2.2.4. Уролитици (Pegloticase)

А-І Када болесник има тежак, тофацеозни гихт, а лечење инхибиторима ксантин оксидазе и/или урикозурицима није дало ефекат, болесник не толерише ове лекове или су се испољили нежељени ефекти – индикована је примена уролитика.

Pegloticase је рекомбинантна уриказа модификована полиетилен гликолом. Катализује оксидацију МК у алантоин. Алантоин је инертни метаболит пурина растворљив у води који се излучује урином. У нашој земљи лек није регистрован. Примењује се у дози од 8 мг и облику интравенске инфузије, која треба траје најмање два сата (113–115). Примењује се на две недеље. Још увек није дефинисана дужина лечења.

А-І Након примене Pegloticase-а 45% болесника је изгубило најмање један тофус.

А-І Током примене лека могу се јавити инфузиона реакција, мучнина и повраћање, бол у грудима, екхимозе и веома ретко анафилактичка реакција. Због тога је неопходна премедикација са антихистамиником и кортикостероидом.

У прва три месеца примене лека могућа је егзацербација гихта, због чега антиинфламаторну профилаксу напада артритиса треба спроводити шест месеци.

Ако након примене лека дође до пораста концентрације МК у серуму, даље лечење треба прекинути.

3. ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ АРТРИТИСА

С-І Акутни урички артритис лечи се медикаментно.

У лечењу се користе нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), колхицин (Colchicin) и кортикостероиди (КС), као монотерапија или у комбинацији (116–133). Ови лекови не утичу на концентрацију МК у серуму.

3.1. Основни принципи

С-І Лечење акутног артритиса треба започети унутар 24 сата.

С-І Терапија хипоурицима се не прекида у акутном нападу.

В-Па Болесници треба да буду едуковани о томе да треба да започну аналгетску терапију без консултације са лекаром.

С-І Избор лека зависи од интензитета бола и броја захваћених зглобова. Интензитет бола се оцењује на скали од 0 до 10. Благ бол је до 4, умерен од 4 до 6 и јак од 6 до 10.

А-І Код болесника са благим до умереним болом и захваћеним малим зглобовима или једним до два велика зглоба лечење треба започети монотерапијом са НСАИЛ, кортикостероидима или колхицином. Избор зависи од процене који је лек најадекватнији за болесника и спремности болесника да препоручену терапију користи.

С-І Код болесника са хроничном болешћу бубрега или јетре предност треба дати кортикостероидима.

Ако се интензитет бола у прва 24 сата смањи за 25%, а касније за најмање 50%, лечење треба сматрати успешним.

С-І Уколико изостане ефекат монотерапије, може се покушати са комбинованом применом лекова. Код болесника са полиартрикуларном формом болести на самом почетку треба применити комбиновану терапију. Комбинована терапија подразумева истовремену примену НСАИЛ и колхицина, кортикостероида и колхицина и интраартикуларну примену кортикостероидима са другом терапијом.

В-Па Локална примена леда је корисна додатна мера у лечењу акутног артритиса (50).

3.2. Нестероидни антиинфламаторни лекови

A, C-I НСАИЛ треба ординирати у пуној дози до престанка напада.

A-I Традиционално се у лечењу акутног артритиса предност даје напроксену (Naproxen) и индометацину (Indometacin). Ефикасност појединих НСАИЛ клинички се битно не разликује, па избор зависи од профила нежељених ефеката, коморбидитета, цене и болесникове спремности да истраје у узимању одређеног лека.

A-I Код болесника са болестима гастроинтестиналног тракта могу се применити COX2 инхибитори уз све мере опреза ако су присутне кардиоваскуларне болести. Доказана је ефикасност еторикоксиба (Etoricoxib) у дневној дози од 120 мг и целекоксиба (Celecoxib) у дози до максимално 800 мг дневно.

3.3. Кортикостероиди

B-IIa Ако је захваћен један до два велика зглоба, кортикостероиди се могу применити интраартикуларно. Интраартикуларна примена може се комбиновати са НСАИЛ, кортикостероидима перорално и колхицином. Због синергистичког негативног дејства на гастроинтестинални тракт, не препоручује се комбинација НСАИЛ и пероралних кортикостероида.

C-I Код болесника са полиартритисом увек треба применити комбиновану терапију.

A-I За пероралну примену треба користити преднизон (Prednison) или преднизолон (Prednizolon) у дози 0,5 мг/кг пет до десет дана.

C-I Један од могућих начина давања је примена 60 мг тријамцинолон ацетата (Triamcinolone acetate) интрамускуларно првог дана, а затим се наставља са пероралном применом преднизона или преднизолонa у дози 0,5 мг/кг до 10 дана.

B-I Акутни напад гихта је чест код хоспитализованих болесника који не узимају храну на уста. Код ових болесника кортикостероиде треба применити интраартикуларно ако је захваћен један или два зглоба. Код полиартритиса треба применити метилпреднизолон интрамускуларно.

3.4. Колхицин

C-I Колхицин (Colchicin) примењује се за лечење акутног напада артритиса који не траје дуже од 36 сати.

B-I, C-I Акутни напад се успешно може прекинути ако се лек узме у почетној дози од 1 до 1,2 мг. Након сат времена узима се 0,5–1,2 мг, а затим наставља 0,5–1,5 мг дневно. Доза се коригује ако је клиренс креатинина < 50 мл/мин. Лек није регистрован и нашој земљи.

4. ПРОФИЛАКСА НОВИХ НАПАДА АРТРИТИСА

A-I Антиинфламаторна профилакса је индикована код свих болесника са учесталим нападима артритиса у раној фази примене лекова који снижавају урикемију.

A-I Профилаксу треба спроводити све док постоје знаци активности гихта (најмање један тофус при прегледу, скорашњи акутни артритис, одржавање хиперурикемије).

A-I Први избор је колхицин. Препоручена доза је 0,5–0,6 мг један до два пута дневно.

C-I. Профилакса се може спроводити и применом малих доза НСАИЛ са инхибиторима протонске пумпе.

C-I. Када су колхицин или НСАИЛ контраиндиковани, профилакса се спроводи у малим дозама кортикостероида (<10 мг/д преднизона или преднизолона).

ПРИЛОЗИ

Табела 2. Категоризација намирница у односу на садржај пурина

ДОЗВОЉЕНЕ	УМЕРЕНО ДОЗВОЉЕНЕ	ЗАБРАЊЕНЕ
јаја	шпаргла	инђуни
ораси, путер од кикирикија	карфиол	сардине
сиреви са мало масти	спанаћ	скуша
обрано или 1% млеко	махунасто поврће	туна
супе и чорбе без меса	кувани парадајз	харинга
поврће	кромпир	бакалар
воће и воћни сокови	пилетина	шкољке
бели хлеб, пециво, двопек	овчије месо	дивљач
пшеничне клице	печурке	изнутрице

тестенине	овас и овсена каша	сосеви са месом
пиринач	пшеничне клице и мекиње	месне прерађевине
корнфлекс	интегрално брашно	сланина
кокице	хлеб од ражи	свињско месо
кукурузно брашно	шећер	говеђе месо
ћуреће бело месо	мед	сочиво
јагњеће месо	чоколада	пуномасно млеко и сиреви
вода	маст	квасац

Табела 3. Дозвољене количине алкохолних пића

Пиће	Јачина у %	Количина у мл	Број јединица
Пиво	4–5	330	1,3–1,7
Вино	13	175–250	2,3–3,2
Вотка, виски ...	40	25–35	1,0–1,4
Ликери	20	50	1

Табела 4. Фармакотерапија хиперурикемије

<p>ИНДИКАЦИЈЕ</p> <p>Присуство тофуса A-I</p> <p>≥ 2 напада акутног артритиса годишње A-I</p> <p>хронична бубрежна инсуфицијенција II степена C-I</p> <p>уролитијаза C-I</p>

<p>ЦИЉ</p> <p>УРИКЕМИЈА < 360 $\mu\text{mol/l}$ односно 300 $\mu\text{mol/l}$ A-I</p>
<p>ИЗБОР ЛЕКОВА</p> <p>Инхибитори ксантин оксидазе (алопуринол или фебуксостат) A-I Алтернатива су урикозурици B-I</p>

Табела 5. Лекови са урикозуричким ефектом

Лек	Дневна доза
Probenecid	почетна 2 x 250 мг
Sulfinpyrazon	почетна 100–200 мг
Losartan*	50 мг
Fenofibrat	160 мг

* На листи је лекова који се добијају на рецепт

Литература:

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58:15-25.
2. Crittenden DB, Pillinger MH. The year in gout: 2011-2012. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(3):145-51
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26-35.
4. Weaver AL. Epidemiology of gout. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(suppl 5):S9-S12.
5. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.* 2004;31:1582-87.
6. Mikuls T R, Farrar J T, Bilker W B, Fernandes S, Schumacher H R, Saag K G. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:267–72.
7. 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;63:3136–41.
8. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum* 2010;62:1069–76.
9. Lin K C, Lin H Y, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000; 27:1045–50.
10. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Gelber AC, Young JH, Alonso A, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Arthritis Rheum* 2012;64:121–9.
11. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, Lawrence EN. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2813–21.
12. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 694-700.
13. Smith EU, Diaz-Tome C, Perez-Ruiz F. Epidemiology of gout in update. *Best Pract Res Clin Rheum* 2010;24:811-27.
14. Doherty M. new insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009;48:2-8.
15. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):127-32.
16. García-Méndez S, Beas-Ixtláhuac E, Hernández-Cuevas C, Mendoza-Torres JM, Melo-Centeno C, Rull-Gabayet M, Alvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J. Female gout: age and duration of the disease determine clinical presentation. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(5):242-5.
17. Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:215-21.
18. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Garcia E G, Ruibal A, Herrero-Beites A M. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Care Res* 2002; 47: 610–13.
19. Puig J G, Mateos F A, Jimenez M L, Ramos T H. Renal excretion of hypoxanthine and xanthine in primary gout. *Am J Med* 1988; 85:533–7.
20. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237-41.
21. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821-32.

22. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005;143:499-516.
23. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow up study. *Arch Intern Med.* 2005;165:742-8.
24. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363:1277-81.
25. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, Neogi T, Niu J, McAlindon TE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med* 2006;119:13-8.
26. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350:1093-103.
27. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59:109-16.
28. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and the risk of gout in women. *JAMA* 2010;304:2270-8.
29. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and ACR Guidelines for Gout Management: Part 1 1445 the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 36:309-12.
30. Mandell BF. Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(suppl 5):S5-S8.
31. Dore RK. Gout: what primary care physicians want to know. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(suppl 5):S47-S54.
32. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(suppl 1):S1.
33. Weaver AL, Cheh MA, Kennison RH. How PCP education can impact gout management: the gout essentials. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(suppl):S42-S46.
34. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, Doghramji PP, Guadagnoli GA, Hamburger F, Harford R, Lieberman JA 3rd, Mandel DR, Mandelbrot DA, McClain BP, Mizuno E, Morton AH, Mount DB, Pope RS, Rosenthal KG, Setoodeh K, Skosey JL, Edwards NL; European League Against Rheumatism. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med.* 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
35. Neogi T. Clinical practice :gout. *N Eng J Med* 2011;364:443-52.
36. Suresh E. Problem Based Review: The patient with acute monoarthritis. *Acute Med.* 2013;12(2):111-16.
37. Pascual E, Andrés M, Vela P. Criteria for gout diagnosis? *J Rheumatol.* 2013;40(4):356-8.
38. Segal J B, Albert D. Diagnosis of crystal-induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test. *Arthritis Care Res* 1999; 12:376-80.
39. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:493-98.
40. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):137-69.
41. Agudelo C A, Weinberger A, Schumacher H R, Turner R, Molina J. Definitive diagnosis of gout by identification of urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Arthritis Rheum* 1979; 22:559-60.
42. Yu KH, Luo SF, Liou LB, Wu Y J J, Tsai W P, Chen J Y. et al Concomitant septic and gouty arthritis - an analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2003; 42:1062-6.
43. Goldthwait J C, Butler C F, Stillman J S. The diagnosis of gout – significance of an elevated serum uric acid value. *N Engl J Med* 1958.;259:1095-9.
44. McCarty D J. Gout without hyperuricemia. *JAMA* 1994.;271:302-3.

45. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A. et al The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:1950–3.
46. Logan J A, Morrison E, McGill P E. Serum uric acid in acute gout [see comment]. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:696–7.
47. Vandenberg M K, Moxley G, Breitbart S A, Roberts W N. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. *J Rheumatol* 1994; 21:700–4.
48. McBride, Rigden S, Haycock GB. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:357-64.
49. Schwarth CN. Diagnosis and management of acute gout. *Med Health RI* 2009;92:356-8.
50. Barthelemy C R, Nakayama D A, Carrera G F, Lightfoot R W, Wortmann R L. Gouty arthritis: a prospective radiographic evaluation of sixty patients. *Skel Radiol* 1984; 111–8.
51. Bloch C, Hermann G, Yu T F. A radiologic reevaluation of gout: a study of 2000 patients. *Am J Roentgenol* 1980; 134:781–7.
52. Dalbeth N, McQueen FM. Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:124-31.
53. Dalbeth N, Doyle AJ. Imaging of gout: an overview. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:823-38.
54. McQueen FM, Reeves Q, Dalbeth N. New insights into an old disease: advanced imaging in the diagnosis and management of gout. *Postgrad Med J*. 2013;89:87-9.
55. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29: 816–21.
56. Dalbeth N, Aati O, Gao A, House M, Liu Q, Horne A, et al. Assessment of tophus size: a comparison between physical measurement methods and dual-energy computed tomography scanning. *J Clin Rheumatol* 2012;18:23–7.
57. Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT. Gout and its comorbidities. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:199–203.
58. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2688–96.
59. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008;168:1104–10.
60. Ichikawa N, Taniguchi A, Urano W, Nakajima A, Yamanaka H. Comorbidities in patients with gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30:1045–50.
61. Meek IL, Picavet HS, Vonkeman HE, Verschuren WM, van de Laar MA. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:210-16.
62. Ruilope LM, Pontremoli R. Serum uric acid and cardio-renal diseases. *Curr Med Res Opin*. 2013;29 (Suppl 3):25-31.
63. Agabiti-Rosei E, Grassi G. Beyond gout: uric acid and cardiovascular diseases. *Curr Med Res Opin*. 2013;29 (Suppl 3):33-9.
64. Inaba S, Sautin Y, Garcia GE, Johnson RJ. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:963-5.
65. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:210-16.
66. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des*. 2013;19:2432-41.
67. Marwah RK. Comorbidities in gouty arthritis. *J Investig Med*. 2011;59:1211-2.

68. McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Coresh J. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:675-9.
69. Feig DJ. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens* 2012;14:346-512
70. HR Jr, Chen LX. The practical management of gout. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(suppl 5):S22-S25.
71. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:30-8.
72. Eggebeen AT. Gout: an update. *Am Fam Physician*. 2007;76:801-8.
73. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:165-72.
74. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:192-202.
75. Bardin T, Desideri G. How to manage patients with gout. *Curr Med Res Opin*. 2013;29 (Suppl 3):17-24.
76. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 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;64:1431-46.
77. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell
78. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, So AK, Bardin T. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71:1765-70.
79. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4004-1.
80. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:570-8.
81. Becker MA, Chohan S. We can make gout management more successful now. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:167-72.
82. Pillinger MH, Keenan RT. Update on the management of hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66:231-9.
83. Pascual E, Sivera F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:122-7.
84. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3:271-8.
85. Zineh I, Mummaneni P, Lyndly J, Amur S, La Grenade LA, Chang SH, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. *Pharmacogenomics* 2011;12: 1741-9.
86. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-36.
87. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2009;68:892-7.
88. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, 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;63:412-21.
89. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:135-40.

90. Lee MH, Stocker SL, Anderson J, Phillips EJ, Nolan D, Williams KM, et al. Initiating allopurinol therapy: do we need to know the patient's HLA status? *Intern Med J* 2011;42:411-6.
91. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs*. 2004;64:2399-416.
92. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47:356-60.
93. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med*. 2012;125:1126-34.
94. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010;32:2386-97.
94. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:578-84.
95. Radak-Perović M, Zlatković-Svenda M. Quality of treatment in gouty patients considering EULAR recommendations. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140:717-21.
96. 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;72:826-30.
97. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:578-84.
98. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61.
99. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(suppl 1):S4.
100. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, Mac-Donald P, Lloyd E, 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:R63.
101. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013;12(1):19-28.
102. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y. Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S50-6.
103. Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, Tatsuo H, Kenjiro K, Toshitaka N, Takanori U, Tetsuya Y, Hisashi Y, Yuji M. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S44-9.
104. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S13-8.
105. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*. 2011;38:1957-9.
106. Naoyuki K, Tatsuo H. A new standard of care? Studies on febuxostat in the management of hyperuricemia with and without gout. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S11-2.
107. Uh M, Reid G. Febuxostat efficacy in allopurinol-resistant tophaceous gout. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:204-6.
108. Gray CL, Walters-Smith NE. Febuxostat for treatment of chronic gout. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:389-98.

109. Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M, Luo T, Liu L, Chen S, Li Q. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35:180-9.
110. Thompson GR, Duff IF, Robinson WD, Mikkelsen WM, Galindez H. Long term uricosuric therapy in gout. *Arthritis Rheum* 1962;5:384-96.
111. Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, Gonzalez-Gay MA. Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1299-305.
112. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003;62:572-5.
113. George RL Jr, Sundry JS. Pegloticase for treating refractory chronic gout. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48:441-9.
114. Biggers K, Scheinfeld N. Pegloticase, a polyethylene glycol conjugate of uricase for the potential intravenous treatment of gout. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9:422-42.
115. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:711-20.
116. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician* 2009;80:1371-8.
117. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, Perez-Ruiz F, Burgos-Vargas R, Li C. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2012;39:1859-66.
118. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-92.
119. Altman RD, Honig S, Levin JM, Lightfoot RW. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol* 1988;15:1422-6.
120. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin* 1991;12:423-9.
121. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:598-606.
122. Willburger RE, Mysler E, Derbot J, Jung T, Thurston H, Kreiss A, et al. Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1126-32.
123. Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs* 2010;70:1603-13.
124. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
125. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 1987;17:301-4.
126. Wason S, Faulkner RD, Davis MW. Colchicine dosing guidelines for gout patients with varying degrees of renal impairment based on pharmacokinetic data [abstract]. *Arthritis Rheum* 2011;63 Suppl:S1013.
127. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-7.
128. Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide [letter]. *J Rheumatol* 1999;26: 2285-6.
129. Cattermole GN, Man CY, Cheng CH, Graham CA, Rainer TH. Oral prednisolone is more cost-effective than oral indomethacin for treating patients with acute gout-like arthritis. *Eur J Emerg Med* 2009;16:261-6.

130. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854–60.
131. Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:329–36.
132. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993;20: 111–3.
133. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroogie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429–32.